**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

# YAŞLI YETİŞKİNLERDE EGZERSİZİN NÖROGENEZ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME

**DOKTORA TEZİ**

**Gökhan ÇETİNOĞLU**
**0000-0003-4913-8847**

**BURSA – 2024**

**T.C.**
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

# YAŞLI YETİŞKİNLERDE EGZERSİZİN NÖROGENEZ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME

**DOKTORA TEZİ**

**Gökhan ÇETİNOĞLU**
**0000-0003-4913-8847**

**Danışman**
**Prof. Dr. Şerife VATANSEVER**

**BURSA-2024**

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim.

**Gökhan ÇETİNOĞLU**

Tarih: 01/07/2024

## TEZ YAZIM KILAVUZUNA UYGUNLUK ONAYI

"Yaşlı Yetişkinlerde Egzersizin Nörogenez ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisi: Sistematik Derleme" adlı Doktora tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmıştır.

| Tezi Hazırlayan | Danışman |
| --- | --- |
| Gökhan ÇETİNOĞLU | Prof. Dr. Şerife VATANSEVER |

Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Nimet HAŞIL KORKMAZ

**EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**YÜKSEK LİSANS/DOKTORA BENZERLİK YAZILIM RAPORU**

---

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA**

Tarih: 01/07/2024

Tez Başlığı / Konusu:
Yaşlı Yetişkinlerde Egzersizin Nörogenez ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisi: Sistematik Derleme

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç, Tartışma ve Öneriler kısımlarından oluşan toplam 197 sayfalık kısmına ilişkin, 01/07/2024 tarihinde şahsım tarafından TURNITIN adlı benzerlik tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan özgünlük raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %1'dir.

Uygulanan filtrelemeler:
1- Kaynakça hariç
2- Alıntılar hariç/dahil
3- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Özgünlük Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir benzerlik içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

01/07/2024
İmza

**Adı Soyadı:** Gökhan ÇETİNOĞLU
**Öğrenci No:** 811810002
**Anabilim Dalı:** Beden Eğitimi ve Spor
**Programı:**
**Statüsü:** ☐ Y.Lisans ☒ Doktora

**Danışman**
**Prof. Dr. Şerife VATANSEVER**
**01.07.2024**

T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE,**

Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı'nda 811810002 numara ile kayıtlı Gökhan ÇETİNOĞLU' nun hazırladığı "Yaşlı Yetişkinlerde Egzersizin Nörogenez ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisi: Sistematik Derleme" konulu Doktora çalışması ile ilgili tez savunma sınavı, 11/07/2024 günü 14:45-16:00 saatleri arasında yapılmış, sorulan sorulara alınan cevaplar sonunda adayın tezinin **başarılı** olduğuna **oybirliği** ile karar verilmiştir.

Sınav Komisyonu Başkanı
Prof. Dr. Nimet Haşıl Korkmaz/Bursa Uludağ Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Bergün Meriç Bingül
Kocaeli Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Şerife Vatansever
Bursa Uludağ Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Şenay Şahin
Bursa Uludağ Üniversitesi

Üye
Doç. Dr. İzzet Kırkaya
Yozgat Bozok Üniversitesi

# ÖNSÖZ

Bundan 40-50 yıl önceki sokakta yürüyen sıradan insanların fotoğraflarına baktığımızda kilolu veya obeziteli insan sayısı yok denecek kadar azdır. Günümüzde ise Türkiye'de her 3 kişiden biri obeziteli olarak tanımlanmaktadır. Yıllar öncesinden yavaş yavaş değişen beslenme alışkanlıkları ve hareketsiz yaşam ile başlayan sağlıksız yaşam artık çok yakınımızda. Şehir yaşamı ile birlikte insanlar birçok olanağa rahatlıkla ulaşabildi fakat bunun getirdiği bazı yüklerde oluştu. Bunlar; stres, kirli hava, hareketsiz yaşam ve hızlı tüketim gıdaları.

İnsan sağlığı ve yaşam kalitesi, modern yaşamın getirdiği stres ve sağlıksız yaşam tarzları nedeniyle giderek tehdit altına girmektedir. Modern yaşamın getirdiği hareketsizlik ve fiziksel aktivite eksikliği, bireylerin bilişsel işlevlerini olumsuz yönde etkileyerek çeşitli nörodejeneratif hastalıkların riskini artırmaktadır. Ancak, düzenli fiziksel egzersiz, dengeli ve besleyici bir diyet ile stres yönetimi, bu olumsuz etkileri dengelemekte ve bireylerin genel sağlığını, yaşam kalitesini ve bilişsel sağlığını desteklemektedir.

Fiziksel egzersiz, vücudun fiziksel kapasitesini artırmanın yanı sıra zihinsel sağlığı da destekleyen güçlü bir araçtır. Düzenli egzersiz, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörokimyasal maddelerin salınımını artırarak sinir hücrelerinin sağlığını ve işlevini iyileştirir. Bu, bilişsel işlevlerin güçlenmesine, depresyon ve anksiyete gibi ruhsal bozuklukların azalmasına katkıda bulunur. Bu da beynin daha sağlıklı ve işlevsel kalmasına yardımcı olur. Ayrıca, egzersiz, kalp-damar sağlığını koruyarak ve kas-iskelet sistemini güçlendirerek genel fiziki sağlığı da destekler.

Düzenli egzersiz yapılmadığında, beyin sağlığı ciddi şekilde tehdit altına girebilir. Hareket eksikliği, beynin sinir hücreleri arasındaki bağlantıların zayıflamasına, nöroplastisite kapasitesinin azalmasına ve beyin hacminde küçülmelere yol açabilir. Bu durum, özellikle yaşlı bireylerde Alzheimer hastalığı, demans ve diğer nörodejeneratif hastalıkların riskini artırır. Araştırmalar, egzersiz yapmayan bireylerin, egzersiz yapanlara göre daha hızlı bilişsel gerileme yaşadığını ve hafıza, dikkat, ve yürütücü işlevler gibi temel bilişsel yetilerde daha belirgin bozulmalar görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Düzenli egzersiz yapmak ise, bu tür nörodejeneratif rahatsızlıklardan korunmada etkili bir stratejidir. Aerobik egzersizler, direnç antrenmanları ve yoga gibi farklı egzersiz türleri, bilişsel işlevlerin korunmasına ve nörodejeneratif hastalıkların riskinin azaltılmasına katkıda bulunur. Ayrıca, egzersiz beyin kan akışını artırarak ve oksijenlenmeyi iyileştirerek beyin hücrelerinin optimal koşullarda çalışmasını sağlar.

Egzersizin bilişsel sağlığı koruyucu etkileri arasında, hafıza fonksiyonlarının iyileştirilmesi,

dikkat ve konsantrasyonun artırılması ve zihinsel esnekliğin desteklenmesi yer alır. Düzenli egzersiz yapan bireyler, bilişsel testlerde daha yüksek performans sergilemekte ve yaşlanmaya bağlı bilişsel gerilemeden daha az etkilenmektedir. Ayrıca, egzersiz stres hormonlarını düzenleyerek ve inflamasyonu azaltarak beyin sağlığını destekler, bu da bilişsel hastalıkların önlenmesine katkı sağlar.

Sağlıklı beslenme, vücudun ihtiyaç duyduğu besinleri dengeli bir şekilde almasını sağlayarak genel sağlık ve iyi bir yaşam kalitesi için temel bir unsur oluşturur. Besin değeri yüksek gıdaların tüketimi, bağışıklık sistemini güçlendirir, kronik hastalıkların riskini azaltır ve optimal beyin fonksiyonlarını destekler. Omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve vitaminler açısından zengin besinler, beyin sağlığını koruyarak bilişsel işlevlerin sürdürülmesine katkıda bulunur.

Stres yönetimi ise modern yaşamın getirdiği zorluklarla başa çıkmak için vazgeçilmez bir beceridir. Kronik stres, vücutta inflamasyonu artırarak ve bağışıklık sistemini zayıflatarak çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Mindfulness, meditasyon ve yoga gibi stres yönetimi teknikleri, stres hormonlarının seviyelerini düşürerek ve nöroplastisiteyi destekleyerek hem zihinsel hem de fiziksel sağlığı iyileştirir.

Günümüzde artık düzenli egzersizin sağlığımız için ne kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. İnsan genetiği nasıl olursa olsun sağlıklı yaşlanmak insanların elinde gibi görünmektedir. Bir obezite araştırmacısı şöyle demiştir; Genler silahı doldurur fakat tetiği yaşam biçimi çeker'. Yani uzun ve sağlıklı yaşam için, telomerlerimizin de uzun kalabilmesi için yaşam biçimi asıl belirleyici unsurdur.

Sağlıklı yaşlanmak ve nörodejeneratif rahatsızlıklardan korunmak için düzenli yapılan aerobik, direnç ve bilişsel egzersizlerin yanında, yoga ve mindfulness gibi farkındalık egzersizleri de yapılmalıdır. Düzenli yapılan egzersizin yanında sağlıklı beslenme alışkanlıkları ile uzun yaşam ama en önemlisi sağlıklı bir yaşam mümkündür.

# ÖZET


| | |
|---|---|
| Yazar Adı ve Soyadı | Gökhan ÇETİNOĞLU |
| Üniversite | Bursa Uludağ Üniversitesi |
| Enstitü | Eğitim Bilimler Enstitüsü |
| Ana Bilim Dalı | Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı |
| Bilim Dalı | |
| Tezin Niteliği | Doktora Tezi |
| Sayfa Sayısı | XIX + 256 |
| Mezuniyet Tarihi | 11 / 07 / 2024 |
| Tez Danışman(lar)ı | Prof. Dr. Şerife VATANSEVER |


## YAŞLI YETİŞKİNLERDE EGZERSİZİN NÖROGENEZ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME


**Amaç:** Bu sistematik derleme de, yaşlı yetişkinlerde egzersizin nörogenez ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmak, yaşlılarda bilişsel gerilemeyi yavaşlatmak, durdurmak ve geliştirmek için fayda ve destek sağlayabilecek uygulamaların tespit edilebilmesi ve bu yönde bir farkındalık sağlanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu sistematik derleme PRISMA klavuz ve yönergeleri takip edilerek raporlanmıştır. 'Pub Med', 'Science Direct' ve 'Web of Science' tarama dizinlerinden taranan, 6 farklı tarama bütünü (yoga and bdnf) veya (exercise and bdnf) veya (yoga and neurogenesis), (exercise and neurogenesis) veya (yoga and cognitive functions) veya (exercise and cognitive functions) içeren, 2014-2023 yılları arasında olan, katılımcı ortalama yaş aralığı 60 ve üzeri olan (average or mean age 60), randomize kontrollü olan, ingilizce dili ile yazılmış olan, tam metnine ulaşılan, fiziksel olarak inaktif olan sedanterleri içeren, insan çalışmaları dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Derlemeye alınan çalışmalar içerisindeki, 16 adet nörogenez araştırmasında, nörotrofik faktör artışı sağlanmış olan 14 (%87.5), etkisiz olan 2 (%12.5) çalışma bulunmuştur.

Egzersizin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisine bakılan 19 adet çalışmadan 15'i (%79) etkili, 4'ü (%21) etkisiz bulunmuştur. Toplam da 35 çalışmanın 29'u (%83) etkili, 6'sı (%17) ise etkisiz bulunmuştur. Örneklem detayına göre; sağlıklı yaşlı yetişkinler ile yapılan 13 nörogenez araştırmasının 11'i (%85) nörotrofik faktörler üzerinde etkili, 2 (%15) çalışmanın ise etkisiz olduğu bulunmuş, 6 bilişsel fonsiyon çalışmasının 6'sının da (%100) etkili olduğu bulunmuştur. HBB'li yaşlı yetişkinler ile yapılan 2 nörogenez araştırmasının 2'sininde (%100) etkili olduğu, 6 bilişsel fonsiyon çalışmasının 5'inin (%83) etkili, 1'inin (%17) ise etkisiz olduğu bulunmuştur. AH'li yaşlı yetişkinler ile yapılan 1 nörogenez araştırmasında egzersizin etkili olduğu (%100), 3 bilişsel fonksiyon çalışmasının 2'sinde (%67) etkili, 1'inde (%23) etkisiz olduğu bulunmuştur. Demanslı yaşlı yetişkinler ile yapılan 4 bilişsel fonksiyon çalışmasının 1'nde (%25) etkili olduğu, 3'ünde (%75) etkisiz olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Sonuçlar egzersizin, özellikle aerobik, direnç ve multimodal rejimlerin etkilerinin, yaşlı yetişkinler arasında BDNF seviyeleri ile pozitif bir korelasyon içerisinde yer aldığını göstermektedir. Dolayısıyla aerobik egzersizin, direnç egzersizinin ve yoga gibi farkındalık egzersizlerinin sağlıklı yaşlı yetişkinlerde bilişsel deformasyonlardan korunmak ve bilişsel fonksiyonları geliştirmek için non-farmakolojik bir yöntem olabileceğini, HBB'li hastalarda bilişsel fonksiyon kayıplarını azaltarak daha ciddi bilişsel hastalıklardan koruyabileceğini veya geçişi geciktirebileceğini, demans ve Alzheimer hastalıklarının sebep olduğu bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini ve farmakolojik tedavilerin yanında fayda sağlayabilecek ek destek tedavisi olarak yer alabileceğini söyleyebiliriz.

***Anahtar Sözcükler:*** *Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, bilişsel fonksiyonlar, egzersiz, nörogenez, yaşlı yetişkinler, yoga*

## ABSTRACT


| | |
|---|---|
| Name and Surname | Gökhan ÇETİNOĞLU |
| University | Bursa Uludag University |
| Institution | Institute of Educational Sciences |
| Field | Physical Education and Sports |
| Branch | |
| Degree Awarded | PhD Degree |
| Page Number | XIX + 256 |
| Degree Date | 11 / 07 / 2024 |
| Supervisor (s) | Prof. Dr. Şerife VATANSEVER |


### THE EFFECT OF EXERCISE ON NEUROGENESIS AND COGNITIVE FUNCTIONS IN OLDER ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW


**Objective:** The objective of this systematic review was to investigate the effect of exercise on neurogenesis and cognitive functions in older adults and to identify practices that may provide benefits and support to slow, stop, and improve cognitive decline in the elderly. Additionally, the review aimed to raise awareness of the potential benefits of exercise for cognitive health in older adults.

**Materials and Methods:** This systematic review was conducted according to PRISMA guidelines. We searched the Pub Med, Science Direct and Web of Science search indexes, including 6 different sets of reviews (yoga and bdnf) or (exercise and bdnf) or (yoga and neurogenesis), (exercise and neurogenesis) or (yoga and cognitive functions) or (exercise and cognitive functions), human studies were included if they were conducted between 2014 and 2023, the mean or median age of participants was 60 years or older, they were randomized controlled trials, they were written in English, the full text was available, and they included physically inactive sedentary individuals.

**Results:** Among the 16 neurogenesis studies included in the review, 14 (87.5%) demonstrated

an increase in neurotrophic factors, while 2 (12.5%) exhibited no effect. Among the 19 studies on the effect of exercise on cognitive functions, 15 (79%) were found to be effective, while 4 (21%) were ineffective. In total, 29 of 35 studies (83%) were found to be effective, while 6 (17%) were found to be ineffective. The sample details indicate that 11 (85%) of 13 neurogenesis studies conducted with healthy older adults were found to be effective on neurotrophic factors, 2 (15%) studies were found to be ineffective, and 6 (100%) of 6 cognitive function studies were found to be effective. Of the two neurogenesis studies with older adults with mild cognitive impairment (MCI), two (100%) were found to be effective, five (83%) of the six cognitive function studies were found to be effective, and one (17%) was found to be ineffective. The results of the study indicated that exercise was effective in one neurogenesis study with older adults with AD (100%), effective in two of three cognitive function studies (67%), and ineffective in one (23%). In contrast, the results of the study indicated that exercise was effective in one (25%) and ineffective in three (75%) of four cognitive function studies conducted with older adults with dementia.

**Conclusion:** The results indicate a positive correlation between the effects of exercise, particularly aerobic, resistance, and multimodal regimens, and BDNF levels among older adults. Consequently, aerobic exercise, resistance exercise, and mindfulness exercises such as yoga may serve as a non-pharmacological method to prevent cognitive deterioration and enhance cognitive function in healthy older adults. It may also protect against or delay the transition to more serious cognitive diseases by reducing the loss of cognitive function in patients with MCI. Furthermore, it may slow the cognitive decline caused by dementia and Alzheimer's diseases. Finally, it may be an additional supportive therapy that may benefit alongside pharmacological treatments.

***Keywords:*** *Brain-derived neurotrophic factor, cognitive functions, exercise, neurogenesis, older adults, yoga*

## TEŞEKKÜR (Acknowledgements)

Doktora eğitimim ve tez sürecim boyunca yardımlarını ve desteğini her zaman hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Şerife VATANSEVER'e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Lisans eğitimimden itibaren beni yetiştiren başta Prof. Dr. Nimet Haşıl KORKMAZ ve Prof. Dr. Şenay ŞAHİN olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi'ndeki tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen Dr. Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ'a çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimime başlamama vesile olan annem Kübra ÇETİNOĞLU'na, babam Kemal ÇETİNOĞLU'na ve ablam Gülnaz ÇETİNOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Bir şükran ve saygıyı da: 'Benim manevi mirasım bilim ve akıldır. Benden sonra, beni benimsemek isteyenler, bu temel mihver üzerinde aklın ve bilimin rehberliğini kabul ederlerse, manevi mirasçılarım olurlar' sözünü aklımdan çıkarmayacağım yol göstericim Mustafa Kemal ATATÜRK'e sunarım.

Son olarak desteğini her zaman hissettiğim, tez sürecim boyunca ilerlemem için beni motive eden, bana inanan ve güç bulmamı sağlayan sevgili eşim Seda ÇETİNOĞLU'na çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ..... i
TEZ YAZIM KILAVUZUNA UYGUNLUK ONAYI ..... ii
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA BENZERLİK YAZILIM RAPORU ..... iii
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE, ..... iv
ÖNSÖZ ..... v
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... ix
TEŞEKKÜR (Acknowledgements) ..... xi
İÇİNDEKİLER ..... xii
ŞEKİLLER ..... xv
TABLOLAR ..... xvi
KISALTMALAR ..... xvii
1. BÖLÜM ..... 1
GİRİŞ ..... 1
2. BÖLÜM ..... 3
GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. Yaşlanma ..... 3
2.1.1. Yaşlılığa bağlı olan değişiklikler ..... 6
2.1.2. Yaşlılık ile gelişen nörobilişsel değişiklikler ..... 8
2.1.3. Sağlıklı Yaşlanma ..... 9
2.2. Fiziksel Egzersiz ..... 10
2.2.1. Egzersiz Tanımı ve Çeşitleri ..... 12
2.2.1.1. Aerobik Egzersiz ..... 13
2.2.1.2. Anaerobik Egzersiz ..... 15
2.2.1.3. Denge Egzersizleri ..... 17

2.2.1.4. Esneklik ve Farkındalık Egzersizleri ..... 17
2.2.1.4.1. Mindfulness Egzersizleri ..... 17
2.2.1.4.2. Yoga Egzersizi ..... 19
2.2.1.4.2.1. Yoganın Tarihçesi ..... 20
2.2.1.4.2.2. Yoganın Çeşitleri ..... 21
2.2.1.4.2.3. Yoganın Bölümleri ..... 23
2.2.1.4.2.4. Yoga ve Yaşlanma ..... 25
2.3. Fiziksel Egzersiz ve Yaşlanma ..... 28
2.3.1. Fiziksel egzersiz beyni nasıl etkilemektedir? ..... 31
2.3.2. Yaşlanma sürecindeki bilişsel ve yapısal gerilemelerin önlenmesi ve gelişmesinde etkili olabilecek fiziksel egzersizler hangileri olabilir? ..... 33
2.3.3. Yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların neden olduğu bilişsel gerilemede fiziksel egzersizin potansiyel terapötik ve önleyici etkileri ..... 35
2.4. Nörogenez ..... 36
2.4.1. Egzersiz ve Yetişkin Hipokampal Nörogenezi ..... 39
2.4.2. Fiziksel Egzersizin Neden Olduğu Hipokampal Nörogenez Mekanizmaları ..... 41
2.4.3. Fiziksel egzersiz hipokampal nörogenezi indükleyerek bilişi geliştirir mi? ..... 45
2.4.4. Fiziksel Egzersiz Kaynaklı Biyobelirteçler ve Nörotrofik Faktörler ..... 48
2.4.4.1. BDNF ..... 52
2.4.4.1.1. BDNF ve Egzersiz ..... 58
2.4.4.1.2. BDNF ve Beslenme ..... 63
2.4.4.1.3. BDNF ve Nörodejeneratif Hastalıklar ..... 67
2.4.4.2. VEGF ..... 75
2.4.4.3. IGF-1 ..... 79
2.4.4.4. İrisin ..... 84
2.4.4.5. Katepsin ..... 87
2.4.4.6. Interleukin-6 ..... 89
2.5. Bilişsel Egzersiz ..... 91

2.5.1. Nörobilişsel İşlevler ..... 92
2.5.1.1. Dikkat ve Konsantrasyon ..... 92
2.5.1.2. Bellek ..... 92
2.5.1.3. Yürütücü İşlevler ..... 93
2.5.1.4. Dil ve İletişim ..... 93
2.5.1.5. Görsel-uzamsal İşlevler ..... 93
2.5.1.6. Sosyal Biliş ..... 93
2.5.1.7. Motor Fonksiyonlar ..... 94
2.5.2. Yaşlanma ve Bilişsel Egzersiz ..... 94
3. BÖLÜM ..... 96
GEREÇ ve YÖNTEM ..... 96
4. BÖLÜM ..... 100
BULGULAR ..... 100
4.1. Sistematik derlemeye dahil edilen araştırmaların genel özellikleri ..... 100
4.2. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Araştırmalar ..... 101
4.2.1 Sağlıklı Yaşlı Yetişkinler ile Yapılmış Çalışmalar ..... 101
4.2.2. HBB'li Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar ..... 123
4.2.3. Demansı Olan Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar ..... 137
4.2.4. Alzheimer Hastalığı Olan Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar ..... 142
5. BÖLÜM ..... 148
TARTIŞMA ..... 148
6. BÖLÜM ..... 176
SONUÇ ve ÖNERİLER ..... 176
KAYNAKÇA ..... 179
ÖZGEÇMİŞ ..... 252

# ŞEKİLLER

*Şekil* *Sayfa*


1. *Egzersizden doğrudan etkilenen organlar ve dokular*.....12
2. *Egzersiz ile gelişen faktörler*.....12
3. *Dayanıklılık antrenmanından kaynaklanan nörogenez ile ilişkili mekanizmalar*.....15
4. *Direnç antrenmanından kaynaklanan nörogenez ile ilişkili mekanizmalar*.....17
5. *Egzersiz sonrası beyindeki nöral gelişim*.....33
6. *Egzersizin beyin üzerindeki yararlı etkileri ve faktörler*.....41
7. *Fiziksel egzersizin neden olduğu hipokampal nörogenez mekanizmaları*.....44
8. *Yetişkin hipokampal nörogenez ve yeni doğan nöronların entegrasyonu*..... 47
9. *Egzersize bağlı hipokampal plastisite, nörotrofik faktörler ve bilişsel performans*.....52
10. *Egzersiz ve nörotrofik faktörler*..... 66
11. *Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim*..... 75
12. *VEGFR aktivasyonu yoluyla kan damarı büyümesi*.....79
13. *Kanıt piramidi*..... 97
14. *Sistematik derleme akış şeması (PRISMA)*..... 99

# TABLOLAR

*Tablo* *Sayfa*


1. *Sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların genel özellikleri*.....100

2. *Sağlıklı yaşlı yetişkinler ile yapılmış çalışmalar*.....102

3. *HBB'li yaşlı yetişkinler ile yapılmış çalışmalar*.....123

4. *Demans tanısı almış yaşlı yetişkinler ile yapılmış çalışmalar*.....137

5. *AH'li yaşlı yetişkinler ile yapılmış çalışmalar*.....142

## KISALTMALAR

**AE** : Aerobik Egzersiz

**AH** **:** Alzheimer Hastalığı

**aHBB** : Amnestik Hafif Bilişsel Bozukluk

**BBE** : Bilgisayarlı Bilişsel Eğitim

**BDNF** : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

**BE** : Bilişsel Egzersiz

**BH** : Büyüme Hormonu

**CAMCOG** : Cambridge Bilişsel Sınavı

**CDR** : Klinik Demans Derecelendirmesi

**CDT** : Saat Çizme Testi

**DE** : Direnç Egzersizi

**DGH** : Dentat Granül Hücreleri

**DKA** : Dikkat Kontrol Aktivitesi

**EF** : Bilişsel İşlevler

**FA** : Fiziksel Aktivite

**FDG** : Florodeoksiglukoz

**FT** : Fizik Tedavi

**FTSA** : Farkındalık Temelli Stres Azaltma

**GYA** : Günlük Yaşam Aktiviteleri

**HABIT** : Bağımsızlık ve Düşünmeye Fayda Sağlamak için Sağlıklı Eylem

**HBB** : Hafif Bilişsel Bozukluk

**HGE** : Hafıza Geliştirme Egzersizi

**HIFE** : Yüksek Yoğunluklu Fonksiyonel Egzersiz

**HIIT** : Yüksek Yoğunluklu İnterval Egzersiz

**HTE** : Hafıza Telafisi Eğitimi

**IGF-1** : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

**IL-6** : İnterlökin 6

**KDE** : Kombine Direnç Egzersizi

**KG** : Kontrol Grubu

**KRF** : Kardiyorespiratuar Fitness

**KY** : Kundalini Yoga

**LTD** : Uzun Süreli Depresyon

**LTP** : Uzun Süreli Potansiyasyon

**MMDT** : Mini Mental Durum Testi

**MMSE** : Mini Mental Durum Muayenesi

**MSS** : Merkezi Sinir Sistemi

**MTL** : Medial Temporal Lob

**NKH** : Nöral Kök Hücreler

**PDE** : Postural Denge Egzersizi

**PDGF-C** : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü-C

**PET** : Pozitron Emisyon Tomografisi

**PT** : Kombine Güç Antrenmanı

**RKÇ** : Randomize Kontrollü Çalışma

**ROT** : Reaktif Oksijen Türleri

**SGB** : Subgranüler Bölge

**SSA** : Kare Adımlama Egzersizi

**ST** : Streching

**SVB** : Subventriküler Bölge

**SYE** : Sağlıklı Yaşam Eğitimi

**Tcho** : Total Kolin

**TNF-A** : Tümor Nekroz Faktör-Alfa

**TrkB** : Tropomiyozin Reseptör Kinaz B

**TSE** : Teorik Sağlık Eğitimi

**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**VF** : Sözel Akıcılık

**VO2 MAX** : Maksimum Oksijen Kapasitesi

# 1. BÖLÜM
# GİRİŞ

Egzersiz, yaşlı yetişkinlerde nörogenez ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli ve olumlu etkiler yaratır. Nörogenez, beynin hipokampüs gibi belirli bölgelerinde yeni nöronların oluşum süreci olup, bilişsel sağlık ve fonksiyonların korunması için kritik öneme sahiptir. Yaşlanma süreci, doğal olarak nörogenezde ve bilişsel işlevlerde azalmaya yol açar; bu durum, hafıza kaybı, demans ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların riskini artırır. Ancak, düzenli egzersiz, nörogenez sürecini teşvik ederek ve bilişsel fonksiyonları iyileştirerek bu olumsuz etkileri azaltabilir (Erickson ve diğerleri, 2011) .

Egzersizin beyin sağlığı üzerindeki etkileri, fiziksel aktivitenin nöroplastisiteyi destekleyen beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerin salınımını artırmasıyla ilişkilidir. BDNF, sinir hücrelerinin büyümesini, gelişmesini ve hayatta kalmasını teşvik eden bir protein olup, öğrenme ve hafıza süreçlerinde merkezi bir rol oynar. Egzersiz, ayrıca beyin kan akışını artırarak ve oksijenlenmeyi iyileştirerek beyin hücrelerinin optimal koşullarda çalışmasını sağlar (Voss ve diğerleri, 2013).

Araştırmalar, düzenli egzersizin nörogenez sürecini artırarak hipokampal hacmi ve nöron sayısını artırdığını göstermektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, egzersizin nörogenez sürecini teşvik ederek öğrenme ve hafıza performansını iyileştirdiği gösterilmiştir (van Praag ve diğerleri, 1999). İnsan çalışmalarında da benzer bulgular elde edilmiştir. Erickson ve diğerlerinin (2011) yaptığı bir çalışmada, yaşlı yetişkinlerde düzenli aerobik egzersizin hipokampal nörogenezi artırarak hafıza fonksiyonlarını iyileştirdiği gözlemlenmiştir.

Egzersiz, bilişsel işlevlerin korunması ve iyileştirilmesinde de önemli bir rol oynar. Fiziksel aktivite, bilişsel işlevlerin birçok yönünü, özellikle hafıza, dikkat, yürütücü işlevler ve zihinsel esneklik gibi alanları olumlu yönde etkiler. Aerobik egzersiz, bilişsel işlevlerin geliştirilmesi ve korunmasında özellikle etkilidir. Bir meta-analiz çalışması, aerobik egzersizin yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevleri önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (Colcombe ve Kramer, 2003).

Ayrıca, egzersizin beyindeki gri madde hacmini artırarak ve beyaz madde bütünlüğünü koruyarak bilişsel işlevleri desteklediği bulunmuştur (Ruscheweyh ve diğerleri, 2011). Bu yapısal değişiklikler, bilişsel performanstaki iyileşmelerle ilişkilidir. Egzersiz, aynı zamanda

stres hormonlarını düzenleyerek ve inflamasyonu azaltarak beyin sağlığını destekler (Cotman ve diğerleri, 2007).

Egzersiz, nörodejeneratif hastalıklardan korunmada da önemli bir rol oynar. Alzheimer hastalığı ve demans gibi nörodejeneratif bozukluklar, beyin yapısında ve işlevlerinde ilerleyici bir bozulma ile karakterizedir. Egzersiz, BDNF seviyelerini artırarak ve nörogenezi teşvik ederek bu tür hastalıkların riskini azaltabilir. Bir çalışmada, düzenli fiziksel aktivitenin Alzheimer hastalığı riskini azalttığı ve bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Egzersizin beyin sağlığı üzerindeki koruyucu etkileri, yalnızca fiziksel sağlığı iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda zihinsel sağlığı ve genel yaşam kalitesini de artırır. Bu nedenle, yaşlı yetişkinlerin düzenli egzersiz yapmaları, bilişsel işlevlerin korunması ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşır (Lautenschlager ve diğerleri, 2008).

Her ne kadar konu ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve genellikle pozitif sonuçlar alınmış olsa da, insan beyninde in vivo ölçümler mümkün olmadığından dolayı daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu sistematik derleme, yaşlı yetişkinlerde egzersizin nörogenez ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini incelemeyi ve bu konuda farkındalık geliştirmeyi amaçlamıştır.

# 2. BÖLÜM
# GENEL BİLGİLER

## 2.1. Yaşlanma

Yaşlanma, fizyolojik fonksiyonların kademeli olarak azalması ve hastalıklara ve ölüme yatkınlığın artması ile karakterize edilen karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, bireylerin yaşlanma yörüngesini etkilemek için etkileşime giren sayısız genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörünü içerir. Yaşlanma mekanizmalarının anlaşılması, sağlıklı yaşlanmayı teşvik edecek ve yaşam süresini uzatacak müdahalelerin geliştirilmesi için çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda yaşlılık sürecini geciktirmek, bilişsel ve fiziksel sağlığı korumak için kritik olarak rol oynayan dört bileşen bulunmaktadır: Fiziksel egzersiz, bilişsel egzersiz, sağlıklı beslenme, sosyal etkileşim (WHO, 2022; Nilsson ve diğerleri, 2020).

Yaşlanma süreci, genomik istikrarsızlık, telomer yıpranması, epigenetik değişiklikler ve proteostaz kaybı gibi çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmalar tarafından yönlendirilir (Lopez-Otin ve diğerleri, 2013). Genomik istikrarsızlık, mutasyonlara ve hücresel işlev bozukluğuna yol açabilen DNA hasarının zaman içinde birikmesi anlamına gelir. Kromozomların uçlarındaki koruyucu başlıklar olan telomerler, her hücre bölünmesinde kısalır ve sonunda hücresel yaşlanmaya veya apoptoza yol açar (Blackburn ve diğerleri, 2015).

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik değişiklikler, altta yatan DNA dizisini değiştirmeden gen ifade modellerini değiştirir. Bu değişiklikler normal hücresel işlevi bozabilir ve yaşlanmaya katkıda bulunabilir (Fraga ve Esteller, 2007). Hücresel protein homeostazının korunması olan proteostaz, yaşla birlikte daha az verimli hale gelir ve agregatlar oluşturabilen ve hücresel işlevi bozabilen hasarlı ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine yol açar (Kaushik ve Cuervo, 2015).

Hücresel yaşlanma, DNA hasarı, oksidatif stres ve telomer kısalması gibi çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak ortaya çıkan kalıcı bir hücre döngüsü durması durumudur. Senesan hücreler, senesansla ilişkili salgı fenotipi (SASP) olarak bilinen ve pro-enflamatuar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve proteazların salınımını içeren ayırt edici bir salgı fenotipi sergiler (Campisi, 2013). Yaşlanma, hasarlı hücrelerin çoğalmasını önleyerek kansere karşı koruyucu bir mekanizma görevi görürken, yaşla birlikte yaşlanan hücrelerin birikmesi kronik enflamasyona ve doku işlev bozukluğuna katkıda bulunur.

Yaşlanma aynı zamanda metabolik ve endokrin değişiklikler, bağışıklık sisteminin azalması ve kök hücre tükenmesi gibi sistemik faktörlerden de etkilenir. İnsülin direnci ve mitokondriyal işlev bozukluğu gibi metabolik değişiklikler yaşlanmanın ayırt edici özellikleridir ve diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi yaşa bağlı hastalıklarla bağlantılıdır (Lopez-Otin ve diğerleri, 2016). Endokrin sistem, çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyebilen büyüme hormonu ve cinsiyet steroidleri gibi hormonların üretiminin azalması da dahil olmak üzere yaşla birlikte önemli değişikliklere uğrar (Veldhuis ve diğerleri, 2005).

Yaşla birlikte bağışıklık fonksiyonunun azalması olan immünosenesans, enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına, aşı etkinliğinin azalmasına ve otoimmün hastalıkların görülme sıklığının artmasına neden olur (Franceschi ve Campisi, 2014). Ayrıca, doku onarımı ve bakımı için kritik öneme sahip olan kök hücrelerin tükenmesi nedeniyle dokuların yenilenme kapasitesi yaşla birlikte azalmaktadır (Signer ve Morrison, 2013).

Yaşlanmanın biyolojisi üzerine yapılan araştırmalar, sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmek ve yaşam süresini uzatmak için potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesine yol açmıştır. Yetersiz beslenme olmaksızın kalori alımının azaltılmasını içeren kalori kısıtlamasının, çeşitli organizmalarda yaşam süresini uzattığı ve yaşa bağlı hastalıkların başlangıcını geciktirdiği gösterilmiştir (Fontana ve diğerleri, 2010).

Bilişsel performans, bilişsel işlevler için hayati önem taşıyan beyin bölgelerinde sinaptik plastisitede aşamalı bir azalmaya yol açan hücresel ve metabolik değişikliklerin bir sonucu olarak yaşla birlikte kademeli olarak azalır (Barnes, 1994; Smith ve diğerleri, 2000; Erickson ve Barnes, 2003). Yaşlanma, gri maddenin önemli ölçüde küçülmesi (Driscoll ve diğerleri, 2003, 2009; Raz ve diğerleri, 2005), sinaps sayısında önemli bir azalma (Burke ve Barnes, 2006) ve ayrıca nöroplastisite ile ilgili proteinlerdeki değişikliklerle ilgilidir (Assuncao ve diğerleri, 2010; Erickson ve diğerleri, 2010).

Hipokampus, plastisite ile ilgili moleküllerin yüksek düzeyde bulunduğu bir beyin bölgesidir (Neves ve diğerleri, 2008) ve hacim azalmasına yol açan yaşlanmaya bağlı hücresel değişikliklere karşı özellikle hassastır (Greene ve Naranjo, 1987; Lee ve diğerleri, 1994; Rosenzweig ve Barnes, 2003). Özellikle dentat girus lokal inhibitör ve eksitatör devrelerinde çok sayıda değişiklik bildirilmiştir (Patrylo ve Williamson, 2007). Ayrıca, dentat girustaki yetişkin nörogenezindeki azalmalar orta yaşta ortaya çıkmaya başlar ve yaşlanma süreci boyunca devam eder (Drapeau ve diğerleri, 2003). Frontal ve entorhinal korteksler gibi epizodik

bellek oluşumuyla bağlantılı diğer yapılar da hacim azalması gösterir ve bilişsel işlevin bozulmasına katkıda bulunabilir (Driscoll ve diğerleri, 2009).

Hücresel düzeyde, hipokampal LTP'deki (nöronlar arasındaki bağlantıların güçlenmesi-uzun süreli potansiyasyon) değişiklikler yaşlı hayvanlarda da bildirilmiştir (Erickson ve Barnes, 2003). MTL (Medial Temporal Lob) bölgesindeki LTP ve LTD (uzun süreli depresyon) eşiklerindeki değişikliklerin uzun süreli hafızalardaki bozukluklarla ilişkilendirildiği göz önüne alındığında yaşa bağlı bilişsel bozukluk da değişen LTP işleviyle bağlantılı olabilir.

Aslında, yaşlanma ilişkili plastisite ile ilgili en tutarlı eksikliklerden biri nörotrofik sinyallemedeki azalmadır. Dentat girustaki BDNF-LTP yaşlı beyinde bozulur, diğer yandan ampakin uygulaması gibi manipülasyonlarla endojen BDNF indüksiyonu ile geri döndürülebilir (Rex ve diğerleri, 2006), bu da kemirgenlerde yaşla ilişkili hafıza eksikliklerini iyileştirebilir (Granger ve diğerleri, 1996). Sinaptik plastisitenin işlevsizliği ve nöronal aktivitedeki değişiklikler farklı bilişsel görevlerde daha kötü performansla ilişkili olduğundan (Lynch ve diğerleri, 2006), BDNF seviyelerindeki değişiklikleri yaşlanmaya bağlı bilişsel gerilemeye ve nöronal ağların yapısal ve işlevsel bütünlüğündeki ilgili değişikliklere bağlamak için çalışmalar yapılmıştır (Tapia-Arancibia ve diğerleri, 2008). Mattson ve diğerleri (2004a) bilişsel işlevlerde yaşa bağlı bozulmanın, beynin yaşlanmadan etkilenen birincil bölgelerindeki BDNF azalmaları ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Bu düşünceyle tutarlı olarak, BDNF'nin dolaşımdaki konsantrasyonları yaşlı primatlarda, sıçanlarda ve insanlarda (Hayashi ve diğerleri, 2001; Shimada ve diğerleri, 2014) azalmıştır. Yaşlı kemirgenlerde BDNF sistemi, transkripsiyon, protein sentezi ve işlemenin azalması dahil olmak üzere farklı seviyelerde etkilenmektedir (Calabrese ve diğerleri, 2013), ancak diğer yayınlar yaşa bağlı plastik değişiklikler ile BDNF arasında bir ilişki bulamamıştır (Lapchak ve diğerleri, 1993; Driscoll ve diğerleri, 2012). Bulunan azalmalar hipokampal küçülme (Erickson ve diğerleri, 2010), uzamsal hafıza azalması (von Bohlen ve Halbach, 2010) ve nöronal atrofi (Murer ve diğerleri, 2001) ile ilişkilidir. Örneğin, Su Labirenti görevinden sonra engelli olmayan sıçanlarda yaşlı hayvanlara kıyasla daha yüksek BDNF mRNA indüksiyon seviyeleri bildirilmiştir (Schaaf ve diğerleri, 2001).

Yaşlı bireylerde gözlenen BDNF seviyelerindeki düşüşe, TrkB reseptörünün ekspresyonunda ve/veya aktivasyonunda azalma ve proBDNF ve p75NTR seviyelerinde eşzamanlı bir artış eşlik etmiştir, bu da BDNF sinyal yolunda ve proBDNF'nin olgun BDNF'ye işlenmesinde yaşa bağlı ek eksikliklerin varlığını düşündürmektedir. Ayrıca, korku koşullanmasından sonra spesifik BDNF transkriptlerinin indüksiyonu yaşlı sıçanlarda değişmektedir (Chapman ve diğerleri, 2012), bu da yaşlanmanın sadece dinlenme koşulları

altında nörotrofin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olmadığını, aynı zamanda belirli bir göreve yanıt olarak BDNF'nin işlevsel bir bozulmasına yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu, BDNF'nin aktivite ve deneyime bağlı yapısal ve işlevsel bağlantı değişikliklerinde yukarıda bahsedilen rolü ile tutarlıdır.

Yaşlanma; genetik, hücresel ve sistemik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimleri içeren çok yönlü bir süreçtir. Yaşlanmanın biyolojisini anlamadaki ilerlemeler, sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmeyi ve yaşam süresini uzatmayı amaçlayan yeni müdahalelerin önünü açmaktadır. Devam eden araştırmalar, yaşlanmanın altında yatan karmaşık mekanizmaları çözmeye devam edecek ve yaşa bağlı gerilemeyi azaltmaya yönelik stratejilere ilişkin iç görüler sağlayacaktır.

### 2.1.1. Yaşlılığa bağlı olan değişiklikler

Yaşlanma süreci, vücudun çeşitli sistemlerinde belirgin fiziksel değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler genellikle kademeli olarak ortaya çıkar ve bireyin genel sağlık durumunu etkiler. Yaşlanma, insan yaşamının doğal bir süreci olup, organizmanın fizyolojik ve fiziksel fonksiyonlarının zamanla değişimini içerir. Bu süreç, biyolojik, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Yaşlanmanın etkileri genellikle vücut sistemlerinde belirgin hale gelir ve bu değişiklikler yaşam kalitesini, bağımsızlık düzeyini ve sağlık durumunu önemli ölçüde etkiler (Rosenberg, 1997).

Yaşlanma ile birlikte kas kütlesi ve kas kuvvetinde azalma görülür. Sarkopeni olarak adlandırılan bu durum, özellikle 50 yaşından sonra belirginleşir. Kas liflerinin azalması ve kas hücrelerindeki atrofi ile karakterizedir. Kasların kütle ve kuvvet kaybı, hareket kabiliyetini azaltır ve düşme riskini artırır (Mitchell ve diğerleri, 2012).

Osteoporoz, yaşlı bireylerde yaygın görülen bir kemik hastalığıdır. Kemik yoğunluğunun azalması, kemiklerin kırılgan hale gelmesine yol açar ve kırık riskini artırır. Bu durum, özellikle menopoz sonrası kadınlarda daha belirgin bir hale gelir (Cummings ve Melton, 2002).

Yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler sistemde önemli değişiklikler meydana gelir. Arteriyel sertlik artar, bu da kan basıncının yükselmesine ve kalbin iş yükünün artmasına neden olur. Ayrıca, kalp kası hücrelerinde azalma ve fibrozis artışı gözlenir, bu da kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar Yaşla birlikte kalp kası kalınlaşır ve arterler sertleşir. Bu durum, kalp kasının gevşeme yeteneğini azaltır ve kanın pompalanmasını zorlaştırır. Ayrıca, kan basıncının yükselmesi hipertansiyon riskini artırır (Lakatta ve Levy, 2003). Arterioskleroz, damar duvarlarının sertleşmesi ve kalınlaşması durumudur. Bu durum, kan akışını kısıtlar ve kalp krizi veya inme riskini artırır (Najjar ve diğerleri, 2005).

Yaşlanma, akciğerlerin elastikiyetini azaltır ve göğüs duvarı sertleşir. Bu durum, solunum fonksiyonlarının azalmasına ve oksijen değişiminde verimliliğin düşmesine neden olur. Solunum kaslarının zayıflaması ve alveoler yüzey alanının azalması da bu süreçte etkilidir (Janssens ve diğerleri, 1999). Bu durum, akciğerlerin genişleyip daralmasını zorlaştırır ve solunum kapasitesini düşürür (Janssens ve diğerleri, 1999). Solunum kaslarının gücünde azalma, yaşlı bireylerde nefes darlığına neden olabilir. Bu durum, özellikle fiziksel aktiviteler sırasında belirginleşir (Polkey ve Moxham, 2001).

Yaşlanma sürecinde sindirim sistemi de etkilenir. Mide asiditesi ve gastrointestinal motilite azalır, bu da besinlerin sindirilmesini zorlaştırır. Ayrıca, karaciğer ve pankreas fonksiyonları da yaşla birlikte azalabilir (Meyer ve diğerleri, 1996).

Yaşlanma ile birlikte beyin hücrelerinin sayısı ve sinir iletimi azalır. Bu durum, bilişsel işlevlerde yavaşlamaya, hafıza kaybına ve reaksiyon sürelerinde uzamaya yol açar. Alzheimer hastalığı ve demans gibi nörodejeneratif hastalıkların riski de artar. Beyin hacmi yaşla birlikte azalır ve nöronal kayıplar meydana gelir. Sinir iletiminin yavaşlaması ve reflekslerin zayıflaması da yaşlı bireylerde sıkça gözlenen nörolojik değişiklikler arasındadır (Hedden ve Gabrieli, 2004).

Görme, işitme, koku ve tat alma duyularında azalma yaşanır. Görme keskinliği azalır, katarakt ve makula dejenerasyonu gibi göz hastalıkları yaygınlaşır. İşitme kaybı ise sosyal izolasyona ve iletişim zorluklarına yol açabilir (Gordon ve diğerleri, 2009). Presbiyopi, lensin esnekliğini kaybetmesi sonucu yakını görme yetisinin azalmasıdır. İşitme kaybı ise özellikle yüksek frekanslı seslerde belirginleşir ve genellikle sensorinöral tiptedir (Rubin, 2007).

Cilt, yaşla birlikte elastikiyetini kaybeder ve ince çizgiler ile kırışıklıklar oluşur. Kolajen ve elastin gibi cilt yapısını destekleyen proteinlerin azalması, cildin incelmesine ve kurumasına neden olur (Farage ve diğerleri, 2008).

Yaşlanma, bağ dokusunda değişikliklere yol açarak eklem sertliğine ve hareket kısıtlılığına neden olabilir. Bağ dokusu yapısında değişiklikler meydana gelir ve iyileşme süreçleri yavaşlar (Gniadecka, 1998). Bu durum, osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarının gelişimine katkıda bulunur (Loeser, 2010).

Yaşlanma ile birlikte hormon seviyelerinde değişiklikler meydana gelir. Örneğin, büyüme hormonu ve testosteron seviyeleri azalırken, kortizol seviyeleri artabilir. Bu hormonal

değişiklikler, metabolik fonksiyonları ve kas-iskelet sistemini etkileyerek yaşlanma sürecine katkıda bulunur (Roth, 2000).

Yaşlanma süreci, vücudun çeşitli sistemlerinde bir dizi fiziksel değişiklikle karakterizedir. Bu değişiklikler, bireyin genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini etkiler. Yaşlanmanın bu etkilerini anlamak, yaşlı bireylerin sağlık ihtiyaçlarını karşılamak ve yaşam kalitelerini artırmak için önemlidir.

### 2.1.2. Yaşlılık ile gelişen nörobilişsel değişiklikler

Yaşlanma, insan yaşamının kaçınılmaz bir parçasıdır ve nörobilişsel işlevlerde belirgin değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler, beyin yapısında, nörotransmitter sistemlerinde ve bilişsel işlevlerde gözlemlenebilir. Yaşlılıkta nörobilişsel değişiklikler, normal yaşlanma sürecine bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler ve patolojik süreçlerle ilişkili olabilir. Yaşlanma ile birlikte beyinde yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana gelir. Beyin hacminde genel bir azalma, özellikle prefrontal korteks ve hipokampusta belirgindir. Bu bölgelerdeki nöronal kayıplar ve sinaptik plastisitedeki azalma, yaşa bağlı bilişsel bozulmaların temelini oluşturur (Raz ve diğerleri, 2005). Ayrıca, beyinde beyaz madde bütünlüğünün bozulması ve mikrodamarlar düzeyinde görülen patolojiler, yaşlanmanın nörobiyolojik temellerini daha da karmaşık hale getirir (Pfefferbaum ve diğerleri, 2000).

Bellek ve öğrenme, yaşlanma sürecinde en çok etkilenen bilişsel alanlardandır. Hipokampal atrofiler ve kortikal hacim kayıpları, epizodik bellekte belirgin bozulmalara yol açar (Small ve diğerleri, 2011). İşlemsel bellekteki azalma, çalışma belleği performansını olumsuz etkiler ve bu da yeni bilgi öğrenme ve bilgiyi işleme kapasitesinde azalmaya neden olur (Craik ve Bialystok, 2006).

Yürütücü işlevler, planlama, problem çözme ve dikkati sürdürme gibi karmaşık bilişsel süreçleri içerir. Prefrontal kortekste meydana gelen yapısal ve işlevsel değişiklikler, yaşlı bireylerde bu işlevlerin bozulmasına neden olur (Buckner, 2004). Bu bozulmalar, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığı azaltabilir ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca bu işlevlerdeki bozulmalar, planlama, problem çözme ve esneklik gerektiren görevlerde zorlanmaya neden olur (Treitz ve diğerleri, 2007).

Dikkat ve işleme hızı da, yaşlanma ile birlikte azalma eğilimi gösterir. Beyindeki nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikler ve sinaptik iletimdeki yavaşlama, bu bilişsel alanlardaki bozulmaların temel nedenlerindendir. Özellikle selektif dikkat ve bölünmüş dikkat gibi daha karmaşık dikkat süreçlerinde belirgin azalmalar görülür (Salthouse, 1996).

Yaşlılıkta duygusal ve sosyal bilişte de değişiklikler meydana gelir. Bu alandaki değişiklikler, prefrontal korteks ve amigdala gibi beyin bölgelerindeki yaşa bağlı değişikliklerle ilişkilidir. Yaşlı bireylerde empati ve sosyal etkileşimlerdeki bozulmalar, sosyal izolasyon ve depresyon riskini artırabilir (Henry ve diğerleri, 2006).

Normal yaşlanma sürecinden farklı olarak, bazı bireylerde nörodejeneratif hastalıklar gelişir. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer demans türleri, yaşa bağlı nörobilişsel bozulmaların patolojik örnekleridir. Bu hastalıkların patofizyolojisi, amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar ve dopamin eksikliği gibi spesifik nörobiyolojik değişikliklerle karakterizedir (DeKosky ve Marek, 2003).

Yaşlılıkta bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi, nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme teknikleri ile yapılır. Bu değerlendirmeler, normal yaşlanma süreci ile patolojik bilişsel bozulmaları ayırt etmeye yardımcı olur. Müdahaleler ise bilişsel egzersizler, farmakolojik tedaviler ve yaşam tarzı değişikliklerini içerebilir (Lezak ve diğerleri, 2012).

Yaşlılık, nörobilişsel işlevlerde çeşitli değişikliklere yol açar. Gri madde ve beyaz madde hacimlerinde azalma, nörotransmitter sistemlerdeki bozulmalar ve bilişsel işlevlerdeki düşüşler, yaşlanma sürecinin doğal bir parçasıdır. Bu değişiklikler, beynin yapısal ve işlevsel değişiklikleri ile ilişkilidir. Yaşlanma sürecinde bilişsel işlevlerin korunması ve iyileştirilmesi, multidisipliner yaklaşımlar ve bireysel müdahaleler ile mümkündür. Yaşlılıkta bilişsel sağlığın korunması, bireylerin yaşam kalitesini artırmak için önemlidir (Raz ve diğerleri, 2005).

### 2.1.3. Sağlıklı Yaşlanma

Sağlıklı yaşlanma, bireylerin yaşlandıkça yaşam kalitelerini koruyabilmeleri, fiziksel, zihinsel ve sosyal refahlarını sürdürebilmeleri anlamına gelir. Demografik değişiklikler ve ortalama yaşam süresinin uzaması, sağlıklı yaşlanma konusunun önemini artırmıştır. Sağlıklı yaşlanma, sadece hastalıklardan uzak olma durumu değil, aynı zamanda aktif ve bağımsız bir yaşam sürdürme kapasitesini ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlıklı yaşlanmayı fiziksel, zihinsel ve sosyal refahın sürdürülebilmesi olarak tanımlar (World Health Organization, 2015). Sağlıklı yaşlanma sürecinin başlıca bileşenleri arasında düzenli fiziksel aktivite, dengeli beslenme, zihinsel stimülasyon, sosyal etkileşim ve kronik hastalıkların etkili yönetimi yer almaktadır.

Fiziksel aktivitenin yaşlanma sürecinde önemi büyüktür. Yapılan çalışmalar, düzenli egzersizin kardiyovasküler sağlık, kas ve iskelet sistemi fonksiyonları ve genel yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (Taylor ve Johnson, 2018). Egzersiz, ayrıca

depresyon ve anksiyete gibi zihinsel sağlık sorunlarının önlenmesinde ve yönetiminde de kritik bir rol oynar.

Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, yaşlı bireylerin fiziksel sağlıklarını korumada temel bir unsurdur. Antioksidanlar, vitaminler ve mineraller açısından zengin bir diyet, kronik hastalıkların önlenmesinde ve yönetiminde etkilidir (Smith ve Thompson, 2017). Özellikle Akdeniz diyeti, yaşlanma sürecinde önerilen beslenme modelleri arasında yer almaktadır.

Zihinsel sağlık, sağlıklı yaşlanmanın kritik bileşenlerinden biridir. Kognitif fonksiyonların korunması ve zihinsel hastalıkların önlenmesi, yaşlı bireylerin yaşam kaliteleri üzerinde önemli etkilere sahiptir. Çeşitli çalışmalar, zihinsel stimülasyon aktivitelerinin, bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini göstermektedir (Jones ve Garcia, 2020).

Sosyal etkileşim ve toplumsal katılım, sağlıklı yaşlanma sürecinde önemli rol oynar. Sosyal izolasyon, depresyon ve anksiyete riskini artırabilirken, sosyal ağlar ve topluluk etkinlikleri, yaşlı bireylerin psikolojik ve fiziksel sağlıklarını destekler (Cohen ve Wills, 2018).

Yaşlı bireylerde kronik hastalıkların yönetimi, sağlıklı yaşlanmanın temel taşlarından biridir. Diyabet, hipertansiyon ve artrit gibi kronik hastalıkların etkili yönetimi, yaşam kalitesini artırabilir ve bağımsız yaşam sürdürme kapasitesini koruyabilir (Miller ve Rollnick, 2015).

Sağlıklı yaşlanma, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme, zihinsel sağlık, sosyal katılım ve kronik hastalıkların yönetimi, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini sürdürebilmeleri için kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, bireylerin ve toplumların, sağlıklı yaşlanma sürecini destekleyen stratejileri benimsemeleri önemlidir (World Health Organization, 2015).

### 2.2. Fiziksel Egzersiz

Fiziksel egzersiz, sağlıklı bir yaşam tarzının kritik bir bileşenidir ve hem fiziksel hem de zihinsel sağlık için sayısız faydası olduğu gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivite, çeşitli kronik hastalıkların önlenmesine ve yönetilmesine yardımcı olabilir, ruh sağlığını iyileştirebilir, yaşam kalitesini artırabilir ve yaşam süresini uzatabilir. Fiziksel egzersizin faydaları iyi belgelenmiştir ve çok çeşitli fizyolojik ve psikolojik yönleri kapsamaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, kardiyovasküler sağlık, kalp hastalığı, felç ve hipertansiyon gibi rahatsızlıkların riskini azaltmaya yardımcı olabilir ve iyileştirebilir. Egzersiz daha iyi kan dolaşımını teşvik eder, kalp fonksiyonlarını geliştirir ve sağlıklı kan basıncı seviyelerinin korunmasına yardımcı olur (Myers ve diğerleri, 2015).

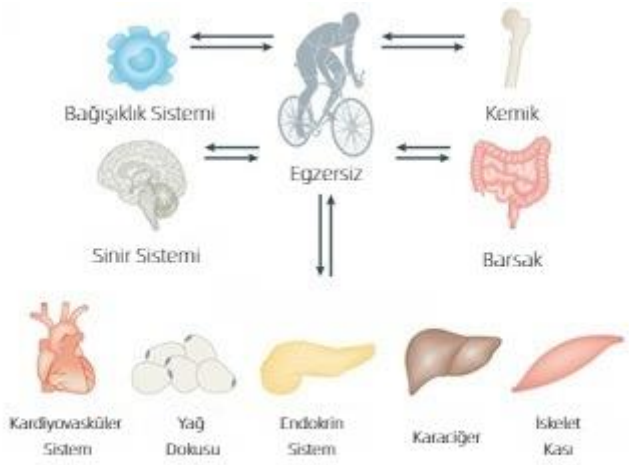
Kardiyovasküler faydalara ek olarak, fiziksel egzersiz metabolik sağlıkta da önemli bir rol oynar. Düzenli fiziksel aktivite vücut ağırlığının düzenlenmesine yardımcı olur, insülin duyarlılığını artırır ve tip 2 diyabet riskini azaltır (Colberg ve diğerleri, 2010). Egzersiz ayrıca bağışıklık sistemini güçlendirerek enfeksiyonların daha az görülmesine ve genel sağlığın iyileşmesine katkıda bulunur (Nieman ve Wentz, 2019).

Fiziksel egzersizin ruh sağlığı ve bilişsel işlevler üzerinde de derin etkileri vardır. Düzenli fiziksel aktivite, depresyon ve anksiyete semptomlarının azalması, ruh halinin iyileşmesi ve gelişmiş stres yönetimi ile ilişkilendirilmiştir. Egzersiz, endorfin ve diğer nörotransmitterlerin salınımını uyararak iyi olma hissini teşvik eder (Schuch ve diğerleri, 2016).

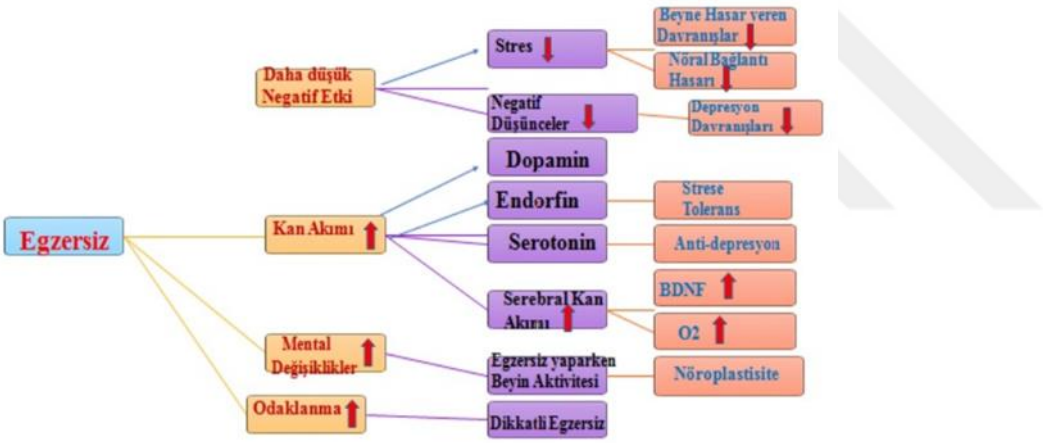
Egzersizin bilişsel faydaları arasında gelişmiş hafıza, dikkat ve yürütme işlevi yer alır. Fiziksel aktivitenin, özellikle öğrenme ve hafıza için gerekli bir beyin bölgesi olan hipokampüste nörogenezi teşvik ettiği gösterilmiştir (Erickson ve diğerleri, 2011). Düzenli egzersiz, beyin plastisitesini artırarak ve enflamasyonu azaltarak Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalık riskini de azaltabilir (Pedersen ve Saltin, 2015).

Egzersiz, fonksiyonel bağımsızlığın, hareketliliğin ve yaşam kalitesinin korunmasına yardımcı olduğu için yaşlı yetişkinler için özellikle önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite, sarkopeni (kas kütlesi kaybı), osteoporoz (kemik yoğunluğu kaybı) ve denge sorunları da dahil olmak üzere fiziksel işlevde yaşa bağlı birçok düşüşü azaltabilir (Fielding ve diğerleri, 2011). Direnç ve aerobik egzersizin her ikisi de yaşlı yetişkinlerde kas gücünü ve kardiyovasküler sağlığı korumada etkilidir. Ayrıca, egzersizin yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevi iyileştirdiği, bunama ve bilişsel gerilemenin başlangıcını potansiyel olarak geciktirdiği gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivitede bulunmak, yaşlı nüfus için önemli bir endişe kaynağı olan düşme ve buna bağlı yaralanma riskini de azaltabilir (Bherer ve diğerleri, 2013).

Fiziksel egzersiz, hem fiziksel hem de zihinsel sağlık için kapsamlı faydalar sunan sağlıklı bir yaşam tarzının temel taşıdır. Düzenli fiziksel aktivite kronik hastalıkların önlenmesine ve yönetilmesine yardımcı olur, zihinsel refahı artırır ve sağlıklı yaşlanmayı destekler (Erickson ve diğerleri, 2011). Fiziksel egzersizin teşvik edilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve sağlık hizmeti maliyetlerinin azaltılması üzerindeki önemli etkisi göz önüne alındığında, bir halk sağlığı önceliği olmalıdır. Devam eden araştırmalar, egzersizin yararlı etkilerini ortaya koyduğu mekanizmaları aydınlatmaya devam etmekte, sağlık ve hastalıkların önlenmesindeki rolünü desteklemek için daha fazla kanıt sağlamaktadır.




**Şekil 1:** *Egzersizden doğrudan etkilenen organlar ve dokular. Chow ve diğerlerinin (2022) çalışmasından uyarlanmıştır.*




**Şekil 2:** *Egzersiz ile gelişen faktörler.* *Doç. Dr. Gözde ERSÖZ, (2021),* [https://www.his.gov.tr/egzersiz-ve-beyin](https://www.his.gov.tr/egzersiz-ve-beyin) *sitesinden alınmıştır.*

### 2.2.1. Egzersiz Tanımı ve Çeşitleri

Egzersiz, fiziksel uygunluğu ve genel sağlığı iyileştirmeyi veya korumayı amaçlayan planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan bir fiziksel aktivitedir. Düzenli egzersizin faydaları fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlık alanlarını kapsamaktadır. Egzersiz, fiziksel uygunluğu, genel sağlığı ve zindeliği geliştiren veya sürdüren herhangi bir bedensel aktivite olarak tanımlanır. Kalp atış hızında, enerji harcamasında ve fiziksel eforda artışa yol açan büyük kas gruplarının çalışmasını içerir (Caspersen ve diğerleri, 1985). Egzersizin birincil hedefleri arasında kardiyovasküler sağlığı, kas gücünü, esnekliği ve vücut kompozisyonunu iyileştirmek yer alır. Düzenli egzersiz,

kalp hastalığı, diyabet, obezite ve bazı kanserler gibi kronik hastalık riskinin azalmasıyla ilişkilidir (Warburton ve diğerleri, 2006).

Egzersiz, her biri benzersiz faydalar sunan ve fiziksel uygunluğun farklı yönlerini hedefleyen çeşitli türlere ayrılabilir. Başlıca egzersiz türleri arasında aerobik egzersiz, kuvvet antrenmanı, esneklik egzersizleri ve denge egzersizleri yer alır.

*2.2.1.1. Aerobik Egzersiz*

Kardiyovasküler veya dayanıklılık egzersizi olarak da bilinen aerobik egzersiz, kalp atış hızını artıran ve oksijenin verimli kullanımını teşvik eden sürekli ve ritmik fiziksel aktiviteyi içerir (Garber ve diğerleri, 2011). Aerobik egzersiz örnekleri arasında yürümek, koşmak, bisiklete binmek, yüzmek ve dans etmek sayılabilir. Düzenli aerobik egzersiz kardiyovasküler sağlığı iyileştirir, akciğer kapasitesini artırır ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (Lee ve diğerleri, 2012).

Aerobik egzersiz, öncelikle kardiyovasküler sağlıkla ilgili olmak üzere çok sayıda fizyolojik fayda sağlar. Düzenli aerobik aktivite kalp kasını güçlendirir, kan dolaşımını iyileştirir ve kardiyovasküler sistemin etkinliğini artırır (Warburton ve diğerleri, 2006). Bu gelişmeler kalp hastalığı, felç ve hipertansiyon riskinin azalmasına yol açar (Myers ve diğerleri, 2015). Aerobik egzersiz ayrıca yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü artırarak ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü azaltarak kan lipit seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olur, böylece daha iyi kardiyovasküler sağlığa katkıda bulunur (Kodama ve diğerleri, 2007).

Kardiyovasküler faydalara ek olarak, aerobik egzersiz kilo yönetimine ve metabolik sağlığa da yardımcı olur. Düzenli aerobik aktivite enerji harcamasını artırır, yağ kaybını teşvik eder ve sağlıklı bir vücut ağırlığının korunmasına yardımcı olur (Ross ve Janssen, 2001). Aerobik egzersiz ayrıca insülin duyarlılığını artırarak tip 2 diyabet riskini azaltır (Colberg ve diğerleri, 2010). Ayrıca, akciğer kapasitesini ve solunum fonksiyonunu geliştirerek genel olarak daha iyi fiziksel uygunluk ve dayanıklılığa katkıda bulunur (Garber ve diğerleri, 2011).

Fizyolojik faydalarının ötesinde, aerobik egzersizin bilişsel işlevler üzerinde derin bir etkisi vardır. Düzenli aerobik aktivitenin hafızayı, dikkati ve yürütme işlevlerini geliştirdiği gösterilmiştir (Erickson ve diğerleri, 2011). Bu bilişsel faydaların arkasındaki mekanizmalardan biri, öğrenme ve hafıza için kritik bir beyin bölgesi olan hipokampüste nörogenezin teşvik edilmesidir (Pereira ve diğerleri, 2007). Aerobik egzersiz ayrıca nöronların

büyümesini, gelişmesini ve hayatta kalmasını destekleyen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerini de artırır (Cotman ve Berchtold, 2002).

Aerobik egzersiz aynı zamanda bilişsel gerileme riskinin azalması ile Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (Ahlskog ve diğerleri, 2011). Düzenli aerobik aktivite, yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevlerin ve zihinsel sağlığın korunmasına yardımcı olarak bunamanın başlangıcını geciktirebilir ve genel beyin sağlığını iyileştirebilir (Bherer ve diğerleri, 2013). Ayrıca, aerobik egzersizin depresyon ve anksiyete semptomlarını hafiflettiği ve genel zihinsel refahı desteklediği bulunmuştur (Mammen ve Faulkner, 2013).

Aerobik egzersizin hafıza ve öğrenme üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, bu tür egzersizlerin hem kısa dönemli hem de uzun dönemli hafıza süreçlerini geliştirdiğini göstermektedir. Örneğin, Smith ve diğerleri (2010), 6 aylık bir aerobik egzersiz programının yaşlı yetişkinlerde sözel hafıza performansını belirgin bir şekilde artırdığını bulmuşlardır. Bu bulgu, egzersizin hipokampal nörojenezi teşvik ederek hafıza fonksiyonlarını iyileştirdiğini öne sürmektedir.

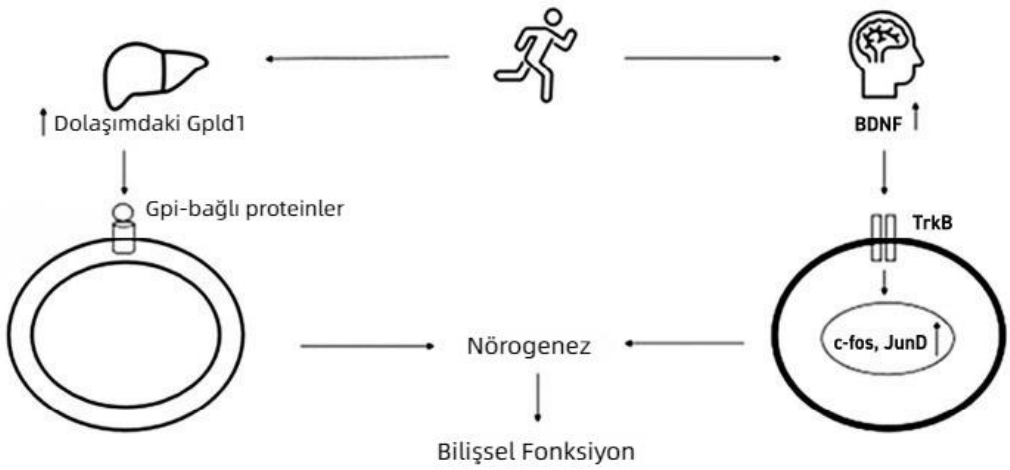
Yürütücü işlevler, planlama, problem çözme, dikkat ve inhibisyon gibi yüksek düzeyde bilişsel süreçleri içerir. Aerobik egzersiz, bu işlevlerin performansını artırabilir. Colcombe ve Kramer (2003) tarafından yapılan bir meta-analiz, düzenli aerobik egzersizin yürütücü işlevlerde belirgin iyileşmeler sağladığını göstermiştir.

Aerobik egzersizin dikkat ve konsantrasyon üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalar, egzersizin bu alanlarda da olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Hillman ve diğerleri (2008), kısa süreli aerobik egzersizin çocuklarda dikkat ve akademik başarıyı artırdığını bulmuşlardır. Bu bulgular, egzersizin prefrontal korteks aktivitesini artırarak dikkat süreçlerini iyileştirdiğini öne sürmektedir.

Aerobik egzersizin ruh hali ve stres üzerindeki etkileri de bilişsel faydaları arasında sayılabilir. Düzenli egzersiz, endorfin salınımını artırarak ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. Ayrıca, egzersizin stres hormonlarını düzenleyerek bilişsel işlevlerde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Hötting ve Röder, 2013).

Aerobik egzersiz hem fizyolojik hem de bilişsel sağlığı geliştirmek için güçlü bir araçtır. Düzenli olarak uygulanması, kardiyovasküler ve metabolik sağlığın yanı sıra zihinsel ve bilişsel işlevlerde de önemli iyileşmelere yol açabilir. Sağlıklı bir yaşam tarzının parçası olarak aerobik

egzersizin teşvik edilmesi, kronik hastalıkların önlenmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve yaşam boyunca bilişsel canlılığın sürdürülmesi için gereklidir.




**Şekil 3:** *Dayanıklılık antrenmanından kaynaklanan nörogenez ile ilişkili mekanizmalar*

*Gpld1: Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D1, BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, GPI: Glycosylphosphatidylinositol, TrkB: Tyrosine kaynaklı kinaz B*

*2.2.1.2. Anaerobik Egzersiz*

Kuvvet antrenmanı veya direnç antrenmanı, güç, ton, kütle ve/veya dayanıklılığı artırma beklentisiyle kasların harici bir dirence karşı kasılmasına neden olan egzersizleri içerir. Anaerobik egzersizler, kısa süreli ve yüksek yoğunluklu aktiviteler olarak tanımlanır. Bu tür egzersizler genellikle kas gücünü ve patlayıcı kuvveti artırmaya yönelik olup, dayanıklılık egzersizlerinden farklı bir enerji sistemi kullanır. Yaygın kuvvet antrenmanı biçimleri arasında ağırlık kaldırma, direnç bantları kullanma, şınav ve squat gibi vücut ağırlığı egzersizleri yer alır (Westcott, 2012). Kuvvet antrenmanı kas kütlesi oluşturmaya ve korumaya, kemik yoğunluğunu iyileştirmeye ve metabolik hızı artırmaya yardımcı olarak genel fiziksel sağlığa ve fonksiyonel kapasiteye katkıda bulunur (Fleck ve Kraemer, 2014).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, anaerobik egzersizlerin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerini de ortaya koymaktadır. Anaerobik egzersizlerin hafıza ve öğrenme üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, bu tür egzersizlerin kısa dönemli hafıza süreçlerini iyileştirdiğini göstermektedir. Cassilhas ve diğerleri (2007), direnç egzersizlerinin yaşlı

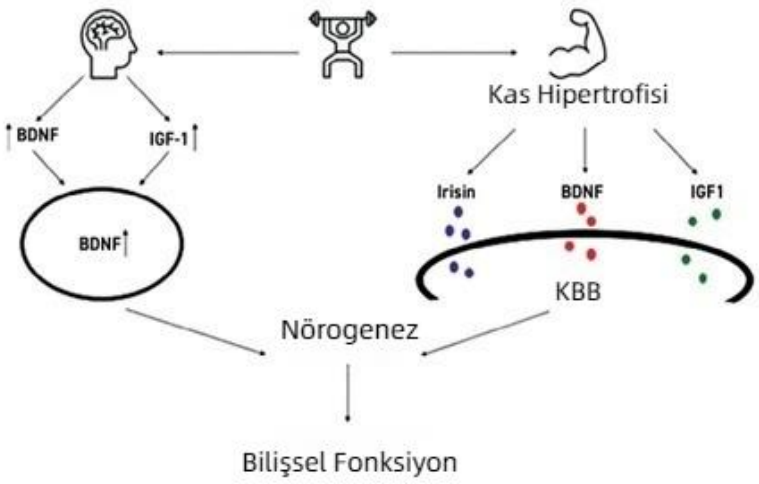
erkeklerde kısa süreli bellek ve sözel bellek performansını artırdığını bulmuşlardır. Bu bulgu, egzersizin beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini artırarak hafıza fonksiyonlarını iyileştirdiğini öne sürmektedir.

Yürütücü işlevler, planlama, problem çözme, dikkat ve inhibisyon gibi yüksek düzeyde bilişsel süreçleri içerir. Anaerobik egzersiz, bu işlevlerin performansını artırabilir. Weinstein ve diğerleri (2012), direnç egzersizinin genç yetişkinlerde yürütücü işlevlerde iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Bu bulgular, egzersizin frontal korteks aktivitesini artırarak yürütücü işlevleri desteklediğini öne sürmektedir.

Anaerobik egzersizin dikkat ve konsantrasyon üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalar, egzersizin bu alanlarda da olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Chang ve diğerleri (2012), kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersizin dikkat ve bilgi işleme hızını artırdığını bulmuşlardır. Bu bulgular, egzersizin nörokimyasal değişiklikler ve nörotransmitter salınımı yoluyla dikkat süreçlerini iyileştirdiğini öne sürmektedir.

Anaerobik egzersizin ruh hali ve stres üzerindeki etkileri de bilişsel faydaları arasında sayılabilir. Düzenli egzersiz, endorfin salınımını artırarak ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. Ayrıca, egzersizin stres hormonlarını düzenleyerek bilişsel işlevlerde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Segal ve diğerleri, 2012).

Anaerobik egzersizin bilişsel işlevler üzerindeki faydaları, hafıza, yürütücü işlevler, dikkat ve ruh hali gibi çeşitli bilişsel süreçleri kapsar. Bu etkiler, BDNF düzeylerinin artışı, frontal korteks aktivitesi ve nörotransmitter salınımı gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Dolayısıyla, düzenli anaerobik egzersiz, bilişsel sağlık ve genel yaşam kalitesini artırmak için etkili bir strateji olarak değerlendirilebilir.




**Şekil 4:** *Direnç antrenmanından kaynaklanan nörogenez ile ilişkili mekanizmalar. Ben-Zeev ve diğerlerinin (2022) çalışmasından uyarlanmıştır. BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, KBB: Kan Beyin Bariyeri.*

*2.2.1.3. Denge Egzersizleri*

Denge egzersizleri, vücudun ağırlık merkezini destek tabanı içinde tutma becerisini geliştirmeye odaklanır. Bu egzersizler, düşmeleri önlemek ve fonksiyonel bağımsızlığı korumak için yaşlı yetişkinler için özellikle önemlidir. Denge egzersizlerine örnek olarak tek ayak üzerinde durma, topuktan parmak ucuna yürüme ve 'tai chi' uygulaması verilebilir (Sherrington ve diğerleri, 2011). Denge egzersizlerini düzenli bir fitness rutinine dahil etmek koordinasyon, stabilite ve propriyosepsiyonu geliştirebilir.

*2.2.1.4. Esneklik ve Farkındalık Egzersizleri*

Esneklik egzersizleri, kasların ve eklemlerin hareket aralığını geliştirmek için tasarlanmıştır. Bu egzersizler yoga, pilates, statik ve dinamik esneme hareketleri gibi esneme aktivitelerini içerir. Geliştirilmiş esneklik genel hareket verimliliğini artırır, yaralanma riskini azaltır ve kas gerginliğini ve ağrısını hafifletir (Behm ve Chaouachi, 2011). Düzenli esneklik eğitimi, özellikle yaşlandıkça fonksiyonel bağımsızlığı ve hareketliliği korumak için önemlidir.

*2.2.1.4.1. Mindfulness Egzersizleri*

Mindfulness, bireylerin dikkatlerini bilinçli bir şekilde mevcut ana yönlendirmeleri ve bu anda olup bitenleri yargılamadan kabul etmeleri pratiğidir. Mindfulness egzersizleri, meditasyon, nefes farkındalığı ve bedensel farkındalık gibi çeşitli teknikleri içerir. Bu uygulamalar, zihni sakinleştirmeyi, stresle başa çıkmayı ve genel zihinsel sağlığı iyileştirmeyi amaçlar. Mindfulness, kökeni Budist meditasyon uygulamalarına dayanan bir pratiğe sahip olmakla birlikte, modern psikoloji ve tıp alanında da yaygın olarak kabul görmüştür (Kabat-Zinn, 1990).

Mindfulness egzersizleri, insan fizyolojisi üzerinde çeşitli olumlu etkiler yaratır. Bu etkiler arasında stres hormonu düzeylerinin azalması, bağışıklık sistemi fonksiyonlarının iyileşmesi, kardiyovasküler sağlıkta iyileşme ve genel beyin sağlığının desteklenmesi yer alır. Mindfulness, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninin düzenlenmesine yardımcı olarak kortizol gibi stres hormonlarının seviyelerini düşürür (Hölzel ve diğerleri, 2011).

Mindfulness, stresin azaltılmasında etkili bir yöntemdir. Kronik stres, beyin yapısında ve işlevlerinde olumsuz değişikliklere yol açabilir. Mindfulness, stresin beyindeki etkilerini hafifleterek hipokampus gibi bölgelerde nörogenezi destekler. Hölzel ve diğerlerinin (2011) yaptığı bir çalışmada, mindfulness meditasyonunun beyindeki gri madde yoğunluğunu artırdığı ve bu değişikliklerin bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Mindfulness egzersizleri, bilişsel fonksiyonların gelişimini destekler ve bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir. Dikkat, bellek, yürütücü işlevler ve bilişsel esneklik gibi bilişsel alanlarda iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Örneğin, mindfulness pratiği, dikkat süresini ve kalitesini artırarak bireylerin günlük yaşamlarında daha odaklı ve etkili olmalarına yardımcı olabilir (Zeidan ve diğerleri, 2010).

Mindfulness egzersizlerinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri geniş çapta araştırılmıştır. Davidson ve diğerlerinin (2003) yaptığı bir çalışmada, mindfulness meditasyonunun prefrontal korteks aktivitesini artırarak duygu düzenleme ve yürütücü işlevleri iyileştirdiği bulunmuştur. Ayrıca, mindfulness uygulamalarının yaşlı yetişkinlerde bilişsel gerilemeyi yavaşlattığı ve hafıza fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Gard ve diğerleri, 2014).

Mindfulness, nöroplastisiteyi teşvik ederek beyin yapısında olumlu değişikliklere yol açar. Nöroplastisite, beynin yapısal ve işlevsel olarak değişebilme kapasitesidir. Mindfulness pratiği, sinaptik bağlantıların güçlenmesini ve yeni sinir hücrelerinin oluşumunu teşvik eder. Bu süreç,

öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerin korunmasına ve iyileştirilmesine yardımcı olur (Tang ve diğerleri, 2015).

Mindfulness egzersizleri, insan fizyolojisi ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde çeşitli olumlu etkiler yaratır. Stres hormonlarının seviyelerini azaltarak ve nöroplastisiteyi teşvik ederek beyin sağlığını destekler. Bilişsel fonksiyonları iyileştirir ve bilişsel gerilemeyi yavaşlatır. Mindfulness, dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda önemli faydalar sağlar. Bu nedenle, mindfulness egzersizleri, hem zihinsel hem de fiziksel sağlığı iyileştiren etkili bir yöntem olarak öne çıkabilir.

*2.2.1.4.2. Yoga Egzersizi*

Yoga, binlerce yıllık bir geçmişe sahip olan, fiziksel, zihinsel ve ruhsal bir uygulama olarak tanımlanabilir. Kökeni Hindistan'a dayanan yoga, bedeni ve zihni birleştirerek bütünsel bir sağlık anlayışını benimser. Modern dünyada, yoga uygulamaları çeşitli şekillerde evrilmiş ve yaygınlaşmıştır. Yoga, Sanskritçe "yuj" kökünden türetilmiştir ve "birleşmek" veya "bir araya gelmek" anlamına gelir. Yoga, fiziksel duruşlar (asanas), nefes teknikleri (pranayama), meditasyon (dhyana) ve etik ilkelerden (yamas ve niyamas) oluşan bir bütünlük sunar. Farklı yoga türleri vardır, bunlar arasında Hatha, Vinyasa, Ashtanga, Kundalini ve Iyengar yoga yer alır. Her bir tür, farklı teknikler ve odak noktaları ile uygulanır, ancak hepsi beden ve zihin arasındaki dengeyi sağlamayı amaçlar (Garfinkel ve Schumacher Jr, 2000).

Yoga, fiziksel sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkiler sağlar. Örneğin, yoga pratiği esnekliği artırır, kas tonusunu geliştirir ve postürü düzeltir. Ayrıca, yoga egzersizleri kan basıncını düşürmeye, kardiyovasküler sağlığı iyileştirmeye ve kronik ağrıları hafifletmeye yardımcı olabilir. Bir meta-analiz çalışmasında, yoga pratiğinin hipertansiyon üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Cramer ve diğerleri, 2014).

Yoga, zihinsel sağlık üzerinde de belirgin faydalar sağlar. Yoga ve meditasyon teknikleri, stres ve anksiyete seviyelerini azaltmaya, depresyon semptomlarını hafifletmeye ve genel ruh halini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Bir çalışma, yoga pratiğinin kortizol seviyelerini düşürerek stres yanıtını düzenlediğini göstermiştir (Pascoe ve Bauer, 2015). Ayrıca, yoga, zihinsel netlik ve odaklanmayı artırarak bilişsel işlevlerde iyileşmeler sağlayabilir.

Yoga, beyin yapısı ve işlevi üzerinde de olumlu etkiler yaratabilir. Yoga pratiği, beyin hacminde artışlar ve nöroplastisite üzerinde olumlu etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bir araştırma, düzenli yoga pratiğinin, beyin gri madde yoğunluğunu artırdığını ve bu durumun bilişsel işlevlerde iyileşmelere yol açtığını göstermiştir (Gothe ve diğerleri, 2019).

Yoga, genel sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde de geniş kapsamlı olumlu etkiler sağlar. Yoga pratiği, uyku kalitesini iyileştirebilir, bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirebilir ve enerji seviyelerini artırabilir. Bir çalışma, kanser hastalarının yoga uygulamalarının, yaşam kalitelerini artırdığını ve tedavi sürecindeki yan etkileri hafiflettiğini göstermiştir (Culos-Reed ve diğerleri, 2012).

Yoga, hem fiziksel hem de zihinsel sağlık üzerinde geniş kapsamlı faydalar sağlayan bütünsel bir uygulamadır. Fiziksel esneklik ve kuvveti artırmanın yanı sıra, zihinsel sağlığı iyileştirir, stres ve anksiyete seviyelerini azaltır ve genel yaşam kalitesini artırır. Yoga, modern tıbbın tamamlayıcı bir unsuru olarak kabul edilmekte ve giderek daha fazla insan tarafından benimsenmektedir (Cramer ve diğerleri, 2014).

Farklı egzersiz türlerini ve bunların spesifik faydalarını anlamak, çok yönlü bir egzersiz programı geliştirmek için çok önemlidir. Her egzersiz türü benzersiz avantajlar sunar ve optimal sağlık için aerobik, kuvvet, esneklik ve denge egzersizlerinin bir kombinasyonu önerilmektedir. Düzenli fiziksel aktivite, fiziksel zindeliğin korunması, kronik hastalıkların önlenmesi ve genel sağlığın desteklenmesi için gereklidir.

*2.2.1.4.2.1. Yoganın Tarihçesi*

Yoga, binlerce yıllık bir geçmişe sahip olan bedensel, zihinsel ve ruhsal sağlığı birleştiren bir uygulamadır. Yoga, tarih boyunca çeşitli kültürel ve dini etkilerle şekillenmiş ve günümüze kadar evrim geçirmiştir.

Yoga, kökeni M.Ö. 3000'lere kadar uzanan, Hindistan'da ortaya çıkmış bir disiplindir. İlk yoga uygulamaları, Indus Vadisi Uygarlığı'na ait arkeolojik kalıntılarda bulunan mühürlerdeki oturmuş figürlerle ilişkilendirilmektedir. Bu figürler, meditasyon ve yoga duruşlarını temsil etmektedir (Feuerstein, 1998). Yoga'nın ilk yazılı metinleri, Vedalar ve Upanişadlar'da bulunur. Bu metinler, meditasyon ve ruhsal arayışları vurgulayan temel yoga felsefesini içerir (Mallinson ve Singleton, 2017).

M.Ö. 2. yüzyılda, Patanjali'nin "Yoga Sutraları" yoga felsefesini sistematik bir şekilde sunan önemli bir metin olarak ortaya çıkmıştır. Patanjali, yoga uygulamalarını sekiz basamaklı bir yol (Ashtanga Yoga) olarak tanımlamış ve bu basamaklar arasında etik ilkeler (yama ve niyama), fiziksel duruşlar (asana), nefes kontrolü (pranayama), duyuların geri çekilmesi (pratyahara), konsantrasyon (dharana), meditasyon (dhyana) ve kendini gerçekleştirme (samadhi) yer almıştır (Sovik, 2005).

Orta Çağ boyunca, Hatha Yoga adı verilen yeni bir yoga formu gelişmiştir. Hatha Yoga, fiziksel duruşlar ve nefes tekniklerine büyük önem veren bir sistemdir. 15. yüzyılda yazılan "Hatha Yoga Pradipika", Hatha Yoga'nın ana metinlerinden biridir ve bu dönemde yoganın daha çok fiziksel bir uygulama olarak geliştiğini göstermektedir (Birch, 2013).

20. yüzyılın başlarında, yoga Batı'ya tanıtılmış ve burada hızla popülerlik kazanmıştır. Swami Vivekananda, 1893'te Chicago'daki Dünya Dinler Parlamentosu'nda yaptığı konuşma ile yogayı Batı dünyasına tanıtan önemli bir figürdür. Bu dönemde, yoganın fiziksel ve ruhsal faydaları bilimsel araştırmalarla da desteklenmeye başlanmıştır (De Michelis, 2004).

Günümüzde yoga, dünya çapında milyonlarca insan tarafından pratiğe dönüştürülmüş bir uygulamadır. Yoga, hem fiziksel sağlık hem de zihinsel iyilik hali için yaygın olarak benimsenmiştir. Modern yoga uygulamaları, geleneksel yoga felsefesini korurken, aynı zamanda yeni yoga tarzları ve uygulama biçimleriyle çeşitlenmiştir. Yoga üzerine yapılan bilimsel araştırmalar, yoganın stresi azaltma, esnekliği artırma ve genel sağlık üzerindeki olumlu etkilerini doğrulamaktadır (Field, 2011).

Yoga, antik dönemlerden günümüze kadar evrim geçirmiş, farklı kültürler ve zaman dilimlerinde çeşitli şekillerde uygulanmış bir disiplindir. Yoga'nın kökenleri ve gelişimi, ruhsal arayışlar ve fiziksel sağlıkla derin bir şekilde bağlantılıdır. Modern dünyada yoga, bütünsel sağlık ve yaşam kalitesini artırmak için etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

*2.2.1.4.2.2. Yoganın Çeşitleri*

Binlerce yıllık bir geçmişe sahip olan yoga, zamanla çeşitli dallar ve uygulama biçimleri geliştirmiştir.

*Hatha Yoga:*

Hatha Yoga, fiziksel duruşlar (asana) ve nefes kontrolü (pranayama) üzerinde yoğunlaşan bir yoga dalıdır. Hatha Yoga, beden ve zihni hazırlayarak daha derin meditasyon uygulamaları için bir temel oluşturur. Bu yoga dalı, esneklik, kuvvet ve dengeyi geliştirmeye yardımcı olur. Hatha Yoga'nın tarihçesi ve uygulamaları üzerine yapılan bir çalışma, bu yoga dalının fiziksel sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (Birch, 2013).

*Vinyasa Yoga:*

Vinyasa Yoga, nefes ile senkronize edilen akıcı hareketlere dayalı bir yoga tarzıdır. Bu yoga dalı, sürekli hareket ve nefes koordinasyonu ile meditasyon benzeri bir durum yaratmayı

amaçlar. Vinyasa Yoga, kardiyovasküler sağlık ve genel zindelik için faydalıdır. Yapılan bir araştırma, Vinyasa Yoga'nın kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiğini ve stres seviyelerini düşürdüğünü ortaya koymuştur (Cowen ve Adams, 2005).

*Ashtanga Yoga:*

Ashtanga Yoga, belirli bir sıra ile yapılan ve her biri belirli bir nefes tekniği ile desteklenen serilerden oluşan dinamik bir yoga tarzıdır. Ashtanga Yoga, güç, esneklik ve dayanıklılığı artırmayı hedefler. Bu yoga dalı, disiplinli ve yoğun bir pratiğe dayalıdır. Ashtanga Yoga üzerine yapılan bir çalışma, bu yoga dalının fiziksel zindelik ve kas kuvveti üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir (Scott, 2010).

*Iyengar Yoga:*

Iyengar Yoga, ayrıntılı ve kesin duruşlara odaklanan bir yoga dalıdır. Bu yoga tarzı, çeşitli yoga yardımcıları (bloklar, kayışlar vb.) kullanarak duruşların mükemmelliğini ve hizalanmasını sağlar. Iyengar Yoga, yaralanmaları önlemeye ve duruşların doğru yapılmasına yardımcı olur. Iyengar Yoga üzerine yapılan bir araştırma, bu yoga dalının kronik ağrı ve sakatlıklar üzerindeki iyileştirici etkilerini ortaya koymuştur (Williams ve diğerleri, 2003).

*Kundalini Yoga:*

Kundalini Yoga, bedenin enerji merkezlerini (çakra) uyandırmayı amaçlayan bir yoga dalıdır. Bu yoga tarzı, nefes teknikleri, mantralar ve meditasyon uygulamaları ile birleşir. Kundalini Yoga, ruhsal farkındalık ve zihinsel dengeyi artırmayı hedefler. Kundalini Yoga üzerine yapılan bir çalışma, bu yoga dalının ruhsal ve zihinsel sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir (Shannahoff-Khalsa, 2004).

Bikram Yoga:

Bikram Yoga, 40 dereceye yakın sıcaklıkta gerçekleştirilen 26 belirli duruş ve iki nefes egzersizinden oluşan bir yoga tarzıdır. Yüksek sıcaklık, kasların esnemesini ve toksinlerin atılmasını kolaylaştırır. Bikram Yoga, detoksifikasyon ve kilo verme üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir. Bir çalışma, Bikram Yoga'nın metabolizma ve kilo kontrolü üzerindeki etkilerini incelemiştir (Hewett ve diğerleri, 2011).

*Yin Yoga:*

Yin Yoga, duruşların uzun süre (genellikle 3-5 dakika) tutulduğu, yavaş ve meditatif bir yoga tarzıdır. Bu yoga dalı, bağ dokusunu ve eklemleri hedef alarak derin esneme ve rahatlama

sağlar. Yin Yoga, zihinsel rahatlama ve esneklik için faydalıdır. Yin Yoga üzerine yapılan bir araştırma, bu yoga dalının stres ve anksiyete üzerindeki azaltıcı etkilerini göstermiştir (Bernstein ve diğerleri, 2015).

*2.2.1.4.2.3. Yoganın Bölümleri*

Ashtanga Yoga (yoganın sekiz yolu), Patanjali tarafından yazılan Yoga Sutraları'nda tanımlanan sekiz basamaklı bir yoga yoludur. Bu yollar, fiziksel, zihinsel ve ruhsal gelişimi destekleyen kapsamlı bir uygulama sistemidir.

*Yama (Evrensel Etik):*

Yama, sosyal etik ve başkalarına karşı doğru davranışlarla ilgilidir. Beş temel ilke içerir: Ahimsa (zarar vermeme), Satya (dürüstlük), Asteya (hırsızlık yapmama), Brahmacharya (cinsel dürtülerin kontrolü) ve Aparigraha (açgözlülük yapmama). Yama, bireyin sosyal ilişkilerinde etik bir rehberlik sağlar (Feuerstein, 1998). Yapılan araştırmalar, Yama uygulamalarının toplumsal uyum ve kişisel gelişim üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (Sovik, 2005).

*Niyama (Etik Gözlem):*

Niyama, kişinin kendisine yönelik etik uygulamaları kapsar. Beş temel ilke içerir: Saucha (temizlik), Santosha (hoşnutluk), Tapas (öz disiplin), Svadhyaya (kendi kendine çalışma) ve Ishvara Pranidhana (Tanrı'ya teslimiyet). Niyama, kişinin içsel dünyasında düzen ve huzur yaratmayı amaçlar (Feuerstein, 1998). Niyama üzerine yapılan araştırmalar, bu uygulamaların zihinsel sağlık ve duygusal denge üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır (Desikachar, 1995).

*Asana (Duruşlar):*

Asana, fiziksel duruşlar ve pozisyonları ifade eder. Bu duruşlar, bedenin esnekliğini, kuvvetini ve dengesini artırmayı amaçlar. Asana uygulamaları, fiziksel sağlık ve zindelik için temel oluşturur (Iyengar, 2002). Asana üzerine yapılan bir çalışma, düzenli uygulamaların kas-iskelet sistemi sağlığı ve genel zindelik üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir (Williams ve diğerleri, 2003).

*Pranayama (Nefes Kontrolü):*

Pranayama, nefes kontrolü ve nefes tekniklerini içerir. Bu uygulamalar, yaşam enerjisinin (prana) akışını düzenlemeyi amaçlar. Pranayama, zihinsel sakinlik ve fiziksel sağlık için

önemlidir (Brown ve Gerbarg, 2005). Pranayama üzerine yapılan araştırmalar, bu uygulamaların stres, anksiyete ve genel sağlık üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır (Brown ve Gerbarg, 2005).

*Pratyahara (Duyuların Geri Çekilimi):*

Pratyahara, duyuların dış dünyadan geri çekilmesi ve içsel farkındalığın artırılması sürecidir. Bu uygulama, zihinsel konsantrasyonu geliştirmeyi ve meditasyona hazırlık yapmayı amaçlar (Feuerstein, 1998). Pratyahara üzerine yapılan bir çalışma, bu uygulamanın zihinsel berraklık ve konsantrasyon üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir (Sovik, 2005).

*Dharana (Konsantrasyon):*

Dharana, tek bir nesne veya düşünce üzerinde yoğunlaşma ve konsantrasyon yeteneğini geliştirmeyi içerir. Bu uygulama, zihnin dağılmasını engeller ve derin meditasyon için zemin hazırlar (Iyengar, 2002). Dharana üzerine yapılan araştırmalar, bu uygulamanın zihinsel odaklanma ve bilişsel performans üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır (Brown ve Gerbarg, 2005).

*Dhyana (Meditasyon):*

Dhyana, sürekli ve derin meditasyon durumudur. Bu uygulama, zihinsel dinginlik ve içsel huzur yaratmayı amaçlar (Feuerstein, 1998). Dhyana üzerine yapılan araştırmalar, meditasyonun zihinsel sağlık ve duygusal denge üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir (Shannahoff-Khalsa, 2004).

*Samadhi (Yüksek Konsantrasyon-Kendini Gerçekleştirme):*

Samadhi, yüksek konsantrasyon ve ruhsal birliği ifade eder. Bu durumda birey, kendini ve evreni bir bütün olarak deneyimler (Iyengar, 2002). Samadhi, yoga pratiğinin nihai hedefidir ve en yüksek bilinç seviyesini temsil eder. Samadhi üzerine yapılan bir çalışma, bu durumun ruhsal farkındalık ve derin içsel huzur üzerindeki etkilerini incelemiştir (Desikachar, 1995).

Ashtanga Yoga'nın sekiz basamağı, bireyin fiziksel, zihinsel ve ruhsal gelişimini destekleyen kapsamlı bir sistem sunar. Her bir basamak, farklı alanlarda denge ve bütünlük sağlamayı amaçlar. Bu yolların her biri, bilimsel araştırmalarla desteklenen geniş kapsamlı faydalar sunmaktadır.

Yoga, fiziksel, zihinsel ve ruhsal sağlık üzerinde geniş kapsamlı faydalar sağlayan bir uygulamadır. Çeşitli yoga dalları ve tarzları, farklı ihtiyaçlara ve hedeflere uygun olarak pratik

edilebilir. Her yoga dalı, beden ve zihin üzerinde farklı etkiler yaratır ve bu etkiler, bilimsel araştırmalarla da desteklenmektedir. Yoga, modern yaşamın stres ve yoğunluğundan kaçmak ve genel sağlık ve yaşam kalitesini artırmak için etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

*2.2.1.4.2.4. Yoga ve Yaşlanma*

Yaşlanma, insan yaşamının kaçınılmaz bir gerçeğidir. Ancak, yaşam kalitesini artırmak ve yaşlanma sürecinin olumsuz etkilerini azaltmak için çeşitli stratejiler ve yaşam tarzı değişiklikleri benimsenebilir. Yoga, fiziksel, zihinsel ve ruhsal sağlık üzerinde geniş kapsamlı faydalar sunan bütünsel bir uygulama olarak, yaşlanma sürecine olumlu katkılarda bulunabilir.

Yoga, kas-iskelet sistemi sağlığı üzerinde önemli faydalar sağlayabilir. Düzenli yoga pratiği, esnekliği artırır, kas kuvvetini geliştirir ve dengeyi iyileştirir. Bu özellikler, yaşlı bireylerde düşme riskini azaltarak genel sağlık ve bağımsızlığı korumaya yardımcı olabilir (Patel ve diğerleri, 2011).

Yoga ayrıca kardiyovasküler sağlığı da destekler. Yoga pratikleri, kan basıncını düşürme, kalp atış hızını dengeleme ve genel kardiyovasküler fonksiyonu iyileştirme potansiyeline sahiptir (Innes ve diğerleri, 2005). Bu etkiler, yaşlanmanın getirdiği kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmada önemli olabilir.

Yaşlanma süreci, zihinsel sağlık üzerinde de önemli etkiler yaratır. Yoga, stres, anksiyete ve depresyon gibi zihinsel sağlık sorunlarını hafifletme konusunda etkili bir araç olarak kabul edilebilir. Düzenli yoga pratiği, kortizol seviyelerini düşürerek ve endorfin salgısını artırarak stresle başa çıkmayı kolaylaştırır (Streeter ve diğerleri, 2010).

Yoga, ruhsal sağlık ve genel yaşam memnuniyeti üzerinde de olumlu etkiler yaratabilir. Yoga pratikleri, bireyin içsel huzur ve farkındalık düzeyini artırarak ruhsal dengeyi teşvik eder. Bu durum, yaşlanmanın getirdiği ruhsal zorluklarla başa çıkmada yardımcı olabilir (McCaffrey ve diğerleri, 2005).

Yoga, aynı zamanda sosyal bağları ve topluluk duygusunu güçlendirebilir. Grup yoga dersleri, sosyal etkileşimleri artırarak yaşlı bireylerin sosyal izolasyondan korunmasına yardımcı olabilir (Woodyard, 2011).

Yoga, genel sağlık ve yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol oynar. Fiziksel, zihinsel ve ruhsal sağlık üzerindeki olumlu etkileri, yaşlı bireylerin daha sağlıklı, mutlu ve bağımsız bir yaşam sürmelerine katkıda bulunur (Sherman ve diğerleri, 2005).

Yoga ayrıca bilişsel fonksiyonları koruma ve iyileştirme potansiyeline sahiptir. Yaşlı bireylerde yapılan çalışmalar, yoga uygulamalarının bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel yetenekler üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (Gothe ve diğerleri, 2013).

Yoga, dikkat ve konsantrasyon üzerinde de olumlu etkiler yaratır. Yoga pratiği, dikkati artırarak bilgi işleme hızını ve doğruluğunu iyileştirebilir. Bir araştırma, yoga uygulamalarının çocuklarda dikkat süresini artırdığını ve akademik başarıyı desteklediğini göstermiştir (Manjunath ve Telles, 2001). Yoga, dikkat ve konsantrasyonu artırarak prefrontal korteks aktivitesini iyileştirir. Bu bölge, yürütücü işlevler ve dikkat süreçlerinde kritik bir rol oynar. Yoga pratiği, dikkat dağıtıcı unsurlara karşı daha dirençli olmayı sağlayarak bilişsel performansı artırır (Jha ve diğerleri, 2007). Yürütücü işlevler, planlama, problem çözme, dikkat ve inhibisyon gibi yüksek düzeyde bilişsel süreçleri içerir. Yoga, bu işlevlerin performansını artırabilir. Düzenli yoga pratiği, bilişsel esneklik, çalışma belleği ve karar verme yetilerini geliştirir (Gothe ve diğerleri, 2013). Bir meta-analiz çalışması, yoga ve meditasyon tekniklerinin yürütücü işlevler üzerindeki olumlu etkilerini doğrulamıştır. Bu analiz, yoga uygulamalarının frontal korteks aktivitesini artırarak bilişsel kontrolü iyileştirdiğini göstermiştir (Lutz ve diğerleri, 2009).

Yoga, zihinsel sağlık ve stres yönetimi üzerinde de önemli faydalar sağlar. Yoga ve meditasyon teknikleri, kortizol seviyelerini düşürerek stres ve anksiyete seviyelerini azaltır (Sarang ve Telles, 2006). Bu durum, bilişsel fonksiyonların korunmasına ve iyileştirilmesine katkıda bulunur.

Nöroplastisite, beynin yapısal ve işlevsel olarak değişebilme yeteneğidir. Bu süreç, öğrenme, hafıza ve iyileşme gibi bilişsel işlevlerin temelini oluşturur. Nöroplastisite, yeni sinaptik bağlantıların oluşumu, mevcut bağlantıların güçlenmesi veya zayıflaması ve hatta yeni nöronların doğumu ile karakterizedir (Kolb ve Gibb, 2011). Yoga, nöroplastisiteyi destekleyen bir dizi biyolojik mekanizmayı harekete geçirir. Yoga, hipokampal nörogenezi teşvik ederek hafıza fonksiyonlarını iyileştirebilir. Düzenli yoga pratiği, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerin seviyelerini artırabilir, bu da sinaptik plastisiteyi ve nöronların hayatta kalmasını destekler (Streeter ve diğerleri, 2012).

Yoga ve meditasyonun beyin yapısı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, yoga pratiğinin beyin yapısında olumlu değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Hölzel ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir araştırma, düzenli meditasyon pratiğinin, özellikle hipokampus ve prefrontal korteks gibi bilişsel işlevlerde kritik rol oynayan beyin bölgelerinde

gri madde yoğunluğunu artırdığını göstermiştir. Benzer şekilde, yoga pratiği, amigdala gibi duygusal düzenlemeyle ilgili beyin bölgelerinde de yapısal değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, stres ve anksiyetenin azalmasına katkıda bulunabilir (Desbordes ve diğerleri, 2012).

Yoga, nörotransmitter düzeylerini düzenleyerek nöroplastisiteyi destekler. Özellikle gamma-aminobütirik asit (GABA) düzeylerinin yoga pratiği ile arttığı bulunmuştur. GABA, beynin inhibitör bir nörotransmitteridir ve anksiyete, depresyon gibi ruh hali bozukluklarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Streeter ve diğerleri, 2010).

Yoga pratiği ayrıca dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi diğer önemli nörotransmitterlerin seviyelerini de etkileyebilir. Bu nörotransmitterlerin düzenlenmesi, genel ruh hali ve bilişsel işlevlerin iyileştirilmesine katkıda bulunur (Raffone ve Srinivasan, 2010).

Yoga pratiği, DMN aktivitesini azaltarak dikkatin ve odaklanmanın iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Bu durum, bilişsel esnekliği ve yürütücü işlevleri destekleyebilir (Gothe ve diğerleri, 2013).

Ek olarak, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları, yoga ve meditasyon uygulamalarının beyin ağlarındaki bağlantıları güçlendirdiğini gösterir. Özellikle, yoga pratiğinin varsayılan mod ağı (default mode network, DMN) ve dikkat ağı gibi önemli beyin ağları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu ağlar, zihinsel durumların ve dikkat süreçlerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Brewer ve diğerleri, 2011).

Yoga, yaşlanma sürecinin beyin üzerindeki olumsuz etkilerini hafifletmeye yardımcı olabilir. Yaşlanma ile birlikte beyin hacmi ve nöroplastisite azalır, ancak düzenli yoga pratiği, bu süreci yavaşlatabilir. Bir çalışma, yoga ve meditasyon uygulamalarının yaşlı bireylerde beyin hacmini koruduğunu ve bilişsel işlevleri desteklediğini göstermiştir (Gard ve diğerleri, 2014).

Yoga pratiği, beyinde yaşlanma ile ilişkilendirilen oksidatif stres ve inflamasyonu azaltabilir. Bu biyolojik süreçlerin düzenlenmesi, yaşlılıkta beyin sağlığının korunmasına katkıda bulunur (Epel ve diğerleri, 2009).

Yoga pratiklerinin yaşlanma süreci üzerindeki olumlu etkilerini inceleyen kapsamlı bir meta-analiz, yoga uygulamalarının fiziksel ve zihinsel sağlık üzerindeki faydalarını doğrulamaktadır. Bu analiz, yoga pratiklerinin yaşlanmanın olumsuz etkilerini hafifletmede etkili bir strateji olduğunu göstermektedir (Cohen ve diğerleri, 2013).

Yoga, yaşlanma sürecinin getirdiği fiziksel, zihinsel ve ruhsal zorluklarla başa çıkmada etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bilimsel araştırmalar, düzenli yoga pratiğinin esneklik, kuvvet, denge, kardiyovasküler sağlık, zihinsel sağlık ve ruhsal denge üzerinde geniş kapsamlı faydalar sağladığını göstermektedir. Yaşlı bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmek için yoga, bütünsel bir yaklaşım sunar. Bu nedenle, yaşlanma sürecinde yoga uygulamalarının benimsenmesi, genel sağlık ve refah için önemli bir katkı sağlayabilir (Epel ve diğerleri, 2009).

Yoga, nöroplastisite ve beyin yapısı üzerinde geniş kapsamlı olumlu etkiler sağlayan bütünsel bir uygulamadır. Bilimsel araştırmalar, yoganın beyin yapısında ve fonksiyonunda olumlu değişiklikler yarattığını, nörotransmitter seviyelerini düzenlediğini ve bilişsel işlevleri desteklediğini göstermektedir. Yoga, beyin sağlığını koruma ve geliştirme amacıyla etkili bir strateji olarak değerlendirilebilir.

### 2.3. Fiziksel Egzersiz ve Yaşlanma

Yaşlanma, vücudun zamanla biyolojik, fizyolojik ve psikolojik değişiklikler yaşadığı karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra yaşam tarzı seçimlerinden de etkilenir. Fiziksel egzersiz, yaşlanmanın olumsuz etkilerini azaltmada ve sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmede önemli bir rol oynar.

Yaşlanma sürecinde kas kütlesi ve gücü azalır, bu durum sarkopeni olarak bilinir. Sarkopeni, yaşlı bireylerde düşme riskini artırır ve bağımsız yaşamı zorlaştırır. Düzenli direnç egzersizleri, kas kütlesini korumak ve sarkopeniyi önlemek için etkili bir stratejidir. Peterson ve Gordon (2011), direnç antrenmanlarının kas kütlesini artırarak ve kas gücünü koruyarak sarkopeniyi önlemede etkili olduğunu belirtmiştir.

Fiziksel egzersiz kardiyovasküler sağlığı iyileştirir. Aerobik egzersizler, kalp-damar fonksiyonlarını destekler, kan basıncını düşürür ve kalp krizi riskini azaltır. Taylor ve diğerleri (2004), aerobik egzersizlerin yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

Fiziksel egzersiz, insülin duyarlılığını artırarak ve glikoz metabolizmasını düzenleyerek metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratır. Düzenli egzersiz, tip 2 diyabet riskini azaltmada önemli bir rol oynar. Yaşlı bireyler ile yapılan çalışmalarda, egzersizin kan şekeri kontrolünü iyileştirdiğini ve diyabet komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (Colberg ve diğerleri, 2010).

Yaşlanma ile birlikte kemik yoğunluğu azalır ve osteoporoz riski artar. Ağırlık taşıyan egzersizler, kemik yoğunluğunu artırarak osteoporoz riskini azaltabilir. Kelley ve diğerleri (2011), düzenli fiziksel aktivitenin kemik sağlığını korumak ve kırık riskini azaltmak için büyük önem taşıdığını belirtmiştir.

Düzenli egzersiz, denge ve koordinasyonu iyileştirerek düşme riskini azaltabilir. Yaşlı bireylerde yapılan araştırmalar, denge ve koordinasyon egzersizlerinin düşme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu egzersizler, yaşlı bireylerin daha güvenli ve bağımsız bir yaşam sürmelerine yardımcı olabilir (Sherrington ve diğerleri, 2008).

Fiziksel egzersiz, nöroplastisiteyi destekleyerek beyin yapısını ve işlevini iyileştirir. Erickson ve diğerleri (2011), yaşlı bireylerde aerobik egzersizlerin hipokampus hacmini artırarak bellek performansını iyileştirdiğini göstermiştir.

Egzersiz, depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltarak ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratır. Düzenli fiziksel aktivite, endorfin salınımını artırarak zihinsel sağlığı destekler ve genel yaşam memnuniyetini artırır. Mather ve diğerleri (2002), yaşlı bireylerde egzersizin depresif semptomları azaltmada etkili olduğunu belirtmiştir.

Fiziksel egzersiz, bağışıklık sistemini güçlendirebilir ve kronik enflamasyonu azaltabilir. Nieman ve Wentz (2019), düzenli egzersizin bağışıklık hücrelerinin işlevini iyileştirerek enfeksiyonlara karşı direnci artırabileceğini göstermiştir.

Egzersiz, inflamatuar biyomarkerları düşürerek kronik hastalıkların riskini azaltır. Gleeson ve diğerleri (2011), egzersizin kronik enflamasyonu azaltarak yaşlanma sürecinin olumsuz etkilerini hafifletmeye yardımcı olduğunu belirtmiştir.

Fiziksel egzersiz, genel yaşam kalitesini artırır ve fonksiyonel bağımsızlığı korur. Paterson ve Warburton (2010), yaşlı bireylerde düzenli egzersizin fiziksel performansı ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürme yeteneğini artırdığını göstermiştir.

Egzersiz, sosyal katılımı ve psikososyal sağlığı destekler. Egzersiz grupları, yaşlı bireylerin sosyal etkileşimlerini artırarak yalnızlık ve izolasyon duygularını azaltabilir. Sosyal destek, egzersiz programlarına devam etmeyi teşvik eder ve genel yaşam kalitesini artırır (Smith ve diğerleri, 2017).

Aerobik egzersizler, kardiyovasküler sağlığı desteklemek, metabolik işlevleri iyileştirmek ve genel dayanıklılığı artırmak için önemlidir. Yürüyüş, koşu, bisiklet ve yüzme gibi aerobik

aktiviteler, yaşlı bireylerde yaygın olarak önerilen egzersiz türleridir. Aerobik egzersizler, aynı zamanda zihinsel sağlık üzerinde de olumlu etkiler yaratır (Nocon ve diğerleri, 2008).

Direnç egzersizleri, kas kütlesini korumak ve artırmak için önemlidir. Ağırlık kaldırma, direnç bantları ve vücut ağırlığı egzersizleri gibi aktiviteler, kas gücünü artırarak sarkopeniyi önler. Düzenli direnç egzersizleri, kemik yoğunluğunu artırarak osteoporoz riskini de azaltır (Liu ve Latham, 2009).

Esneklik ve denge egzersizleri, eklem hareketliliğini artırmak ve düşme riskini azaltmak için önemlidir. Yoga ve tai chi gibi aktiviteler, esneklik, denge ve koordinasyonu geliştirmek için yaygın olarak kullanılır. Bu tür egzersizler, yaşlı bireylerin günlük yaşam aktivitelerini güvenli ve bağımsız bir şekilde sürdürebilmelerine yardımcı olur (Wu, 2002).

Fiziksel egzersiz, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirir ve enerji metabolizmasını düzenler. Egzersiz, mitokondriyal biyogenezi teşvik ederek hücresel enerji üretimini artırır. Bu durum, yaşlanma sürecinde enerji dengesini korumak ve hücresel fonksiyonları sürdürmek için kritiktir (Hood ve diğerleri, 2019).

Egzersiz, oksidatif stres seviyelerini azaltır ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirir. Yaşlanma sürecinde oksidatif stres artar ve bu durum hücresel hasara yol açar. Düzenli fiziksel aktivite, oksidatif hasarı azaltarak yaşlanmanın olumsuz etkilerini hafifletebilir (Radak ve diğerleri, 2008).

Egzersiz, kendine güveni artırır ve öz-yeterlilik duygusunu güçlendirir. Yaşlı bireyler, egzersiz programlarına katılarak fiziksel kapasitelerini ve bağımsızlıklarını artırabilirler. Bu durum, genel yaşam memnuniyetini ve psikolojik iyilik halini olumlu yönde etkiler (McAuley ve Blissmer, 2000).

Düzenli egzersiz, stres ve anksiyete seviyelerini azaltmada etkili bir yöntemdir. Egzersiz sırasında salınan endorfinler, ruh hali üzerinde pozitif etkiler yaratır ve stres hormonlarının seviyelerini düşürür. Bu biyokimyasal değişiklikler, yaşlı bireylerin stresle başa çıkma kapasitelerini artırabilir (Herring ve diğerleri, 2010).

Egzersiz grupları, yaşlı bireylerin sosyal etkileşimlerini artırarak topluluk katılımını teşvik eder. Sosyal destek, egzersiz programlarına devam etmeyi teşvik eder ve genel yaşam kalitesini artırır. Bu sosyal etkileşimler, yaşlı bireylerin sosyal izolasyon ve yalnızlık duygularını azaltabilir (Smith ve diğerleri, 2017).

Egzersiz programlarının erişilebilir ve kapsayıcı olması, yaşlı bireylerin bu programlara katılımını artırır. Topluluk merkezleri, spor salonları ve açık alanlar, yaşlı bireyler için erişilebilir egzersiz fırsatları sunmalıdır. Bu tür ortamlar, yaşlı bireylerin aktif ve sağlıklı bir yaşam sürmelerine yardımcı olabilir (Bauman ve diğerleri, 2016).

Fiziksel egzersiz, yaşlanmanın olumsuz etkilerini hafifletmek ve sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmek için önemli bir araçtır. Bilimsel araştırmalar, egzersizin kas-iskelet sistemi sağlığı, kardiyovasküler fonksiyonlar, kemik yoğunluğu, metabolik sağlık, zihinsel sağlık, bağışıklık sistemi ve genel yaşam kalitesi üzerinde geniş kapsamlı faydalar sağladığını göstermektedir. Düzenli fiziksel aktivite, yaşlı bireylerin sağlıklı, bağımsız ve kaliteli bir yaşam sürmelerine yardımcı olabilir.

### 2.3.1. Fiziksel egzersiz beyni nasıl etkilemektedir?

Fiziksel egzersiz, nöroplastisiteyi destekleyerek beyin yapısını ve işlevini iyileştirir. Nöroplastisite, beynin yapısal ve işlevsel olarak değişebilme yeteneğidir ve öğrenme, hafıza ve iyileşme gibi bilişsel işlevlerin temelini oluşturur. Bu süreç, yeni sinaptik bağlantıların oluşumu, mevcut bağlantıların güçlenmesi veya zayıflaması ve yeni nöronların doğumu ile karakterizedir (Kolb ve Gibb, 2011).

Erickson ve diğerleri (2011), yaşlı bireylerde aerobik egzersizlerin hipokampus hacmini artırarak bellek performansını iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, egzersizin beyin yapısını nasıl etkileyebileceğini ve bilişsel işlevleri nasıl iyileştirebileceğini göstermektedir.

Egzersiz, depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltarak ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratır. Düzenli fiziksel aktivite, endorfin salınımını artırarak zihinsel sağlığı destekler ve genel yaşam memnuniyetini artırır. Bir çalışmada, egzersizin depresif semptomları azaltmada etkili olduğunu belirtmiştir (Mather ve diğerleri, 2002). Depresyon, yaşlı bireylerde yaygın bir zihinsel sağlık sorunudur ve fiziksel aktivite, bu semptomları hafifletmede etkili bir yöntem olarak kabul edilir. Egzersiz, nörokimyasal değişiklikler yoluyla ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratır ve depresyonun biyolojik temellerini etkileyebilir (Schuch ve diğerleri, 2016).

Fiziksel egzersiz, bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel fonksiyonları iyileştirebilir. Yaşlı bireylerde yapılan araştırmalar, aerobik egzersizlerin bellek, dikkat ve yürütücü işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Örneğin, Smith ve diğerleri (2010) tarafından yapılan bir meta-analiz, egzersizin nörokognitif performansı artırabileceğini ve yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini göstermiştir. Egzersiz, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini artırarak sinaptik plastisiteyi ve nöronların hayatta kalmasını destekler. Bu

biyolojik mekanizma, öğrenme ve hafıza süreçlerinde iyileşmelere yol açar (Voss ve diğerleri, 2013). Fiziksel egzersiz, beyin hacmini ve gri madde yoğunluğunu artırabilir. Hölzel ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir araştırma, düzenli meditasyon pratiğinin, özellikle hipokampus ve prefrontal korteks gibi bilişsel işlevlerde kritik rol oynayan beyin bölgelerinde gri madde yoğunluğunu artırdığını göstermiştir.

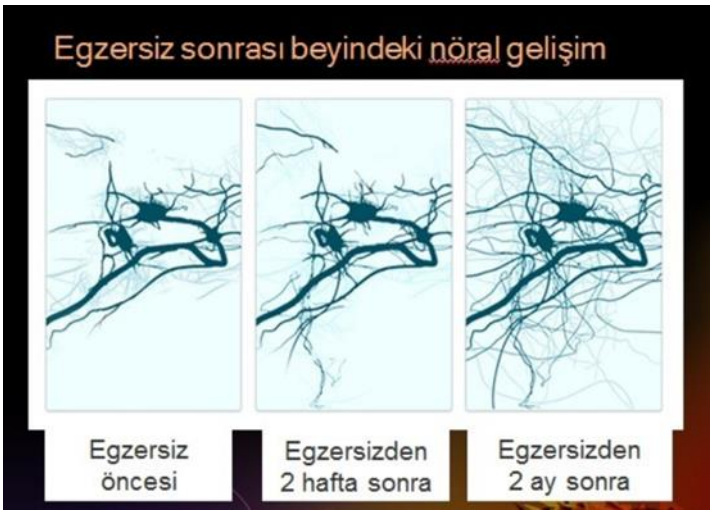
Egzersiz ayrıca yaşlanma ile ilişkili beyin hacmi kaybını yavaşlatabilir. Yaşlı bireylerde yapılan çalışmalarda, düzenli fiziksel aktivitenin beyin yapısındaki yaşa bağlı küçülmeyi azalttığı ve bilişsel işlevleri koruduğu gösterilmiştir (Colcombe ve diğerleri, 2006).

Fiziksel egzersiz, nörotransmitter düzeylerini düzenleyerek nöroplastisiteyi destekler. Özellikle gamma-aminobütirik asit (GABA) düzeylerinin yoga pratiği ile arttığı bulunmuştur. GABA, beynin inhibitör bir nörotransmitteridir ve anksiyete, depresyon gibi ruh hali bozukluklarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Streeter ve diğerleri, 2010).

Egzersiz pratiği ayrıca dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi diğer önemli nörotransmitterlerin seviyelerini de etkileyebilir. Bu nörotransmitterlerin düzenlenmesi, genel ruh hali ve bilişsel işlevlerin iyileştirilmesine katkıda bulunur (Raffone ve Srinivasan, 2010).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları, fiziksel egzersiz ve meditasyon uygulamalarının beyin ağlarındaki bağlantıları güçlendirdiğini göstermektedir. Özellikle, egzersiz pratiğinin varsayılan mod ağı (default mode network, DMN) ve dikkat ağı gibi önemli beyin ağları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu ağlar, zihinsel durumların ve dikkat süreçlerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Brewer ve diğerleri, 2011). Egzersiz pratiği, DMN aktivitesini azaltarak dikkatin ve odaklanmanın iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Bu durum, bilişsel esnekliği ve yürütücü işlevleri destekleyebilir (Gothe ve diğerleri, 2013).

Fiziksel egzersiz, nöroplastisite ve beyin yapısı üzerinde geniş kapsamlı olumlu etkiler sağlayan bütünsel bir uygulamadır. Bilimsel araştırmalar, egzersizin beyin yapısında ve fonksiyonunda olumlu değişiklikler yarattığını, nörotransmitter seviyelerini düzenlediğini ve bilişsel işlevleri desteklediğini göstermektedir. Egzersiz pratiği, beyin sağlığını koruma ve geliştirme amacıyla etkili bir strateji olarak değerlendirilebilir.




**Şekil 5:** *Egzersiz sonrası beyindeki nöral gelişim. Doç. Dr. Gözde ERSÖZ, (2021), https://www.his.gov.tr/egzersiz-ve-beyin sitesinden alınmıştır.*

### 2.3.2. Yaşlanma sürecindeki bilişsel ve yapısal gerilemelerin önlenmesi ve gelişmesinde etkili olabilecek fiziksel egzersizler hangileri olabilir?

Yaşlanma süreci, bilişsel ve yapısal değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler, genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra yaşam tarzı seçimlerinden de etkilenir. Düzenli fiziksel egzersiz, yaşlanmanın olumsuz etkilerini azaltmada ve bilişsel işlevleri korumada önemli bir rol oynar.

Yaşlanma sürecindeki bilişsel ve yapısal gerilemelerin önlenmesi ve gelişmesinde etkili olabilecek fiziksel egzersizler şunlar olabilir:

1. Aerobik Egzersizler:

Aerobik egzersizler, kardiyovasküler sağlığı desteklemek, metabolik işlevleri iyileştirmek ve genel dayanıklılığı artırmak için önemlidir. Yürüyüş, koşu, bisiklet ve yüzme gibi aerobik aktiviteler, yaşlı bireylerde yaygın olarak önerilen egzersiz türleridir. Bu egzersizler, aynı zamanda zihinsel sağlık üzerinde de olumlu etkiler yaratır. Erickson ve diğerleri (2011), yaşlı bireylerde aerobik egzersizlerin hipokampus hacmini artırarak bellek performansını iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, aerobik egzersizlerin beyin yapısını nasıl etkileyebileceğini ve bilişsel işlevleri nasıl iyileştirebileceğini göstermektedir. Ayrıca, Colcombe ve Kramer (2003) tarafından yapılan bir meta-analiz, aerobik egzersizlerin yürütücü işlevler ve dikkat süreçleri üzerinde olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Aerobik egzersizler, prefrontal korteks aktivitesini artırarak bilişsel kontrolü iyileştirir.

2. Direnç Egzersizleri:

Direnç egzersizleri, kas kütlesini korumak ve artırmak için önemlidir. Ağırlık kaldırma, direnç bantları ve vücut ağırlığı egzersizleri gibi aktiviteler, kas gücünü artırarak sarkopeniyi önler. Düzenli direnç egzersizleri, kemik yoğunluğunu artırarak osteoporoz riskini de azaltır. Liu ve Latham (2009), direnç egzersizlerinin yaşlı bireylerde fiziksel işlevselliği ve kas gücünü artırmada etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu tür egzersizler, günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede önemli bir rol oynar ve bağımsız yaşamı destekler. Direnç egzersizleri ayrıca bilişsel işlevler üzerinde de olumlu etkiler yaratır. Cassilhas ve diğerleri (2007) tarafından yapılan bir çalışma, direnç egzersizlerinin yaşlı erkeklerde bilişsel performansı artırdığını ve bellek fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir.

3. Esneklik ve Denge Egzersizleri:

Esneklik ve denge egzersizleri, eklem hareketliliğini artırmak ve düşme riskini azaltmak için önemlidir. Yoga ve tai chi gibi aktiviteler, esneklik, denge ve koordinasyonu geliştirmek için yaygın olarak kullanılır. Bu tür egzersizler, yaşlı bireylerin günlük yaşam aktivitelerini güvenli ve bağımsız bir şekilde sürdürebilmelerine yardımcı olur. Wu (2002) tarafından yapılan bir araştırma, tai chi'nin yaşlı bireylerde denge ve koordinasyonu iyileştirerek düşme riskini azalttığını göstermiştir. Tai chi, yavaş ve kontrollü hareketlerle dengeyi geliştiren etkili bir egzersiz türüdür.

Yoga da benzer şekilde bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkiler yaratır. Gothe ve diğerleri (2013), yoga pratiğinin çalışma belleği ve yürütücü işlevler üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Yoga, zihinsel sakinlik ve odaklanmayı teşvik ederek bilişsel performansı artırır.

4. Kombinasyon Egzersizleri:

Kombinasyon egzersizleri, farklı egzersiz türlerini bir araya getirerek daha kapsamlı faydalar sağlayabilir. Örneğin, aerobik egzersizlerin direnç ve esneklik egzersizleri ile birleştirilmesi, hem kardiyovasküler sağlığı hem de kas gücünü ve esnekliği artırabilir. Paterson ve Warburton (2010), kombinasyon egzersizlerinin yaşlı bireylerde genel sağlık ve yaşam kalitesini artırmada etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu tür egzersiz programları, fiziksel performansı ve fonksiyonel bağımsızlığı korumada önemli bir rol oynar.

Yaşlanma sürecindeki bilişsel ve yapısal gerilemeleri önlemek için etkili olabilecek fiziksel egzersizler, aerobik egzersizler, direnç egzersizleri, esneklik ve denge egzersizleri ve kombinasyon egzersizlerini içerir. Bu egzersiz türleri, bilişsel işlevleri koruma ve geliştirme, beyin yapısını iyileştirme ve genel sağlığı destekleme konusunda geniş kapsamlı faydalar

sağlar. Düzenli fiziksel aktivite, yaşlı bireylerin sağlıklı, bağımsız ve kaliteli bir yaşam sürmelerine yardımcı olabilir.

### 2.3.3. Yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların neden olduğu bilişsel gerilemede fiziksel egzersizin potansiyel terapötik ve önleyici etkileri

Yaşlanma, depresyon, AH (Alzheimer hastalığı) ve PH (Parkinson hastalığı), modern toplumun karşılaştığı en büyük sağlık sorunlarından biri olan bilişsel gerilemenin karakteristik özellikleridir. Hipokampal nörogenez yaşla birlikte azalır, bu da AH ve PH gibi yaşlanmayla ilişkili nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili bilişsel bozukluklara yol açabilir (Couillard-Despres ve diğerleri, 2011). İlginç bir şekilde, bazı anti-depresan tedaviler hipokampal nörogenezin artmasının yanı sıra uzun dönemli potansiyel indüksiyonu ile sonuçlanmaktadır (David ve diğerleri, 2009).

Giderek artan sayıda kanıt, yetişkin hipokampal nörogenezin desteklenmesinin örüntü ayırma ve uzamsal bellek gibi bilişsel becerileri geliştirdiğini göstermektedir (Clelland ve diğerleri, 2009). Bu nedenle, hipokampal nörogenezin iyileştirilmesi, bu hastalıklarda bilişsel gerilemeyi geciktirme veya durdurma umuduna sahiptir. Son yıllarda, bilişsel bozukluğu tedavi etmek için NKH (nöral kök hücreler) transplantasyonunun kullanımında artış görülmüştür ve hipokampüse transplante edilen NKH'ler nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere yol açmaktadır ve bu da yaşlanma ile ilişkili ilerleyici bilişsel gerilemeyi tersine çevirmektedir (Hodges ve diğerleri, 2000). Ayrıca, lateral ventrikül içine enjekte edilen veya yaşlı sıçanların hipokampüsüne nakledilen insan NKH'leri, konak beynine dahil olur ve Morris su labirenti ile değerlendirildiği üzere biliş işlevini geliştirir (Qu ve diğerleri, 2001). Ancak, bu yeni yaklaşım güvenilir karakterizasyon, deneysel tekrarlanabilirlik ve mitotik kapasite gibi çeşitli sorunlarla karşı karşıyadır (Park ve diğerleri, 2012). Ayrıca, NKH transplantasyonu yaşlı beyinde gençlere kıyasla oldukça düşük bir verimlilik oranına sahiptir (Katsimpardi ve diğerleri, 2014).

Kök hücre naklinin amacı, işlevsel iyileşmeye veya bozulmuş nöronal devrenin yeniden inşasına katkıda bulunabilecek yeni nöronları tanıtmak olduğundan (Lazarov ve diğerleri, 2010), fiziksel egzersiz hedefe ulaşmak için bir alternatif olabilir. Nörogenez ve bilişsel işlevin yaşa bağlı olarak azalması, kan akışının azalması ve NKH'lerin sayısının azalması ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde, fiziksel egzersiz beyne artan kan akışı ve gelişmiş hipokampal nörojenez ve nöronal plastisite ile nörojenik alanı gençleştirebilir, böylece yaşlanmanın olumsuz etkilerine karşı koyabilir. Bununla birlikte, fiziksel egzersiz, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı

nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel gerilemenin önlenmesi veya yavaşlatılması için etkili, düşük maliyetli ve düşük teknolojili bir yol olarak ortaya çıkmıştır.

Son meta-analiz raporları, yaşlı insanlar tarafından gerçekleştirilen düzenli fiziksel aktivitenin bilişi geliştirerek AH'ye karşı belirli bir koruyucu rol oynadığını ortaya çıkarmış (Santos-Lozano ve diğerleri, 2016) ve AH ile HBB (hafif bilişsel bozukluk) için ilaç tedavisinin egzersiz müdahalesi ile birleştirilmesi gerektiğini önermiştir (Ströhle ve diğerleri, 2015). AH'li bir fare modelinde, fiziksel aktivite ile hipokampal nörodejenerasyon gecikmiş ve uzamsal bellek eksiklikleri giderilmiştir (Hüttenrauch ve diğerleri, 2016).

Yetişkin hipokampal nörogenezin manipüle edilebilme potansiyeli, hastalıklardan veya yaralanmalardan kaynaklanan beyin hasarını yavaşlatacak ve hatta onaracak tedaviler için umut vermiştir. İnsan NKH'lerinin transplantasyonu yoluyla yeni nöronların dışsal olarak eklenmesi veya nörojenik alanın gençleştirilmesi için yaşlanan beyne genç kan perfüzyonu, bilişsel gerilemeyle ilişkili bazı hastalıklar için beyin plastisitesini indüklemede umut verici teknikler gibi görünmektedir. Bu açıdan bakıldığında, hipokampüste endojen nörogenezin yeniden düzenlenmesini teşvik etmek için ilaçsız, invazif olmayan, düşük maliyetli ve düşük teknolojili bir yöntem olarak bilinen fiziksel egzersiz, mevcut bir alternatif tedavi yöntemi olarak görünmektedir (Qu ve diğerleri, 2001).

Hipokampal nörogenezin türler arasında farklılık gösterdiğini ve hayvan modellerindeki durumun yetişkin insan beynindeki koşulları ne kadar yansıtacağını bilmek için çok az bilginin mevcut olduğunu unutmamak gereklidir. Bununla birlikte, mevcut literatüre dayanarak nörogenezin insanlarda kemirgenlere kıyasla daha fazla yetişkin doğumlu DGH (dentat granül hücreleri) ürettiğini, daha yavaş mitotik bölünme oranına sahip olduğunu, daha yüksek granül neu-rons devir hızına ve daha uzun olgunlaşma süresine sahip olduğu tahmin edilmektedir (Hodges ve diğerleri, 2000). Bu nedenle, insanlarda fizyolojik ve patolojik koşullarda hipokampal nörogenezi daha fazla araştırmak için daha hassas non-invaziv teknikler gereklidir.

Ayrıca, insanlarda hipokampal nörogenezin zaman penceresini anlamak, beyin yaşlanmasını geciktirmek veya durdurmak için egzersiz müdahalesi için ve ayrıca nörodejeneratif hastalıklar veya zihinsel bozukluklar için yardımcı terapötik stratejiler geliştirmek için önemli olabilir (Dunn ve diğerleri, 2015).

### 2.4. Nörogenez

Nörogenez, yeni nöronların (sinir hücreleri) doğumu olarak tanımlanır ve genellikle beyin gelişimi sırasında yoğun olarak gerçekleşir. Ancak, son yıllarda yapılan araştırmalar,

nörogenezin yetişkin beyinde de devam ettiğini göstermiştir. Bu süreç, insan fizyolojisi ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahiptir. Nörogenez, yeni nöronların progenitör hücrelerden türetilmesi sürecidir. Bu süreç, nöronların doğumu, farklılaşması ve olgunlaşmasını içerir. Nörogenez, beyin gelişimi sırasında kritik bir rol oynar ve sinir sistemi işlevlerinin düzgün bir şekilde gerçekleşmesini sağlar (Gage, 2002).

Nörogenezin varlığı ilk olarak 1960'larda keşfedildi, ancak yetişkin beyinde nörogenez olabileceği fikri uzun süre kabul görmedi. Altman ve Das (1965), yetişkin farelerin hipokampusunda yeni nöronların oluşumunu gösteren ilk araştırmayı yaptılar. Ancak, bu bulgular başlangıçta geniş kabul görmedi.

1990'larda yapılan çalışmalar, yetişkinlerde nörogenezin varlığını kesin olarak kanıtladı. Eriksson ve diğerleri (1998), insan hipokampusunda nörogenezi doğrulayan ilk çalışmayı gerçekleştirdi ve bu bulgu, nörogenezin yetişkin beynin plastisitesine önemli bir katkı sağladığını gösterdi.

Nörogenez, belirli beyin bölgelerinde yoğunlaşmıştır. Özellikle, hipokampus ve subventriküler bölge (SVB), yetişkinlerde nörogenezin devam ettiği ana bölgeler olarak bilinir. Hipokampus, öğrenme ve hafıza ile ilişkili bir beyin bölgesidir ve burada gerçekleşen nörogenez, bilişsel işlevlerin sürdürülmesinde kritik bir rol oynar (Ming ve Song, 2011).

Nörogenez süreci birkaç aşamadan oluşur:

1- Proliferasyon: Progenitör hücrelerin bölünmesi ve yeni nöronların doğumu.

2- Diferansiyasyon: Yeni doğan nöronların belirli nöronal türlere farklılaşması.

3- Göç: Yeni nöronların doğdukları yerden hedef bölgelerine taşınması.

4- Oluşum ve Olgunlaşma: Nöronların işlevsel bağlantılar kurarak olgunlaşması.

5- İntegrasyon: Yeni nöronların mevcut nöral ağlara entegre olması (Zhao ve diğerleri, 2008).

Nörogenez, beynin plastisitesini ve adaptasyon yeteneğini artırarak sinir sistemi işlevlerini destekler. Yeni nöronların oluşumu, sinaptik bağlantıların güçlenmesini ve yeni bilgi öğrenme yeteneğini artırır. Bu süreç, aynı zamanda beyin hasarının iyileşmesine ve nörodejeneratif hastalıklardan korunmaya yardımcı olabilir (Zhao ve diğerleri, 2008).

Hipokampus, hafıza ve öğrenme ile doğrudan ilişkili bir beyin bölgesidir. Yetişkin hipokampusunda nörogenez, dentate girus (DG) adı verilen bir alt bölgede yoğunlaşmıştır. Bu

süreç, yeni anıların oluşumu ve mekansal bellek gibi bilişsel işlevlerde önemli bir rol oynar (Kempermann ve diğerleri, 2004).

SVB lateral ventriküllerin duvarında yer alan bir bölgedir ve burada üretilen yeni nöronlar, koku soğancığına (olfactory bulb) göç eder. Bu bölgedeki nörogenez, koku alma duyusuyla ilgili fonksiyonlarda rol oynar ve aynı zamanda beynin diğer bölgelerine de katkıda bulunabilir (Lledo ve diğerleri, 2006).

Nörogenez, bilişsel fonksiyonların gelişimi ve sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Yeni nöronların hipokampusta doğumu, öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli bir rol oynar. Gage (2002), nörogenezin bilişsel esneklik ve hafıza konsolidasyonu üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır.

Yetişkin nörogenez, öğrenme ve hafızanın gelişimine katkıda bulunur. Nörogenezdeki artış, bilişsel işlevlerde iyileşmelere ve yeni bilgiler öğrenme yeteneğinde artışa yol açabilir. Ming ve Song (2011), nörogenez artışının depresyon ve anksiyete semptomlarının azalmasına da katkıda bulunduğunu belirtmiştir.

Nörogenez, bilişsel esneklik ve adaptasyon yeteneğini artırarak, beynin yeni bilgiler öğrenme ve mevcut bilgileri güncelleme kapasitesini artırır. Bu süreç, özellikle yeni ortamlar ve görevlerle başa çıkmada önemli bir rol oynar (Kempermann ve diğerleri, 2004).

Nörogenezdeki azalma, bilişsel işlevlerde gerilemeye ve nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Alzheimer hastalığı gibi durumlar, hipokampal nörogenezi olumsuz etkileyebilir ve bu da hafıza ve öğrenme yeteneklerinde kayıplara yol açabilir (Winner ve diğerleri, 2011).

Nörogenezdeki azalma, depresyon ve diğer ruh sağlığı sorunlarıyla da ilişkilendirilmiştir. Kronik stres ve depresyon, hipokampal nörogenezi baskılayarak bilişsel işlevlerde gerilemeye neden olabilir (Eisch ve Petrik, 2012).

Fiziksel egzersiz, nörogenezi teşvik eden önemli bir faktördür. Düzenli aerobik egzersiz, BDNF (beyin türevli nörotrofik faktör) seviyelerini artırarak nörogenezi destekler. Bu biyolojik mekanizma, öğrenme ve hafıza süreçlerinde iyileşmelere yol açar (van Praag ve diğerleri, 1999).

Aerobik egzersizler, hipokampal nörogenezde özellikle etkili olabilir. Van Praag ve diğerleri (1999), koşu bandında egzersiz yapan farelerin hipokampuslarında hücre proliferasyonunun

arttığını göstermiştir. Bu çalışma, aerobik egzersizin nörogenezi teşvik eden güçlü bir uyaran olduğunu ortaya koymaktadır.

Direnç egzersizleri de nörogenez üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir. Cassilhas ve diğerleri (2012), direnç egzersizlerinin yaşlı farelerde hipokampal nörogenezi artırdığını ve bilişsel işlevleri iyileştirdiğini göstermiştir. Bu bulgular, direnç egzersizlerinin de nörogenezi teşvik edebileceğini göstermektedir.

Egzersiz dışında, diyet, uyku, stres yönetimi ve çevresel zenginlik gibi faktörler de nörogenez üzerinde etkili olabilir. Örneğin, omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir diyet, nörogenezi destekleyebilir ve bilişsel işlevleri iyileştirebilir (Gomez-Pinilla, 2008).

Diyet, nörogenez üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve flavonoidler gibi besin maddeleri, nörogenezi teşvik edebilir ve bilişsel işlevleri destekleyebilir. Omega-3 yağ asitleri, beyin hücrelerinin sağlıklı gelişimi ve işlevi için gereklidir ve nörogenez üzerinde olumlu etkiler gösterebilir (Gomez-Pinilla, 2008).

Uyku, beyin sağlığı ve nörogenez için kritik bir faktördür. Yeterli ve kaliteli uyku, hipokampal nörogenezi artırabilir ve bilişsel işlevleri destekleyebilir. Uyku eksikliği, nörogenezi baskılayarak bilişsel performansta düşüşlere yol açabilir (Meerlo ve diğerleri, 2009).

Nörogenez, insan fizyolojisinde ve bilişsel işlevlerde kritik bir rol oynar. Yeni nöronların doğumu ve olgunlaşması, öğrenme, hafıza ve bilişsel esneklik gibi bilişsel işlevlerin sürdürülmesinde önemli katkılarda bulunur. Düzenli fiziksel egzersiz ve sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları, nörogenezi teşvik ederek bilişsel işlevlerin iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, nörogenez sürecinin desteklenmesi, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıkların etkilerini azaltmada potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

### 2.4.1. Egzersiz ve Yetişkin Hipokampal Nörogenezi

Yeni nöron üretimi birçok farklı ekstrinsik ve intrinsik faktör tarafından düzenlenebilir. Sağlıklı beyinde en az iki kurucu nörojenik bölge mevcuttur (Ortega-Perez ve diğerleri, 2007): subventriküler bölgesi (SVB) ve hipokampal dentat girusun subgranüler bölgesi (SGB). SGB'de doğan nöronlar farklılaşır ve dentat girusun granül hücreleri olarak yerel sinir ağına entegre olur. Hipokampüsün dentat girusunda, yeni doğan nöronlar SGB'den granül hücre katmanına

göç eder. Yetişkin hipokampal nörogenezin kökeni, 4 ila 6 hafta boyunca üç ana aşamaya (hücre çoğalması, farklılaşma ve işlevsel olgunluk) ayrılan bir gelişim süreciyle işlevsel olarak olgunlaşmış nöronlara dönüşebilen yetişkin nöral kök hücrelerdir (Duan ve diğerleri, 2008). Kemirgen hipokampüsünde her gün yaklaşık 9.000 yeni hücre üretilir ve bunların yaklaşık %80-90'ı nöronlara farklılaşır (Cameron ve Mckay, 2001). İnsanlarda, postmortem beyin kesitlerinin SVB ve dentat girus bölgesinde 5-bromo-2-deoksiüridin (bir timidin analoğu) için pozitif boyamanın varlığını bildiren bir çalışmaya göre, yetişkin hipokampüsüne her gün yaklaşık 700 yeni nöron eklenmektedir (Eriksson ve diğerleri, 1998). Bununla birlikte, yetişkin nörogenezi yeni nöronların üretimine bağlıdır ve yaşlanmayla birlikte azalır (Yau ve diğerleri, 2014).

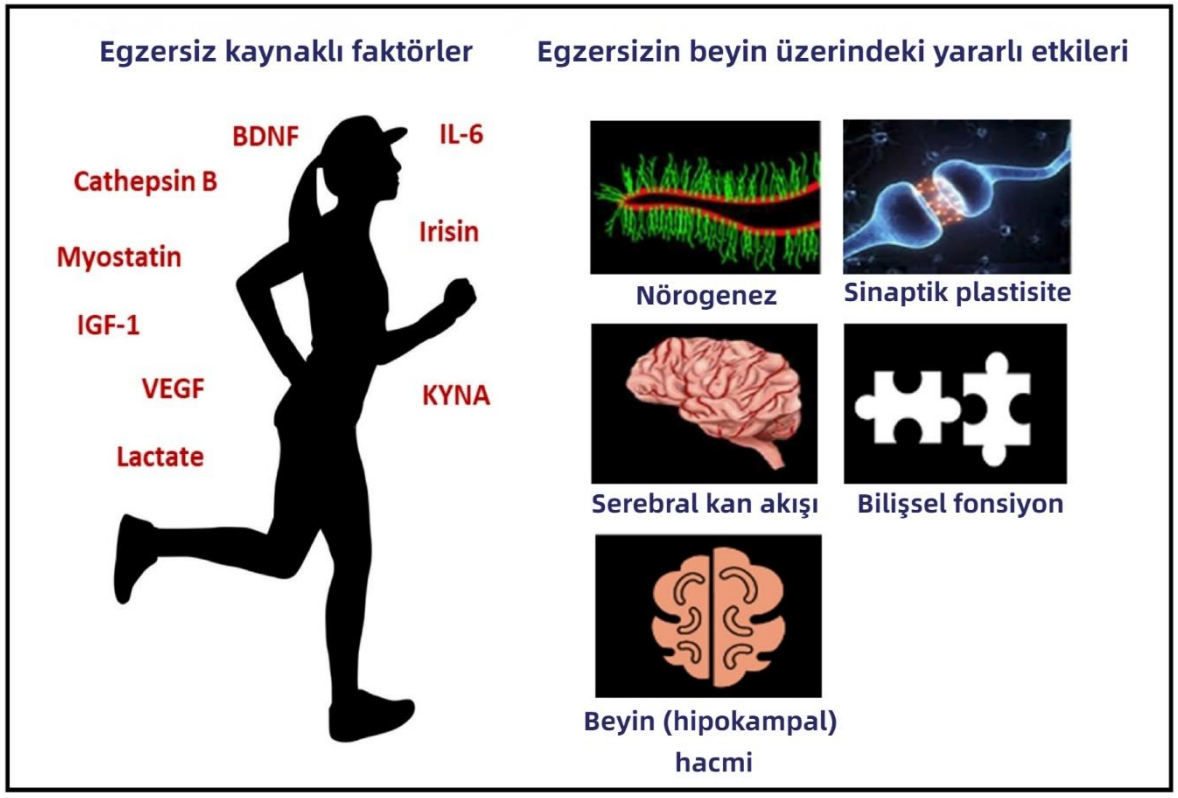
Geliştirilmiş hipokampal nörogenez, egzersizin beyindeki en önemli etkilerinden biridir (Clark ve diğerleri, 2009) ve beyin fonksiyonlarında egzersizle ilişkili iyileşmeye aracılık eden kilit bir mekanizma olabilir. Yetişkin hipokampal nörogenezi egzersizle iki katına çıkar (Van Praag ve diğerleri, 1999). Egzersiz, dentat girusta hücre çoğalması, hayatta kalma ve farklılaşma dahil olmak üzere yeni nöronal olgunlaşmanın tüm yönleri üzerinde etkilidir (Speisman ve diğerleri, 2013). Ayrıca, egzersizle geliştirilmiş yetişkin hipokampal nörogenez öğrenme, hafıza ve nöral plastisitede önemli bir rol oynar.

Kemirgenlerde, istemli koşu hem genç hem de yaşlı hayvanların SVB'sindeki hücrelerin çoğalmasını artırmıştır (Van Praag ve diğerleri, 1999). Ayrıca, üç hafta boyunca gönüllü koşu, hipokampüste yetişkin doğumlu nöronların hayatta kalmasını artırmıştır (Muotri ve diğerleri, 2009). Buna ek olarak, gönüllü koşu dentat girustaki USG (uzun süreli güçlenme) genliğini artırmış ve Morris su labirentinde hipokampüse bağlı görevi iyileştirmiştir (Van Praag ve diğerleri, 2005), bu da artan nörogenezin gelişmiş biliş ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hafif egzersiz, ancak yoğun egzersiz değil, yetişkin hipokampal nörogenezi, özellikle de uzamsal hafızayı geliştiren olgun nöron sayısını arttırmak için etkilidir (Inoue ve diğerleri, 2015).

Hipokampal nörogenez yaşlanmadan (Speisman ve diğerleri, 2013) ve bilişsel gerilemeye neden olan çeşitli nörolojik bozukluklardan (Zhao ve diğerleri, 2008) etkilenmektedir. Nörogenez orta yaş gibi erken bir dönemde azalır ve bilişsel işlevlerin yaşa bağlı olarak azalmasına neden olabilir (Erickson ve Barnes, 2003). Bununla birlikte, egzersizin nörogenez üzerindeki etkisi yaşam süresi boyunca korunur. Nöro görüntüleme çalışmaları, daha yüksek aerobik uygunluğa sahip yaşlı insanların daha büyük hipokampal hacimlere ve biliş görevlerinde daha iyi skorlara sahip olduğunu göstermiştir (Erickson ve diğerleri, 2009). Koşu

tekerleği egzersizi yapılan genç ve yaşlı kemirgenler, gelişmiş plastisite ve hipokampusa bağlı görevlerde daha iyi performans göstermiştir (van Praag ve diğerleri, 2005).

Kısa ve uzun süreli egzersiz, Alzheimer hastalığı (AH) modelinde hafıza işlevini geliştirmiş ve hipokampal bozuklukları önlemiştir (Parachikova ve diğerleri, 2008). Ayrıca, fiziksel egzersiz Parkinson hastalığı hayvan modellerinde bazı nöropatolojik ve davranışsal eksikliklerin iyileştirilmesi için faydalıdır (Yau ve diğerleri, 2014). Çeşitli klinik çalışmalar, fiziksel egzersizin Parkinson hastalarında motor fonksiyonu ve bilişsel performansı iyileştirebileceğini bildirmiştir (Petzinger ve diğerleri, 2013). Bu bulgular, egzersizin nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel gerilemeyi hafifletmek için invazif olmayan bir terapötik müdahaleyi temsil edebileceğini düşündürmektedir.




**Şekil 6:** *Egzersizin beyin üzerindeki yararlı etkileri ve faktörler*

### 2.4.2. Fiziksel Egzersizin Neden Olduğu Hipokampal Nörogenez Mekanizmaları

Subgranüler bölge (SGB) ve subven-triküler bölge (SVB)'nin mikro ortamları olan nörojenik bölge, yeni nöronların farklılaşması ve birleşmesi için izin veren spesifik faktörlere sahip olduğu düşünülmektedir (Zhao ve diğerleri, 2008).

Nörojenik olmayan alanlardan türetilen yetişkin progenitör hücreler, nörojenik bir beyin alanına nakledildikten sonra kendini yenileme ve çoklu potansiyel sergiler ve bölgeye özgü bir

bağlamda farklılaşabilir, bu da mikro çevrenin yetişkin beyninde belirleyici ipuçları sağlamada ve düzenlemede önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Shihabuddin ve diğerleri, 2000). SGB'yi çok güçlü nöral progenitörlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemede özel kılan şey, bilim insanlarının ilgisini çekmektedir. Progenitörlere ek olarak, nörojenik bölgedeki bileşenlerden bazılarını sağlayabilecek olgun nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve endotel hücreleri fiziksel egzersizle indüklenen hipokampal nörogenezin düzenlenmesine katkıda bulunur (Riquelme ve diğerleri, 2008).

Memeli beyninde en bol bulunan hücre tipi olan astrositler, nöronlar ile üçlü sinapslarla bağlantı kurar (Panatier ve diğerleri, 2014). Astrositler aynı zamanda kan damarlarını yüzeyleri ile çevreler, bu da astrositlerin, nöronların ve kan damarlarının işlevsel birimler olarak birlikte çalışmasını sağlar (Freeman, 2010). Bu nedenle astrositler, kan damarları ve nöronlar arasında bilgi aktaran ve madde taşıyan köprüler olarak görev yapar. Astrositlerin yetişkin hipokampal nöronların farklılaşmasının desteklenmesinde ve yetişkin yeni doğan nöronların entegrasyonunda kilit bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Song ve diğerleri, 2002).

Egzersizin hipokampüsteki ve beynin diğer bölgelerindeki astrosit sayısını önemli ölçüde artırdığına ve hipokampüsteki astrositlerin süreçlerini uzattığına dair kanıtlar vardır (Saur ve diğerleri, 2014). Ayrıca egzersiz, nöral aktivite arttıkça artan glikoz talebini desteklemek için glikoz taşıyıcı 1'in (GLUT1) ekspresyonunu iyileştirmek gibi astrositlerde taşıyıcı plastik değişikliklerini de indükleyebilir (Allen ve Messier, 2013). Egzersizin astrositler üzerindeki etkileri, egzersize bağlı hipokampal nörogenezin altında yatan mekanizmadan kısmen sorumlu olabilir.

Nörojenik alanın vaskülatürleri, dolaşımda salgılanan faktörleri sağlayarak nöral kök hücre davranışını düzenler. Kortikal bölgelerde kan akışının azalması veya mikrovasküler bütünlüğün bozulması gibi çeşitli serebrovasküler yetersizlik biçimleri, bilişsel gerilemede başlatıcı veya ara bir pozisyonda yer alabilir (Farkas ve Luiten, 2001). Buna ek olarak, SGB'deki çoğalan hücreler ve varsayılan nöral progenitörler, vaskülatürle yakından ilişkilidir, bu da kan kaynaklı faktörlerin yetişkin nöral progenitörler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Palmer ve diğerleri, 2000). Gerçekten de, genç kanda bulunan büyüme farklılaşma faktörü 11 (GDF11) gibi faktörler vasküler yeniden şekillenmeyi indükler ve yaşlanan farelerde nörogenezi artırır (Katsimpardi ve diğerleri, 2014). Dahası, endotel hücreleri tarafından salgılanan anjiyogenezi düzenleyen ortak bir faktör olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), SGB'de nörogenezin iyileştirilmesinde rol oynar (Jin ve diğerleri, 2002) ve hipokampüste egzersiz kaynaklı nörogenez, bilişsel iyileşme ile kısmen VEGFR2 / Flk-1

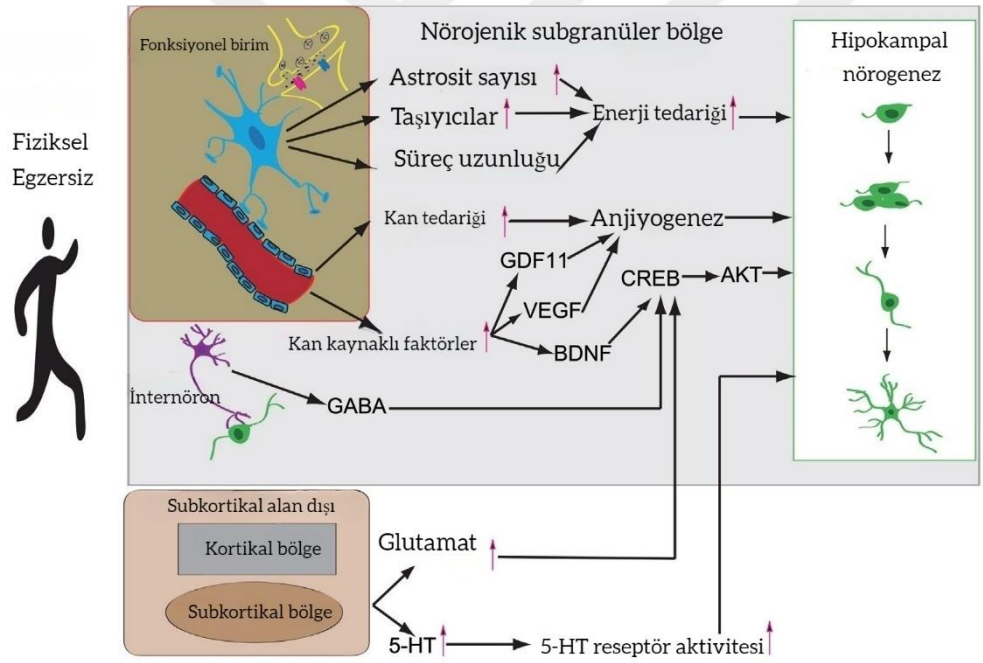
sinyali yoluyla etki eder. Tersine, VEGF'nin bloke edilmesi egzersize bağlı nörogenezi ortadan kaldırır (Fabel ve diğerleri, 2003).

Nörojenik alan, yerel internöronlardan ve uzak kortikal veya subkortikal bölgelerden gelen aksonal girdilerle zengin bir şekilde innerve edilir. Nörotransmitterlerin ve diğer faktörlerin afferent girdiler tarafından salınması, kök hücrenin farklı aşamalarındaki öncüllerini düzenleyebilir (Riquelme ve diğerleri, 2008). Serotonin (5-HT), GABA ve glutamat gibi bir dizi farklı nörotransmitter egzersize bağlı hipokampus nörogenezinde rol oynar. Yetişkin SGB'de, muhtemelen yerel internöronlardan gelen GABA, hipokampal nörojenezin ilk döneminde olgunlaşan granül nöronları üzerinde depolarizasyon etkisine sahiptir. GABA aracılı aktivite, AMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) aracılığıyla yetişkin doğan DGH'lerin (dentat granül hücreler) hayatta kalması ve olgunlaşması için önemli görünmektedir.Transkripsiyon faktörü CREB'nin egzersiz kaynaklı beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonu ve hücresel sağ kalım AKT sinyalizasyonunun aktivasyonu ile aktive olduğu öne sürülmektedir (Jagasia ve diğerleri, 2009).

5-HT'nin de egzersize bağlı nörogenezde önemli bir rolü vardır çünkü 5-HT3 reseptörünün uyarılması nörogenezi teşvik eder ve 5-HT3 reseptör alt birimi eksikliği egzersize bağlı hipokampal nörogenez ve antidepresan etkilerin kaybına neden olur (Kondo ve diğerleri, 2015).

Glutamater reseptörlerinin bir türü olan N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörü, egzersize bağlı uzun vadeli güçlenme (UVG) artışında rol oynar. UVG indüksiyonu NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır ve rekabetçi antagonist etkiyi bloke edebilir. Ek olarak, egzersiz NMDA reseptörünün bir alt tipi olan NR2b'nin mRNA seviyelerini yukarı doğru düzenler ve dentat girusta BDNF ekspresyonunu da artırır, bu da yerel nöronlar veya nörojenik alan dışındaki nöronlar tarafından glutamat ve BDNF salgılanmasının artmasının egzersize bağlı kalça-pokapal nörogenezin düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini gösterir (Farmer ve diğerleri, 2004). Dahası, Bergami ve diğerleri yakın zamanda kemirgenlerde yeni DGH'lerin olgunlaşması sırasında kritik bir zaman penceresi olduğunu vurgulamıştır (Bergami ve diğerleri, 2015). Bu zaman aralığında, yeni nöronlar zenginleştirilmiş çevre ve fiziksel egzersiz gibi uyaranlara karşı en hassas olanlardır ve UVG indüksiyonu için daha düşük eşik ve daha yüksek UVG genliği ile gösterildiği gibi olgun DGH'lerden daha güçlü sinaptik plastisite sergilerler (Ge ve diğerleri, 2007; Esposito ve diğerleri, 2005). Plastisitedeki bu geçici artış, optimal terapötik etkiler üretecek egzersiz müdahalesi uygulamasının zamanlaması için temel bir gerekçe sağlayabilir.

Mevcut literatürler, zaman penceresinin farelerde ve sıçanlarda nöronların doğum yaşının sırasıyla 2-6 hafta ve 4-6 hafta olduğunu ortaya koymuştur (Bergami ve diğerleri, 2015). Özellikle, yukarıdaki hipotezin doğru olduğu kanıtlanırsa, insanlarda mitotik bölünme hızının daha düşük ve olgunlaşma süresinin daha uzun olması nedeniyle kritik zaman penceresi daha geç gelebilir ve zaman aralığı insanlarda kemirgenlere göre daha uzun olabilir. Bu nedenle, insanlarda kritik zaman aralığının ayrıntılarını anlamak, beyin yaşlanmasını geciktirmek veya durdurmak için egzersiz müdahalesinde ve en iyi terapötik etkinliği elde etmenin yanı sıra nörodejeneratif hastalıklar veya zihinsel bozukluklar için yardımcı terapötik stratejiler geliştirmek için önemli görünmektedir (Ma ve diğerleri, 2017).




**Şekil 7:** *Fiziksel egzersizin neden olduğu hipokampal nörogenez mekanizmaları. SGB'nin nörojenik alanında, fiziksel egzersiz, hipokampal nörogenezi iyileştirmek için enerji kaynağını ve bazı düzenleme faktörlerinin salınımını düzenleyen hem işlevsel birim hem de yerel internöronların işlevlerini düzenleyebilir. Fiziksel egzersiz ayrıca hipokampal nörogenezi teşvik etmek için kortikal alandan veya subkortikal alandan (nörojenik alan dışı), glutamat ve*

*5-HT gibi nörotransmitterlerin salınımını artırabilir. SGB (subgranüler bölge); GDF11 (büyüme farklılaşma faktörü 11); CREB (cAMP-yanıt elemanı bağlayıcı protein). VEGF, vasküler endotelyal büyüme faktörü; BDNF, beyin kaynaklı nörotrofik faktör; GABA, gama-aminobütirik asit; 5-HT, serotonin. Ma ve diğerlerinin (2017) çalışmasından uyarlanmıştır.*

### 2.4.3. Fiziksel egzersiz hipokampal nörogenezi indükleyerek bilişi geliştirir mi?

Fiziksel egzersizin sadece bireylerin fiziksel sağlığını değil, aynı zamanda biliş ve diğer beyin fonksiyonlarını da geliştirdiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Fiziksel egzersiz zindeliği, hafızayı, dikkati ve okumayı geliştirir, böylece çocuklarda akademik başarıya fayda sağlar (Niederer ve diğerleri, 2011; Hillman ve diğerleri, 2009). Geniş çaplı çalışmalar kardiyovasküler uygunluğun zeka ile pozitif ilişkili olduğunu kanıtlamaktadır (Fedewa ve Ahn, 2011; Aberg ve diğerleri, 2009). Ayrıca, erken yetişkinlik döneminde kardiyovasküler uygunluk, yaşamın ilerleyen dönemlerinde sosyoekonomik durumu ve eğitimsel kazanımı öngördüğü düşünülmektedir (Aberg ve diğerleri, 2009). Bir meta-analiz çalışması, sağlıklı yetişkinlerde 1 ila 12 aylık egzersizin hafıza, dikkat, işlem hızı ve yürütme işlevinde davranışsal faydalar sağladığını göstermiştir (Smith ve diğerleri, 2010). Buna ek olarak, hem akut hem de uzun süreli fiziksel egzersiz, sağlıklı yaşlı yetişkinlerde ve bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkinlerde fiziksel performans, yürütücü işlev ve küresel bilişte iyileşmeye yol açmaktadır (Chu ve diğerleri, 2015; Li ve diğerleri, 2014).

Kemirgenlerde, gönüllü koşu egzersizi dentat girustaki NPC'lerin (nöral progenitör hücreler) proliferasyonunu önemli ölçüde artırır (Yau ve diğerleri, 2014; Van Praag ve diğerleri, 1999) ve ayrıca uzamsal belleğe fayda sağlar (Lee ve diğerleri, 2013). Ayrıca, koşu bandı koşusu, yoğunluğa bağlı bir şekilde hipokampal nörogenezi düzenleyebilir. Laktat eşiği üstü koşu bandı egzersizinin hipokampal nörogenezi önemli ölçüde artırabildiği (Lezi ve diğerleri, 2014), laktat eşiğinin altında koşu bandı koşusunun ise yeni doğan nöronların hayatta kalmasını ve olgunlaşmasını iyileştirdiği ve uzamsal belleğe fayda sağladığı gösterilmiştir (Inoue ve diğerleri, 2015). Dahası, tekerlekli koşu omurga hareketliliğini ve omurga yoğunluğunu artırmanın yanı sıra erken matu-rasyonel aşamalarda omurga büyümesini artırır, böylece yeni doğan nöronların olgunlaşmasını ve hipokampal devreye entegrasyonunu düzenler (Zhao ve diğerleri, 2006).

Egzersizin dentat girustaki uzun dönemli potansiyelini artırması ve Morris su labirentinde test edilen daha hızlı edinim ve daha iyi tutma ile karakterize öğrenmeyi geliştirmesi dikkat

çekicidir. Dolayısıyla, fiziksel egzersiz proliferasyon, farklılaşma, hayatta kalma, olgunlaşma ve işlev dahil olmak üzere yetişkin hippocampal nörogenezinin düzenlenmesinde rol oynar (Van Praag ve diğerleri, 1999).

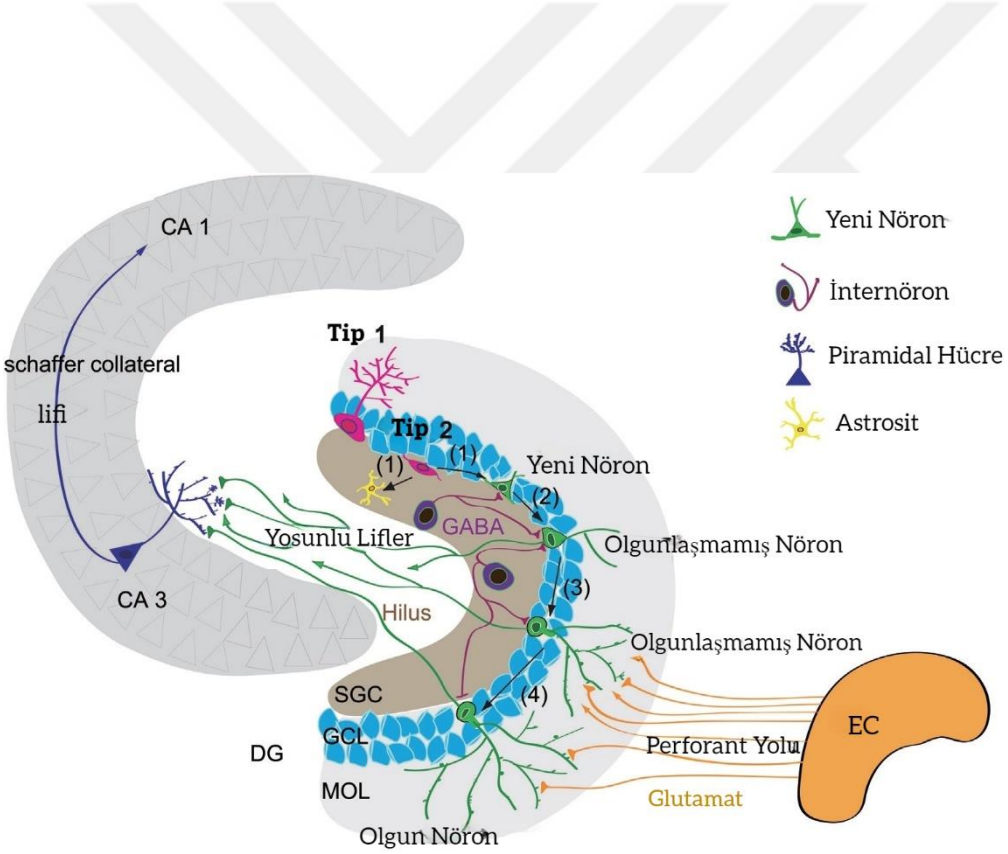
Bahsedilen bu çalışmalar egzersizin insanlarda olduğu kadar hayvanlarda da bilişe fayda sağladığını ve kemirgenlerde dentat girusta nörojenezi artırdığını göstermektedir. Ancak, fiziksel egzersizin bilişe getirdiği faydalı etkilerin temelinde egzersizin neden olduğu hipokampal nörogenez var mı sorusu akla gelebilir. Nörogenez inhibisyonu ve IEG (ani öncül gen) etiketleme tekniklerini kullanan çalışmalar, bu konuyu netleştirmek için bize değerli bilgiler sunmaktadır. Hipokampal nörogenezi inhibe etmek için uygulanan fokal ışınlama bilişsel eksikliklere yol açarken, 3 haftalık tekerlekli koşu bu bozukluğu iyileştirmektedir (Ji ve diğerleri, 2014). Dentat girusun nörogenezini engellemek için lentiviral bir yaklaşım kullanan başka bir çalışma, hipokampal nörogenezin engellenmesinin seviyeye bağlı bir şekilde bilişi bozduğunu ve uzamsal hafızada azalma ve hatta nesne tanıma bozukluğu ile sonuçlandığını göstermiştir (Jessberger ve diğerleri, 2009). Ayrıca, IEG çalışmaları yeni DGH'lerin (dentat granül hücreleri) tercihli olarak uzamsal bilgi işleme ve bellek oluşumuna aracılık eden devrelere alınabileceğini doğrulamıştır (Snyder ve diğerleri, 2009).

Ancak, diğer çalışmalar farklı bir sonuca varmaktadır. Hipokampal nörogenezin fokal irradiyasyon ile ablasyonunun dentat girusta bağlamsal korku koşullanmasını ve sinaptik plastisiteyi bozduğu, ancak Morris su labirenti ve Y labirentinde test edilen uzamsal öğrenme üzerinde hiçbir etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (Saxe vediğerleri, 2006). Su labirentinde platformlu veya platformsuz yüzmenin her ikisi de hipokampal nörogenezi artırabilir, ancak genç nöronlar yalnızca platform konumu eğitimi ile aktive edilir (Snyder ve diğerleri, 2009).

Çalışmalar arasındaki farklı ışınlama bölgeleri ve ışınlama dereceleri, bilişteki sapma sonuçlarından sorumlu olabilir (Jessberger ve diğerleri, 2009; Snyder ve diğerleri, 2009). Nöronları harekete geçirmenin yanı sıra nörogenezi düzenleyen farklı mekanizmalar olması da mümkündür. Nörogenez, hipokampüse bağlı bazı görevler için gereklidir ancak hipokampüsü kapsamayan görevler için gerekli değildir (Dupret ve diğerleri, 2008; Shors ve diğerleri, 2001), bu nedenle yetişkin doğan DGH'lerin aktivasyonu duruma özgüdür. Yüzme, hipokampal nörogenezi artırmak için hassas bir uyaran olmasına rağmen, bu yeni yetişkin doğan nöronları aktive etmek için hassas bir uyaran değildir (Trouche ve diğerleri, 2009).

Yeni nöron afferent girdilerini tanımlayabilen ve nicelleştirebilen retroviral etiketleme ve kuduz virüsü aracılı trans-sinaptik retrograd izleme teknikleri, egzersize bağlı nörogenezi daha

iyi anlamamızın yolunu açmıştır. Son çalışmalar, tekerlekli koşunun subkortikal bölgelerdeki yerel internöronlardan veya uzun menzilli projeksiyon nöronlarından yetişkin doğan nöron presinaptik bağlantısını düzenlediğini ve özellikle entorhinal korteksten gelen innervasyonları artırdığını göstermiştir (Vivar ve diğerleri, 2016). Fiziksel egzersiz yetişkin hipokampal nörogenezi artırarak, bölgeler arasındaki innervasyonları yükselterek ve nöral ağın yeniden düzenlenmesini sağlayarak bilişe fayda sağlayabilir; bu da hipokampus ve diğer bölgelerdeki nöral bağlantıları iyileştirmek için bir tür yapısal ve ağ plastisitesini temsil eder. Bununla birlikte, hipokampüse bağlı bilişlerin hepsine olmasa da bazılarına katkıda bulunmak için fiziksel egzersiz kaynaklı nörogenez gereklidir (Dupret ve diğerleri, 2008). Son kanıtlar, yeni yetişkin doğan nöronların uyarma-inhibisyon dengesini düzenleyerek anıları dolaylı olarak kodladığını ve depoladığını da ortaya koymaktadır (Park ve diğerleri, 2015).




**Şekil 8:** *Yetişkin hipokampal nörogenez ve yeni doğan nöronların entegrasyonu. (1) Tip 2 progenitörler astrositlere ve granül nöronlara yol açar. (2) Esas olarak nörit büyümesi ve aksonlar hilus veya CA3 alanına girer. (3) EC'den gelen ve halihazırda diğer dikenlerle sinaps yapan perforan yolun diken oluşumu ve hedef akson butonları ve olgunlaşmamış nöronların aksonları CA3'teki pirimal hücrelerin tomi ekskresyonları ile veya yakınında sinaps oluşturmaya yatkındır. (4) Nörit üzerinde yapısal değişiklik ve son olarak olgunlaşmamış*

*nöronlar tamamen olgunlaşır. Olgunlaşmadan önce yeni nöronlar lokal internöronlardan gelen GABA tarafından depolarize edilebilir, ancak olgunlaştıklarında GABA tarafından inhibe edilirler. DG, dentat girus; SGZ, subgranüler bölge; GCL, granüler hücre tabakası; MOL, moleküler tabaka; EC, entorhinal korteks. Ma ve diğerlerinin (2017) çalışmasından uyarlanmıştır.*

### 2.4.4. Fiziksel Egzersiz Kaynaklı Biyobelirteçler ve Nörotrofik Faktörler

Fiziksel egzersiz, sağlıklı bir yaşam tarzının temel bileşenlerinden biridir ve sadece kas-iskelet sistemi üzerinde değil, aynı zamanda beyin fonksiyonları üzerinde de önemli etkileri vardır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, fiziksel egzersizin nörotrofik faktörler ve diğer biyobelirteçler üzerindeki etkilerini ortaya koyarak, bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde ve nöroplastisitenin artırılmasında nasıl rol oynayabileceğini göstermiştir.

BDNF, IGF-1 ve VEGF dahil olmak üzere nörotrofik faktörler, fiziksel egzersizin gelişim ve yetişkinlik döneminde beyin plastisitesi üzerindeki etkileri için temel düzenleyicilerdir (McAllister ve diğerleri, 1999). BDNF, nöral sağ kalım, büyüme ve sinaptik plastisiteyi desteklediği için fiziksel egzersizin beyin fonksiyonu üzerindeki faydalı etkisi için kritik bir aracıdır (Cowansage ve diğerleri, 2010). Gerçekten de, BDNF'nin egzersizle hipokampal nörogenezin yukarı regülasyonuna aracılık eden en aşağı yönlü faktör olduğu düşünülmektedir (Yau ve diğerleri, 2014). Neeper ve diğerleri (1995), fiziksel egzersiz ile BDNF mRNA seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildiren ilk araştırmacılardır. Hem BDNF gen hem de protein ekspresyonu, kısa veya uzun süreli egzersizden sonra hipokampüste artar (Abel ve Rissman, 2013; Marlatt ve diğerleri, 2012) ve egzersiz sona erdikten sonra en az 2 hafta kalır (Berchtold ve diğerleri, 2010).

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), sinir hücrelerinin hayatta kalmasını, büyümesini ve farklılaşmasını destekleyen bir proteindir. BDNF, öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik bir rol oynar ve egzersizin BDNF düzeyleri üzerindeki etkisi geniş çapta incelenmiştir. Cotman ve Berchtold (2002), fiziksel egzersizin BDNF ekspresyonunu artırarak hipokampal nöroplastisiteyi desteklediğini belirtmiştir. Bu çalışma, egzersizin beyin sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Vaynman ve Gomez-Pinilla (2005) tarafından yapılan bir araştırma, egzersizin BDNF düzeylerini artırarak bilişsel işlevleri iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, egzersizin öğrenme ve hafıza süreçlerindeki rolünü desteklemektedir.

BDNF, tirozin reseptör kinaz B (TrkB) üzerindeki etkileri yoluyla sinaptik plastisiteyi ve hafızayı geliştiren nöroprotektif bir büyüme faktörüdür (Mattson ve diğerleri, 2004b). Fiziksel egzersiz insanlarda serum BDNF'sini (Tang ve diğerleri, 2008) ve kemirgenlerde merkezi

BDNF'yi artırır (Neeper ve diğerleri, 1995). BDNF, egzersizin biliş üzerindeki etkileri için görünüşe göre gereklidir. BDNF ifadesinin engellenmesi, fiziksel egzersizin ardından bilişsel işlevin artmasını önlemiştir (Vaynman ve diğerleri, 2004). Egzersizin sinaptik plastisite üzerindeki etkileri BDNF ile ilişkilidir (Messaoudi ve diğerleri, 2002).

Beynin hem dinlenme hem de egzersiz sırasında dolaşımdaki BDNF'nin ana kaynağı (%70-80) olduğu tahmin edilmektedir (Rasmussen ve diğerleri, 2009). Kanda, BDNF'nin %90'ından fazlası trombositlerde depolanır ve pıhtılaşma süreçleri sırasında salınır. Bu nedenle, serum muhtemelen kanda depolanan ve dolaşan BDNF'yi yansıtırken (Fujimura ve diğerleri, 2002), plazma yalnızca serbestçe dolaşan BDNF'yi yansıtıyor gibi görünmektedir (Lommatzsch ve diğerleri, 2005). Bu nedenle, periferik olarak ölçülen BDNF ile merkezi ifade arasında çıkarım yapmak için periferik BDNF ve trombosit depolanmasını ve salınımını düzenleyen diğer faktörler dikkate alınmalıdır. Özellikle, bu faktörler tek bir aerobik egzersizi takiben periferik BDNF seviyelerindeki akut değişiklikleri etkileyebilir (Griffin ve diğerleri, 2011).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), büyüme ve gelişme süreçlerinde önemli rol oynayan bir hormondur. IGF-1, sinir hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder ve egzersizin IGF-1 düzeyleri üzerindeki etkisi de kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Trejo ve diğerleri (2001), egzersizin serum IGF-1 düzeylerini artırarak hipokampal hücre çoğalmasını desteklediğini göstermiştir. Bu çalışma, fiziksel aktivitenin beyin sağlığı üzerindeki nöroprotektif etkilerini vurgulamaktadır. Carro ve diğerleri (2000) ise, IGF-1'in kan-beyin bariyerini geçerek beyin fonksiyonlarını doğrudan etkilediğini belirtmişlerdir. Bu çalışma, egzersizin IGF-1 aracılığıyla beyin sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir.

IGF-1 ve VEGF gibi diğer nörotrofinlerin egzersize bağlı yetişkin hipokampal nörogenezinde temel faktörler olduğu bildirilmiştir (Trejo ve diğerleri, 2008). IGF-1'in özellikle yaşlanan beyinde hafıza, plastisite ve nörojenik süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (Maher ve diğerleri, 2006). Örneğin, IGF-1 eksikliği hafıza kaybı ve LTP bozukluğu ile sonuçlanır (Trejo ve diğerleri, 2007). Egzersiz sonrası artan IGF-1 üretimi, sinaptik plastisiteyi modüle etmek için BDNF ile etkileşime girebilir (Mattson ve diğerleri, 2004b). IGF-1 reseptör aktivitesi de fiziksel egzersizi takiben BDNF ekspresyonu ile yakından ilişkili görünmektedir. Örneğin, IGF-1 reseptörü aracılığıyla IGF-1 sinyali, egzersize bağlı BDNF ekspresyonu için gereklidir. IGF-1'in bloke edilmesi, BDNF'nin egzersizle indüklenen yukarı regülasyonunu önlemiştir (Ding ve diğerleri, 2006). Öte yandan, BDNF yolunun bloke edilmesi, hipokampüste IGF-1'in egzersize bağlı yukarı regülasyonunu önlemiştir. Bu sonuçlara dayanarak, IGF-1 ve BDNF'nin

egzersiz sonrası hipokampal işlevdeki değişikliklere aracılık etmek için etkileşime girdiği görülmektedir (Gomez-Pinilla ve diğerleri, 2008).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezde (yeni kan damarlarının oluşumu) ve vasküler sağlığın korunmasında önemli rol oynar. VEGF, aynı zamanda beyin sağlığı ve nöroplastisite üzerinde de etkili olabilir. Fabel ve diğerleri (2003), fiziksel egzersizin VEGF ekspresyonunu artırarak hipokampal anjiyogenezi ve nörogenezi teşvik ettiğini göstermiştir. Bu çalışma, egzersizin beyin sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir. Sun ve diğerleri (2003) tarafından yapılan bir araştırma, VEGF'nin sinir hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini desteklediğini ve egzersizin bu süreçlerde önemli bir rol oynadığını belirtmiştir.

İlginç bir şekilde, yetişkin hipokampal nörogenezin hipokampusun yerel mikrovaskülatürünün yakınında meydana geldiği bildirilmiştir. Periferdeki hem IGF-1 hem de VEGF egzersizle artar ve beyindeki nörogenez ve anjiyogenezin uyarılmasına aracılık eder (Fabel ve diğerleri, 2003). Periferik IGF-1, beyinde egzersize bağlı damar yeniden şekillenmesi için gereklidir (Lopez-Lopez ve diğerleri, 2004). Ayrıca, beyindeki VEGF seviyesi egzersize bağlı anjiyogenez ile ilişkilidir (Ding ve diğerleri, 2006). Beyin VEGF'sinin artışı, vasküler endotelyal hücrelere özgü mitotik aktiviteye sahiptir ve proliferasyonu, hayatta kalmayı ve göçü etkiler (Ferrara ve Davis-Smyth, 1997).

Periferik VEGF'nin bloke edilmesi, egzersizle nörogenezdeki artışı kısıtlamıştır (Baek, 2016). Buna ek olarak, 50 gün boyunca yapılan egzersiz dentat girustaki kan damarlarının yoğunluğunu artırmış ve su labirentinde uzamsal çalışma belleğini geliştirmiştir (Clark ve diğerleri, 2009). Egzersiz, nörogenez ile serebral kan hacmini artırmış (Van der Borght ve diğerleri, 2009) ve bilişsel işlevi iyileştirmiştir (Pereira ve diğerleri, 2007). Diğer yandan, Van Praag ve diğerleri (2007) anjiyogenezdeki artışın nörogenezdeki artışla mutlaka ilişkili olmadığını bildirmiştir.

Irisin, egzersizle ilişkili olarak salgılanan bir miyokindir ve enerji metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. Aynı zamanda beyin sağlığı üzerinde de etkili olabilir. Wrann ve diğerleri (2013), irisin'in BDNF ekspresyonunu artırarak nöroplastisiteyi desteklediğini ve egzersizin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Bu çalışma, irisin'in beyin sağlığı üzerindeki potansiyel rolünü ortaya koymaktadır.

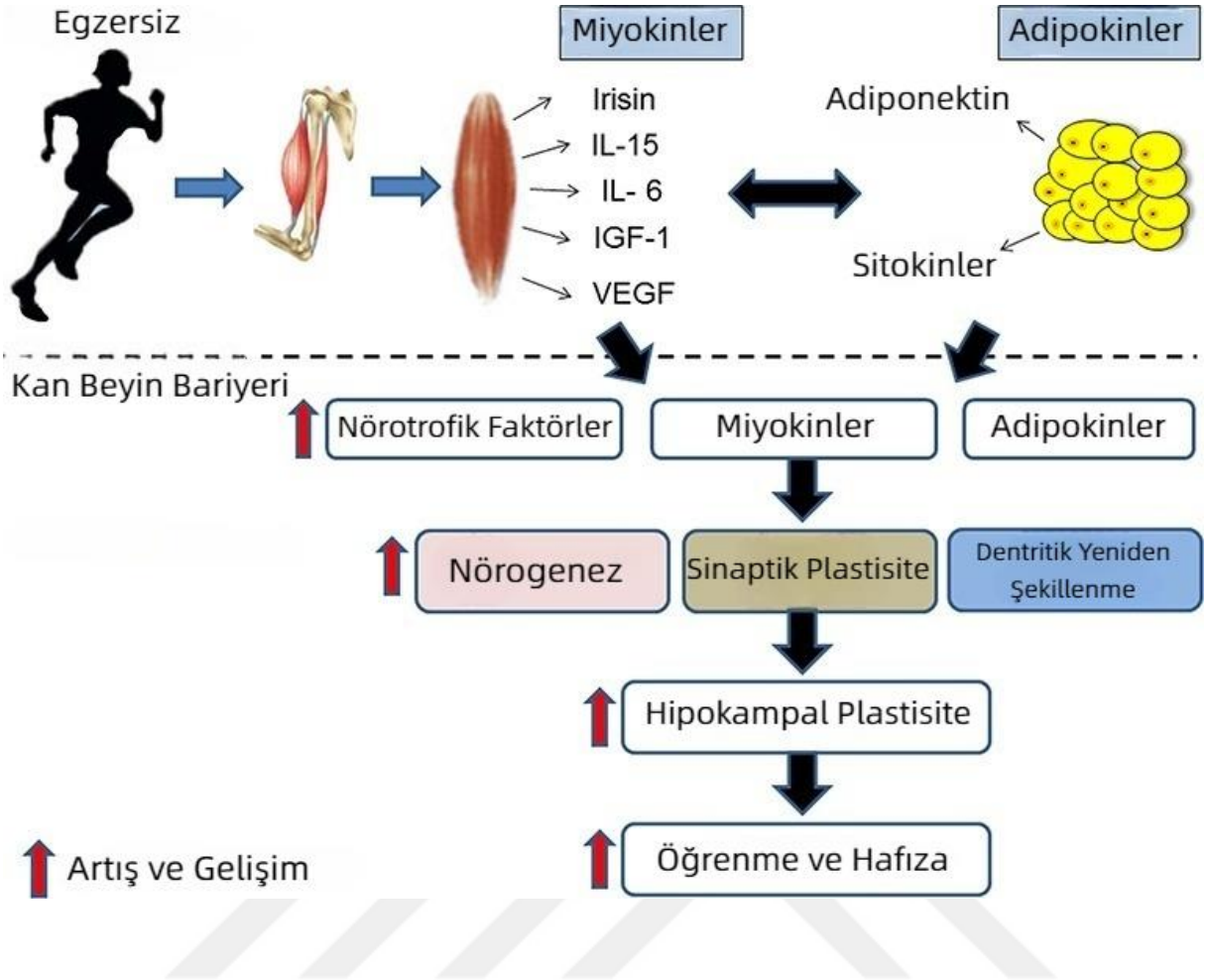
Katepsin B, hücre içi proteinlerin parçalanması ve yeniden şekillendirilmesinde rol oynayan bir enzimdir. Son araştırmalar, katepsin B'nin egzersizle ilişkili olarak bilişsel işlevler üzerinde

de etkili olduğunu göstermektedir. Moon ve diğerleri (2016), katepsin B'nin egzersizle ilişkili olarak artan seviyelerinin hipokampal nörogenezi ve bilişsel işlevleri desteklediğini göstermiştir. Bu çalışma, katepsin B'nin beyin sağlığı üzerindeki rolünü vurgulamaktadır.

İnterlökin-6 (IL-6), inflamasyon ve bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynayan bir sitokindir. Fiziksel egzersiz, IL-6 düzeylerini etkileyerek inflamatuar süreçleri düzenleyebilir. Petersen ve Pedersen (2005), egzersizin IL-6 ekspresyonunu artırarak anti-inflamatuar etkiler yarattığını ve bu mekanizmanın beyin sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamıştır. Bu çalışma, IL-6'nın egzersizle ilişkili olarak bilişsel işlevler üzerindeki rolünü ortaya koymaktadır.

Kortizol, stres yanıtında önemli rol oynayan bir hormondur ve kronik stresin bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkileri vardır. Fiziksel egzersiz, kortizol düzeylerini düzenleyerek stresin olumsuz etkilerini azaltabilir. Hamer ve diğerleri (2010), düzenli egzersizin kortizol düzeylerini düşürerek stres yönetimini iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, egzersizin zihinsel sağlık üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Heaney ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir çalışma, egzersizin kortizol yanıtını düzenleyerek bilişsel işlevleri koruduğunu göstermiştir. Bu çalışma, egzersizin stres ve bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini desteklemektedir.

Fiziksel egzersiz, nörotrofik faktörler ve biyobelirteçler üzerinde önemli etkiler yaratarak bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde ve nöroplastisitenin artırılmasında rol oynar. BDNF, IGF-1, VEGF, kortizol, irisin, katepsin B ve IL-6 gibi biyobelirteçler, egzersizin beyin sağlığı üzerindeki etkilerini anlamada kritik öneme sahiptir. Düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beyin fonksiyonlarının korunması ve yaşlanma sürecindeki bilişsel gerilemenin önlenmesi için etkili bir stratejidir.




**Şekil 9:** *Egzersiz, hipokampal plastisiteyi ve dolayısıyla bilişsel performansı artırır. Fiziksel aktiviteler, hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde nörotrofik faktörler, miyokinler, adipokinler ve sitokinler gibi çeşitli aracıların üretimini ve salınımını teşvik eder. Bu moleküller beyne girer ve nörogenezi, sinaptik plastisiteyi ve dendritik yeniden şekillenmeyi etkileyerek hipokampal plastisiteyi düzenler ve sonuçta öğrenme ve hafıza performansını artırır. Yau ve diğerlerinin (2016) çalışmasından uyarlanmıştır.*

*2.4.4.1. BDNF*

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), sinir hücrelerinin (nöronların) hayatta kalması, büyümesi ve farklılaşması için kritik öneme sahip bir proteindir. BDNF, sinaptik plastisiteyi artırarak öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. BDNF, özellikle hipokampus, korteks ve bazal ön beyin gibi beyin bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu bölgeler, öğrenme, hafıza ve duygusal düzenleme ile ilişkilidir (Huang ve Reichardt, 2001). BDNF, sinir hücrelerinin gelişimini ve hayatta kalmasını teşvik

ederek sinaptik plastisiteyi artırır. Bu süreç, bilişsel işlevlerin sürdürülmesi ve iyileştirilmesinde kritik bir rol oynar (Poo, 2001).

BDNF, sinaptik plastisite ve yeniden şekillenme, aksonal rehberlik, uzun vadeli güçlenmenin indüksiyonu ve nöronal hakaretlere karşı dayanıklılığın yanı sıra amiloid-b üretiminin modülasyonu da dahil olmak üzere birçok nöronal fizyolojik işlevde rol oynar (Teixeira ve diğerleri, 2010).

BDNF'nin Tanımı ve Tarihçesi:

BDNF, sinir büyüme faktörleri ailesine ait bir proteindir. Sinir büyüme faktörleri, sinir hücrelerinin gelişimi ve işlevselliği için gerekli olan bir grup protein olarak tanımlanır. BDNF, ilk olarak 1982 yılında Yves-Alain Barde ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Barde ve diğerleri, 1982).

Keşfi ve İlk Çalışmalar:

Yves-Alain Barde ve ekibi, BDNF'yi NGF (sinir büyüme faktörü) ile benzerlik gösteren, ancak farklı bir nörotrofik faktör olarak tanımlamıştır. Bu keşif, sinir hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini destekleyen yeni moleküllerin araştırılmasına öncülük etmiştir (Barde ve diğerleri, 1982). BDNF'nin keşfi, nörobilim alanında önemli bir dönüm noktası olmuş ve sinir sisteminin gelişimi ve işleyişi hakkında yeni anlayışlar sağlamıştır.

BDNF hücre biyolojisinin birçok yönü nöronal aktivite tarafından düzenlenir. BDNF'nin nöronal aktivite ve sinaptik plastisite arasındaki sinerjik etkileşimleri, onu biliş ve diğer karmaşık davranışların altında yatan hücresel süreçlerin ideal ve temel bir düzenleyicisi haline getirmektedir. Gerçekten de, çok sayıda çalışma BDNF'nin öğrenme ve hafızanın altında yattığı düşünülen sinaptik etkinliğin uzun vadeli bir artışı olan hipokampal uzun vadeli güçlenmede (LTP) kritik bir rol oynadığını kesin olarak ortaya koymuştur (Miranda ve diğerleri, 2019).

Nörotrofin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), hayatta kalma, büyüme, farklılaşma ve hücre ölümü dahil olmak üzere sinir hücrelerinin biyolojisinin çeşitli, kısmen zıt yönlerinin düzenleyici bir faktörüdür. Hücre soması, dendritler, aksonlar ve dikenler gibi farklı alt hücresel alanlarda BDNF'nin yerel mevcudiyetinin düzenlenmesi, bu nörotrofin tarafından ortaya çıkarılan farklı etkilerin uzamsal ve zamansal özgüllüğünü sağlamanın anahtarı gibi görünmektedir (Tongiorgi ve diğerleri, 2006). BDNF ayrıca kan beyin bariyerinden serbestçe difüzyon yoluyla beyne girebilir (Pan ve diğerleri, 1998).

Yakınlaşan kanıtlar artık BDNF sinyalindeki eksikliklerin Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı ve depresyon gibi birçok önemli hastalık ve bozukluğun patogenezine katkıda bulunduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. Bu nedenle, BDNF yolaklarının manipüle edilmesi, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara uygulanabilir bir tedavi yaklaşımını temsil etmektedir (Lu ve diğerleri, 2014).

BDNF'nin Oluşumu ve Salgılanması:

BDNF, genetik olarak kodlanmış bir protein olup, öncelikle merkezi sinir sisteminde (beyin ve omurilik) üretilir. BDNF geninin transkripsiyonu ve translasyonu, çeşitli fizyolojik ve çevresel faktörlerden etkilenir. BDNF'nin beyindeki ifade şekline gelince, bu molekülün yüksek seviyeleri hem kemirgenlerde hem de insanlarda hipokampus, amigdala, serebellum ve serebral kortekste tespit edilmiş olup en yüksek seviyeler hipokampal nöronlarda bulunmuştur (Hofer ve diğerleri, 1990; Timmusk ve diğerleri, 1993). Diğerlerinin yanı sıra karaciğer, kalp, akciğer gibi organlarda daha düşük BDNF seviyeleri tespit edilmiştir (Ernfors ve diğerleri, 1990; Maisonpierre ve diğerleri, 1991).

Genetik Yapı ve Regülasyon:

BDNF geni, insan kromozomu 11'de bulunur ve oldukça kompleks bir yapıya sahiptir. Bu gen, çeşitli promotör bölgeleri içerir ve alternatif splicing yoluyla farklı mRNA izoformları üretebilir. Bu genetik çeşitlilik, BDNF'nin dokuya özgü ekspresyonunu ve fonksiyonlarını düzenler (Timmusk ve diğerleri, 1993).

Fizyolojik Süreçler ve Faktörler:

Egzersiz: Fiziksel egzersiz, BDNF seviyelerini artıran en güçlü uyaranlardan biridir. Aerobik egzersiz, özellikle hipokampus gibi beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunu artırır. Bu etki, egzersiz sırasında artan nörotransmitter aktivitesi ve metabolik taleplerle ilişkilidir (Cotman ve Berchtold, 2002).

Beslenme: Omega-3 yağ asitleri ve antioksidanlar gibi besin maddeleri, BDNF seviyelerini artırabilir. Omega-3 yağ asitleri, hücre membranlarının esnekliğini artırarak sinaptik plastisiteyi destekler (Gomez-Pinilla, 2008).

Stres ve Kortizol: Kronik stres ve yüksek kortizol seviyeleri, BDNF üretimini olumsuz etkiler. Stresin azaltılması, BDNF seviyelerini korumada önemlidir. Kortizol, glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla BDNF gen ekspresyonunu baskılayabilir (Smith ve diğerleri, 1995).

BDNF'nin Fizyolojik Faydaları:

BDNF'nin sinir hücreleri üzerinde birçok faydası vardır. Bunlar arasında hücre hayatta kalması, büyüme, farklılaşma ve sinaptik plastisite yer alır.

Hücre Hayatta Kalımı, Farklılaşma ve Büyüme:

BDNF, nöronların hayatta kalmasını teşvik eder ve hasarlı sinir hücrelerinin onarılmasında önemli bir rol oynar. Bu süreç, özellikle gelişim döneminde ve sinir sistemi yaralanmalarında kritik öneme sahiptir. BDNF, TrkB (tropomyosin receptor kinase B) reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve hücre hayatta kalma mekanizmalarını destekler (Huang ve Reichardt, 2001).

Nörotrofin BDNF, MSS'de en çok çalışılan ve iyi karakterize edilen nörotrofik faktörlerden biridir. Trk reseptörlerinin geniş ailesinin bir üyesi olan TrkB'yi bağlayarak ve aktive ederek normal beyin fonksiyonunun geliştirilmesi ve sürdürülmesinde yer alan birçok farklı hücresel süreci düzenler. BDNF beyinde glutamaterjik nöronlar (Andreska ve diğerleri, 2014), korteks ve hipokampustan izole edilen ancak striatumdan izole edilmeyen astrositler gibi glial hücreler (Clarke ve diğerleri, 2018) ve mikroglia (Parkhurst ve diğerleri, 2013) tarafından ifade edilir. Embriyogenez sırasında, BDNF-TrkB sinyali kortikal progenitör hücrelerin farklılaşmasını teşvik eder ve daha sonra kortikal progenitör hücrelerin nöronlara (yani nörogenez) farklılaşmasını teşvik eder (Bartkowska ve diğerleri, 2007).

BDNF/TrkB sinyalizasyonunun dentat girus (DG) ve subventriküler bölgede (SVB) farklı etkilerle hipokampüste yetişkin nörogenezinde rol oynadığına dair çeşitli kanıtlar da mevcuttur (Vilar ve Mira, 2016).

Ayrıca, çalışmalar BDNF'nin hipokampüste ve diğer beyin bölgelerinde sinaptik iletimin ve uzun süreli güçlenmenin (LTP) önemli bir düzenleyicisi olduğunu da göstermektedir. BDNF'nin LTP üzerindeki etkilerine TrkB reseptörü aracılık eder. Özellikle hipokampüste, bu nörotrofinin sinaptik plastisitede uzun süreli bir artışa neden olmak için ya sinaptik öncesi verici salınımını değiştirerek ya da sinaptik sonrası verici duyarlılığını artırarak sinaptik ekasiteyi modüle ederek hem sinaptik öncesi hem de sinaptik sonrası bölmeler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Itami ve diğerleri, 2003; Edelmann ve diğerleri, 2014).

Bu nedenle, kanser, anjiyogenez, karaciğerden glikoz üretiminin azaltılması (Meek ve diğerleri, 2013) ve periferik dokularda glikoz alımında da rol oynayabilir (Marosi ve Mattson, 2014). Buna ek olarak, BDNF nöromüsküler sinapsların gelişimini teşvik eder ve lif tipi

spesifikasyonu için gereklidir, bu da kas hastalıklarında terapötik bir hedef olarak potansiyel bir rol önermektedir (Delezie ve diğerleri, 2019).

Sinaptik Plastisite ve Hafıza:

BDNF, sinaptik plastisiteyi artırarak öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli rol oynar. Sinaptik plastisite, sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesi veya zayıflaması anlamına gelir ve bu durum öğrenme ve hafıza için gereklidir. BDNF, sinapsların yapısal ve işlevsel modifikasyonlarını destekleyerek LTP (uzun süreli potansiyasyon) ve LTD (uzun süreli depresyon) süreçlerini düzenler (Poo, 2001).

Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü:

BDNF, Alzheimer hastalığı ve demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda kritik bir rol oynar. BDNF seviyelerinin düşüklüğü, bu hastalıklarda yaygın olarak gözlemlenir ve bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açar. Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Faktör (BDNF), öğrenme ve hafıza ile ilgili plastik değişikliklerde rol oynayan kilit bir moleküldür. BDNF'nin ifadesi yüksek oranda düzenlenir ve sağlıklı bireylerde BDNF seviyelerinde büyük değişkenliğe yol açabilir. BDNF ifadesindeki değişiklikler hem normal ve patolojik yaşlanma hem de psikiyatrik hastalıklarla, özellikle de hipokampus ve parahipokampal alanlar gibi hafıza süreçleri için önemli yapılarla ilişkilidir. Egzersiz veya antidepresan uygulaması gibi bazı müdahaleler normal ve patolojik koşullarda BDNF ekspresyonunu artırır (Tyler ve diğerleri, 2002; Wardle ve Poo, 2003).

Nörotrofik faktör BDNF, beyin devrelerinin gelişimi, sinaptik ve nöronal ağ plastisitesinin yanı sıra nörorejenerasyon ve nöroproteksiyon için önemli bir düzenleyicidir. İnsan kanı ve dokusundaki BDNF seviyelerinin yukarı ve aşağı regülasyonları, örneğin nörodejeneratif, nörolojik ve hatta kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. BDNF konsantrasyonundaki değişiklikler, BDNF ekspresyonu ve salınımındaki değişen dinamiklerden kaynaklanmaktadır (Brigadski ve Leßmann, 2020).

Demans, bilişsel işlevlerin ilerleyici kaybı ile karakterizedir ve BDNF seviyelerindeki azalma bu hastalıkta önemli bir faktördür. BDNF'nin nöroprotektif etkileri, demans hastalarında bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir. BDNF, sinaptik plastisiteyi artırarak ve sinir hücrelerinin hayatta kalmasını destekleyerek bu süreçlerde koruyucu bir rol oynar (Peng ve diğerleri, 2005).

Alzheimer hastalığı, BDNF seviyelerinin belirgin şekilde azaldığı bir hastalıktır. Düşük BDNF seviyeleri, sinir hücrelerinin dejenerasyonu ve sinaptik kayıplar ile ilişkilidir. BDNF'nin

artırılması, Alzheimer hastalığında bilişsel işlevlerin korunmasında potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. BDNF'nin TrkB reseptörleri aracılığıyla sinyal yollarını aktive ederek nöroprotektif etkiler sağladığı gösterilmiştir (Tapia-Arancibia ve diğerleri, 2008).

Bilişsel ve Fizyolojik Süreçlerdeki Etkileri:

BDNF, bilişsel işlevlerin yanı sıra genel beyin sağlığını da destekler.

Öğrenme ve Hafıza:

BDNF, öğrenme ve hafıza süreçlerinde merkezi bir rol oynar. Hipokampusta BDNF'nin artışı, yeni bilgilerin öğrenilmesi ve mevcut bilgilerin hatırlanması süreçlerini destekler. BDNF, sinapsların yapısal ve işlevsel modifikasyonlarını teşvik ederek öğrenme ve hafıza süreçlerini optimize eder (Bekinschtein ve diğerleri, 2008). Hipokampus, öğrenme ve hafıza süreçlerinde merkezi bir rol oynar ve BDNF bu bölgede kritik bir etkiye sahiptir. Hipokampusta BDNF'nin artışı, sinaptik bağlantıların güçlenmesini ve nörogenezi teşvik eder (Park ve Poo, 2013).Öğrenme ve hafıza, sinaptik plastisite adı verilen bir süreçle yakından ilişkilidir. Sinaptik plastisite, sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesi veya zayıflaması anlamına gelir ve bu süreç, yeni bilgilerin öğrenilmesi ve depolanması için gereklidir (Bliss ve Collingridge, 1993). BDNF, sinaptik plastisitenin ana düzenleyicilerinden biridir. BDNF'nin TrkB (tropomyosin receptor kinase B) reseptörlerine bağlanması, hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve sinaptik bağlantıların güçlenmesine yol açar. Bu süreç, uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) gibi sinaptik plastisite mekanizmalarını destekler (Minichiello, 2009). LTP, sinaptik güçlenmeyi sağlayarak bilgilerin uzun süreli depolanmasını sağlar. BDNF'nin LTP üzerindeki olumlu etkileri, bilişsel işlevlerde iyileşme ile ilişkilidir (Tyler ve diğerleri, 2002).

BDNF'nin öğrenme ve hafıza üzerindeki etkileri, çeşitli hayvan modelleri ve insan çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu araştırmalar, BDNF seviyelerinin artırılmasının bilişsel işlevlerde iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır. Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, BDNF'nin öğrenme ve hafıza süreçlerindeki kritik rolünü göstermektedir. Örneğin, farelerde BDNF seviyelerinin artırılması, öğrenme ve hafıza testlerinde performansın iyileştiğini göstermiştir (Vaynman ve diğerleri, 2004). İnsan çalışmalarında da benzer bulgular elde edilmiştir. Örneğin, egzersiz ve beslenme müdahaleleriyle BDNF seviyelerinin artırılması, bilişsel performansta iyileşme sağlamıştır. Bu çalışmalar, BDNF'nin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerini doğrulamaktadır (Gomez-Pinilla, 2008).

Duygusal Düzenleme:

BDNF, duygusal düzenleme ve ruh hali üzerinde de etkili olabilir. BDNF seviyelerindeki artış, depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltabilir. BDNF, hipokampus ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde sinaptik plastisiteyi artırarak duygusal sağlığı destekler. Antidepresan tedavilerin BDNF seviyelerini artırdığı ve bu yolla depresyon belirtilerini hafiflettiği gösterilmiştir (Autry ve Monteggia, 2012).

*2.4.4.1.1. BDNF ve Egzersiz*

Egzersizin BDNF seviyeleri üzerindeki etkisi, nörobilim araştırmalarında önemli bir konudur. Fiziksel aktivite, BDNF ekspresyonunu artırarak sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevleri iyileştirir. Nörotrofin ailesinin bir üyesi olarak BDNF, nörojenez içindeki farklılaşma ve hayatta kalma gibi birçok süreci düzenler. Kemirgenlerde egzersiz ve BDNF'nin hipokampal nörogenez üzerindeki doğrudan rolü hakkında çok daha fazla şey bilinmesine rağmen, insanlarda karşılık gelen bilişsel faydaları tartışılmaya devam etmektedir. İnsan beyninin erişilemezliği, yani in vivo ölçümü yapılamaması nedeniyle, BDNF'nin insan hipokampal nörojenezinde oynadığı rol hakkında çok daha az şey bilinmektedir. BDNF geni içindeki dolaylı nörojenez ölçümleri ve tek nükleotid polimorfizmleri de dahil olmak üzere, insan nörojeneziyle ilgili sınırlamalar mevcuttur ve araştırılmaya devam edilmektedir (Liu ve Nusslock, 2018; Liu ve diğerleri, 2019). Mevcut araştırmalar ayrıca yüksek yoğunluklu egzersizin periferik laktat ve BDNF seviyelerini artırdığını göstermiştir; aynı zamanda dinlenme sırasında laktat infüzyonu periferik ve merkezi BDNF seviyelerini artırabilir. Laktat ve BDNF nöroplastisiteyi indükleyebilir (Müller ve diğerleri, 2020).

Zenginleştirilmiş bir çevre gibi gönüllü fiziksel egzersizin de hipokampüste BDNF ekspresyonunu (Loprinzi ve diğerleri, 2019) ve hipokampal nörogenezi (Fabel ve diğerleri, 2009) artırdığı gösterilmiştir. Fiziksel egzersiz, dolaşımdaki BDNF seviyelerini artırmak (Knaepen ve diğerleri, 2010; Szuhany ve diğerleri, 2015) ve beyin fonksiyonlarını iyileştirmek için özellikle etkili bir stratejidir (Van Praag ve diğerleri, 2005; Vilela ve diğerleri, 2017). Akut bir aerobik egzersizin yoğunluğa bağlı bir şekilde hem serum hem de plazma BDNF'sini geçici olarak artırdığı defalarca gösterilmiştir (Knaepen ve diğerleri, 2010; Szuhany ve diğerleri, 2015). Egzersiz, insan beyninden BDNF salınımını artırır (Rasmussen ve diğerleri, 2009; Seifert ve diğerleri, 2010), bu da egzersizin insanlarda merkezi BDNF üretimine de aracılık ettiğini düşündürmektedir. Çok sayıda çalışma, BDNF'nin fiziksel aktivitenin bilişsel

değişiklikler üzerindeki etkilerine aracılık etmede baskın bir role sahip olduğunu göstermektedir (de Assis ve Almondes, 2017).

*Aerobik Egzersiz:*

BDNF, sinir hücrelerinin sağlığı ve sinaptik bağlantıların güçlenmesi için kritik bir rol oynar. BDNF, sinir hücrelerinin büyümesini, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını teşvik ederken aynı zamanda sinaptik plastisiteyi de artırır. Aerobik egzersiz, BDNF'nin beyindeki seviyelerini artırarak, hipokampal nöronların büyümesini ve yeni sinirsel bağlantıların oluşumunu destekler. Bu süreçler, özellikle öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonların temel taşlarıdır (Voss ve diğerleri, 2013).

Aerobik egzersiz, BDNF seviyelerini artırmada en etkili egzersiz türlerinden biridir. Düzenli aerobik egzersiz, hipokampusta yeni nöronların doğumunu teşvik eder ve bu süreç nörogenez olarak bilinir. Bu nörogenez süreci, öğrenme ve hafıza işlevlerini iyileştirir (van Praag ve diğerleri, 1999).

Aerobik egzersiz, beyindeki BDNF ekspresyonunu önemli ölçüde artırabilir. Egzersiz sırasında kaslardan salınan irisin gibi miyokinler, beyinde BDNF üretimini uyararak sinaptik bağlantılar ve nöronal ağlar üzerinde olumlu etkiler yaratır. Bu mekanizma, aerobik egzersizin nöroprotektif ve bilişsel işlevleri geliştirici etkilerini açıklamada önemlidir (Wrann ve diğerleri, 2013).

Araştırmalar, düzenli aerobik egzersizin bilişsel işlevler üzerinde doğrudan iyileştirici etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, yaşlı yetişkinlerde yapılan bir çalışma, düzenli aerobik egzersizin hafıza ve dikkat gibi bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğini, bu etkinin de artan BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Erickson ve diğerleri, 2011). Bu iyileşmeler, özellikle hipokampusun hacminde gözlenen artışlarla doğrudan ilişkilendirilmiştir.

Aerobik egzersizin uzun vadeli uygulamaları, BDNF seviyelerinde kalıcı artışlar sağlayabilir, bu da Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif durumların önlenmesinde veya yavaşlatılmasında potansiyel faydalar sunar. Örneğin, Alzheimer hastalığı riski taşıyan bireylerde aerobik egzersizin düzenli olarak yapılması, BDNF seviyelerini artırarak sinaptik sağlık ve bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olabilir (Intlekofer ve Cotman, 2013).

Üç aylık aerobik egzersiz eğitiminin sağlıklı bireylerde ve şizofreni hastalarında hipokampal hacmi sırasıyla %12 ve %16 oranında artırdığı gösterilmiştir (Fg, P., 2010). Moon ve diğerleri

(2016), miyokin katepsin B'nin (Ctsb) hipokampal nörogenez, hafıza ve öğrenmede egzersize bağlı iyileşmeye aracılık edebileceğini göstermiştir. Katepsin'den yoksun fareler yüzmeye zorlandıklarında depresyon benzeri semptomlar göstermiştir. Diğer makaleler, egzersizin kahverengi yağ dokusu ve kasta mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmanın transkripsiyonel bir ko-aktivatörü olan PGC1'in iskelet kasında yukarı regülasyona neden olduğunu göstermiştir. Kasta, PGC1 ifadesinin artması, miyokin irisin olarak bölünen ve dolaşıma salgılanan bir membran proteini olan FNDC5'in yukarı regülasyonunu uyarır (Boström ve diğerleri, 2012). FNDC5 kan-beyin bariyerini geçerek hipokampüste BDNF ifadesini indükler, bu şekilde BDNF nörogenezde ve ödülle ilgili öğrenme ve motivasyonda rol oynar (Wrann ve diğerleri, 2013). Ayrıca, egzersiz sırasında, periferik kaslardan salgılanan katepsin B ve FNDC5/irisin gibi proteinler ve bunların metabolik türevleri de kan beyin bariyerini geçerek hipokampüste BDNF ekspresyonuna ve ardından nörogenez ve hafıza gelişimine aracılık eder (Wrann ve diğerleri, 2013; Moon ve diğerleri, 2016). Gerçekten de, iskelet kası dayanıklılık faktörleri enjekte edilen farelerde hipokampal nörogenez seviyeleri yükselmiş ve uzamsal hafıza artmıştır (Kobilo ve diğerleri, 2010). BDNF, büyük ölçüde hipokampal nöronlarda ifade edilen tropomiyozin reseptör kinaz B'ye (TrkB) bağlanarak işlev görür. Bağlanmanın ardından, BDNF TrkB kompleksi nöron içinde içselleştirilir ve çok sayıda sinyal kaskadı, protein fosforilasyon kaskadı ve ikincil sinyal sistemleri için bir kenetlenme bölgesi görevi görür (Huang ve Reichardt, 2003). Bu yollar aracılığıyla BDNF, bir nöronun işlevinin birçok yönü üzerinde önemli düzenleyici kontrol uygulayabilir ve böylece bu nöronların hipokampüs içinde bir bütün olarak nasıl işlev gördüğünü etkileyebilir (Yoshii ve Constantine-Paton, 2010).

*Direnç Egzersizleri:*

Direnç egzersizlerinin de BDNF seviyeleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Direnç egzersizleri, kas büyümesini ve güçlenmesini teşvik ederken aynı zamanda nörotrofik faktörlerin salınımını artırır. Bu durum, sinir hücrelerinin hayatta kalmasını ve sinaptik plastisiteyi destekler (Cassilhas ve diğerleri, 2012). Direnç egzersizi sırasında salınan çeşitli biyokimyasal faktörler ve hormonlar, BDNF üretimini uyarır. Bu süreçler, nöronal büyüme ve onarımı destekleyerek sinir hücrelerinin sağlığını iyileştirir (Cassilhas ve diğerleri, 2012).

Direnç egzersizi, sinaptik plastisiteyi artırarak sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesini sağlar. BDNF, bu süreçte merkezi bir rol oynar ve sinaptik bağlantıların güçlenmesini teşvik eder. Sinaptik plastisitedeki bu artış, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerin temelini oluşturur (Vaynman ve diğerleri, 2004).

Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, direnç egzersizinin BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlevlerde iyileşmelere yol açtığını göstermiştir. Örneğin, yaşlı farelerde direnç egzersizinin BDNF seviyelerini artırarak öğrenme ve hafıza performansını iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Cassilhas ve diğerleri, 2012).

İnsan çalışmalarında da benzer bulgular elde edilmiştir. Orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerde yapılan araştırmalar, direnç egzersizinin bilişsel işlevleri iyileştirdiğini ve bu etkinin artan BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, direnç egzersizi yapan bireylerde dikkat, yürütücü işlevler ve bellek gibi bilişsel alanlarda belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir (Loprinzi ve Frith, 2018).

Nörogenez, yeni sinir hücrelerinin oluşum sürecidir ve BDNF bu sürecin kritik bir düzenleyicisidir. Direnç egzersizi, hipokampus gibi nörogenezin yoğun olduğu beyin bölgelerinde BDNF seviyelerini artırarak nörogenezi teşvik eder. Bu, yeni sinir hücrelerinin oluşumunu ve mevcut sinir hücrelerinin sağlığını destekleyerek bilişsel işlevlerin iyileştirilmesine katkıda bulunur (Pereira ve diğerleri, 2007).

Direnç egzersizi, kas-iskelet sisteminde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler yoluyla BDNF üretimini artırır. Egzersiz sırasında kaslardan salınan miyokinler ve diğer büyüme faktörleri, BDNF üretimini teşvik ederek sinaptik plastisiteyi destekler (Knaepen ve diğerleri, 2010).

Direnç egzersizi, hormon seviyelerinde değişikliklere yol açar. Özellikle büyüme hormonu ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) seviyelerindeki artış, BDNF üretimini uyararak sinir hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını destekler. Bu hormonlar, beyin sağlığını iyileştirici etkiler gösterir ve bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olur (Carro ve diğerleri, 2000).

Direnç egzersizinin uzun vadeli uygulanması, BDNF seviyelerinde kalıcı artışlar sağlayabilir. Bu, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve bilişsel işlevlerin korunması açısından önemlidir. Özellikle Alzheimer hastalığı riski taşıyan bireylerde düzenli direnç egzersizi, BDNF seviyelerini artırarak sinaptik sağlık ve bilişsel işlevlerin korunmasına katkıda bulunabilir (Erickson ve diğerleri, 2011).

*Mekanizmaların Karşılaştırılması:*

Aerobik ve direnç egzersizleri, farklı mekanizmalar aracılığıyla BDNF seviyelerini artırır. Aerobik egzersiz, özellikle hipokampusta nörogenezi teşvik eder ve sinaptik plastisiteyi artırır.

Bu süreç, beyne artan kan akışı ve miyokinler aracılığıyla gerçekleşir. Diğer yandan, direnç egzersizi, kas-iskelet sisteminde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler ve hormon seviyelerindeki artışlar yoluyla BDNF üretimini uyarır. Bu iki egzersiz türü, farklı yollarla sinir hücrelerinin sağlığını ve işlevselliğini destekler.

Her iki egzersiz türü de BDNF seviyelerini artırarak öğrenme, hafıza ve genel bilişsel işlevleri iyileştirir. Aerobik egzersiz, hızlı bir şekilde BDNF seviyelerini artırırken, direnç egzersizi daha uzun süreli değişiklikler sağlayabilir. Uzun vadeli uygulamalar, her iki egzersiz türünün BDNF seviyelerinde kalıcı artışlar sağlayabileceğini ve bu durumun nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve bilişsel işlevlerin korunması açısından önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle Alzheimer hastalığı riski taşıyan bireylerde düzenli egzersiz, BDNF seviyelerini artırarak sinaptik sağlık ve bilişsel işlevlerin korunmasına katkıda bulunabilir (Erickson ve diğerleri, 2011).

*Yoga ve Mindfulness Egzersizleri:*

Yoga ve mindfulness egzersizleri, stres seviyelerini azaltarak ve genel zihinsel sağlığı iyileştirerek BDNF seviyelerini artırabilir. Bu tür egzersizler, vücut ve zihin arasındaki bağlantıyı güçlendirir ve sinaptik plastisiteyi teşvik eder (Holzel ve diğerleri, 2011).

Yoga, beden, zihin ve ruh arasındaki dengeyi sağlamak için fiziksel duruşlar (asana), nefes kontrolü (pranayama) ve meditasyon tekniklerini bir araya getiren eski bir uygulamadır. Yoga, BDNF seviyelerini artırarak beyin sağlığını destekler ve bilişsel işlevleri iyileştirir. Bir çalışmada, yoga pratiğinin BDNF seviyelerini artırdığı ve bu artışın stresin azaltılmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Düzenli yoga uygulamaları, BDNF ekspresyonunu artırarak sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevleri iyileştirir (Streeter ve diğerleri, 2012).

Yoga pratiği, beyin yapısındaki değişiklikleri ve sinaptik bağlantıların güçlenmesini destekler. Bir çalışmada, düzenli yoga pratiği yapan katılımcıların, BDNF seviyelerinde artış ve bilişsel performansta iyileşmeler yaşadığı gözlemlenmiştir. Bu etkiler, yoga pratiğinin stresi azaltması ve sinaptik plastisiteyi teşvik etmesiyle ilişkilendirilmiştir (Gothe ve diğerleri, 2013).

Mindfulness, bireylerin anı farkındalıkla yaşamasını ve kabul etmesini teşvik eden bir meditasyon pratiğidir. Mindfulness, stres düzeylerini azaltarak BDNF seviyelerinin korunmasına yardımcı olabilir. Bu pratikler, HPA (hipotalamus-hipofiz-adrenal aks) ekseni aktivitesini azaltarak kortizol seviyelerini düşürür ve BDNF üretimini destekler (Tang ve diğerleri, 2009). Mindfulness uygulamalarının, kortizol seviyelerini düşürdüğü ve hipokampal

BDNF seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Bu süreç, sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevleri pozitif yönde etkiler (Davidson ve diğerleri, 2003).

Mindfulness pratiğinin, BDNF seviyelerini artırdığı ve bu artışın bilişsel işlevlerde iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu uygulama, dikkati ve yürütücü işlevleri geliştiren sinaptik plastisiteyi destekler (Zeidan ve diğerleri, 2010).

Her iki egzersiz türü de BDNF seviyelerini artırmada etkili olabilir, ancak bu etkilerin mekanizmaları farklıdır. Yoga, bedenin fiziksel duruşları ve nefes kontrolü yoluyla BDNF üretimini teşvik ederken, mindfulness daha çok zihinsel farkındalık ve stres azaltma yoluyla etki gösterir. Her iki yöntem de sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevleri destekler, ancak farklı yollarla BDNF üretimini artırır.

Yoga ve mindfulness egzersizlerinin uzun vadeli uygulamaları, BDNF seviyelerinde kalıcı artışlar sağlayabilir. Bu durum, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve bilişsel işlevlerin korunması açısından önemlidir. Özellikle Alzheimer hastalığı riski taşıyan bireylerde düzenli yoga ve mindfulness pratikleri, BDNF seviyelerini artırarak sinaptik sağlık ve bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olabilir (Eyre ve diğerleri, 2013).

*2.4.4.1.2. BDNF ve Beslenme*

Beslenme, BDNF seviyelerini ve beyin sağlığını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Omega-3 yağ asitleri, sinir hücrelerinin membran yapısının esnekliğini artırarak sinaptik plastisiteyi destekler. Bu yağ asitleri, BDNF ekspresyonunu artırarak öğrenme ve hafıza işlevlerini iyileştirir ve EPA (eikosapentaenoik asit) gibi omega-3 yağ asitleri, beyin sağlığı için kritik öneme sahiptir ve BDNF seviyelerini artırmada etkili olabilir (Gomez-Pinilla, 2008). Hayvan modelleri ve insan çalışmaları, omega-3 yağ asitlerinin BDNF seviyelerini artırdığını göstermektedir. Örneğin, omega-3 açısından zengin diyetlerin hipokampal BDNF seviyelerini artırarak öğrenme ve hafıza işlevlerini iyileştirdiği bildirilmiştir (Wu ve diğerleri, 2004). Omega-3 takviyeleri, BDNF seviyelerini artırarak öğrenme ve hafıza işlevlerini destekler. Bu takviyeler, özellikle DHA ve EPA içeren formülasyonlar ile beyin sağlığını iyileştirebilir (Yurko-Mauro ve diğerleri, 2010).

Flavonoidler ve antioksidanlar, oksidatif stresi azaltarak sinir hücrelerini korur ve BDNF seviyelerini artırır. Bu besin maddeleri, beyin sağlığını destekleyerek nöroprotektif etkiler sağlar. Flavonoidler, bitkilerde doğal olarak bulunan polifenolik bileşiklerdir ve güçlü antioksidan özelliklere sahiptir. Flavonoidler, beyin sağlığını koruyarak BDNF seviyelerini artırabilir (Spencer, 2008). Flavonoid açısından zengin besinler, hipokampal BDNF

seviyelerini artırarak sinaptik plastisiteyi destekler ve bilişsel işlevleri iyileştirir. Örneğin, yaban mersini ve yeşil çay gibi flavonoid açısından zengin gıdalar, BDNF seviyelerini artırarak bilişsel performansı iyileştirebilir (Joseph ve diğerleri, 1999).

Antioksidanlar, oksidatif stresi azaltarak sinir hücrelerini korur ve BDNF seviyelerini artırır. Oksidatif stres, beyin hücrelerine zarar veren serbest radikallerin birikmesi sonucu oluşur ve nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunabilir (Youdim ve Joseph, 2001). Antioksidanlar açısından zengin diyetler, BDNF seviyelerini artırarak beyin sağlığını destekler. C vitamini, E vitamini ve polifenoller gibi antioksidanlar, BDNF ekspresyonunu teşvik eder ve bilişsel işlevleri iyileştirebilir (Liu ve diğerleri, 2003).

*BDNF ve Diyet:*

BDNF seviyelerini artıran diyetler, genel beyin sağlığını ve bilişsel işlevleri destekleyebilir. Bu diyetler, omega-3 yağ asitleri, flavonoidler ve antioksidanlar açısından zengin besinleri içerir.

*Akdeniz Diyeti:*

Akdeniz diyeti, zeytinyağı, balık, sebze, meyve ve tam tahıllar gibi besinlerle zenginleştirilmiştir. Bu diyet, BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlevleri iyileştirir ve nörodejeneratif hastalıkların riskini azaltabilir (Psaltopoulou ve diğerleri, 2013). Akdeniz diyetinin, yaşlı bireylerde BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu diyet, BDNF ekspresyonunu teşvik eden omega-3 yağ asitleri, flavonoidler ve antioksidanlar açısından zengin besinler içerir (Scarmeas ve diğerleri, 2006).

*Ketojenik Diyet:*

Ketojenik diyet, düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriği ile karakterizedir. Bu diyet, BDNF seviyelerini artırarak nöroprotektif etkiler sağlayabilir (Marosi ve diğerleri, 2016). Ketojenik diyetin, BDNF seviyelerini artırarak sinaptik plastisiteyi ve nörogenezi desteklediği bildirilmiştir. Bu diyet, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatmada potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Xu ve diğerleri, 2015).

Son zamanlarda, kalori kısıtlamasının ve özellikle aralıklı oruç tutmanın hipokampal nörogenezi ve BDNF'yi olumlu yönde modüle ettiği de öne sürülmüştür (Mattson ve diğerleri, 2018).

Beslenme, BDNF seviyelerini ve beyin sağlığını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Omega-3 yağ asitleri, flavonoidler ve antioksidanlar gibi besin maddeleri, BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlevleri destekler. Akdeniz diyeti ve ketojenik diyet gibi beslenme yaklaşımları, BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlevlerde iyileşme sağlayabilir ve nörodejeneratif hastalıkların riskini azaltabilir. Bu nedenle, BDNF ve beslenme arasındaki ilişki, nörolojik sağlık ve hastalıkların yönetimi için önemli bir araştırma alanıdır.

*BDNF ve Stres Yönetimi:*

Stres yönetimi, BDNF seviyelerini korumak ve beyin sağlığını desteklemek için kritik öneme sahiptir. Kronik stres, BDNF üretimini olumsuz etkileyerek bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açabilir. Kronik stres, BDNF seviyelerini olumsuz etkileyebilir. Uzun süreli stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive eder ve kortizol gibi stres hormonlarının salınımını artırır. Yüksek kortizol seviyeleri, BDNF üretimini baskılayarak sinaptik plastisiteyi azaltabilir (Smith ve diğerleri, 1995).

Hipokampus, öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik bir rol oynar ve stres hormonlarına karşı hassastır. Kronik stres, hipokampal BDNF seviyelerini azaltarak bu bölgede sinaptik bağlantıların kaybına yol açabilir. Bu durum, öğrenme ve hafıza işlevlerinde bozulmalara neden olabilir (McEwen ve diğerleri, 1999).

Mindfulness, bireylerin anı farkındalıkla yaşamasını ve kabul etmesini teşvik eder. Bu uygulamalar, stres düzeylerini azaltarak BDNF seviyelerinin korunmasına yardımcı olabilir. Araştırmalar, mindfulness pratiklerinin kortizol seviyelerini düşürdüğünü ve hipokampal BDNF seviyelerini artırdığını göstermektedir (Hölzel ve diğerleri, 2011).

Meditasyon ve mindfulness pratikleri, stres seviyelerini azaltarak BDNF seviyelerini korur. Bu pratikler, prefrontal korteksin aktivitesini artırarak duygusal düzenleme ve bilişsel esnekliği destekler (Tang ve diğerleri, 2007).

*Sosyal Destek:*

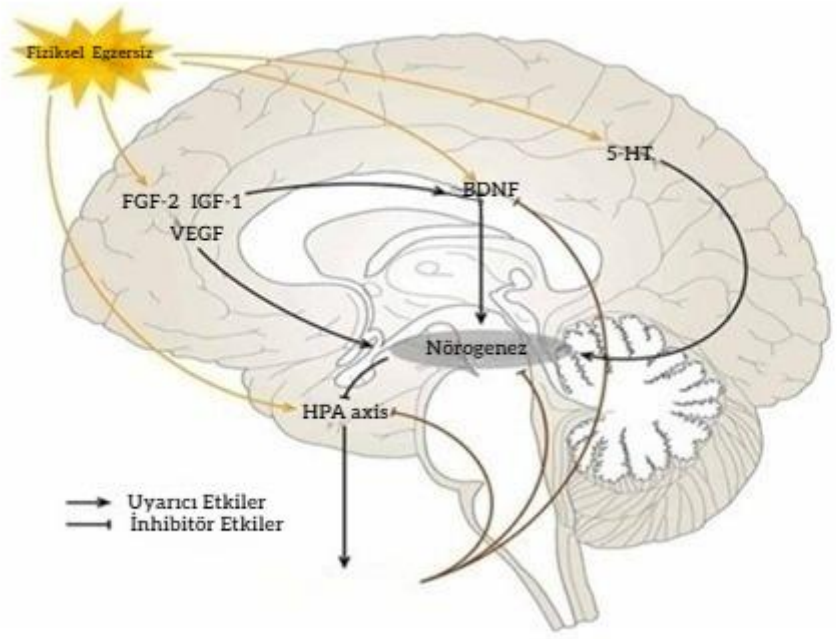
Sosyal destek, stres yönetiminde önemli bir rol oynar ve BDNF seviyelerini olumlu yönde etkileyebilir. Güçlü sosyal bağlar, stresin olumsuz etkilerini azaltarak genel beyin sağlığını destekler (Cacioppo ve Hawkley, 2003).

*Sosyal Etkileşim ve BDNF:*

Sosyal etkileşimler, duygusal destek sağlayarak stresin olumsuz etkilerini hafifletebilir. Sosyal destek, BDNF seviyelerini koruyarak ve artırarak sinaptik plastisiteyi ve nörogenezi destekler. Araştırmalar, sosyal etkileşimlerin BDNF seviyeleri üzerindeki olumlu etkilerini doğrulamaktadır (Liu ve diğerleri, 2012).

BDNF'nin farmakolojik olarak artırılması, stresin nörolojik etkilerini hafifletmek için araştırılan bir diğer yaklaşımdır. BDNF agonistleri ve TrkB reseptör modülatörleri, bu amaçla geliştirilen farmakolojik ajanlardır. Bu ilaçlar, BDNF sinyal yolağını aktive ederek sinaptik plastisiteyi ve nöronal hayatta kalmayı destekler (Nagahara ve Tuszynski, 2011).

BDNF, sinir hücrelerinin hayatta kalması, büyümesi ve farklılaşması için kritik öneme sahip bir proteindir. Egzersiz, beslenme ve stres yönetimi gibi faktörler BDNF seviyelerini etkiler. BDNF'nin fizyolojik faydaları arasında sinir hücrelerinin hayatta kalması, sinaptik plastisite ve bilişsel işlevlerin korunması yer alır. Nörodejeneratif hastalıklarda BDNF'nin artırılması, bilişsel işlevlerin korunmasında potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, BDNF'nin biyolojik mekanizmalarının ve etkilerinin daha iyi anlaşılması, nörolojik sağlık ve hastalıkların yönetimi için önemlidir.




**Şekil 10:** *Egzersiz ve nörotrofik faktörler. Doç. Dr. Gözde ERSÖZ, (2021),* [https://www.his.gov.tr/egzersiz-ve-beyin](https://www.his.gov.tr/egzersiz-ve-beyin) *sitesinden alınmıştır.*

*2.4.4.1.3. BDNF ve Nörodejeneratif Hastalıklar*

Nörodejeneratif hastalıklar, beyin veya omurilikteki nöronların seçici çekirdeklerinin bozulması ve ardından ölümü ile karakterize edilen AH, PH, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi çok çeşitli nörolojik hastalıkları kapsar. Bunlar kronik ve ilerleyici hastalıklardır, şu anda tedavi edilemez ve oldukça zayıflatıcıdır ve hastaların, ailelerinin ve toplumun üzerinde muazzam bir duygusal ve ekonomik yüke neden olurlar.

Nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık görüleni olan AH, tüm dünyadaki demans vakalarının yaklaşık %70'ini, yani yaklaşık 35 milyon kişiyi oluşturmaktadır. Dünya genelinde her yıl 480 milyar avrodan fazla maliyete yol açtığı ve her yıl maliyetinin artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir.

Şu anda nörodejeneratif hastalıkları iyileştirecek ya da seyrini önemli ölçüde yavaşlatacak farmakolojik bir tedavi mevcut değildir (EBC-Avrupa Beyin Konseyi, 2021). Bu nedenle egzersiz gibi non-farmakolojik seçenekler ön plana çıkmaktadır. Fiziksel egzersizin, zenginleştirilmiş bir çevreye maruz kalmanın, metabolik değişikliklerin ve beslenme ve/veya bilişsel müdahalenin, hastalığın başlangıcını geciktirerek ve/veya seyrini azaltarak nörodejenerasyon üzerinde koruyucu bir rol oynayabileceğini gösteren deneysel bulgular, bu yeni araçların klinik uygulamada da yararlı olabileceğine dair umutları artırmaktadır. BDNF, yukarıda bahsedilen çevresel uyaranların nöroprotektif etkilerine aracılık etmek için çok önemli veya hatta bazı durumlarda gerekli görünmektedir. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve bipolar hastalık gibi birçok nörolojik hastalıkta BDNF ekspresyonunda azalma görülmektedir (Mattson ve diğerleri, 2004a; Zuccato ve diğerleri, 2008).

BDNF, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklarda kritik bir rol oynar. Bu hastalıklarda BDNF seviyelerindeki düşüş, sinir hücrelerinin dejenerasyonu ve bilişsel işlevlerin bozulmasıyla ilişkilidir. Nöronal işlevin sürdürülmesiyle olan ilgisi göz önüne alındığında, birçok çalışma nörodejeneratif ve nörobilişsel bozuklukların fizyopatolojisindeki rolünü araştırmıştır (Diniz, 2017).

*Demans:*

Demans, bilişsel işlevlerin ilerleyici bir şekilde kaybıyla karakterize edilen ve günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkileyen bir klinik sendromdur. Alzheimer hastalığı (AH) demansın en yaygın sebebi olmakla birlikte, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve

frontotemporal demans gibi diğer alt tipler de mevcuttur. BDNF, demansın patofizyolojisinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Vasküler demans, beyindeki kan akışının bozulması sonucu oluşan küçük inme ve iskemik lezyonların birikmesiyle karakterizedir. Bu demans türünde BDNF'nin rolü, sinaptik plastisiteyi ve nöronal hayatta kalmayı destekleyerek beyin sağlığını korumasıdır. BDNF, vasküler demans hastalarında sinir hücrelerinin iyileşmesini ve yeniden bağlantı kurmasını destekleyebilir. Vasküler olaylar sonrası BDNF seviyelerinin artırılması, sinaptik bağlantıların yeniden kurulmasına ve bilişsel işlevlerin iyileşmesine yardımcı olabilir (Schneider ve diğerleri, 2010).

Lewy cisimcikli demans, alfa-sinüklein proteinlerinin anormal birikimi ile karakterizedir. Bu hastalıkta BDNF'nin rolü, nöronal dejenerasyonu azaltarak ve sinaptik plastisiteyi artırarak bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olmaktır. Lewy cisimcikli demans hastalarında BDNF seviyelerindeki azalma, sinaptik kayıplar ve nöronal dejenerasyon ile ilişkilidir. BDNF'nin artırılması, sinaptik bağlantıların korunmasına ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasına katkıda bulunabilir (Nagahara ve Tuszynski, 2011).

Demans türlerinin tümünde BDNF seviyelerinin artırılması, potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. BDNF seviyelerini artırmak için çeşitli yöntemler araştırılmaktadır. Bunlar;

Egzersiz: Düzenli fiziksel aktivite, BDNF seviyelerini doğal olarak artırabilir. Aerobik egzersiz, özellikle hipokampus gibi beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunu teşvik eder (Cotman ve Berchtold, 2002).

Farmakolojik Müdahaleler: BDNF'nin farmakolojik olarak artırılması, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır. BDNF agonistleri ve TrkB reseptör modülatörleri, bu amaçla geliştirilmekte olan ilaçlardır (Nagahara ve Tuszynski, 2011).

Çevresel Zenginleştirme: Çevresel zenginleştirme, bilişsel ve fiziksel aktivitelerle beyin sağlığını destekleyen bir yaklaşımdır. Bu yöntem, BDNF seviyelerini artırarak sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevleri iyileştirebilir (Nithianantharajah ve Hannan, 2006).

BDNF, demansın patofizyolojisinde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır. BDNF seviyelerindeki azalma, demans hastalarında sinaptik kayıplar ve nöronal dejenerasyon ile ilişkilidir. BDNF'nin nöroprotektif etkileri, demansın ilerlemesini yavaşlatabilir ve bilişsel işlevleri iyileştirebilir. Bu nedenle, BDNF seviyelerinin artırılması, demansın tedavisinde potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Egzersiz, farmakolojik müdahaleler ve

çevresel zenginleştirme gibi yöntemler, BDNF seviyelerini artırarak demansın semptomlarını hafifletebilir ve hastalık progresyonunu yavaşlatabilir (Cotman ve Berchtold, 2002).

*Hafif Bilişsel Bozukluk:*

Hafif bilişsel bozukluk (HBB), yaşlı bireylerde bilişsel işlevlerin normalin altında seyretmesi durumudur, ancak demansın şiddetli bilişsel bozukluklarından daha hafiftir. HBB, genellikle hafıza kaybı ile ilişkilidir ve Alzheimer hastalığı (AH) gibi daha ciddi nörodejeneratif hastalıkların öncüsü olabilir. Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), sinir hücrelerinin hayatta kalması, büyümesi ve farklılaşması için kritik öneme sahip bir proteindir ve HBB üzerindeki etkisi giderek daha fazla araştırılmaktadır.

HBB, yaşa bağlı bilişsel gerileme ile demans arasında bir ara aşama olarak kabul edilir. HBB'li bireyler, yaşa bağlı normal bilişsel değişikliklerden daha belirgin bilişsel zorluklar yaşar, ancak günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebilirler. HBB genellikle hafıza, dil, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda bozulmalarla kendini gösterir (Petersen ve diğerleri, 1999).

*2 çeşit HBB türü vardır:*

1- Amnestik HBB: Hafıza bozukluklarının baskın olduğu formdur ve Alzheimer hastalığına dönüşme riski yüksektir.

2- Non-amnestik HBB: Dil, dikkat ve yürütücü işlevler gibi diğer bilişsel alanlarda bozulmaların görüldüğü formdur ve diğer demans türlerine dönüşebilir (Petersen ve diğerleri, 2001).

BDNF, sinaptik plastisiteyi, nöronal hayatta kalmayı ve yeni sinir hücrelerinin oluşumunu (nörogenez) destekleyen bir nörotrofik faktördür. BDNF, özellikle hipokampus gibi öğrenme ve hafıza ile ilişkili beyin bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. BDNF'nin eksikliği, bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açabilir ve nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunabilir (Huang ve Reichardt, 2001).

HBB'li bireylerde yapılan araştırmalar, BDNF seviyelerinin sağlıklı yaşlı bireylere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Yükseltilmiş BDNF seviyeleri, bilişsel işlevlerde iyileşme ile ilişkilidir ve HBB'nin demansa dönüşme riskini azaltabilir (Laske ve diğerleri, 2011a).

BDNF, sinaptik plastisiteyi ve nörogenezi teşvik ederek bilişsel işlevleri korur ve iyileştirir. Hipokampusta BDNF'nin artışı, yeni bilgi öğrenme ve mevcut bilgilerin hatırlanması

süreçlerini destekler. Bu süreçler, HBB'li bireylerde bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir (Bekinschtein ve diğerleri, 2008).

BDNF, nöronal hayatta kalmayı teşvik ederek nörodejenerasyonun ilerlemesini yavaşlatır. BDNF'nin TrkB reseptörlerine bağlanması, hücre içi sinyal yollarını aktive ederek hücre ölümünü engeller ve sinaptik fonksiyonları korur (Poo, 2001).

Fiziksel egzersiz, BDNF seviyelerini doğal olarak artıran en etkili yöntemlerden biridir. Aerobik egzersizler, özellikle hipokampus gibi beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunu teşvik eder ve bilişsel işlevlerde iyileşme sağlar (Cotman ve Berchtold, 2002).

BDNF'nin farmakolojik olarak artırılması, HBB tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır. BDNF agonistleri ve TrkB reseptör modülatörleri, bu amaçla geliştirilmektedir. Bu ilaçlar, BDNF sinyal yolağını aktive ederek sinaptik plastisiteyi ve nöronal hayatta kalmayı destekler (Nagahara ve Tuszynski, 2011).

Omega-3 yağ asitleri, flavonoidler ve antioksidanlar gibi besin maddeleri, BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlevleri destekler. Bu besin maddeleri, beyin sağlığını koruyarak nöroprotektif etkiler sağlar (Gomez-Pinilla, 2008).

Çevresel zenginleştirme, bilişsel ve fiziksel aktivitelerle beyin sağlığını destekleyen bir yaklaşımdır. Bu yöntem, BDNF seviyelerini artırarak sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevleri iyileştirir. HBB'li bireylerde çevresel zenginleştirme, bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir (Nithianantharajah ve Hannan, 2006).

Parkinson, Huntington ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen hastalarda, hafıza, düşünme ve yargılama becerileri dahil olmak üzere bilişsel yeteneklerde hafif bir düşüşle karakterize edilen AH'nin prodromal bir aşaması olan hafif bilişsel bozuklukta (HBB) azalmış bir BDNF seviyesi bulunmuştur (Hock ve diğerleri, 2000; Hoxha ve diğerleri, 2018). Bazı durumlarda, BDNF seviyeleri hastalıkların ciddiyeti ile korelasyon göstererek BDNF ve AH arasında patogenetik bir bağlantıya işaret etmektedir (Peng ve diğerleri, 2005). Serumda veya post-mortem beyinde BDNF'nin arttığını bildiren bazı makaleler olsa da, bunun nedeni ya telafi edici mekanizmalar ya da bağışıklık hücrelerinden salınması veya BDNF'yi arttırdığı bilinen farmakolojik tedaviler (örn. antidepresanlar) olabilmektedir (Miranda ve diğerleri, 2019).

BDNF, HBB'nin patofizyolojisinde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar. HBB'li bireylerde BDNF seviyelerinin düşüklüğü, bilişsel işlevlerde bozulmalara ve demansa dönüşme riskine

katkıda bulunur. BDNF'nin nöroprotektif ve sinaptik plastisiteyi artırıcı etkileri, HBB'nin ilerlemesini yavaşlatabilir ve bilişsel işlevleri iyileştirebilir. Egzersiz, farmakolojik müdahaleler, beslenme ve çevresel zenginleştirme gibi yöntemler, BDNF seviyelerini artırarak HBB'nin tedavisinde potansiyel stratejiler olarak değerlendirilebilir.

*Alzheimer Hastalığı:*

Alzheimer hastalığı (AH), en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir ve demansın en sık görülen sebebidir. AH, beyinde amiloid plakların birikmesi ve tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu ile karakterizedir. Bu süreçler, sinaptik fonksiyonların bozulmasına ve nöronal ölümüne yol açar. AH hastalarının beyinlerinde BDNF seviyelerinin belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Düşük BDNF seviyeleri, hipokampus ve korteks gibi bölgelerde sinaptik kayıplar ve nöronal dejenerasyon ile ilişkilidir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde hem prekursör BDNF (proBDNF) hem de olgun BDNF seviyelerinin azaldığı da gösterilmiştir (Peng ve diğerleri, 2005).

BDNF, TrkB (tropomyosin receptor kinase B) reseptörlerine bağlanarak sinaptik plastisiteyi ve nöronal hayatta kalmayı destekler. Alzheimer hastalığında BDNF-TrkB sinyal yolağının bozulması, sinaptik fonksiyonların ve uzun süreli potansiyasyon (LTP) gibi öğrenme ve hafıza süreçlerinin bozulmasına yol açar (Tapia-Arancibia ve diğerleri, 2008).

BDNF seviyelerinin artırılması, Alzheimer hastalığında potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. Egzersiz, çevresel zenginleştirme ve farmakolojik ajanlar gibi müdahalelerle BDNF seviyelerinin artırılması, nöronal hayatta kalmayı destekleyebilir ve bilişsel işlevleri iyileştirebilir (Budni ve diğerleri, 2015).

Nörotrofik faktörlerin, özellikle de BDNF'nin, AH etiyolojisinde çok önemli olduğu fikrini destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. BDNF protein ve mRNA seviyeleri (Hock ve diğerleri, 2000) ve proBDNF (Peng ve diğerleri, 2005), TrkB seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın yaş uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında AH hastalarının post-mortem beyinde azalmaktadır (Savaskan ve diğerleri, 2000). Bu azalma, AH'nin potansiyel olarak prodromal bir aşaması olan Hafif Bilişsel Bozuklukta (HBB) da bildirilmiştir (Shimada ve diğerleri, 2014) (Flicker ve diğerleri, 1991). Ayrıca, HBB'de dolaşımdaki BDNF seviyelerinde de azalma tespit edilmiştir (Forlenza ve diğerleri, 2010). BDNF düzeyleri hastalığın şiddeti ve hastalarda epizodik bellek performansı ile ilişkilidir (Peng ve diğerleri, 2005), bu da bu azalmaların hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Nörotrofik faktörler sadece nöronal ve sinaptik işlev bozukluğunu değil, aynı zamanda AH'deki bilişsel gerilemeyi de hafifletir (Fahnestock, 2011). Daha yüksek sBDNF, gelecekte oluşabilecek demans ve AH oluşumuna karşı bir koruma ile ilişkilidir (Weinstein ve diğerleri, 2014) ve daha yavaş düşüş oranlarını öngörmektedir (Laske ve diğerleri, 2011a). Aynı şekilde, farmakolojik olarak veya aerobik egzersizle indüklenen BDNF seviyelerindeki değişiklikler, hem AH gelişme riski olan insanlarda hem de AH hayvan modellerinde daha iyi bilişsel işlev ve azalan sinaptik işlev bozukluğu ile ilişkilidir (Baker ve diğerleri, 2010; Intlekofer ve Cotman, 2013). Bu etkiler, BDNF'nin lezyon kaynaklı nöronal dejenerasyonu önleme kabiliyetiyle ilişkili olabilir (Morse ve diğerleri, 1993; Kiprianova ve diğerleri, 1999)

Yakın zamanda, çok karmaşık bir çalışma, genetik bir AH fare modelinde fiziksel aktivitenin rolünü araştırmıştır. Bu çalışma, fiziksel aktivite, yetişkin hipokampal nörogenez, BDNF ve AH arasındaki ilişkiye dair en ikna edici kanıtlardan birini sağlamıştır. Bu çalışma, yetişkin hipokampal nörogenezin beynin AH'ye karşı direncinde çok önemli bir rol oynadığını zarif bir şekilde doğrulamaktadır. Farmakolojik ve genetik araçlarla nörogenezin yanı sıra

BDNF'yi de manipüle ederek, fiziksel egzersizin beyni AH'den korumak için nörogeneze ihtiyaç duyduğunu ve BDNF'nin böyle bir koruma için gerekli olduğunu açıkça göstermişlerdir. Buna ek olarak, yetişkin hipokampal nörogenezin sadece BDNF ile kombinasyon halinde AH hafıza bozukluğuna karşı koyabileceğine dair kanıt sağlarken, nörogenez deneysel olarak bloke edilirse, BDNF'nin yararlı etkiler göstermediğini söylemişlerdir. Ayrıca BDNF'nin farmakolojik olarak artırılması AH patolojisini daha da iyileştirmektedir (Choi ve diğerleri, 2018). Dolayısıyla, hem BDNF sinyalini hem de nörogenezi teşvik eden ajanlar, AH'yi önlemenin veya iyileştirmenin anahtarı olabilir (Colucci-D'Amato ve diğerleri, 2020).

*Parkinson Hastalığı:*

Parkinson hastalığı (PH), motor kontrol bozuklukları ile karakterizedir ve beyindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile ilişkilidir. Bu hastalıkta, substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı, hareket bozukluklarına yol açar. BDNF, dopaminerjik nöronların hayatta kalması ve fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. BDNF'nin dopaminerjik nöronları koruyarak Parkinson hastalığının progresyonunu yavaşlatabileceğini göstermişlerdir (Park ve diğerleri, 2003).

Parkinson hastalığında BDNF seviyelerinin artırılması, dopaminerjik nöronların korunmasına ve motor semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir. BDNF'nin intranazal

veya intratekal uygulanması, dopaminerjik sistemin fonksiyonlarını iyileştirebilir ve hastalık progresyonunu yavaşlatabilir (Katz ve Edwards, 2019).

*Huntington Hastalığı:*

Huntington hastalığı (HH), motor, kognitif ve psikiyatrik bozukluklarla karakterizedir. Bu hastalık, huntingtin proteinindeki mutasyonlar nedeniyle gelişir ve beyin hücrelerinin dejenerasyonuna yol açar.

Huntingtin proteini, BDNF transkripsiyonunu ve transportunu düzenler. Huntington hastalığında mutant huntingtin, BDNF ekspresyonunu azaltır ve striatal nöronlarda hücre ölümüne yol açar. Mutant huntingtin proteininin BDNF seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Zuccato ve diğerleri, 2001).

Huntington hastalığında BDNF seviyelerinin artırılması, nöronal hayatta kalmayı destekleyebilir ve hastalığın semptomlarını hafifletebilir. Gen terapisi, çevresel zenginleştirme ve farmakolojik müdahaleler, BDNF seviyelerini artırarak Huntington hastalığının progresyonunu yavaşlatabilir (Seo ve diğerleri, 2013).

*Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS):*

ALS, motor nöronların progresif dejenerasyonu ile karakterizedir ve kas güçsüzlüğü ve atrofisi ile sonuçlanır. BDNF, motor nöronların hayatta kalmasını destekler ve ALS patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.

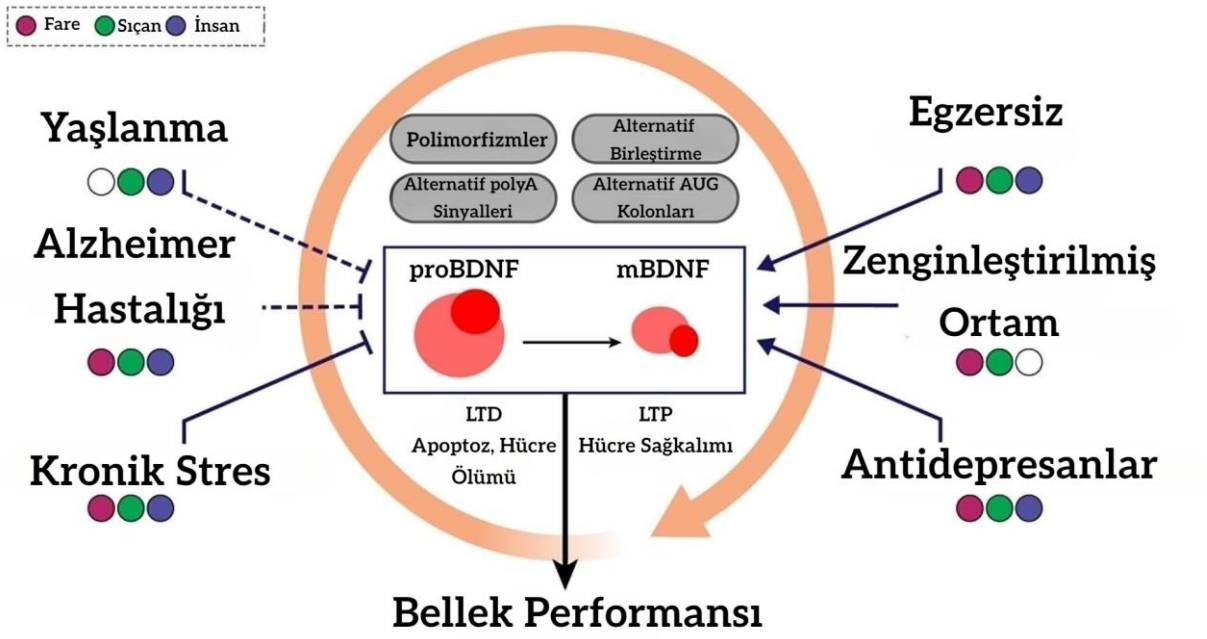
BDNF, motor nöronların hayatta kalmasını teşvik eder ve nörotrofik destek sağlar. ALS hastalarında BDNF seviyelerinin azalması, motor nöron kaybı ile ilişkilidir. BDNF'nin motor nöronlar üzerindeki koruyucu etkisi, ALS tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmiştir (Kust ve diğerleri, 2002).

ALS'de BDNF seviyelerinin artırılması, motor nöronların korunmasına ve hastalık progresyonunun yavaşlatılmasına yardımcı olabilir. Klinik çalışmalarda, BDNF'nin intratekal uygulanmasının motor fonksiyonları iyileştirebileceği ve hastalık progresyonunu yavaşlatabileceği gösterilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2017).

Şu anda nörodejeneratif hastalıkları iyileştirecek ya da seyrini önemli ölçüde yavaşlatacak farmakolojik bir tedavi mevcut değildir. Bu nedenlerle, fiziksel egzersizin, zenginleştirilmiş bir çevreye maruz kalmanın, metabolik değişikliklerin ve beslenme ve/veya bilişsel müdahalenin, hastalığın başlangıcını geciktirerek ve/veya seyrini azaltarak nörodejenerasyon üzerinde

koruyucu bir rol oynayabileceğini gösteren deneysel bulgular, bu yeni araçların klinik uygulamada da yararlı olabileceğine dair umutları artırmaktadır (Colucci-D'Amato ve diğerleri, 2020). BDNF, çevresel uyaranların nöroprotektif etkilerine aracılık etmek için çok önemli veya hatta bazı durumlarda gerekli görünmektedir. Özellikle BDNF'nin hipokampal yetişkin nörogenezini oluşturduğu ve bunun da fiziksel egzersiz, zenginleştirilmiş çevre, hormonal denge (yani kortizol ve testosteron gibi steroid hormonları) ve beslenme müdahalesi (yani açlık, düşük kalori alımı, düşük karbonhidrat diyeti, seçici besin alımları) gibi BDNF seviyesini artırabilen bir dizi koşul tarafından uyarılabileceği iyi bilinmektedir (Miranda ve diğerleri, 2019).

BDNF, nörodejeneratif hastalıklarda kritik bir rol oynar ve sinir hücrelerinin hayatta kalması, büyümesi ve farklılaşması için gereklidir. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve ALS gibi nörodejeneratif hastalıklarda BDNF seviyelerindeki düşüş, hastalık progresyonunu hızlandırır ve bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açar. BDNF seviyelerinin artırılması, bu hastalıklarda potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. Egzersiz, çevresel zenginleştirme ve farmakolojik müdahaleler, BDNF seviyelerini artırarak nörodejeneratif hastalıkların semptomlarını hafifletebilir ve progresyonunu yavaşlatabilir.




**Şekil 11:** *Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim, BDNF varyantlarının ifadesini modüle eder. BDNF gen ifadesi birçok düzeyde kontrol edilir. Belirli ekzonların dahil edilmesi ve poliadenilasyon bölgelerinin ve/veya başlangıç kodonlarının farklı kullanımı sadece BDNF varyantını değil, aynı zamanda örneğin BDNF mRNA'sının stabilitesinin modifikasyonu yoluyla ifadesinin zamansal dinamiklerini de değiştirir. Bu düzenleme seviyelerinin herhangi birindeki değişkenlik, sağlıklı veya hastalıklı bireylerde farklı olgun BDNF seviyelerine yol açabilir. Miranda ve diğerlerinin (2019) çalışmasından uyarlanmıştır.*

*2.4.4.2. VEGF*

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) güçlü bir anjiyojenik faktördür ve ilk olarak vasküler endotelyal hücreler için temel bir büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. Vasküler geçirgenlik faktörü (VGF) olarak da bilinen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), ilk olarak endotelyal hücreye özgü bir mitojen olarak tanımlanmıştır. VEGF, tümör hücreleri, makrofajlar, trombositler, keratinositler, ve renal mezangial hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilir. VEGF'nin faaliyetleri vasküler sistemle sınırlı değildir; VEGF kemik oluşumu, hematopoez, yara iyileşmesi, ve gelişim gibi normal fizyolojik işlevlerde de rol oynar (Duffy ve diğerleri, 2013).

Fiziksel egzersiz uygulaması, kardiyovasküler bileşenlerde, egzersiz yapılan bölgedeki kan akışının artması, kayma hızının artması ve nitrik oksit, sistolik hacim, gerilim ve diğerlerinin art arda artması gibi birçok değişikliği teşvik eder. Damar duvarında artan kayma stresi ve

gerilimin neden olduğu hemodinamik uyarılar VEGF serbestleşmesine neden olabilir (Brown, 2003; Prior ve diğerleri, 2003). Bu faktörlerin yanı sıra, hipoksi durumunda VEGFmRNA'dan VEGF'ye transkripsiyon gerçekleşir ve bu süreç fiziksel egzersiz yoğunluğundan da etkilenebilir (Prior ve diğerleri, 2003). Bazı yazarlar da VEGF'nin sinir hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması yoluyla bir ara mekanizma olarak çalışarak nörogenezi ve sinaptogenezi teşvik edebileceğini belirtmektedir (Ruiz de Almodovar ve diğerleri, 2009; Zacchigna ve diğerleri, 2008).

VEGF vasküler büyüme ve hayatta kalmada çok önemlidir, ancak aynı zamanda sinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör etkisi ve uzun vadeli güçlenme gibi nöronal işlevler ve davranışsal plastisite için de gereklidir (De Rossi ve diğerleri, 2016). VEGF'nin merkezi sinir sistemindeki aşırı ekspresyonunun AH (Alzheimer hastalığı) farelerinde bozulmuş hafızayı geri getirdiği de gösterilmiştir (Religa ve diğerleri, 2013). Serebral hipoperfüzyon, AH nöropatolojisinin bir bileşenidir ve ilginç bir şekilde, son çalışmalar FA'nın (fiziksel aktivite) beyinde tanımlanan bir laktat reseptörü olan hidroksikarboksilik asit reseptörü 1 (HCAR1) aracılığıyla beyin VEGF'sinde ve anjiyogenezde bir artışa neden olduğunu göstermektedir (Morland ve diğerleri, 2017). Sıçanlarda, tek bir FA nöbeti (1 saat) iskelet kasında VEGF mRNA seviyelerinin yükselmesine neden olmuş ve kronik kas stimülasyonundan sonra da benzer bulgular elde edilmiştir (Annex ve diğerleri, 1998). Yoğun FA sırasında gözlenen benzer kan laktat seviyelerini taklit eden 7 hafta boyunca günlük tek bir L-laktat (laktatın en bol formu) enjeksiyonu, dentat girusta, yani yetişkin hipokampal nörogenezin meydana geldiği bölgede VEGF seviyelerini ve mikrovasküler yoğunluğu artırmıştır (Morland ve diğerleri, 2017). Bu, HCAR1'in kas tarafından üretilen laktat tarafından aktivasyonunun, FA'nın beyne fayda sağladığı mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir. Gözlemler, AH ve diğer beyin patolojilerinde nöroprotektif müdahalenin potansiyel bir hedefi olarak HCAR1 reseptör stimülasyonunu önermektedir. Bu, potansiyel olarak FA'nın yerine değil, ancak FA'yı yeterli düzeyde gerçekleştiremeyen bireyler için bir yardımcı olarak yararlı olabilir. Strese maruz kalan farelerde yapılan bir başka çalışmada, laktat enjeksiyonları stresin etkisine (antidepresan etki) karşı koymuş, yani beyin egzersiziyle ilgili spesifik değişiklikleri yeniden üretmiştir (Karnib ve diğerleri, 2019). Egzersiz yapılan farelerde üretilen laktatın kan beyin bariyerini geçerek hipokampüste BDNF ekspresyonunu ve BDNF reseptörü TrkB'nin sinyalizasyonunu indüklediği, bunun da öğrenme ve hafıza oluşumunu teşvik ettiği bulunmuştur (El Hayek ve diğerleri, 2019).

Nörogenez ve öğrenme arasındaki ilişki, büyük ölçüde nörogenez üzerindeki etkileri öğrenme ve hafızayı etkileyenleri ayırmanın zorluğu nedeniyle tartışılmaktadır. VEGF'nin çoğalan hücreler üzerindeki etkisi, davranış üzerindeki etkilerini tek başına açıklamayabilir, çünkü VEGF olgun nöronları da etkileyebilir. Ortaya çıkan hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre popülasyonlarının spesifik öğrenme ve hafıza fenotiplerine katkısını kesin olarak belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Son çalışmalar astrositlerin nörogenez için önemli bir etken olduğunu göstermektedir. VEGF, hipoksiye yanıt olarak serebral damarlara komşu astrositler tarafından ifade edilir ve anjiyogenezin artmasına neden olur. VEGF ayrıca hipokampal nöronlarda iskemi ile indüklenir (During ve Cao, 2006).

Bir direnç antrenmanı protokolünün VEGF konsantrasyonları üzerindeki etkilerini doğrulayan Ogawa ve diğerlerinin (2010) çalışması, bu tür bir antrenmanın yaşlılarda bu büyüme faktörünü artırmadığını gözlemlemiştir. Aynı doğrultuda, Rojas Vega ve diğerleri (2010) tarafından gençlerle yapılan bir çalışmada da yüksek ve düşük yoğunluklu direnç egzersizleri sonrasında VEGF konsantrasyonlarında artış gözlemlenmemiştir. Bu nedenle, aerobik egzersizin VEGF konsantrasyonlarını artırmak için en endike egzersiz olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte, sınırlı sayıda çalışma ve analiz edilen farklı popülasyonlar bazı sonuçlara ulaşmayı zorlaştırabilir ve aerobik egzersiz ile VEGF arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yeterli olmayabilir. Diğer yandan, Sandri ve diğerleri (2011) ve Adams ve diğerleri (2004), VEGF konsantrasyonlarında artışı doğruladıkları, sırasıyla koşu bandında ve egzersiz bisikletinde sadece bir fiziksel egzersiz seansı (akut) uygulaması çalışması mevcuttur. Park ve diğerleri (2010) 12 haftalık fiziksel egzersiz sonrasında VEGF seviyelerinde artış tespit etmiştir. Sandri ve diğerleri (2005) 4 haftalık aerobik aktivitelerden sonra VEGF konsantrasyonlarında artış gözlemlemiştir. Sonuçlar, hem kronik hem de akut fiziksel egzersizin VEGF konsantrasyonlarında bir artış sağlayabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte Morland ve diğerleri (2017), farelere 7 hafta boyunca haftada beş antrenman seansından oluşan bir HIIT programı uygulayarak HIIT'in anjiyogenez üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Her bir antrenman seansı, 2 dakikalık aktif dinlenme ile ayrılan her biri 4 dakikalık 10 yüksek yoğunluklu aralıktan oluşmuştur. Araştırmacılar, hareketsiz farelere kıyasla aktif olan grupta, hipokampüsün dentat girusunda, VEGF ve kılcal damar yoğunluğunda önemli artışlar olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca, HIIT programından sonra hayvanların maruz kaldığı konsantrasyona eşit laktat enjeksiyonlarının VEGF ve kılcal damar yoğunluğunda benzer iyileşmelerle sonuçlandığını gözlemlemişlerdir. Yazarlar ayrıca

HCAR1'i devre dışı bırakarak ve ne egzersiz ne de laktat enjeksiyonu ile anjiyogenezde artış gözlemlemeyerek bu etkiye aracılık eden reseptörü tanımlayabilmişlerdir.

VEGF'nin nörogenez yolunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Fabel ve diğerleri (2003), yetişkin sıçan hipokampüsünden izole edilen nöral kök/progenitör hücrelere VEGF ile eksojen tedavinin nörogenezi artırdığını bildirmiştir. Bu etki VEGF reseptörünün bloke edilmesiyle tersine çevrilmiştir. Bu çalışma ayrıca VEGF antagonisti enjekte edilen egzersiz farelerinin nörogenezde önemli bir düşüş yaşadığını göstermiştir.

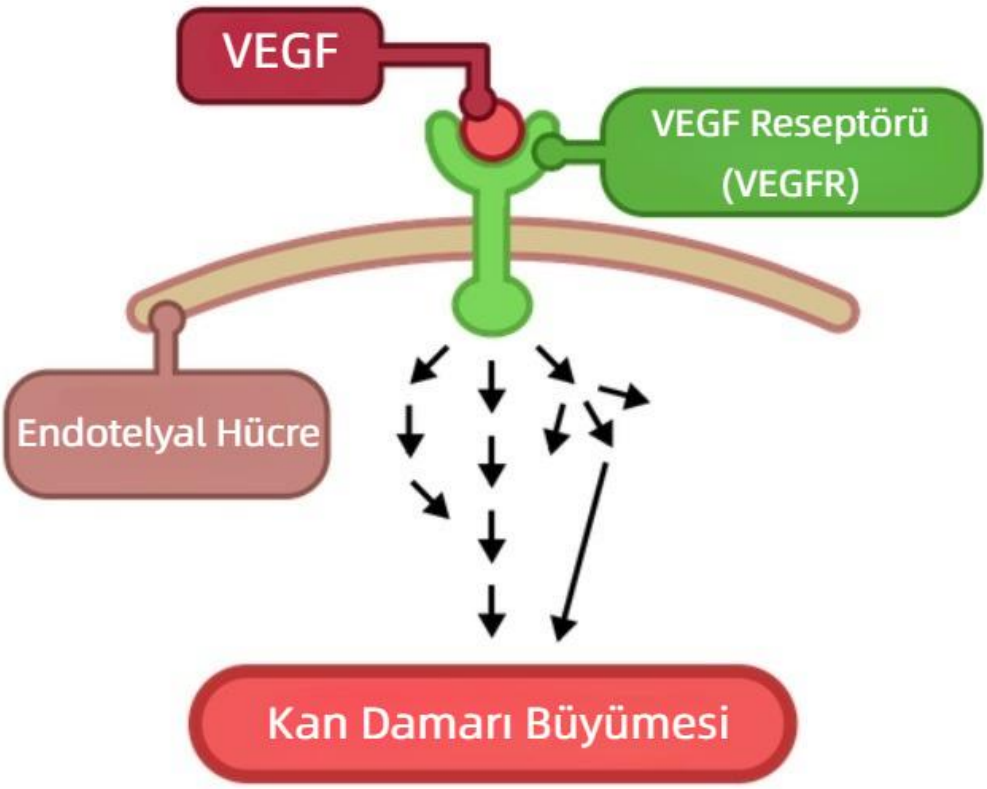
Murin modeli kullanılarak yapılan bir başka araştırma, 8 haftalık HIIT'in VEGF ve TrkB gibi beyin plastisite belirteçlerini artırmada orta yoğunlukta sürekli eğitime kıyasla önemli ölçüde daha etkili olduğunu bildirmiştir (Constans ve diğerleri, 2021). Başka bir araştırma, 2,5 dakikalık bir toparlanma süresiyle ayrılan 10 set 30 saniyelik koşudan oluşan bir HIIT programının nörogenezi orta yoğunlukta sürekli antrenmandan daha büyük bir oranda artırdığını göstermiştir (Okamoto ve diğerleri, 2021). Bu çalışmada ayrıca hipokampüste BDNF ekspresyonunda sedanter gruba kıyasla önemli ölçüde daha büyük bir artış gözlenmiş, bu artış orta yoğunlukta sürekli eğitim grubunda gözlenmemiştir. Kemirgenlerde hem orta yoğunlukta aerobik eğitimin hem de HIIT'in nörogenezi artırdığı gösterilmiş olsa da sınırlı sayıda çalışma yüksek yoğunlukta anaerobik egzersizin düşük yoğunlukta sürekli egzersizden daha üstün olabileceğini düşündürmektedir (Horowitz ve diğerleri, 2020; Fabel ve diğerleri, 2003; Okomoto ve diğerleri 2021).

Sandri ve diğerleri (2011), akut bir fiziksel egzersiz seansından sonra, VEGF konsantrasyonunun egzersizden 24 saat sonrasına kadar arttığını doğrulamıştır. Aynı yazarın bir başka çalışmasında (Sandri ve diğerleri 2005), iskemik semptomlar gösteren gönüllülerde iki haftalık eğitimin ardından %103'lük bir artış gözlemlenmiş ve bu rakamlar eğitimin sonuna kadar artmaya devam etmiştir. Yakın zamanda damarlanma geçiren grup veya sağlıklı grup için önemli bir fark gözlenmemiştir. Koroner arter hastalığı olan yaşlı insanları analiz eden çalışmalarla ilgili olarak, sadece Adams ve diğerlerinin (2004) çalışması, egzersiz bisikleti üzerinde yapılan bir aktivite seansından sonra VEGF konsantrasyonlarında bir iyileşme olduğunu doğrulamıştır. Obez yaşlı kadınlar ile yapılmış olan Park ve diğerlerinin (2010) çalışmasında, kombine egzersiz döneminden sonra VEGF konsantrasyonları anlamlı bir şekilde artmıştır. Obezitenin kardiyovasküler ve metabolik değişikliklere yol açabilen bir patoloji olduğunun altını çizmek gerekir. Dolayısıyla, VEGF'nin, özellikle kardiyovasküler alanla ilgili olduğunda, hali hazırda bazı patolojiler ortaya koymuş olan yaşlı gruplarında egzersize yanıt olarak arttığı görülmekte ve bu nedenle fiziksel egzersizin bu anjiyogenez uyarım süreci

üzerindeki önemli rolü görülmektedir. Bloor (2005) ise VEGF konsantrasyonlarındaki iyileşmenin, arter iç çapının artmasına ve kılcal damar ağının genişlemesine neden olabileceğini belirtmiştir.

Ding ve diğerleri (2006), yaşlı sıçanlarla yaptıkları bir çalışmada, egzersiz yoluyla indüklenen anjiyogenezin beyindeki VEGFmRNA ve VEGF'nin iyileşmesiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Fabel ve diğerleri (2003) sıçanlarla yaptıkları bir çalışmada, beyinde nörogenezin gerçekleşmesi için periferik VEGF üretiminin gerekli olduğunu doğrulamışlardır.

Birçok çalışma, VEGF'nin anjiyogenez veya nörogenezde esas olarak bir moderatör olarak bu sürece dahil olduğunu ve bu büyüme faktörünün fiziksel egzersiz yoluyla uyarılabileceğini belirtmektedir (Cao ve diğerleri, 2004; Carmeliet, 2003; Cotman ve diğerleri, 2007; Lange-Asschenfeldt ve Kojda, 2008; Nation ve diğerleri, 2011; Trejo ve diğerleri, 2001).




**Şekil 12:** *VEGFR aktivasyonu yoluyla kan damarı büyümesi.*

*2.4.4.3. IGF-1*

IGF-1, kan-beyin bariyerini geçebilen nöroprotektif ve anjiyojenik özelliklere sahip nörotrofik bir hormondur (Carro ve diğerleri, 2001). Igf-1'in gen ifadesi, egzersize yanıt olarak

hipokampal nöronlarda ve periferde artar (Ding ve diğerleri, 2006). IGF-1, çoklu karmaşık sinyal yolları üzerindeki etkisi sayesinde amiloid β üretimini etkileyebilirken, nörotrofin sinyalinin düzenlenmesinde de rol oynar (Puglielli, 2008). Düşük serum IGF-1 seviyeleri artmış AH riskiyle ilişkilendirilirken, yüksek serum IGF-1 seviyeleri artmış hipokampal hacimle ilişkilendirilmiştir (Westwood ve diğerleri, 2014).

Büyüme hormonu (BH) tarafından uyarıldıktan sonra IGF-1 ağırlıklı olarak karaciğerde ve ayrıca kemikler ve iskelet kasları gibi diğer dokularda parakrin/otokrin bir şekilde ifade edilir ve egzersize yanıt olarak üretimi artar ( Schoenfeld, 2013). Dolayısıyla, IGF-1 osteoblastların hücresel proliferasyonunu ve kemik mineral matrisinin üretimini artırarak kemikler üzerinde ve yağsız vücut kütlesinin korunmasına yardımcı olduğu iskelet kasları üzerinde anabolik etkiler de gösterebilir (Velloso, 2008).

Birey yaşlandığında, kas ve kemik kütlesindeki kayıp nedeniyle sadece kas-iskelet sistemi bozulmakla kalmaz, aynı zamanda dolaşımdaki IGF-1'deki azalma da buna eşlik eder (Frontera ve diğerleri, 2000). Bu nedenle, dolaşımdaki IGF-1 seviyesinin azalması, yaşlı bireyleri sarkopeni, fonksiyonel bağımlılık ve yağsız kütle kaybı tehlikesine daha fazla maruz bırakabilir ( de Souza Vale ve diğerleri, 2009). Direnç antrenmanı ve aerobik antrenman gibi farklı fiziksel egzersiz türlerinin özellikle yaşlılarda serum IGF-1 seviyesini olumlu yönde modüle ettiği gösterilmiştir. Yoğun fiziksel antrenman sırasında kasların, çoğunlukla çalışan kas sistemi tarafından alınan sistemik IGF-1'in birincil üreticileri haline geldiği belgelenmiştir (Deuschle ve diğerleri, 1998).

FA (fiziksel aktivite), iskelet kaslarında IGF-1'i, beş ila on dakikalık FA'dan sonra zirve yapan birincil akut etkiyle yukarı doğru düzenler (Berg ve Bang, 2005). Bir çalışma, farelerin hipokampüsüne nörotoksik bir müdahaleden önce veya sonra, günde 1 saat koşu bandında egzersiz ile beyin hasarı (indüklenmiş lezyonlar) önlenmiş, beyin tarafından egzersize bağlı IGF-1 alımının arttığı gösterilmiştir (Carro ve diğerleri, 2001). Aynı çalışma ayrıca, intrakarotid enjeksiyondan sonra IGF-1'in beyin alımının, FA'dan sonra gözlemlenmesine benzer şekilde, IGF-1'in nöronal birikimini ve hipokampal BDNF'nin uyarılmasını da arttırdığını göstermiştir. Önemli olarak, IGF-1 reseptörüne karşı spesifik bir antikorun sistemik uygulamasının, sıçanlarda FA tarafından aktive edilen diğer sinyal kaskadlarının yanı sıra BDNF üretimi üzerindeki gönüllü FA etkisini bloke ettiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, FA tarafından indüklenen çeşitli etkilerin, reseptörü aracılığıyla sistemik IGF-1 sinyalini içerdiğini göstermektedir (Ding ve diğerleri, 2006).

Bununla birlikte, direnç antrenmanı ve IGF-1 seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon, çok sayıda çalışmaya rağmen tutarsız kalmaktadır. Nindl ve Pierce'a (2010) göre, bu tutarsız gözlemlere katkıda bulunabilecek kafa karıştırıcı faktörler arasında diyet kontrolünün olmaması, denek özelliklerinde heterojenlik, plazma hacmi değişimleri, sentez, salınım, reseptör alım kinetiği, modlardaki farklılıklar, yoğunluklar ve egzersiz sonrası örnekleme zaman seyrine ilişkin sınırlamalar yer almaktadır. Diğer yandan bir çalışmada, direnç antrenmanının serum IGF-1 seviyesi üzerindeki etkisine dair daha kesin bir tahmin elde etmek için sistematik bir inceleme ve meta analiz gerçekleştirilmiş ve genel olarak, direnç antrenmanının artan IGF-1 seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Jiang ve diğerleri, 2020).

Günümüzde, fiziksel antrenmanın dolaşımdaki IGF-1 seviyesini nasıl modüle edebileceğine dair bir dizi mekanizma öne sürülmüştür. Bir varsayım, egzersiz sonucunda BH'nin uyarılmasının IGF-1 seviyesinde artışa yol açabileceğini öne sürmektedir (Tsai ve diğerleri, 2015a). Bununla birlikte, BH eksikliği olan deneklerde bile egzersiz sonrasında IGF-I seviyesinin arttığı tespit edildiğinden bu fikir reddedilmiştir (Bang ve diğerleri, 1990). Ayrıca, 12 haftalık direnç eğitimi almış bir grup genç sedanter kadında BH ve IGF-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Moghadasi ve Siavashpour, 2013). Öte yandan, bir başka olası mekanizma, direnç antrenmanını takiben kas hücrelerinin genişlemesi veya yenilenmesinin IGF-1 seviyesinde artışa neden olabileceğini öne sürmektedir (Seo ve diğerleri, 2010).

Cassilhas ve diğerleri (2007) bir çalışmasında, direnç antrenmanı grubunda IGF-1 seviyeleri artarken, kontrol grubunda seviyeler korunmuş veya değişmemiştir ve değerlendirilen tüm bilişsel işlevlerde kontrol grubuna kıyasla daha iyi performans bulmuşlardır (merkezi yürütme, kısa süreli görsel modalite, dikkat, kısa süreli, uzun süreli ve epizodik bellek). Tsai ve diğerleri (2015b) tarafından yapılan çalışmada da bilişsel işlevlerde, özellikle de yürütme işlevi ve dikkatte iyileşmeler bulunmuştur. Cassilhas ve diğerleri (2007) ve Tsai ve diğerleri (2015a), IGF-1 seviyelerinin artmasıyla modüle edilen biliş üzerinde olumlu sonuçlar olduğunu varsaymışlardır.

Baker ve diğerleri (2010b) tarafından yapılan ilk çalışmada, aerobik grubunda yürütme işlevlerinde ve kontrollü süreçlerde bilişsel bir iyileşme gözlenmiş ve glukoz intoleransı olan yaşlılarda IGF-1 seviyelerinin korunduğu görülmüştür. Yazarlara göre, bilişsel iyileşme fiziksel egzersizin neden olduğu glikoz regülasyonu ile açıklanabilir. Farklı bir çalışmada, Baker ve diğerleri (2010a), hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlı kadınların yürütme işlevlerinde iyileşme gözlemlemiş ve yaşlı erkekler arasında IGF-1 seviyelerinde artış ve daha iyi bilişsel performans

olduğunu belirtmiştir. Yazarlar, hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlı kadınlarda bilişsel iyileşmenin kardiyorespiratuar uygunluk artışının, pik oksijen alımı artışı ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir.

Ortaya çıkan bir hipotez de, diyabetin demans gelişimi, özellikle de AH için preklinik ve/veya klinik bir durum olduğunu vurgulamıştır. Araştırmacılar "tip 3 diyabetin" (Tip 3 Diyabet (T3D), Tip 2 Diabetes Mellitus'un (T2DM) Alzheimer hastalığına (AH) ilerlemesini temsil eden bir nöroendokrin bozukluktur) AH semptomlarının başlangıcıyla bağlantılı olabileceğini belirtmektedir (Mittal ve diğerleri, 2016). De La Monte ve diğerlerinin (2010) çalışmasında, beyin de insülin yoksunluğuna maruz bırakılan sıçanlarda AH'ye benzer plak oluşumu ve nöronal bozulma görülmüştür. Dolayısıyla, fiziksel egzersiz insülin/IGF regülasyonu üzerinde etkili olarak organizmanın tip 2 ve/veya tip 3 diyabet geliştirmesini önleyebilir ve bu durumu kontrol altına alabilir. Bu nedenle, pre-diyabeti bilişsel hasar için spesifik bir klinik durum olarak kabul edersek, fiziksel egzersiz insülin regülasyonu ve duyarlılığında faydaları teşvik edebilir (Stein ve diğerleri, 2018). Bu durum, Baker ve diğerlerinin (2010a) çalışmasında, sabit IGF-1 seviyelerine rağmen, fiziksel egzersizin biliş için önemli faydalar sağladığı net iyileşmeyi kısmen açıklayabilir.

Maass ve diğerleri (2016), IGF-1'deki değişiklikler ile hipokampus arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yazarlar 12 haftalık eğitimden sonra bilişsel işlevlerde veya hipokampus hacminde herhangi bir iyileşme bulamamalarına rağmen, dolaşımdaki IGF-1 değişiklikleri, hipokampal hacim, hipokampal kafa hacmi ve gecikmiş sözel öğrenme hafıza testi (SÖHT) performansı arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamışlardır. Voss ve diğerleri (2013) ise dolaşımdaki IGF-1 değişiklikleri ile bilateral parahipokampus ve bilateral orta temporal girus bağlantısındaki artışlar arasındaki ilişkiyi analiz etmiştir.

IGF-1 ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin işleyişi ve sağlığı ile ilgili önemli biyobelirteçler olarak ta kabul edilmektedir (Trueba-Saiz ve diğerleri, 2013). Voss ve diğerlerinin (2013) çalışmasında, IGF-1'in aerobik egzersiz yapan yaşlılarda parahipokampal girus ve orta temporal ile korele olduğunu belirtmişlerdir. BDNF ve VEGF serebral plastisite ile ilgili faktörler bu girusta benzer bir yanıt sağlamıştır. Böylece yazarlar, IGF-1'in diğer faktörler ile birlikte çalıştığı ve beyin bağlantısını kolaylaştırabileceği sonucuna varmışlardır. Benzer bir sonuç elde eden Maass ve diğerleri (2016), IGF-1, hipokampal hacim ve SÖHT'nin gecikmeli hatırlanması arasındaki ilişkiyi çalışmalarının tüm katılımcılarında doğrulamıştır. Dolayısıyla, Mass ve diğerleri (2016) IGF-1 seviyeleri ile hipokampal hacim değişiklikleri

arasında bir ilişki olduğunu ve hipokampusa bağlı hafıza değişikliklerinin egzersizden bağımsız olarak zaman içinde meydana geldiğini öne sürmüştür.

Yau ve diğerleri (2014) bir derleme çalışmasında, egzersiz ve IGF-1 ilişkili olarak bakıldığında bir yanıt olmadığını belirtmişlerdir. Yazarlar, yetişkinlerde IGF-1'e akut ve kronik egzersiz etkisi ayrımı yaparken sonuçların çelişkili olduğunu, akut egzersizin IGF-1 seviyelerinde bir artışa neden olurken, kronik egzersizin seviyeleri koruduğunu veya azalttığını bildirmiştir. Dolayısıyla, IGF-1 ve fiziksel egzersiz arasındaki ilişki belirsiz olabilir. Başka bir derleme çalışmasında Deslandes ve diğerleri (2009), IGF-1 artışını tetiklemek için direnç egzersizlerinin aerobik egzersizlerden daha etkili göründüğünü belirtmiştir. IGF-1 direnç egzersizlerinden sonra aerobik egzersizlere göre daha fazla artmıştır (Baker ve diğerleri, 2010a); Deslandes ve diğerleri, 2009; Maass ve diğerleri, 2016; Voss ve diğerleri, 2013. Öte yandan, Kramer ve Erickson (2007) tarafından yayınlanan farklı bir derlemede, aerobik egzersizin yaşlılar için aerobik olmayan egzersize göre bilişsel işlev üzerinde daha fazla etkisi olduğu görülmüştür.

Egzersiz türü ile ilgili olarak, her iki türüde (aerobik ve direnç) uygulayan hayvanlarda yapılan bir çalışmada, bilişsel işlevlerde (hafıza ve uzamsal öğrenme) iyileşme ve hipokampal IGF-1 seviyelerinde artış görülürken, periferik ölçümlerde sadece direnç egzersizi grubunda büyüme faktöründe iyileşme görülmüştür (Cassilhas ve diğerleri, 2012). Dolayısıyla, benimsenen egzersiz türünün yanı sıra, bilişsel işlevlerdeki iyileşmelerin, başka yollarla gerçekleşmesi de mümkün görünmektedir. Bu durumda, aerobik egzersiz periferik ve hipokampal BDNF seviyelerini artırırken, direnç eğitimi sadece hipokampal IGF-1 seviyelerini artırmaktadır. Bu nedenle, IGF-1 periferik seviyeleri bu tür egzersizlerden ve kas büyümesinden türetilebilir, merkezi IGF-1 seviyelerini yansıtmayabilir (Velloso, 2008). Öte yandan, yaşlı sıçanlarda aerobik egzersiz (orta düzeyde koşu bandı koşusu) hipokampüste IGF-1, BDNF ve NT3'ü artırmış ve uzamsal öğrenme ve hafızayı geliştirmiştir, ancak genç sıçanlarda bu durum söz konusu değildir (Vanzella ve diğerleri, 2017). Bu nedenle farklı egzersiz türleri, IGF-1 seviyelerindeki artış veya değişikliklerle ilişkili veya başka türlü, farklı bilişsel işlevlerde bir iyileşmeyi tetiklemiştir. Başka bir çalışma, orta şiddette aerobik egzersizin yaşlılarda bilişsel fonksiyon iyileşmesiyle birlikte periferik BDNF seviyelerini artırabileceğini göstermiştir (De Melo Coelho ve diğerleri, 2013).

Hayvan çalışmalarından farklı olarak, hipokampüste IGF-1 ölçümü yapmak mümkün değildir. Bu nedenle, insan örneklerinde nörogörüntüleme ve dolaşımdaki IGF-1, hormonların beyin yapısını ve işleyişini nasıl etkilediğini ortaya çıkarabilir. Diğer periferik hormonlarla

birlikte IGF-1, çevresel ve davranışsal adaptasyonla ilgili işlevsel bir organizasyonun parçası olarak düşünülebilir. Ayrıca, dolaşımdaki IGF-1 seviyelerinin azalması, bilişsel işlev bozukluğunun gelişiminde önemli bir faktördür. Bu nedenle, nörogörüntüleme ve testler yoluyla bilişsel işlevlerle birlikte dolaşımdaki IGF-1'in ölçülmesi, bu ilişkiyi anlamak ve tedavilere/müdahalelere verilen yanıtı doğrulamak için önemlidir (Aleman ve Torres, 2009).

*2.4.4.4. İrisin*

Dünyanın dört bir yanındaki ülkelerde, yaşlanan toplumun hızı giderek arttıkça, Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) gibi yaşa bağlı dejeneratif hastalıkların sinir sistemi, yaşlı insanlar için yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, yaygınlığında dramatik bir artış, topluma ve aileye ağır bir yük getirmektedir. Etkili bir tedavinin olmaması, bu tür hastalıkların nasıl azaltılacağının ve ilerlemesini yavaşlatmanın büyük bir zorluk olduğu görülmektedir. FA (fiziksel aktivite) üzerine iskelet kası tarafından salındığı gösterilen bir diğer faktör de irisindir.

Egzersizin sinir sistemi üzerinde birçok faydalı etkisi vardır. Bir çok çalışma irisin'in dayanıklılık sporlarında kan beyin bariyeri yoluyla beyin fonksiyonlarını düzenleyebileceğini göstermiştir (Ruan ve diğerleri, 2018). İrisin, egzersize bağlı iskelet kası tarafından salgılanan ve egzersiz sıklığı, egzersiz modu ve egzersiz yoğunluğu gibi faktörlerden etkilenen bir tür kas sitokinidir. Akut egzersiz kandaki irisin konsantrasyonunu hemen artırabilirken, kronik egzersiz irisin metabolik kinetiğini ve salgılama etkinliğini artırır.

Direnç egzersizi ve yüksek yoğunluklu egzersiz de etkili irisin salgılanmasını teşvik etmek için önemlidir. Aynı zamanda, irisin salgılanmasının yaş, cinsiyet ve metabolik duruma göre düzenlenmesi popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. İrisinin ilk araştırma yönü esas olarak metabolik hastalıklara odaklanmaktadır.

Son zamanlarda, giderek daha fazla sayıda hayvan deneyi ve klinik çalışma (Qi ve diğerleri, 2022), irisinin nörolojik hastalıkların önlenmesi üzerindeki olumlu etkisi ve potansiyel terapötik etkisi de dahil olmak üzere farklı biyolojik mekanizmalar yoluyla sinir sisteminde önemli bir rol oynadığını kanıtlamıştır. Bununla birlikte, irisin salgılanması ve sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkisi, birden fazla faktörü içeren karmaşık bir süreçtir (Rody ve diğerleri, 2022).

Kraemer ve diğerleri (2013), genç sağlıklı erkek ve kadınlarla yaptıkları bir çalışmada, hem erkek hem de kadınların uzun süreli aerobik egzersizin ilk saatinde irisin konsantrasyonunda geçici bir artış yaşadıklarını keşfetmişlerdir. Huh ve diğerleri (2012), serum irisin konsantrasyonunda egzersizin bitiminden 30 dakika sonra bir artış meydana geldiğini, ancak 8

haftalık eğitimden sonra olmadığını keşfetmiştir. Sağlıklı kadınlarda tüm vücut titreşim egzersizleri üzerine yapılan bir çalışmada akut tüm vücut titreşim egzersizlerinin dolaşımdaki irisin seviyelerini önemli ölçüde artırabileceği keşfedilmiştir. Uzun süreli egzersiz bazal irisin seviyelerini yükseltmemiş, ancak egzersize bağlı irisin salgılanmasını artırmıştır (Huh ve diğerleri, 2014).

Bir çalışma, akut aerobik egzersizin dolaşımdaki irisin konsantrasyonunu hemen iyileştirebileceğini, uzun süreli aerobik egzersizin ise irisin metabolik kinetiğini ve salgılama etkinliğini iyileştirebileceğini göstermiştir (Jawzal ve diğerleri, 2020). İlginç bir şekilde, Bubak ve diğerleri (2017), egzersiz sonrası insanlarda dolaşımdaki iris proteini ve iskelet kası FNDC5 mRNA ekspresyonunun farklı ortam sıcaklıklarına maruz kalmaktan etkilenmediğini öne sürdükten sonra, Özbay ve diğerleri (2020), soğuğa maruz kalmanın uzun süreli aerobik egzersiz sırasında irisin salgılanmasını teşvik edeceğini öne sürmüştür. Eş zamanlı olarak, Mu ve diğerleri (2021), soğuğa maruz kalmanın irisin üzerindeki düzenlemesinin bireysel egzersiz durumuyla ilişkili olduğunu ve soğuk bir ortamda, belirli bir egzersiz temeli olan kişilerin irisin salgısının zayıflayacağını keşfetmiştir. Hem egzersiz hem de soğuğa maruz kalma, Kahverengi Yağ dokusu (BAT) belirteçlerini (örneğin UCP1 ve PGC-1α) ve BAT aktivatörlerini (örneğin iris proteini, FGF21) yukarı doğru düzenler, ancak belirteçlerin ve aktivatörlerin yukarı doğru düzenlenmesi tamamen tutarlı değildir ve yukarı doğru düzenlemenin derecesi uyaranın yoğunluğuna ve süresine bağlıdır.

İrisin 112 amino asitlik bir polipeptittir ve transmembran proteini Fibronektin tip III alan içeren 5'in (FNDC5) salgılanan formudur. İlk raporlar, Fndc5 ifadesinin, FA sonrası kas adaptasyonlarındaki rolüyle yaygın olarak tanınan transkripsiyonel bir ko-aktivatör olan Peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör γ ko-aktivatör α (PGC-1α) tarafından düzenlendiğini göstermiştir (Boström ve diğerleri, 2012). PGC-1α, uzun süreli dayanıklılık FA'sına yanıt olarak üretilir ve mitokondriyal metabolizma üzerinde koruyucu bir etkiyle mitokondriyal biyogenezin ana düzenleyicisi olarak çalışır (Wu ve diğerleri, 1999). Mitokondriyal disfonksiyonun son yıllarda AH araştırmalarında amiloid kaskad hipotezine önemli bir alternatif olarak ortaya çıktığını belirtmek gerekir.108 PGC-1α'ya yanıt olarak, FNDC5 proteini parçalanır ve kas ve çeşitli beyin bölgelerinden irisin olarak salgılanır. (Boström ve diğerleri, 2012; Wrann ve diğerleri, 2013). Merkezi sinir sisteminde FA, PGC-1α/FNDC5 yolu aracılığıyla hipokampal BDNF'yi indükler. FNDC5'in adenoviral ekspresyonu yoluyla farelerde sistemik irisin seviyelerinin artırılması, özellikle karaciğerde, BDNF'nin hipokampal ekspresyonunun yanı sıra hipokampal fonksiyonun diğer önemli bileşenlerini de

(yani Npas4, Fos ve Arc genleri) indüklemiştir (Wrann ve diğerleri, 2013). İlginç bir şekilde, BDNF ile tedavi edilen primer kortikal nöronlarda FNDC5 ekspresyonu azalır, bu da bir FNDC5 / BDNF geri bildirim döngüsünü düşündürür. İrisin, farelerde (Boström ve diğerleri, 2012) ve insanlarda (Jedrychowski ve diğerleri, 2015) BDNF salınımını teşvik ettiği anlaşılan FA üzerine salgılandığından, beyinde FA faydalarının potansiyel bir dolaşım aracısı olarak dikkati hak etmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma bunu daha da araştırmış ve FNDC5/irisin seviyelerinin, yaşla eşleştirilmiş kontrollere kıyasla en son yaştaki AH hastalarında ve transgenik AH farelerinde hipokampüste ve beyin omurilik sıvısında azaldığını göstermiştir. Transgenik AH farelerinin beyninde FNDC5/irisin'in kesilmesi sinaptik plastisite ve uzun süreli güçlenmede bozulmaya yol açarken, FNDC5/irisin'in artırılması sinaptik plastisite ve hafıza bozukluğunu kurtarmıştır. Ayrıca, amiloid-β oligomerleri ile infüze edilen transgenik AH farelerinde, günlük FA amiloid-β oligomerinin neden olduğu hafıza bozukluğuna karşı koruma sağlamış ve hipokampüste amiloid-β oligomerinin neden olduğu FNDC5/irisin mRNA ve proteinindeki azalmayı önlemiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, FNDC5/irisin'in AH'de sinaptik yetmezliğe ve hafıza bozukluğuna direnebilen yeni bir faktör olduğunu göstermektedir (Lourenco ve diğerleri, 2019). Islam ve digerleri (2021), Fndc5/irisin geninin silinmesinin Alzheimer hastalığı olan hastalarda bilişsel işlevi bozduğunu göstermiştir. Ayrıca, iki farklı AH fare modelinde periferik irisin uygulamasından sonra, periferik irisinin kan-beyin bariyerini geçerek beyne ulaştığını ve patolojik değişikliklere uğramış bilişsel düşüşü kurtardığını bulmuşlardır.

Bir başka hayvan çalışması (Wang ve diğerleri 2019) da irisinin JAK/STAT ve transkripsiyon 3'ü (STAT3) düzenleyerek hafıza ve bilişsel eksikliklerin yanı sıra diyabetik farelerin beyinlerindeki enflamatuar hasarı önlediğini göstermiştir. Kuster ve arkadaşları [54] irisinin demans riski altındaki bireylerde epizodik hafıza ve global biliş ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir başka klinik çalışmada (Tsai ve Pai, 2021) genetik olarak AH riski taşıyan obez bireylerde irisin düzeyleri ile nörofizyolojik performans arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ve görsel-uzamsal çalışma belleği görevleri sırasındaki nörobilişsel eksiklikleri serum irisiniyle ilişkili olabileceğini söylemişlerdir.

Egzersiz demans riskini azaltabilir (Santos-Lozano ve diğerleri, 2016) bu da kas ve beyin arasındaki etkileşimin bir işareti olabilir. Egzersiz kaynaklı irisin salgısının AH bilişsel işlev bozukluğu üzerindeki olumlu düzenlemesi, bu etkileşimin arkasındaki mekanizmalardan biridir. Lourenco ve diğerleri (2019), FNDC5/irisin'in vahşi tip C57BL/6 farelerin hipokampüsünde, serebral korteksinde ve beyin omurilik sıvısında ifade edildiğini, ancak AH

farelerinde daha düşük bir seviyede olduğunu bulmuşlardır. Beyinlerinde FNDC5/irisin bulunmayan yabani tip fareler yeni nesne tanıma, radyal kollu su labirenti ve durumsal korku koşullanmasında zayıf performans göstermiştir. Buna karşılık, lateral ventriküle FNDC5/irisin enjeksiyonu AH farelerinde hafıza bozukluğunu kurtarmıştır (Gür ve diğerleri, 2018). En önemlisi, periferik veya serebral FNDC5/irisin bloke edilirse, fiziksel egzersizin sinir sistemi üzerindeki koruyucu yeteneği de azalmaktadır (Kim ve diğerleri, 2018).

Bir çalışma (Belviranlı ve Okudan, 2018) egzersiz eğitimi yoluyla sıçanlarda bilişsel işlevi değerlendirmiş ve yaşa bağlı bilişsel bozukluğun hipokampüste PGC-1α, FNDC5 ve BDNF ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğunu ve egzersizin yaşa bağlı bilişsel bozukluğu önlemek için PGC-1α/FNDC5/BDNF yolunu aktive ettiğini bulmuştur. BNDF sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevi düzenler (Egan ve diğerleri, 2003). Artan irisin salgılanmasının pozitif geri bildirimi, hipokampüste BNDF salınımını düzenler. Belviranlı ve diğerleri (2016), dayanıklılık sporcularında BNDF ve irisin seviyelerinin ve bilişsel yeteneklerin sedanter insanlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, bilişsel yetenek BNDF ve irisin ile pozitif korelasyon gösterirken, irisin de BNDF ile pozitif korelasyon göstermiştir.

*2.4.4.5. Katepsin*

Katepsin B, endoplazmik retikulum tarafından salgılanan ve kan-beyin bariyerini geçebilen bir sistein proteazdır (lizozomal enzim). Katepsinler, özellikle lizozomal proteazlar sınıfına ait olan katepsin B, D, L ve K, protein yıkımı ve yeniden düzenlenmesinde önemli roller oynayan enzimlerdir. Bu enzimler, çeşitli hücresel süreçlerde kritik fonksiyonlara sahiptir ve kas dokusunun dinamik yapısını korumak için gereklidir.

Egzersiz, kas adaptasyonlarını ve protein yıkım-sentez dengelerini etkileyerek katepsinlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Turk ve Bode, 1991). Bir çalışmada, katepsin B, nörogenezi faydalı bir şekilde düzenleyen FA (fiziksel aktivite) kaynaklı bir miyokin (yani kas tarafından salgılanan protein/peptitler) olarak tanımlanmıştır (Tari ve diğerleri, 2019).

Katepsinler, özellikle kas proteinlerinin yıkımı ve hücre içi proteazom yolu ile protein kalitesinin korunmasında rol oynarlar. Katepsin B, D, L ve K en yaygın çalışılan türlerdir ve her biri belirli substratlar ve hücresel yerleşim yerleri ile ilişkilidir. Katepsin D, aspartik proteaz olarak bilinir ve çoğunlukla lizozomlarda bulunur, katabolik süreçlerde yer alır ve kas protein yıkımında kritik rol oynar (Turk ve Bode, 1991). Katepsin B ve L ise sistein proteazlardır ve hücresel stres altında artan otofaji süreçlerine katkıda bulunurlar (Turk, 2006).

Egzersizin kas dokusundaki katepsin ekspresyonunu nasıl düzenlediği çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Düzenli egzersiz, kas protein metabolizmasını etkileyerek proteoliz ve protein sentezi arasındaki dengeyi değiştirir. Aerobik egzersiz sonrası kas dokusunda katepsin B ve L düzeylerinde artış gözlemlenmiştir, bu da egzersizin kas dokusunun yeniden yapılanma sürecine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Krawczyk ve diğerleri, 2004). Ayrıca, yoğun direnç egzersizinin, kas dokusunda katepsin D ekspresyonunu artırarak proteoliz sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (Willoughby ve diğerleri, 2007).

Egzersiz türleri arasında farklar, kas dokusunda katepsin aktivitelerinde de değişikliklere neden olur. Aerobik ve anaerobik egzersizlerin farklı metabolik talepleri, katepsinlerin ekspresyon ve aktivitesini farklı şekillerde etkiler. Örneğin, dayanıklılık antrenmanı sırasında, kaslarda artan oksidatif stres ve hücresel hasarın bir yanıtı olarak katepsin L aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Liu ve diğerleri, 2008). Buna karşılık, yüksek yoğunluklu interval antrenmanın (HIIT), hem katepsin B hem de D düzeylerini artırarak kas adaptasyonlarını hızlandırdığı bildirilmiştir (McLoughlin ve diğerleri, 2014).

Egzersiz sonrası kas yenilenmesi, protein yıkımı ve sentezi arasındaki dengenin yeniden sağlanmasını gerektirir. Katepsinler, bu süreçte proteolitik yıkımın düzenlenmesinde kilit rol oynar. Özellikle katepsin B ve L, hasarlı proteinlerin yıkımı ve yeni protein sentezi süreçlerine katılır (Schönbeck ve diğerleri, 2000). Egzersiz sonrası toparlanma sürecinde, bu enzimlerin artan aktiviteleri, kas dokusunun yeniden yapılanma ve güçlenme süreçlerine katkıda bulunur.

Koşu bandı koşusu, iskelet kasında ve dolaşımda katepsin B seviyelerinin yükselmesine neden olmuştur. Katepsin B'nin çıkarıldığı farelerde yetişkin hipokampal nörogenezin azaldığı ve uzamsal öğrenme ve hafızanın bozulduğu görülmüştür. Yetişkin nöroprogenitör hücrelerin rekombinant katepsin B ile uyarılması nörogenezi artırmıştır (Moon ve diğerleri, 2016). Başka bir çalışmada, transgenik AH (alzheimer hastalığı) farelerine katepsin B eksprese eden rekombinant bir adenovirüs enjekte edilmiştir. Veriler, katepsin B ile düşük amiloid β üretimi seviyeleri ve gelişmiş öğrenme ve hafıza arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Embury ve diğerleri, 2017). İlginç bir şekilde, E64d gibi sistein proteaz inhibitörleri alan transgenik AH fareleri ile yapılan deneylerde, amiloid β azalmış ve hafıza iyileşmiştir (Hook ve diğerleri, 2014). İnsanlarda, salgılanan katepsin B'nin AH hastalarının plazmasında yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir (Sundelöf ve diğerleri, 2010) ve katepsin B gibi lizozomal enzimlerdeki işlev bozukluğu AH gibi hastalıklarda, nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir (Tiribuzi ve diğerleri, 2011). Lizozomal enzimlerin farklı evrelerdeki AH ile ilişkisini araştıran

bir çalışma ile, lizozomal enzimlerin, AH'nin ilerlemesiyle değiştiği tespit edildiğinden, AH'nin potansiyel periferik biyobelirteçleri olduğunu öne sürmektedir (Morena ve diğerleri, 2017).

Kathepsin B (KTSB) apoptoz, otofaji ve protein işleme dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlere dahil edilmiştir. Çalışmalar KTSB'nin nörogenezde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Örneğin, Niikura ve diğerleri (2006) tarafından yapılan bir çalışma, KTSB'nin yetişkin hipokampüsünde nöral progenitör hücrelerin (NPH'ler) çoğalması ve farklılaşmasında rol oynadığını göstermiştir. KTSB eksikliği nörogenezin azalmasına ve bilişsel işlevin bozulmasına yol açarak nöral plastisite ve işlevin sürdürülmesindeki öneminin altını çizmiştir.

Kathepsin D (KTSD), nörogenezdeki rolüyle dikkat çeken bir başka lizozomal proteazdır. KTSD, NPH'lerin olgunlaşması ve hayatta kalması için çok önemlidir. Felbor ve diğerleri (2002) tarafından yapılan önemli bir çalışma, KTSD eksikliğinin parçalanmamış proteinlerin birikmesine yol açarak nörodejeneratif değişikliklere ve bozulmuş nörogeneze neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, KTSD'nin nöronların hayatta kalması ve farklılaşması için gerekli olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi büyüme faktörlerinin proteolitik aktivasyonunu düzenlediği gösterilmiştir.

Kathepsin L (KTSL) de nörogenezin düzenlenmesinde rol oynar. KTSL, NPH'lerin göçü ve farklılaşması için gerekli olan hücre dışı matris bileşenlerinin parçalanmasında rol oynar. Nakajima ve diğerleri (2005) tarafından yapılan bir çalışmada, KTSL'nin nöral farklılaşmayı yöneten sinyal yollarını, özellikle TCF4 gibi transkripsiyon faktörlerinin bölünmesi yoluyla modüle ettiği vurgulanmıştır. KTSL işlevinin kaybı, bozulmuş nöral gelişim ve azalmış nörojenik kapasite ile ilişkilendirilmiştir.

Aberrant katepsin aktivitesi, bozulmuş nörogenezin ayırt edici bir özellik olduğu nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir. Örneğin Alzheimer hastalığında (AH), düzensiz KTSB ve KTSD aktiviteleri, nörogenezi olumsuz etkileyen amiloid-beta birikimi ve tau patolojisi ile ilişkilendirilmiştir (Mueller-Steiner ve diğerleri, 2006).

Kathepsinler, NPC proliferasyonundan nöronal farklılaşma ve hayatta kalmaya kadar çeşitli aşamaları etkileyerek nörogenezde çok yönlü bir rol oynar. Katepsin aracılı nörogenezin altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, beyin gelişimi ve nörodejeneratif hastalıklarda terapötik müdahaleler için potansiyel hakkında bilgi sağlayabilir.

*2.4.4.6. Interleukin-6*

İnterlökin 6 (IL-6) inflamasyon, immün yanıt ve hücresel homeostazda önemli roller oynayan çok işlevli bir sitokindir. Son araştırmalar, beyin fonksiyonu ve nörogenezdeki rolünü vurgulamıştır. Beyinde yeni nöronların oluştuğu süreç olan nörogenez, öğrenme, hafıza ve beyin onarımı için gereklidir. Egzersizin nörogenezi teşvik ettiği bilinmektedir ve IL-6 bu süreçte önemli bir aracı olarak gösterilmiştir (Van Praag, 2008; Van Praag ve diğerleri, 1999b).

IL-6, hem pro- hem de anti-enflamatuar süreçlerin yanı sıra metabolik, rejeneratif ve nöral süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan bir sitokindir (Scheller ve diğerleri, 2011). FA'nın (fiziksel aktivite) bir sonucu olarak iskelet kasından üretildiği ve salgılandığı gösterilen ilk moleküllerden biri olduğu için miyokin olarak da bilinir (Pal ve diğerleri, 2014a). İki haftalık gönüllü tekerlekli koşudan sonra, fareler hipokampüste nöronal IL-6 üretiminde artış göstermiş, bu da pro-enflamatuar sitokinlerin ve enflamasyonun aşağı regülasyonuyla sonuçlanmıştır. Bu çalışma, IL-6'nın zararlı enflamatuar tepkileri azaltarak nörodejenerasyona karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (Funk ve diğerleri, 2011).

Egzersizin beyin sağlığı üzerindeki faydalı etkileri yaygın olarak bilinmektedir. Fiziksel aktivite, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve özellikle hipokampüste nörogenezi artıran diğer büyüme faktörlerinin üretimini uyarır (Van Praag, 2008; Van Praag ve diğerleri, 1999a). Çalışmalar, egzersizin kan dolaşımındaki IL-6 seviyelerini artırdığını ve bunun da kasılmaya yanıt olarak kas hücreleri tarafından üretilen bir sitokin olan miyokin olarak işlev görebileceğini göstermiştir (Pedersen ve Febbraio, 2008).

IL-6, merkezi sinir sistemi (MSS) içinde nöronlar, astrositler ve mikroglia dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Bağlama ve ilgili sinyal yollarına bağlı olarak hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Beyinde IL-6 nöroproteksiyona, sinaptik plastisiteye ve nöronal sağkalım ve farklılaşmanın düzenlenmesine katkıda bulunur (Erta ve diğerleri, 2012; Scheller ve diğerleri, 2011).

IL-6'nın egzersizle indüklenen nörogenezdeki rolünü araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ding ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir çalışma, IL-6 nakavt farelerin egzersize bağlı nörogenezde bozulma gösterdiğini ortaya koymuş ve bu süreçte IL-6 için kritik bir rol olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, IL-6'nın kan-beyin bariyerini geçtiği ve beyin fonksiyonlarını doğrudan etkilediği gösterilmiştir (Nybo ve diğerleri, 2002).

IL-6 nörogenez üzerindeki etkilerine çeşitli mekanizmalar aracılığıyla aracılık edebilir. Nöral progenitör hücrelerin hayatta kalmasını ve farklılaşmasını teşvik edebilir ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu modüle edebilir (März ve diğerleri, 2010). Ayrıca IL-6,

nörogenez için çok önemli olan beyindeki enflamatuar ortamı etkileyebilir. Kronik enflamasyonun nörogenezi bozduğu bilinirken, kontrollü, akut enflamatuar yanıtlar bunu artırabilir (Ekdahl ve diğerleri, 2009).

IL-6, egzersiz ve nörogenez arasındaki etkileşimi anlamak, nörodejeneratif hastalıklar ve ruh sağlığı bozuklukları için terapötik stratejiler geliştirmek açısından önemli çıkarımlara sahiptir. IL-6 seviyelerini modüle eden egzersiz müdahaleleri, Alzheimer hastalığı, depresyon ve travmatik beyin hasarı gibi durumlarda nörogenezi ve beyin onarımını artırmak için potansiyel bir yol olabilir (Cassilhas ve diğerleri 2012; Gomez-Pinilla ve Hillman, 2013).

IL-6, egzersiz ve nörogenez arasındaki ilişki, bağışıklık sistemi ve beyin fonksiyonu arasındaki karmaşık etkileşimin altını çizmektedir. IL-6, egzersizle indüklenen nörogenezde önemli bir aracı olarak ortaya çıkmakta ve terapötik müdahaleler için potansiyeli vurgulanmaktadır.

### 2.5. Bilişsel Egzersiz

Bilişsel egzersiz, zihinsel yetenekleri geliştirmek ve korumak amacıyla yapılan faaliyetlerdir. Bu tür egzersizler, bellek, dikkat, problem çözme ve dil becerileri gibi bilişsel işlevlerin iyileştirilmesini hedefler. Bilişsel egzersizler genellikle bilgisayar tabanlı programlar, bulmacalar, hafıza oyunları ve eğitim aktiviteleri gibi çeşitli yöntemlerle uygulanır (Karbach ve Verhaeghen, 2014).

Bilişsel egzersizlerin insan fizyolojisi üzerinde birçok olumlu etkisi vardır. Bu etkiler, nöroplastisiteyi artırarak beynin yapısal ve işlevsel esnekliğini geliştirmekten, bilişsel rezervi güçlendirerek yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatmaya kadar geniş bir yelpazede yer alır (Chapman ve diğerleri, 2015).

Bilişsel egzersiz, nöroplastisiteyi, yani beynin yeni sinaptik bağlantılar kurma ve mevcut bağlantıları güçlendirme yeteneğini teşvik eder. Bu süreç, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerin iyileşmesinde kritik bir rol oynar. Nöroplastisite, beynin adaptasyon yeteneğini artırarak bilişsel işlevlerin sürdürülmesine yardımcı olur (Lövden ve diğerleri, 2010).

Bilişsel rezerv, bireylerin beyin patolojilerine karşı direnç gösterme kapasitesidir. Yüksek bilişsel rezerv, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu bir etki sağlar. Bilişsel egzersizler, bu rezervin artırılmasına katkıda bulunur ve bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olur (Stern, 2009).

Yaşlanma ile birlikte bilişsel işlevlerde doğal bir gerileme görülür. Bilişsel egzersizler, bu süreci yavaşlatarak yaşlı bireylerde bilişsel sağlığın korunmasına yardımcı olabilir. Bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda yapılan egzersizler, yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatır ve bilişsel performansı artırır (Ball ve diğerleri, 2002).

Bilişsel egzersiz, bilişsel işlevlerin geliştirilmesi ve korunması için önemli bir araçtır. Nöroplastisiteyi artırarak, bilişsel rezervi güçlendirerek ve yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatarak insan fizyolojisi üzerinde geniş kapsamlı olumlu etkiler sağlar. Bu nedenle, düzenli bilişsel egzersizlerin günlük yaşama dahil edilmesi, bilişsel sağlığın korunması ve geliştirilmesi için etkili bir stratejidir.

### 2.5.1. Nörobilişsel İşlevler

Nörobilişsel işlevler, beynin bilişsel süreçleri ve davranışları düzenleyen işlevleridir. Bu işlevler, günlük yaşamda bilgi işlemeyi, karar vermeyi, problem çözmeyi ve sosyal etkileşimleri mümkün kılar. Nörobilişsel işlevler, beynin çeşitli bölgeleri ve sinir ağları tarafından desteklenir ve genellikle aşağıdaki ana kategorilere ayrılır:

#### *2.5.1.1. Dikkat ve Konsantrasyon*

Dikkat ve konsantrasyon, çevredeki belirli uyaranlara odaklanma ve uzun süreli odaklanma yeteneğidir.

Dikkat: Dikkat, hem sürekli dikkat (sustained attention) hem de seçici dikkat (selective attention) olarak ikiye ayrılır. Sürekli dikkat, bir göreve uzun süre odaklanma yeteneğidir (Posner ve Petersen, 1990).

Vijilans: Vijilans, uzun süre boyunca dikkat gerektiren monoton görevlerde uyanıklığı sürdürme yeteneğidir. Özellikle radar operatörleri gibi görevlerde kritik öneme sahiptir (Warm ve diğerleri, 2008).

#### *2.5.1.2. Bellek*

Bellek, bilgiyi depolama, tutma ve hatırlama yeteneğidir. Bellek, kısa süreli bellek, çalışma belleği ve uzun süreli bellek olarak alt kategorilere ayrılır.

Kısa Süreli Bellek: Bilgiyi kısa bir süre için tutma ve kullanma yeteneğidir (Baddeley, 1992).

Çalışma Belleği: Bilgiyi geçici olarak depolama ve işleme yeteneğidir (Baddeley, 2003).

Uzun Süreli Bellek: Bilgiyi uzun süreli depolama kapasitesidir (Squire, 1992).

*2.5.1.3. Yürütücü İşlevler*

Yürütücü işlevler, planlama, organizasyon, karar verme, problem çözme, inhibisyon kontrolü ve bilişsel esneklik gibi üst düzey bilişsel süreçleri içerir.

Planlama ve Organizasyon: Hedeflere ulaşmak için adımlar atma ve kaynakları etkin bir şekilde kullanma yeteneğidir (Burgess ve Shallice, 1996).

Karar Verme: Farklı seçenekleri değerlendirme ve en iyi seçeneği seçme yeteneğidir (Bechara ve diğerleri, 2000).

Problem Çözme: Sorunları tanımlama ve çözme stratejileri geliştirme kapasitesidir (Goel ve Grafman, 2000).

Bilişsel Esneklik: Farklı düşünce ve davranış biçimleri arasında geçiş yapabilme yeteneğidir (Monsell, 2003).

Bilişsel Baskılanma (Inhibisyon): Dürtüleri ve tepkileri kontrol etme yeteneğidir (Aron ve diğerleri, 2004).

*2.5.1.4. Dil ve İletişim*

Dil ve iletişim, yazılı ve sözlü dilde anlam çıkarma ve anlamlı sözcükler ve cümleler oluşturma kapasitesidir.

Dil Anlama: Yazılı ve sözlü dilde anlam çıkarma yeteneğidir (Hickok ve Poeppel, 2007).

Dil Üretimi: Anlamlı sözcükler ve cümleler oluşturma kapasitesidir (Levelt ve diğerleri, 1999).

İletişim: Etkili ve uygun sosyal iletişim kurma yeteneğidir (Frith, 2008).

*2.5.1.5. Görsel-uzamsal İşlevler*

Görsel-uzamsal işlevler, görsel bilgiyi anlama ve yorumlama, nesnelerin mekansal ilişkilerini anlama ve navigasyon yapma kapasitesidir.

Görsel Algı: Görsel bilgiyi anlama ve yorumlama yeteneğidir (Ungerleider ve Haxby, 1994).

Uzamsal Düşünme: Nesnelerin mekansal ilişkilerini anlama kapasitesidir (Lohman, 1988).

Mental Rotasyon: Nesneleri zihinsel olarak döndürme yeteneğidir (Shepard ve Metzler, 1971).

*2.5.1.6. Sosyal Biliş*

Sosyal biliş, başkalarının duygularını ve düşüncelerini anlama ve sosyal durumları değerlendirme yeteneğidir.

Empati: Başkalarının duygularını ve düşüncelerini anlama yeteneğidir (Decety ve Jackson, 2004).

Sosyal Yargı: Sosyal durumları değerlendirme ve uygun tepkiler verme kapasitesidir (Adolphs, 2009).

*2.5.1.7. Motor Fonksiyonlar*

Motor fonksiyonlar, hareketleri planlama, koordine etme ve gerçekleştirme yeteneğidir.

Motor Planlama ve Koordinasyon: Hareketleri planlama, koordine etme ve gerçekleştirme yeteneğidir (Shadmehr ve Krakauer, 2008).

Bu nörobilişsel işlevlerin herhangi birinde bozulma, nörolojik hastalıklar, travmatik beyin hasarı, yaşlanma veya psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Nörobilişsel işlevlerin korunması ve geliştirilmesi, genel bilişsel sağlığın ve yaşam kalitesinin artırılmasında kritik bir rol oynar.

### 2.5.2. Yaşlanma ve Bilişsel Egzersiz

Yaşlanma, bilişsel işlevlerde doğal bir gerileme ile karakterizedir. Bu süreç, hafıza, dikkat, yürütücü işlevler ve problem çözme yeteneklerinde azalmaları içerir. Bilişsel egzersizler, bu gerilemeyi yavaşlatmak ve bilişsel sağlığı korumak için önemli bir araç olarak kabul edilmektedir.

Yaşlanma süreci, beynin yapısal ve işlevsel değişikliklere uğramasına neden olur. Beyin hacminde azalma, sinaptik yoğunlukta düşüş ve nörotransmitter seviyelerinde değişiklikler, yaşa bağlı bilişsel gerilemenin başlıca nedenlerindendir (Hedden ve Gabrieli, 2004). Bu değişiklikler, özellikle hafıza, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda belirgin hale gelir.

Bilişsel egzersiz, beyin plastisitesini artırarak yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir. Nöroplastisite, beynin yeni sinaptik bağlantılar kurma ve mevcut bağlantıları güçlendirme yeteneğidir. Bu süreç, bilişsel işlevlerin sürdürülmesi ve iyileştirilmesi için kritiktir (Lövden ve diğerleri, 2010).

Bellek eğitimi ve diğer bilişsel egzersizler, yaşlı bireylerde hafızayı geliştirebilir. Bellek stratejileri ve görevler, hipokampus ve prefrontal korteks gibi bilişsel işlevlerde rol oynayan beyin bölgelerindeki aktiviteyi artırır (Belleville ve diğerleri, 2006).

Bilişsel egzersizler, dikkat, planlama ve problem çözme yeteneklerini geliştirebilir. Bu tür egzersizler, prefrontal korteksin aktivitesini artırarak yürütücü işlevlerde iyileşme sağlar (Mahncke ve diğerleri, 2006).

Bilişsel rezerv, bireylerin beyin patolojilerine karşı direnç gösterme kapasitesidir. Yüksek bilişsel rezerv, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu bir etki sağlar. Bilişsel egzersizler, bu rezervin artırılmasına katkıda bulunur ve bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olur (Stern, 2009).

Fiziksel ve bilişsel egzersizlerin birleştirilmesi, bilişsel işlevlerde daha büyük iyileşmeler sağlayabilir. Fiziksel aktivite, nörotrofik faktörlerin (örneğin BDNF) salınımını artırarak beyin sağlığını destekler. Bilişsel egzersizlerle birleştirildiğinde, bu etkiler sinerjistik olarak artar ve bilişsel işlevlerde daha belirgin iyileşmeler gözlemlenir (Colcombe ve Kramer, 2003).

Yaşlanma sürecinde bilişsel egzersizler, bilişsel işlevlerin sürdürülmesi ve iyileştirilmesi için önemli bir araçtır. Nöroplastisiteyi artırarak, bilişsel rezervi güçlendirerek ve yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatarak insan fizyolojisi üzerinde geniş kapsamlı olumlu etkiler sağlar. Düzenli bilişsel egzersizlerin günlük yaşama dahil edilmesi, yaşlı bireylerin bilişsel sağlığını koruma ve geliştirme stratejisi olarak değerlendirilebilir.

# 3. BÖLÜM

# GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, egzersizin yaşlı yetişkinlerde nörogenez ve bilişsel fonksiyonlardaki etkisini araştırmak için yapılmış olan bir sistematik derlemedir. Makale taraması, PubMed, Science Direct ve Web of Science üzerinden son yıllarda yapılmış olan güncel çalışmalardan elde edilmiştir.

## PRISMA Bildirgesi

Bu sistematik derlemede, York Üniversitesi Ulusal Sağlık Araştırmaları Enstitüsü tarafından oluşturulan 2009 tarihli Centre for Reviews and Dissemination (CRD) kılavuzuna dayanarak yapılmıştır. Bu rehberde sağlık alanında yapılan sistematik derlemelerin ilkeleri ile ilgili bilgiler yer almaktadır. Elektronik veri tabanında gerçekleştirilen bu sistematik araştırma, sistematik derlemeler için tercih edilen raporlama standartlarına uygun olarak PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) kılavuzu ve yönergelerini takip ederek raporlanmıştır. Sistematik derlemeye dahil edilme kriterleri PICOS'a (P: Population-katılımcılar, I: Interventions-müdahaleler, C: Comparisons karşılaştırma grupları, O: Outcomes-sonuçlar, S: Study designs- çalışma desenleri) göre tanımlanmıştır. Veri çekme işlemi iki araştırmacı tarafından yapılmıştır ve ikinci araştırmacı bağımsız olarak bu işlemin doğruluğunu ve detaylarını kontrol etmiştir. PRISMA kontrol listesinin içerdiği 17 madde ile uygunluğu denetlenmiştir (Moher ve diğerleri, 2015).

Sistematik derleme (SD), belirli bir konuda yapılan orijinal araştırmaların detaylı ve kapsamlı bir şekilde incelenmesiyle oluşturulan bilimsel bir incelemedir. Bu inceleme sürecinde, belirli dışlama ve dahil etme kriterleri kullanılarak bulgular sentezlenir. Literatürde genellikle bir konu hakkında birçok araştırma bulunmaktadır ve bu araştırmaların sonuçları bazen çelişkili olabilir. Sistematik derlemelerin temel amacı, bu karmaşık ve çelişkili durumdan anlamlı ve uygulanabilir sonuçlar çıkarmaktır. Sistematik derleme, kanıt piramidinin en üstünde yer alır ve klinik uygulama kılavuzları için önemli ipuçları sağlayabilir. Bu tür derleme çalışmaları, ilgili araştırma makalelerinin sistemli bir şekilde geriye dönük olarak incelenmesiyle gerçekleştirilir.




**Şekil 13.** *Kanıt Piramidi*

**Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

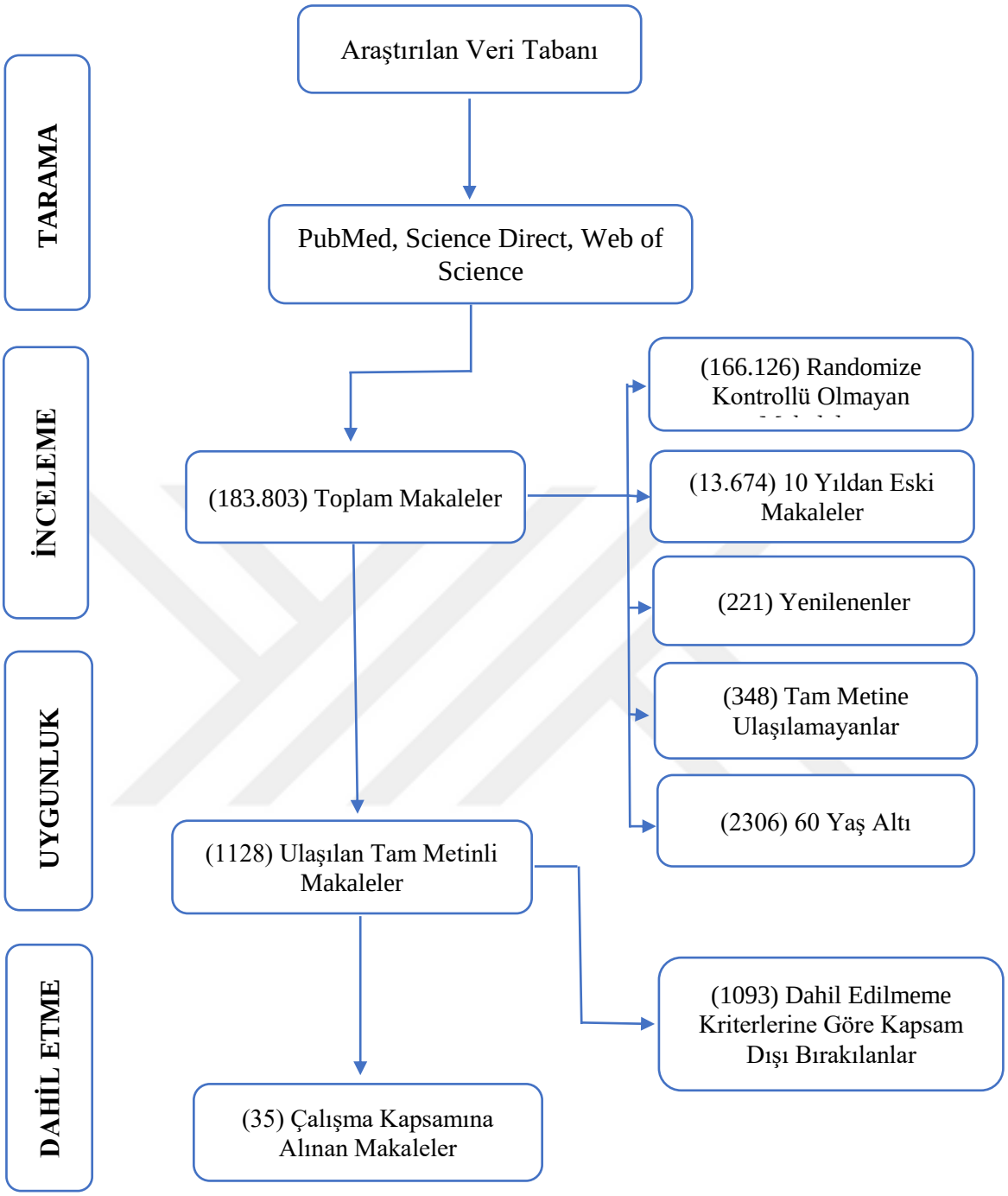
'Pub Med', 'Science Direct' ve 'Web of Science' tarama dizinlerinden taranan, 6 farklı tarama bütünü (yoga and bdnf) veya (exercise and bdnf) veya (yoga and neurogenesis), (exercise and neurogenesis) veya (yoga and cognitive functions) veya (exercise and cognitive functions) içeren, 2014-2023 yılları arasında olan, katılımcı ortalama yaş aralığı 60 ve üzeri olan (average or mean age 60), randomize kontrollü olan, ingilizce dili ile yazılmış olan, tam metnine ulaşılan, fiziksel olarak inaktif olan sedanterleri içeren, insan çalışmaları dahil edilmiştir.

**Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri**

Veriler dahil edilme kriterlerine göre PRISMA yönergelerine uygun olarak değerlendirilmiştir. Çalışmalar şu durumlarda hariç tutulmuştur: Araştırma son 10 yıl içerisinde yayınlanmamış ise, çalışmanın tam metni mevcut değil ise, araştırma ingilizce dili ile yazılmamış ise, araştırma sistematik bir gözden geçirme, meta-analiz, derleme, olgu sunumu, doktora veya yüksek lisans tezi ise, araştırmanın başlık ve özeti uymuyor ise, yinelenen makaleler var ise, örneklem yaşları ortalama 60 yaş altı bireylerden oluşuyor ise, katılımcılar sporcu, yoga eğitmeni ve yoga uygulama tecrübesi bulunanlardan oluşuyor ise, çalışmadan önce son 6 ay içerisinde düzenli spor yapmışlar ise, katılımcılarda bilişsel kayıplar için düzenli reçeteli ilaç kullananlar var ise, kas iskelet sistemi rahatsızlıkları bulunanlar var ise, çalışmalarda şizofren, major depresif bulguları olanlar, psikiyatrik hastalığı veya psikiyatrik hastalık tanısı bulunanlar, antidepresan kullananlar, nörolojik rahatsızlıkları bulunanalar (MS,

Parkinson gibi), hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, solunum yolları gibi kronik hastalıkları olanlar, ciddi kardiyovasküler hastalıkları olanlar ve diğer ciddi kronik tanı almış hastalıkları olanlar var ise dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda detaylandırma kriterleri hariç ilk veri taramasında, 3 tarama dizini ile ulaşılan toplam çalışma 183.803 olarak bulunmuş ve daha sonra filtrelemeler yapılarak, randomize kontrollü olmayan 166.126 çalışma, 10 yıldan eski 13.674 çalışma, tam metine ulaşılamayan 348 çalışma, yenilenen 221 çalışma ve ortalama yaşları 60 altında olan bireyleri kapsayan 2306 çalışma çıkarılıp 1128 çalışmaya ulaşılmıştır. Daha sonra dahil edilmeme kriterlerine uygun olarak yapılan tarama ile birlikte, önce özetleri ve daha sonra tam metinleri okunarak uygunluğu tespit edilen 35 çalışma dahil edilmiştir.




**Şekil 14.** *Sistematik Derleme Akış Şeması (PRISMA)*

# 4. BÖLÜM

# BULGULAR

## 4.1. Sistematik derlemeye dahil edilen araştırmaların genel özellikleri

Sistematik derlemeye toplam 35 adet randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Çalışmaların %54.3'üne sağlıklı yetişkinler (herhangi bir bilişsel kaybı olmayan), %22.9'una HBB'li yaşlı yetişkinler (Hafif Bilişsel Bozukluk-MCI), %11.4'üne Alzheimer hastalığı (AH) olan yaşlı yetişkinler ve %11.4'üne demanslı olan yaşlı yetişkinler dahil edilmiştir. Çalışmaların %45.7'si bilişsel sağlık problemi yaşayan yaşlı yetişkinlerden oluşmaktadır. Çalışmalarda ağırlıklı olarak aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve bu yöntemlerin karması olan çok bileşenli egzersiz yöntemleri kullanılmıştır. Bunların yanı sıra yoga, anaerobik egzersiz, streching, mindfullness, meditasyon, tekvando, thai egzersizi, thai chi ve exergame yöntemleri de çalışmalarda yer almıştır. Çalışmaların diğer detayları Tablo 1 de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** *Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Çalışmaların Genel Özellikleri*

| Özellik | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---|---|---|
| **Araştırmanın Türü** | | |
| Randomize Kontrollü | **35** | **100** |
| **Cinsiyet** | | |
| Kadın | **218** | **6.1** |
| Erkek | **148** | **4.1** |
| Erkek ve Kadın Katılımcıların Birlikte Dahil Edildiği Çalışmalar | **3234** | **89.8** |
| **Toplam** | **3600** | |
| **Araştırmaların Katılımcı Sağlık Türüne Göre Sınıflandırılması** | | |
| Sağlıklı Yaşlı Yetişkinler | **19** | **54.3** |
| HBB'li Yaşlı Yetişkinler (Hafif Bilişsel Bozukluk-MCI) | **8** | **22.9** |
| Alzheimer Hastalığı olan Yaşlı Yetişkinler | **4** | **11.4** |
| Demanslı olan Yaşlı Yetişkinler | **4** | **11.4** |
| **Toplam** | **35** | |
| **Araştırmaların Nörogenez Üzerindeki Etkisi** | | |
| Etkili | **14** | **87.5** |
| Etkisiz | **2** | **12.5** |

| **Araştırmaların Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisi** | | |
|---|---|---|
| Etkili | **15** | **79** |
| Etkisiz | **4** | **21** |
| **Toplam** | | |
| Etkili | **29** | **83** |
| Etkisiz | **6** | **17** |

Derlemeye alınan çalışmalar içerisindeki, 16 adet nörogenez araştırmasında, nörotrofik faktör artışı sağlanmış olan 14 (%87.5), etkisiz olan 2 (%12.5) çalışma bulunmuştur. Egzersizin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisine bakılan 19 adet çalışmadan 15'i (%79) etkili, 4'ü (%21) etkisiz bulunmuştur. Toplam da 35 çalışmanın 29'u (%83) etkili, 6'sı (%17) ise etkisiz bulunmuştur.

Örneklem detayına göre; sağlıklı yaşlı yetişkinler ile yapılan 13 nörogenez araştırmasının 11'i (%85) nörotrofik faktörler üzerinde etkili, 2 (%15) çalışmanın ise etkisiz olduğu bulunmuş, 6 bilişsel fonsiyon çalışmasının 6'sının da (%100) etkili olduğu bulunmuştur. HHB'li yaşlı yetişkinler ile yapılan 2 nörogenez araştırmasının 2'sininde (%100) etkili olduğu, 6 bilişsel fonsiyon çalışmasının 5'inin (%83) etkili, 1'inin (%17) ise etkisiz olduğu bulunmuştur. AH'li yaşlı yetişkinler ile yapılan 1 nörogenez araştırmasında egzersizin etkili olduğu (%100), 3 bilişsel fonksiyon çalışmasının 2'sinde (%67) etkili, 1'inde (%23) etkisiz olduğu bulunmuştur. Demanslı yaşlı yetişkinler ile yapılan 4 bilişsel fonksiyon çalışmasının 1'nde (%25) etkili olduğu, 3'ünde (%75) etkisiz olduğu bulunmuştur.

## 4.2. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Araştırmalar

### 4.2.1 Sağlıklı Yaşlı Yetişkinler ile Yapılmış Çalışmalar

**Tablo 2.** *Sağlıklı Yaşlı Yetişkinler ile Yapılmış Çalışmalar*

| ARAŞTIRMANIN ADI, YILI VE YAZARI | ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SAYISI | EGZERSİZ ÇEŞİDİ | ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ | SONUÇLAR |
|---|---|---|---|---|
| Arazi ve diğ., 2021 | 30 yaşlı erkek, 3 farklı gruba ayrılmıştır. | 10 Kişi Güç Egzersizi (GE), 10 kişi Direnç Egzersizi (DE), 10 kişi Kontrol Grubu (KG). | Randomize Kontrollü Akut, 40 dk içinde bir gruba GE, diğer gruba DE yaptırılmıştır. | Egzersiz sonrasında hem kuvvet hem de dayanıklılık gruplarında serum BDNF ve IGF-1 konsantrasyonlarında ve trombositlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışlar görülmüştür. |
| Nilsson ve diğ., 2019. | Ortalama yaşları 70 olan, toplamda 97 kişi. | Aerobik Egzersiz (AE) ve Bilişsel Egzersiz (BE). | Randomize Kontrollü, 12 hafta süren, FE+BE, BE+FE, FE, BE olmak üzere 4 grup. | Serumdaki BDNF fiziksel egzersizin ardından artmış ancak bilişsel eğitimin ardından artmamıştır; plazma BDNF ise müdahale türünden bağımsız olarak seans boyunca kademeli olarak artmıştır. |
| Forti ve diğ., 2015 | Ortalama yaşları 68, 26 erkek, 30 kadından olmak üzere toplamda 56 katılımcı. | DE | Randomize Kontrollü, Yüksek şiddette DE, Düşük şiddette DE ve karışık (düşük+) DE, 12 hafta boyunca, hafta da 3 defa. Uygulama öncesi ve sonrasında BDNF için kan örnekleri alınmıştır. | Sonuç olarak, yalnızca yeterince yüksek bir dış dirençte çok yüksek sayıda tekrar içeren karma düşük dirençli antrenman programının yaşlı erkek katılımcılarda dolaşımdaki BDNF'yi artırabildiğini göstermektedir. |
| Matura ve diğ., 2017 | Ortalama yaşları 65 üzeri olan 53 kişi, 29 kişi (%42 kadın) egzersiz, 24 (%52 kadın) kişi kontrol grubu. | AE | Randomize Kontrollü, kısmen kör, iki kollu. 1. Grup AE, 2. Grup kontrol, 12 hafta boyunca, haftada 3 kez 30 dk. Bisiklet ergometrisi (maxvo2 %64). 12 hafta sonunda ölçüm. | Egzersiz, serebral tCho konsantrasyonlarının sabit kalmasına neden olurken, kontrol grubunda tCho seviyeleri artmıştır. Kolin nörodejenerasyonun bir belirteci olduğundan, bu bulgu aerobik egzersizin |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | nöroprotektif bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. |
| Coelho ve diğ., 2020 | Ortalama yaşları 65 üstü olan, 45 kadın, 3 gruba ayrılmıştır. | DE, Power Training-Güç Egzersizi (PT) | Randomize Kontrollü Çalışma, 45 kadın 3 gruba ayrılmıştır. 1. Grup DE, 2. Grup PT, 3. Grup Kontrol Grubu. 22 hafta boyunca haftada 2 kez egzersiz uygulaması, zor yoğunlukta 8-10 tekrardan oluşan 3 set. | PT ile kombine DE'nin, demanslı olmayan, toplum içinde yaşayan yaşlı kadınlarda bilişsel işlevi, kısa süreli belleği ve ikili görev performansını geliştirmiştir. |
| Shimada ve diğ., 2016 | Yaşları 75 üzerinde olan 24 kadın müdahale ve kontrol grubu olarak 12 kişiden olmak üzere ikiye ayrılmışlardır. | AE, DE, Fizik Tedavi (FT). | Randomize Kontrollü, 24 yaşlı kadın 2 gruba ayrılmış. 1. Grup egzersiz (AE+DE+FT), 2. Grup kontrol grubu, 3 ay boyunca haftada 2 sefer, 90 dk.lık egzersiz uygulaması ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ve florodeoksiglukoz (FDG) kullanarak her iki grupta da yürüme sırasında bölgesel serebral glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri izlemişlerdir. Sonuçlar ilk ve son test olarak ölçülmüştür. | Egzersiz uygulamasının, epizodik ve uzamsal bellekte önemli rol oynayan prekuneus ve entorhinal korteksler gibi belirli beyin bölgelerindeki aktiviteyi arttırdığını bulmuşlardır. |
| McDougall Jr.,ve diğ., 2015 | Hafıza şikayetleri olan, yaşları 77 ve üzerinde olan 133 kişi çalışmaya dahil edilmiş, 60 kadın, 23 erkek, | Yoga, SeniorWISE | Randomize Yarı-Deneysel, 133 kişiden 83 kişi Yoga ve Hafıza Eğitim Seanslarını tamamlamış, 4 hafta boyunca, haftada 2 kez, 30 dk.sı Yoga olmak üzere toplamda 90 dk., 8 | Bireyler hafıza performansı, günlük yaşam aktiviteleri ve hafıza öz yeterliliklerinde önemli kazanımlar elde etmiş ve daha az depresif semptom göstermişlerdir. On üç |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | toplamda 83 birey çalışmayı bitirmiştir. | | seans uygulama yapılmış, ölçümler başlangıçta ve başlangıçtan 2 ay sonra alınmıştır. | kişi zayıf bellek performansından normal bellek performansına, yedi kişi de bozuk bellek performansından zayıf bellek performansına geçmiştir; böylece 20 kişi daha yüksek işlevli bellek grubuna geçecek kadar iyileşmiştir. |
| Voss ve diğ., 2012 | Ortalama yaşları 66.4 olan 65 kişi, AE (30) kişi %73 kadın ve FTB (35) %71 kadın olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. | AE, Esneklik-Denge-Toning) FTB | Randomize Kontrollü, 65 yaşlı birey 2 gruba ayrılmış, 1. Grup 30 kişi AE, 2. Grup 35 kişi FTB (Kontrol). Haftada 3 defa 12 ay boyunca uygulama yapılmış, başlangıçta ve uygulama sonrasında ölçümler alınmıştır. | Temporal korteksteki fonksiyonel bağlantıda egzersize bağlı değişiklikler ile BDNF, IGF-1 ve VEGF dahil olmak üzere beyin fonksiyonu üzerinde egzersize bağlı faydalar için üç varsayılan nörobiyolojik mekanizmadaki değişiklikler arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir. Büyüme faktörlerinde grup düzeyinde bir değişiklik olmamasına rağmen, bilateral parahipokampus ve bilateral orta temporal girus arasındaki artan temporal lob bağlantısının, aerobik yürüyüş grubu için artan BDNF, IGF-1 ve VEGF ile ilişkili olduğunu, ancak aerobik olmayan kontrol grubu için ilişkili olmadığını bulmuşlardır. |
| Walsh ve diğ., 2015 | Bilişsel olarak normal ortalama yaşları 66 olan 5 erkek toplamda 10 kişi. | DE | Akut, Deneysel, Çok modlu- müdahaleli, Haftada 3 kez, 8 hafta boyunca DE uygulaması öncesi ve sonrası ölçümler alınmıştır. Akut etki ölçümü için de | BDNF, direnç egzersizinden hemen sonra (egzersiz öncesi %9, egzersiz sonrası %11), 8 haftalık direnç egzersizinden önce ve sonra da artmıştır ardından dinlenme |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | egzersizi takiben belirlenen zaman noktalarında serum örnekleri alınmıştır. | seviyelerine dönmüş, IGF-1 ise 8 haftalık direnç egzersizinden önce ve sonra sabit kalmıştır. |
| Maass ve diğ., 2015 | Ortalama yaşları 68 olan 40 sağlıklı yaşlı birey 2 gruba ayrılmıştır. 1. Grup AE, 2. Grup Kas Gevşetme Germe | AE, Kas Gevşetme-Esnetme (ST) | Deneysel Çalışma, 68 kişi 2 gruba ayrılmış, 1. Grup AE, 2. Grup ST, haftada 3 kez, 3 ay boyunca 45 dk. Uygulamaya girmişlerdir. Başlangıçta ve sonda ölçümler alınmıştır. | 3 aylık müdahale, yaşlı katılımcıların zindelik düzeylerini önemli ölçüde arttırmış olsa da, kandaki BDNF, VEGF, PDGF veya IGF-I düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. |
| Cha ve diğ., 2022 | Ortalama yaşları 73 olan 20 sağlıklı yaşlı yetişkin 10 kişiden olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Her grupta 7 kadın 3 erkek bulunmuştur. | (Kare Adımlama Egzersizi (SSA) | Randomize Kontrollü, 20 kişi 10 ar kişilik iki gruba ayrılmıştır, 1. grup SSA mühahale grubu, 2. grup kontrol grubu, 12 hafta boyunca haftada 2 kez 70 dk SSA uygulaması, ölçümler başlangıçta ve son uygulamadan sonra alınmıştır. | Deney grubunda BDNF düzeylerinde anlamlı bir iyileşme, kontrol grubunda ise anlamlı bir düşüş görülmüştür. SSE programının düşmeye bağlı zindelik ve BDNF düzeyleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bulmuşlardır. |
| Cho ve Roh, 2019 | Ortalama yaşları 65 ve üzeri olan 37 sağlıklı yaşlı kadın, 2 gruba ayrılmıştır. 1. grup müdahale 19 kişi, 2. grup kontrol 18 kişi. | Tekwando (TK) | Randomize Kontrollü, 37 yaşlı kadın iki gruba ayrılmış, 1. Grup (19 kişi) TK, 2. Grup kontrol grubu, 16 hafta, haftada 5 kez 60 dk.lık egzersiz %50-80 maksimum kalp atış hızında (HRmax) yaptırılmış, müdahale öncesi ve sonrası ölçümler yapılmıştır. | TK grubunda, alt vücut kuvveti ve esnekliği, aerobik dayanıklılık seviyeleri, BDNF, VEGF ve IGF-1 serum seviyeleri ile renk-kelime testi skorları müdahale öncesine kıyasla müdahale sonrasında anlamlı şekilde artmıştır. Düzenli TK antrenmanının yaşlı kadınlarda sadece kondisyonu değil aynı zamanda bilişsel işlevi de geliştirmede etkili olabileceğini göstermişlerdir. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Lee ve diğ., 2023 | Yaşları 65 üzerinde toplamda 45 sağlıklı yaşlı 3 gruba ayrılmıştır. 1. grupta 8, 2. grupta 6, 3. grupta 7 kadın yer almıştır. | Derin Yavaş Nefes Alma (DSB) | Randomize Kontrollü, 45 kişi 3 gruba ayrılmış, 1. Grup dinlenme (RG) kontrol grubu, 2. Grup önce (BG), 3. Grup ise sonra (AG) olarak DSB nin akut etkisine bakılmış. Ön test (PT), öğrenimden 30 dk. sonra (STT) ve öğrenimden 24 saat sonra (LTT) ölçümler alınmıştır. | DSB uygulamasının yaşlı bireylerin yeni bilişsel görevleri işleme ve bilişsel işlevi geliştirme becerilerini arttırabileceğini ortaya koymuştur. |
| Kovacevic ve diğ., 2019 | Yaşları 71 ve üzeri olan, 64 sağlıklı yaşlı yetişkin, 3 gruba ayrılmıştır. 1. Grup 14 kadın 7 erkek HIIT, 2. Grup 10 kadın 10 erkek MCT, 3. Grup 15 kadın 8 erkek ST. | Yüksek Yoğunluklu Interval Antrenmanı (HIIT), Orta Seviyede Antrenman (MCT), ST | Randomize Kontrollü, 64 kişi 3 gruba ayrılmış. 12 hafta boyunca, haftada 3 defa, 1. Grup HIIT, 43 dk., 2.grup MCT, 52 dk., 3.grup ST, 30 dk., uygulamaya girmişler, müdahale başında ve sonunda ölçümler alınmıştır. | Gruplar arasında BDNF açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. HIIT, MCT ve ST ile karşılaştırıldığında en yüksek bellek performansına yol açmıştır. AE'nin yaşlı yetişkinlerde hafızayı geliştirebileceğini ve yüksek yoğunluklu egzersizin en büyük faydayı sağlama potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir. |
| Gothe ve diğ., 2014 | Ortalama yaşları 62 ve üzerinde olan toplamda 118 erkek sağlıklı yaşlı yetişkin 2 gruba ayrılmıştır. 1 grup HY, 2. grup ST. | Hatha Yoga (HY), ST | Randomize Kontrollü, 118 kişi 2 gruba ayrılmış, 1. grup 61 kişi HY, 2. grup 57 kişi ST, 8 hafta boyunca, haftada 3 defa 1'er saat uygulamaya girmişler sonra ön test ve son test yapılmıştır. | 8 haftalık yoga uygulamasının ardından, yoga müdahale grubundaki katılımcılar, germe-güçlendirme yapan gruba kıyasla, çalışma belleği kapasitesi ve zihinsel set kaydırma ve esneklik verimliliğinin yürütme işlevi ölçümlerinde önemli ölçüde gelişmiş performans göstermiştir. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Vaughan ve diğ., 2014 | Ortalama yaşları 68 ve üstü 49 sağlıklı yaşlı kadın 2 gruba ayrılmıştır. 1 grup 25 kişi, 2. grup 24 kişi olmak üzere. | Multimodal Egzersiz (ME). | Randomize Kontrollü Çalışma, 49 kişi 2 gruba ayrılmış, 1. Grup 25 kişi 16 hafta boyunva haftada 2 kez 60 dk. ME, 2. Grup 24 kişi kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Ön test ve son test yapılmıştır. | Multimodal egzersiz programı, yaşlı kadınlarda kontrol grubuna kıyasla nörobilişsel ve fiziksel performansta iyileşmeler ve plazma BDNF seviyelerinde artışla sonuçlanmıştır. |
| Arrieta ve diğ., 2019 | Yaşları 70 üzerinde, toplamda 112 kişi, 57 kişi 42'si kadın müdahale ve 55 kişi 37'si kadın kontrol grubu olmak üzere 2'ye randomize edilmiştir. | Çoklu Fiziksel Egzersiz (MPE) | Randomize Kontrolü, 112 kişi 2 gruba ayrılmış, 1. grup 6 ay boyunca haftada 2 kez 1 saat MPE uygulaması almıştır. 2. Grup rutin hayatlarına devam etmişlerdir. Uygulama öncesinde ve 6 ay sonrasında ölçümler alınmıştır. | 6 aylık bireyselleştirilmiş, aşamalı, çok bileşenli bir fiziksel egzersiz müdahalesi, huzurevi sakinleri arasında bilişsel işlevi sürdürmede ve yalnızlık algılarını azaltmada etkilidir. Kan BDNF düzeyleri müdahaleden etkilenmemiştir. |
| Gallegos ve diğ., 2013 | Yaşları 65 üzeri olan 200 yaşlı yetişkin 2 gruba ayrılmıştır. 1. grup MBSR, 2. grup kontrol. Mühahale grubunun %62'si kadındır. | Farkındalık Temelli Stres Azaltma (FTSA-MBSR) | Randomize Kontrollü, 200 kişi 2 gruba ayrılmış, 1. Grup (100 kişi) 8 hafta boyunca haftalık 120 dk.lık uygulamaya katılmış, 2. Grup kontrol grubu. Ölçümler önce ön test, 8 haftalık uygulamadan sonra ve 24 hafta sonra alınmıştır. | Yoga uygulaması, müdahale sonrası daha yüksek IGF-1 seviyeleri ve çalışmaya girişten müdahale sonrasına kadar olumlu duygulanımda daha fazla iyileşme ile ilişkili olduğunu, oturma meditasyonununda, tedavi sonrası IGF-1 ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Müdahaleden 3 hafta sonra antijene özgü IgM ve IgG'nin azalmasıyla ilişkilendirilmiş, MBSR aktiviteleri ile IL-6 seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Hishikawa ve diğ., 2019 | Yaşları 75 ve üzeri olan 385 kişi (72 erkek-313 kadın) uygulamaya katılmıştır. | Yoga, AE | Randomize Kontrollü, 385 kişi 12 ay boyunca Yoga+plus (Yoga+AE) uygulaması almıştır. 284 kişi haftada 1, 89 katılımcı haftada 2, 12 kişi her gün 15 dk. Müdahale öncesi, 6 ay sonra ve 12 ay sonra ölçümler alınmıştır. | Yoga-plus'ın (Yoga+AE) yaşlı bir popülasyonda 12 aylık bir süre boyunca bilişsel, duygusal, ADL ve fiziksel işlevleri korumak veya kısmen iyileştirmek için etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca yaşlı bireyler arasında demansı önlemede fayda sağlayacağını belirtmişlerdir. |

Arazi ve diğerlerinin (2021) yapmış olduğu bir çalışmada; yaşlı erkeklerde kuvvet ve dayanıklılık egzersizinin beyin nörobiyolojik faktörleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Otuz yaşlı erkek rastgele, kuvvet, dayanıklılık ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Her egzersiz müdahalesi 45 dakika sürmüştür (10 dakika standart ısınma, 30 dakika ana egzersiz ve 5 dakika soğuma). Katılımcılar egzersiz seansı boyunca sözlü teşvik almışlardır. Deneyimli bir güç ve kondisyon antrenörü tüm egzersiz protokollerini izlemiştir. Kuvvet grubundaki denekler iki devre direnç egzersizi (bir tekrar maksimumun %65-70'i ile 10 tekrarlı 6 egzersiz) yaparken, dayanıklılık grubu maksimal kalp hızının %65-70'i ile 30 dakika koşu yapmıştır. Kuvvet grubundaki denekler, 1MT'nin (1 maximum tekrar) %65-70'i ile 10 tekrarlı leg press, lat pull down, diz fleksiyonu, bench press, calf rise ve arm curl olmak üzere devre tipi direnç egzersizi (iki devre) gerçekleştirmiştir. Dayanıklılık grubu için ana egzersiz, MKA'nin (maximal kalp atım hızı) (208-0,7 (yaş); yaklaşık 100-110 atım/dakika) %65-70'i ile 30 dakika (120 saniye aralıklı 3 × 10 dakika) koşudan oluşmuştur. MKA, Polar S610i kalp atış hızı monitörü (FIN, 90440, FINLAND) kullanılarak değerlendirilmiştir. Serum BDNF, IGF-1 ve trombositlerdeki değişiklikleri belirlemek için egzersiz öncesi ve sonrası kan alınmıştır. Egzersiz sonrasında hem kuvvet hem de dayanıklılık gruplarında serum BDNF ve IGF-1 konsantrasyonlarında ve trombositlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışlar görüldü ($p < 0.05$). Ayrıca, egzersiz sonrası kuvvet ve dayanıklılık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak; hem kuvvet hem de dayanıklılık müdahalelerinin, aralarında anlamlı farklılıklar olmaksızın BDNF, IGF-1 ve trombositleri yükseltmede etkili olduğunu göstermişlerdir.

Nilsson ve diğerlerinin (2019) yapmış olduğu bir çalışmada, periferik BDNF'de egzersize bağlı artışların rolüne odaklanarak, müdahalelerin zamanlamasının (fiziksel egzersizden önce

veya sonra ve bilişsel uygulama) bilişsel faydaları etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçlamıştır. Çalışma, yaşlı yetişkinlerde bilişsel uygulama ve fiziksel egzersiz içeren 12 haftalık çok alanlı bir müdahalenin etkilerini araştırmış ve potansiyel bir mekanizma olarak BDNF'nin rolüne odaklanmıştır.

65-75 yaş arası katılımcılar, 12 haftalık bir müdahale dönemi boyunca fiziksel egzersizden önce veya sonra bilişsel eğitime katılmak üzere rastgele atanmışlardır. Katılımcılar 12 haftalık bir eğitim programı için dört müdahale grubuna randomize edilmiştir. 1. Grup fiziksel egzersiz+bilişsel uygulama, 2. Grup bilişsel uygulama+fiziksel egzersiz, 3. Grup fiziksel egzersiz, 4. Grup bilişsel uygulama olarak randomize oluşturulmuşlardır.

Her seansta katılımcılar, her ikisi de zihinsel temsillerin sürekli güncellenmesini gerektiren bir n-back görevi ve bir koşu aralığı görevi üzerinde yaklaşık 30 dakika boyunca eğitim aldılar. İki blok n-back , iki blok running span test ile dönüşümlü olarak uygulandı ve seanstan seansa önce hangi görevin sunulacağı değiştirildi. Katılımcılar ayrıca her bilişsel eğitim oturumunun sonunda, çalışma süresi boyunca aynı olan (yani uyarlanmamış) ve müdahale sırasındaki performansın katılımcılar arasında karşılaştırılmasına olanak tanıyan ek bir n-back görevi tamamlamıştır. Aerobik egzersiz seansları yaklaşık 35 dakika süren, katılımcıların HRmax değerinin %65-75'i olacak şekilde yapılmıştır. Uygulama seansları altı kişilik gruplar halinde ve en fazla 32 seans olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Birincil, bu zamanlamanın önemiyle ilgiliydi ve fiziksel egzersizin periferik BDNF üzerindeki geçici etkisi ve bunun nöroplastisite ve öğrenme üzerindeki varsayılan sonuçlarıyla tutarlı olarak, her bilişsel eğitim seansından önce fiziksel egzersiz yapıldığında bilişin daha fazla fayda sağlayacağını belirtiyordu. Ancak bu hipotezin aksine, ortalama bilişsel sonuç, katılımcıların müdahale sırasında bilişsel eğitimden önce veya sonra fiziksel egzersiz almalarına bağlı olarak farklılık göstermemiştir.

Serumdaki BDNF fiziksel egzersizin ardından artmış ancak bilişsel eğitimin ardından artmamıştır; plazma BDNF ise müdahale türünden bağımsız olarak seans boyunca kademeli olarak artmıştır. Fiziksel egzersizi takiben plazma BDNF'deki akut artışlar, yalnızca bilişsel eğitim takip ettiğinde eğitim kazanımlarının öngörücüsü olmuştur; bu da çok alanlı müdahaleler için akut periferik BDNF değişikliklerinin kullanılmasında zamanlamanın önemini göstermektedir. Plazma BDNF konsantrasyonları yalnızca ikinci kan örneğinde, özellikle de bilişsel eğitimden önce fiziksel egzersiz alan grupta eğitim kazanımlarının öngörücüsü olmuştur. Bilişsel eğitimden önce veya sonra fiziksel egzersiz alan gruplar arasında bilişsel sonuçlarda genel bir fark bulunmazken, bilişsel eğitimden önce fiziksel egzersizi takiben plazma BDNF'de daha fazla artış gösteren bireyler daha fazla bilişsel eğitim kazanımı göstermiştir. Bu, zamanlamanın çok önemli olduğunu ve egzersiz sonrası BDNF'deki artışların

yaşlı yetişkinlerde öğrenme sonuçlarının iyileşmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, ileri yaşlarda bilişsel gerilemeyi ele alan müdahalelerin tasarlanması için önemli çıkarımlara sahiptir. Çalışma, fiziksel egzersize yanıt olarak periferik BDNF seviyelerindeki değişiklikler ile çalışma belleği eğitim seanslarının sonucu arasındaki ilişkinin, egzersiz bilişsel eğitimden önce yapıldığında daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, grup, zaman ve fiziksel egzersiz sonrası BDNF seviyelerindeki akut değişiklikler arasındaki anlamlı üç yönlü etkileşimle desteklenmiştir. Sonuçlar, bilişsel eğitimden önce fiziksel egzersiz alan grupta eğitim kazanımları ile BDNF yanıtı arasında ters sıralamaya kıyasla farklı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bulgular, bilişsel eğitimle ilişkili olarak fiziksel egzersizin zamanlamasının eğitimin etkinliğini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çalışma, yaşlı yetişkinlerin, fiziksel egzersiz bilişsel eğitimle birleştirildiğinde, uygulandıkları sıraya bakılmaksızın, eğitimli çalışma belleği görevlerinde daha iyi performans gösterdiklerini ortaya koymuştur. Fiziksel egzersizi bilişsel eğitim seansları izlediğinde bilişsel faydalar daha fazla olmuştur. Ancak, bilişsel eğitimden önce fiziksel egzersiz yapıldığında bilişsel sonuçlarda anlamlı bir fark görülmemiştir. Genel olarak, tekrarlanan fiziksel egzersiz ve bilişsel eğitim seansları yaşlı yetişkinlerde bilişsel performansın iyileşmesine yol açmıştır. Sonuç olarak müdahale türü (fiziksel egzersizle birlikte bilişsel eğitim veya tam tersi) ile serum ve plazmadaki BDNF konsantrasyonlarındaki değişiklikler için zaman arasında anlamlı bir etkileşim olmadığı bulunmuştur. Fiziksel egzersiz, müdahale grubundan bağımsız olarak yaşlı yetişkinlerde kardiyovasküler zindeliği önemli ölçüde iyileştirmemiştir. Hipotezin aksine, bilişsel eğitimin fiziksel egzersizle birleştirilmesi, tek başına bilişsel eğitime kıyasla daha fazla bilişsel fayda sağlamamıştır. Genel olarak, çalışma yaşlı yetişkinlerde kombine bilişsel ve fiziksel müdahalelerin etkinliği için güçlü bir destek bulamamıştır. Özetle, bireyler arası düzeyde fiziksel egzersizi takiben periferik BDNF'deki akut değişikliklerin zaman açısından kritik rolüne dair kanıtlar sunulmuştur; buna göre, ön testte fiziksel egzersizi takiben plazma BDNF'sinde daha fazla artış olan bireyler daha fazla bilişsel gelişim kazanımı sergilemiştir, ancak bu durum yalnızca her bir bilişsel uygulama seansından önce fiziksel egzersizin yapılması durumunda gerçekleşmiştir.

Forti ve diğerlerinin (2015) yapmış olduğu bir çalışmanın temel amacı, üç farklı dış yük (YÜKSEK, DÜŞÜK+ veya DÜŞÜK) kullanılarak yapılan 12 haftalık direnç antrenmanının yaşlı kişilerde (60 yaş üstü) dolaşımdaki BDNF üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır. 56 sağlıklı yaşlı 12 haftalık direnç antrenmanında üç eğitim protokolünden birine tahsis edilmiştir: Geleneksel yüksek direnç antrenmanı (HIGH, n = 18), düşük direnç antrenmanı (LOW, n = 19) ve karma düşük direnç antrenmanına (LOW+, n = 19) randomize edilmişlerdir. 12 hafta sonra

(son antrenmandan 24 saat-48 saat sonra) BDNF tahlili için serum toplanmıştır. Antrenman tekniklerinin açıklandığı ve gösterildiği ilk tanıma seansından sonra, katılımcılar 12 hafta boyunca (toplam 36 seans) ardışık olmayan günlerde haftada 3 kez egzersiz yapmıştır. Egzersizler (leg press, leg extension ve seated row) direnç antrenmanı için tasarlanmış Technogym™ (Gambettola, İtalya) cihazlarında gerçekleştirilmiştir. Her egzersiz seansı bisiklet ergometresinde (Technogym Bike Excite, Gambettola, İtalya) veya koşu bandında (Technogym Run Excite, Gambettola, İtalya) kısa bir ısınma (10 dakika) ile başlamıştır. Egzersizler orta hızda ve aralarında 2 dakikalık dinlenme süreleri olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Yüksek direnç protokolü (1RM'nin %80'inde 10-15 tekrardan oluşan 1 dakikalık aralıklarla ayrılmış 2 set) ACSM'nin direnç antrenmanı yönergelerine dayanmıştır (Thompson ve ark., 2013). Düşük direnç grubunda, katılımcılara 1RM'nin %20'sinde 80-100 tekrardan oluşan 1 seti tamamlamaları talimatı verilmiştir. Düşük+ grubundaki katılımcılara ilk 60 tekrarı 1RM'nin %20'sinde tamamlamaları söylenmiş ve hemen ardından (dinlenmeksizin) dış direnç 1RM'nin %40'ına çıkarılmış ve katılımcılara 10-20 ek tekrar yapmaları söylenmiştir. Tüm müdahale gruplarında, katılımcılardan istenen tekrar sayısından sonra maksimal efora ulaşılamazsa egzersize devam etmeleri istenmiştir. Bu strateji, her egzersiz setinin sonunda maksimal efora ulaşılmasını sağlamak için kullanılmıştır.

Sonuç olarak, 12 haftalık karma düşük direnç egzersizin erkek katılımcılarda BDNF seviyelerini önemli ölçüde artırırken kadın katılımcılarda artırmadığını bulmuşlardır. Yüksek ya da düşük grupta egzersiz yapanlar için önemli bir değişiklik rapor edilmemiştir. Sonuçlar, karışık ve düşük dirençli bir antrenman programının yaşlı erkek katılımcılarda dolaşımdaki BDNF'yi artırabileceğini göstermektedir. Yeterince yüksek bir dış dirençte çok yüksek sayıda tekrarla istemli yorgunluk antrenmanı yapmak, en iyi sonuçları elde etmek için gerekli olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Matura ve diğerlerinin (2017) yapmış olduğu, 12 haftalık bireyselleştirilmiş aerobik egzersiz programının bilişsel olarak sağlıklı yaşlı yetişkinlerde serebral metabolizma ve GM (Gri Madde) hacmi üzerindeki etkilerini, bekleyen bir kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendiren randomize kontrollü, kısmen kör, iki kollu bir çalışmada, sağlıklı yaşlanmada fiziksel aktivitenin insan beyin metabolizması ve gri madde (GM) hacmi üzerindeki etkilerini sistematik olarak araştırmak için manyetik rezonans spektroskopisi ve kantitatif MRI kullanılmıştır. Bu, bilişsel olarak sağlıklı yaşlı yetişkinlerde egzersizin beyin üzerindeki nöroprotektif ve metabolik etkilerini araştırmak için randomize kontrollü değerlendirici kör iki kollu bir çalışmadır. 65 yaş üzeri katılımcılar, 12 haftalık bireyselleştirilmiş aerobik egzersiz programı müdahalesine (n = 29) veya 12 haftalık bekleme kontrol grubuna (n = 24) ayrılmıştır.

Müdahale grubu haftada üç seans (her seans 30 dakika) olmak üzere 12 haftalık denetimli bisiklet ergometresi eğitimine (optibike med, ergoline, Bitz, Almanya) katılmıştır. Bireysel aerobik egzersiz yoğunluğu olarak ilk solunum eşiğinde (VT1) watt (W) cinsinden iş yükü (%64 ± 9 VO2max'a eşdeğer) uygulanmıştır. 4 hafta sonra, tüm katılımcıların fiziksel performansı yeniden değerlendirilmiş ve gerekirse egzersiz yoğunluğu yeniden ayarlanmıştır.
Ana sonuçlar, serebral metabolizmadaki değişim ve bunun beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri ile ilişkisinin yanı sıra GM hacmindeki değişikliklerdir. Müdahale grubunda 12 haftalık aerobik egzersiz sonrasında serebral kolin konsantrasyonlarının sabit kaldığını, bekleme kontrol grubunda ise arttığı tespit edilmiştir. Uygulamanın serebral N-asetilaspartat konsantrasyonları, nöronal enerji rezervi belirteçleri veya BDNF seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi görülmemiştir. Ayrıca, aerobik egzersize yanıt olarak kortikal GM hacminde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Müdahale grubunda 3 aylık süre boyunca sabit kolin konsantrasyonlarının bulunması aerobik egzersizin nöroprotektif (gelişmekte olan beynin desteklenmesi veya nöronal hücre ölümünü azaltan ve işlevselliği için yeni bağlantılar ve yollar geliştirerek iyileşmesini sağlayan bir nöron hasarı sonrası beynin eski fonksiyonuna dönmesini kolaylaştırmak için kullanılan müdahaleler) etkisine işaret edebilir. Kolin, sağlıklı yaşlanmada aerobik egzersizin serebral metabolizma üzerindeki etkisi için geçerli bir belirteç oluşturabilir. Bilişsel olarak sağlıklı yaşlı yetişkinlerde 12 haftalık aerobik egzersiz eğitimi, serebral tCho konsantrasyonlarının sabit kalmasına neden olurken, bekleyen kontrollerde tCho seviyeleri artmıştır. Kolin nörodejenerasyonun bir belirteci olduğundan, bu bulgu aerobik egzersizin nöroprotektif bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, serebral tCho'nun sağlıklı yaşlanmada aerobik egzersizin beyin üzerindeki etkisi için geçerli bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Coelho ve diğerlerinin (2020) yapmış oldukları bir çalışmada, geleneksel direnç antrenmanı (TRT) ile kombine güç antrenmanı (PT) ve TRT'nin (PTRT) demanslı olmayan, iyi işleyen, toplum içinde yaşayan yaşlı kadınlarda bilişsel parametreler ve serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Kırk beş yaşlı kadın üç deney grubundan birine randomize edilmiştir: TRT, PTRT ve kontrol grubu (CG). Bilişsel testlerde global bilişsel işlev, kısa süreli bellek ve ikili görev performansı incelenmiştir. Serum BDNF düzeyleri başlangıçta ve müdahaleden sonra değerlendirilmiştir.
Egzersiz seansları 22 hafta boyunca haftada iki kez gerçekleştirilmiştir. TRT'de egzersiz seansları "zor" yoğunlukta 8-10 tekrardan oluşan üç sete dayanmıştır. PTRT'de, ilk seans PT'ye ("orta" yoğunlukta üç set 8-10 tekrar) dayanırken, ikinci seans TRT'ye benzerdi. Analizler, genel bilişsel işlev, kısa süreli bellek ve ikili görev performansının TRT ve PTRT sonrasında

benzer şekilde iyileştiğini göstermiştir. Serum BDNF konsantrasyonları herhangi bir eğitim protokolü tarafından değiştirilmemiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada test edilen iki RT programı, demanslı olmayan, iyi işlev gören, toplum içinde yaşayan yaşlı kadınlarda global bilişsel işlevi, kısa süreli belleği ve ikili görev performansını geliştirmiştir. Ayrıca, bulgular, BDNF dışındaki mekanizmaların da bu iyileşmelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın bulguları, hem geleneksel hem de PT ile kombine RT'nin toplum içinde yaşayan yaşlı kadınlarda global bilişsel işlevi, kısa süreli hafızayı ve ikili görev performansını geliştirdiğini göstermektedir. Buna karşılık, her iki RT rejiminin ardından GDS skorlarında veya serum BDNF konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Sonuçlar ayrıca RT tarafından ortaya çıkarılan bilişsel faydaların zamana bağlı olabileceğini göstermektedir. Çünkü ikili görev performansındaki iyileşmeler 14 hafta sonra anlamlı sonuçlar verirken, kısa süreli bellek ve küresel bilişsel işlevdeki değişiklikler 23. haftada istatistiksel anlamlılığa ulaştığını da belirtmişlerdir.

Shimada ve diğerlerinin (2016) yaşlı yetişkinlerde yürüyüş sırasında egzersizin beyin aktivitesi üzerindeki etkileri isimli çalışmasında, sağlıklı yaşlı yetişkinlerde yürüme sırasında egzersizin beyin aktivitesi üzerindeki etkilerini, egzersiz uygulaması sırasında aktive olan spesifik kortikal bölgeleri nicel ve nesnel olarak değerlendirmişlerdir.

Toplam 24 yaşlı kadın (75-83 yaş) rastgele bir müdahale grubuna ya da kontrol grubuna ayrılmıştır. Müdahale grubundakiler aerobik egzersiz, kuvvet antrenmanı ve fizik tedaviye odaklanan 3 aylık haftada iki, 90 dakikalık seanslara katılmış, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve florodeoksiglukoz (FDG) kullanarak her iki grupta da yürüme sırasında bölgesel serebral glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri izlemişlerdir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, müdahale grubu 3 aylık fiziksel aktivite sonrasında sağ ayakta anlamlı derecede daha fazla adım uzunluğu göstermiştir. FDG-PET değerlendirmesi, müdahale grubunda sol posterior entorhinal korteks, sol superior temporal girus ve sağ superior temporopolar alanda bölgesel glikoz metabolizmasında müdahale sonrası önemli bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Kontrol grubu 3 aylık dönemden sonra sol premotor ve ek motor alanlarda, sol ve sağ somatosensoriyel asosiyasyon korteksinde ve sağ primer görsel kortekste bölgesel glikoz metabolizmasında göreceli bir artış göstermiştir. Müdahale öncesinde ve sonrasında müdahale ve kontrol grupları arasında FDG alımında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak egzersiz uygulamasının, bölgesel beyin aktivitesini değiştirdiğini ve yaşlı deneklerin epizodik ve uzamsal bellekte önemli rol oynayan prekuneus ve entorhinal korteksler gibi belirli beyin bölgelerindeki aktiviteyi arttırdığını bulmuşlar, ancak yürüyüş sırasında bu bölgelerdeki glikoz metabolizmasındaki değişikliklerin fiziksel ve bilişsel

performansı doğrudan destekleyip desteklemediğini doğrulamak için de daha fazla araştırma yapılması gerektiğini de belirtmişlerdir.

McDougall Jr., ve diğerlerinin (2015) yapmış olduğu bir çalışmada, SeniorWISE (hafıza gelişimi uygulamaları) müdahalesinin toplumda ikamet eden yaşlı yetişkinlerde bilişsel performansı iyileştirdiğini bulmuşlar, bu çalışmada da hafıza eğitimi müdahalelerine yoga eklemenin sonuçları etkileyip etkilemeyeceğini test etmişlerdir. Yarı deneysel bir ön-son tasarım kullanarak, her eğitim seansından önce 30 dakikalık bir yoga bileşeni içeren 12 saatlik SeniorWISE hafıza eğitimi vermişlerdir. Müdahale, öz yeterlilik teorisinin dört bileşenine dayanmaktadır: enaktif ustalık deneyimi, dolaylı deneyim, sözlü ikna ve fizyolojik uyarılma. Orta Teksas'taki dört emeklilik topluluğundan yaşları 77 ve üzerinde olan 133 yaşlı yetişkin belirlenmiş, bunlarında 83'ü uygulamayı tamamlamıştır. Bireyler 4 hafta boyunca haftada iki kez eğitim seanslarına katılmışlardır. Hafıza eğitimini lisanslı bir psikolog, yogayı ise sertifikalı bir yoga eğitmeni vermiştir. Her hafıza dersinin ilk 20-30 dakikası yoga ilkeleri ve uygulamalarına ayrılmıştır. Tüm katılımcılara her dersin ilk 20-30 dakikasında, farklı yoga disiplinlerinden oluşan dinamik ve statik esneme hareketlerinin bir kombinasyonu kullanılarak yoga teknikleri eğitimi verilmiş ve her ders, odaklanmış nefes alma ile birlikte oturarak esneme hareketleri ile başlamış, "Asana" veya duruşlar her katılımcının beceri seviyesine veya genel hareketliliğine ve fiziksel durumuna göre değiştirilmiştir.

Seksen üç katılımcı eğitimin en az 9 saatini (%75) tamamlamış ve son testi geçmiştir. Tüm bilişsel ve öz bildirim ölçümleri başlangıçta ve ardından sınıf sonrasında (başlangıçtan 2 ay sonra) uygulanmıştır. Eğitimi tamamlayan bireyler hafıza performansı, günlük yaşam aktiviteleri ve hafıza öz yeterliliklerinde önemli kazanımlar elde etmiş ve daha az depresif semptom göstermişlerdir. On üç kişi zayıf bellek performansından normal bellek performansına, yedi kişi de bozuk bellek performansından zayıf bellek performansına geçmiştir; böylece 20 kişi daha yüksek işlevli bellek grubuna geçecek kadar iyileşmiştir. Bir hafıza eğitimi müdahalesi ile yoga eğitimini içeren bu çalışmadan elde edilen bulgular, çok faktörlü müdahalelerin faydalarının ek faydalar sağladığını gösterdiğini söylemişler, kombine tedavilerin, beyin sağlığı programları ve sağlıklı beyin işlevini sürdürme ve beyin plastisitesini artırma hedefleriyle nonfarmakolojik tedavinin teşvik edilmesi için benzersiz bir model sunabileceğini belirtmişlerdir.

Voss ve diğerlerinin (2012) yapmış olduğu bir çalışmada, sağlıklı yaşlı yetişkinler için randomize bir yıllık aerobik egzersiz programının, beyin fonksiyonu üzerinde egzersize bağlı faydaların varsayılan belirteçleri olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü tip 1 (IGF-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) serum

seviyelerini nasıl etkileyeceğini incelemiştir. Çalışmada ayrıca bu büyüme faktörlerinin konsantrasyonundaki değişimin egzersiz sonrası fonksiyonel bağlantıdaki değişikliklerle ilişkili olup olmadığı ve müdahale öncesi büyüme faktörü seviyelerinin fonksiyonel bağlantıdaki eğitimle ilgili değişikliklerle ne ölçüde ilişkili olduğu incelenmiştir.

Ortalama yaşları 66.4 olan 65 yaşlı yetişkin ya aerobik yürüyüş programına ya da aerobik olmayan esneklik, tonlama ve denge (FTB) egzersizleri yapan bir kontrol grubuna katılmak üzere rastgele atanmıştır. FTB kontrol grubu, grup egzersiziyle ilişkili sosyal temas için grupları eşleştirmeye ve aerobik egzersize özgü beyin fonksiyonu üzerindeki etkileri belirlemeye hizmet etmiştir. Hem yürüyüş hem de kontrol grupları haftada üç kez özel egzersiz tesislerinde bir araya gelmiştir. Yürüyüş grubu kapalı bir parkurda egzersiz yaparken, FTB grubu yaşlı yetişkinlerin yoga, esneklik ve güçlendirme aktivitelerine katılımı için tasarlanmış çok amaçlı bir alanda egzersiz yapmıştır. Aerobik egzersiz katılımcıları on dakika yürüyerek başlamış ve yedinci haftada 40 dakikalık bir süreye ulaşılana kadar her hafta beş dakikalık artışlarla yürüyüş süresini arttırmışlardır. Katılımcılar programın geri kalanında seans başına 40 dakika yürümüşlerdir. Tüm yürüyüş seansları ısınma ve soğuma amacıyla yaklaşık 5 dakikalık esneme hareketleri ile başlamış ve sona ermiştir. Tüm FTB dersleri ısınma ve soğuma esnemeleriyle başlayıp sona ermiştir. Her ders sırasında katılımcılar, dambıl veya direnç bantları kullanarak dört kas güçlendirme egzersizi, dengeyi geliştirmek için tasarlanmış iki egzersiz, bir yoga dizisi ve kendi seçtikleri bir egzersiz yapmışlardır. Tüm gruplar haftada 3 defa 12 ay boyunca uygulamaya katılmışlardır. Başlangıçta ve uygulama sonunda ölçümler yapılmıştır. 65 katılımcıda müdahalenin bir fonksiyonu olarak büyüme faktörlerinde grup düzeyinde bir değişiklik olmamasına rağmen, bilateral parahipokampus ve bilateral orta temporal girus arasındaki artan temporal lob bağlantısının, aerobik yürüyüş grubu için artan BDNF, IGF-1 ve VEGF ile ilişkili olduğunu, ancak aerobik olmayan kontrol grubu için ilişkili olmadığını ve daha fazla müdahale öncesi VEGF'nin bu fonksiyonel bağlantıda daha fazla eğitimle ilgili artışlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Egzersiz ve beynin, hayvan modelleriyle tutarlı olduğunu, ancak insanlarda temporal lob fonksiyonel bağlantısında egzersize bağlı artışların büyüme faktörlerindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu ve daha yüksek bazal VEGF ile artırılabileceğini göstermişlerdir.

Özetle, bu çalışmanın temporal korteksteki fonksiyonel bağlantıda egzersize bağlı değişiklikler ile BDNF, IGF-1 ve VEGF dahil olmak üzere beyin fonksiyonu üzerinde egzersize bağlı faydalar için üç varsayılan nörobiyolojik mekanizmadaki değişiklikler arasındaki ilk bağlantıyı gösterdiğini söylemişlerdir. Bu sonuçlar, nöronal süreçleri yansıtan düşük frekanslı BOLD sinyaline güvenilirlik kazandırdığını ve dolaşımdaki büyüme faktörlerindeki aerobik egzersize

bağlı artışların yaşlı insanlarda temporal lob fonksiyonel beyin bağlantısıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sonuçlar, üç büyüme faktörünün medial ve lateral temporal kortekslerdeki fonksiyonel beyin bağlantısı ile ilişkili değişimlerinde tutarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, daha yüksek bazal dolaşımdaki VEGF ile temporal kortekste fonksiyonel bağlantı üzerinde aerobik egzersize bağlı artan faydalar arasında bir ilişki olduğuna dair sonuçlar elde etmişlerdir. Ayrıca, BDNF, IGF-1 ve VEGF arasındaki ilişkilerin yaygın olarak bilateral parahipokampal girus ve orta temporal girus arasındaki artan fonksiyonel bağlantı ile ilişkili olmasının bir takım çıkarımlara sahip olduğunu söylemişlerdir. Birincisi, bu üç molekülün dolaşımdaki seviyelerinin, beyin fonksiyonlarında egzersize bağlı değişikliklerin merkezi mekanizmalarıyla örtüşen bazı varyanslar sağlayabileceğini ve bu büyüme faktörlerinin muhtemelen etkileşime girdiğini gösterdiğini düşünmüşlerdir.

Walsh ve diğerlerinin (2015) yapmış oldukları bir çalışmada, 8 haftalık direnç egzersizinden önce ve sonra akut bir direnç egzersizini takiben NTF (neurotrophic growth factors- nörotrofik büyüme faktörleri) yanıtının zamanlamasını ve büyüklüğünü karakterize etmişlerdir. Bilişsel olarak normal, ortalama yaşları 66 olan 10 yaşlı yetişkin uygulamaya katılmıştır. Haftada 3 kez 8 hafta boyunca direnç egzersizi uygulaması yaptırılmış, direnç egzersizine akut NTF yanıtı, egzersizi takiben belirlenen zaman noktalarında alınan serum örnekleri aracılığıyla değerlendirilmiştir. Bu prosedür daha sonra 8 haftalık direnç egzersizinin ardından tekrarlanmıştır. BDNF, direnç egzersizinden hemen sonra (egzersiz öncesi %9, egzersiz sonrası %11), 8 haftalık direnç egzersizinden önce ve sonra da artmış ardından dinlenme seviyelerine dönmüş, IGF-1 ise 8 haftalık direnç egzersizinden önce ve sonra sabit kalmıştır. Her iki NTF'nin bazal seviyeleri 8 haftalık antrenman döneminden etkilenmemiştir. Yaşlı yetişkinlerde direnç egzersizini takiben serum BDNF'de geçici bir artış olduğunu ve bunun yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevi en üst düzeye çıkarmayı amaçlayan müdahalelerin tasarımı için etkileri olabileceğini söylemişlerdir.

Maass ve diğerlerinin (2015) yağmış olduğu bir çalışmada, periferik BDNF, IGF-I, VEGF veya PDGF-C seviyelerinin hipokampal kan akışı, hacim ve hafıza performansındaki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını test etmişlerdir. 3 aylık bir aerobik egzersiz uygulaması için, ortalama yaşları 68 olan kırk sağlıklı yaşlı birey, rastgele bir aerobik egzersiz grubuna (kapalı koşu bandı, n=21) veya bir kontrol grubuna (kapalı progresif kas gevşetme/germe, n=19) ayrılmışlardır. Aerobik egzersiz grubundaki katılımcılar haftada 3 kez sabit koşu bantlarında, bireysel olarak optimize edilmiş 30 dakikalık aralıklı antrenman yapmışlar ayrıca her antrenman seansının başında ve sonunda 5 dakikalık ısınma ve 5 dakikalık esnemede eklenmiştir. Kontrol grubundaki katılımcılar haftada iki kez 45 dakikalık denetimli aşamalı kas

gevşetme/esnetme eğitimi almıştır. Haftalık toplam eğitim süresi olan 90 dakika her iki grup arasında eşleştirilmiştir. Büyüme faktörü seviyeleri egzersizden önemli ölçüde etkilenmemiş ve değişiklikleri zindelik veya perfüzyondaki değişikliklerle ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, IGF-I seviyelerindeki değişiklikler, hipokampal hacim değişiklikleri (manuel volümetri ve voksel tabanlı morfometri ile elde edilen) ve geç sözel hatırlama performansı ile pozitif olarak ilişkili olduğunu; bu ilişkinin, zindelik, perfüzyon veya bunların zaman içindeki değişikliklerinden bağımsız göründüğünü belirtmişlerdir. IGF-I seviyelerini, hipokampal hacim değişikliklerine ve egzersizden bağımsız olarak zaman içinde meydana geldiği varsayılan hipokampusa bağlı hafıza değişikliklerine bağlamışlardır.

Sonuç olarak, burada gerçekleştirilen 3 aylık müdahale, yaşlı katılımcıların zindelik düzeylerini önemli ölçüde artırmış olsa da, kandaki BDNF, VEGF, PDGF veya IGF-I düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Ayrıca, hipokampal perfüzyon ve hacimdeki zindelikle ilgili faydalar da bahsedilen büyüme faktörlerinin herhangi birindeki değişikliklerle ilişkili olmadığını da söylemişlerdir. Gözlenen vasküler hipokampal plastisite ile büyüme faktörleri arasındaki bağlantıya ilişkin olumsuz bulgu, artan perfüzyonun anjiyogenez, nörogenez veya sinaptogenezden bağımsız olarak nöral fonksiyona fayda sağlamış olabileceğini düşündürdüğünü, öte yandan, kandaki büyüme faktörü seviyelerini belirlemek için kullanılan analiz tekniklerinin, bu çalışmada kullanılan ELISA kitlerinin/protokollerinin sınırlamaları veya müdahale öncesi ve sonrası ölçümlerle kısıtlama gibi metodolojik sınırlamaların, büyüme faktörünün hipokampal plastisite üzerindeki etkilerini gizlemiş olabileceğini de eklemişlerdir.

Cha ve diğerlerinin (2022) çalışmalarında, demans riskini azaltmak için, bir kare adımlama egzersiz (SSE) programının düşmeye bağlı zindelik ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyeleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Kore'de yaşayan yirmi yaşlı yetişkini her grup 10 kişi olmak üzere rastgele deney ve kontrol grubuna atamışlardır. Katılımcılar sertifikalı bir eğitmen eşliğinde 12 hafta boyunca haftada iki kez seans başına 70 dakika SSE uygulamıştır. Katılımcıların yaş ortalaması egzersiz grubunda 74, kontrol grubunda ise 72 olarak ölçülmüştür. Deney grubu, müdahale sonrası alt kas kuvvetinde anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Eşleştirilmiş t-testi, deney grubunda BDNF seviyelerinde anlamlı bir iyileşme ve etkileşim etkisinde anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuşlardır. Deney grubunda BDNF düzeylerinde anlamlı bir iyileşme, kontrol grubunda ise anlamlı bir düşüş görülmüştür. SSE programının düşmeye bağlı zindelik ve BDNF düzeyleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bulmuşlardır.

Cho ve Roh (2019) yapmış oldukları bir çalışmada, düzenli taekwondo (TK) eğitiminin yaşlı kadınlarda fiziksel uygunluk, nörotrofik büyüme faktörleri, serebral kan akışı (CBF) hızı ve bilişsel işlev üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yaşları 65 veya daha büyük olan 37 kadın

rastgele TKD (n = 19) veya kontrol (n = 18) grubuna atanmıştır. TK eğitimi, 16 hafta boyunca haftada beş kez 60 dakika süreyle %50-80 maksimum kalp atış hızında (HRmax) gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılara müdahaleden önce ve sonra aşağıdaki muayeneler yapılmıştır: Senior Fitness Testi; beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) dahil olmak üzere nörotrofik büyüme faktörlerinin serum seviyeleri; Doppler ultrasonografi kullanılarak orta serebral arterin sistolik, diyastolik ve ortalama kan akış hızı ve pulsatilite indeksi; demans taraması için Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE-DS); ve Stroop Renk ve Kelime Testi (kelime, renk ve renk-kelime). TK grubunda, alt vücut kuvveti ve esnekliği, aerobik dayanıklılık seviyeleri, BDNF, VEGF ve IGF-1 serum seviyeleri ile renk-kelime testi skorları müdahale öncesine kıyasla müdahale sonrasında anlamlı şekilde arttığını bulmuşlardır. Serebral kan akış hızlarında ve MMSE-DS skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgulara göre, düzenli TK antrenmanının yaşlı kadınlarda sadece kondisyonu değil aynı zamanda bilişsel işlevi de geliştirmede etkili olabileceğini göstermişlerdir. İkinci etkinin de, artan nörotrofik büyüme faktörü seviyelerine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Lee ve diğerlerinin (2023) yapmış olduğu bir çalışmada, potansiyel demans hastası olarak sınıflandırılabilecek yaşlılara derin ve yavaş solunum uygulayarak öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerdeki değişiklikler incelenmiştir. 65 yaş üzeri 45 sağlıklı yaşlı denek, rastgele ve eşit olarak dinlenme grubuna (RG), önce grubuna (BG) ve sonra grubuna (SG) ayrılmıştır. Bilişsel yeteneklerinin ölçümleri testten önce (PT), öğrenmeden 30 dakika sonra (STT) ve öğrenmeden 24 saat sonra (LTT) elde edilmiştir. Her üç gruptan da PT ölçümleri alındıktan sonra, RG ve AG yeni bilişsel becerileri öğrenirken, BG yeni bilişsel becerileri öğrenmeden önce 30 dakika boyunca derin ve yavaş nefes alma (DSB) yaptırılmıştır.

Yeni bilişsel becerilerin ve bilişsel işlevin alana göre kalıcılığı Superlab kullanılarak, her testin üç denemesi ile ölçülmüştür: ön test (PT), STT (öğrenmeden 30 dakika sonra-short time test) ve LTT (öğrenmeden 24 saat sonra-long time test). Her üç grup da PT'yi gerçekleştirmiş ve ardından RG ve AG Superlab kullanarak yeni bilişsel beceriler öğrenmiştir. BG'de, 30 dakika boyunca derin yavaş nefes alma (DSB) uygulandıktan sonra yeni bilişsel beceriler öğrenilmiştir. 30 dakikalık öğrenmenin ardından her üç grupta da STT gerçekleştirilmiştir. Ardından, AG STT'den sonra 30 dakika boyunca DSB uygulamıştır. 24 saat sonra, her üç grupta da LTT gerçekleştirilmiştir. Değişiklikler, yeni bilişsel becerilerin kalıcılığı ve dikkat, çalışma belleği ve bilişsel işlevlerin patial algısı ölçülerek karşılaştırılmış ve analiz edilmiştir. İki yönlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi, üç grupta DSB uygulamasının etkisini ölçmüştür. Ölçüm sonucunda, zaman ve grup arasında bir etkileşim olduğu, zaman ve grup faktörlerinin yeni

öğrenilen bilişsel beceriler ve bilişsel işlevler üzerindeki etkisi doğrulanmıştır. Önceki grupta (BG) 30 dakikalık DSB'den sonra öğrenmenin kalıcılığının değerlendirildiği bu çalışma, öğrenme faaliyetinden önce DSB yapmayan gruplara kıyasla BG'de anlamlı derecede daha yüksek kalıcılık olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, öğrenme tekniğinden sonra DSB uygulayan AG'de de 24 saat sonra anlamlı derecede daha yüksek kalıcılık görülmüştür. Bu sonuçların, daha önceki birkaç çalışmada bulunan derin ve yavaş nefes alma uygulamasına göre nörofizyolojik parametrelerin bilimsel mekanizmasını destekleyebilecek temel veriler olarak sağlanabileceğini belirtmişlerdir. Kalıcılık ve dikkat, çalışma belleği ve uzamsal algının tüm ölçümlerinde zaman ve grup arasında anlamlı bir etkileşim olduğunu gösterdiğini, demans önleme eğitim protokolünün bir parçası olarak DSB'nin faydasının doğrulandığını söylemişlerdir. Bu bulguların, derin ve yavaş nefes alma eğitiminin, toplumdaki yaşlı yetişkinlerde demansı önlemek ve yönetmek ve bilişsel eğitim programları geliştirmek için basit ama etkili bir yöntem olarak hizmet edebileceğini söylemişlerdir. Ayrıca, bu tekniğin mevcut tedavi protokollerine entegre edilebilme kolaylığı, bilişsel rehabilitasyon programlarında kullanım potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmekte olduğunu ve yaşlı yetişkinlerde demansı önleme ve yönetme aracı olarak yavaş nefes alma ve bilişsel eğitim programlarının potansiyelini vurgulamışlardır.

Sonuç olarak bu çalışma, DSB uygulamasının yaşlı bireylerin yeni bilişsel görevleri işleme ve bilişsel işlevi geliştirme becerilerini artırabileceğini ortaya koymuştur.

Kovacevic ve diğerlerinin (2019) yapmış oldukları bir toplum temelli çalışmada, aerobik egzersiz yoğunluğunun hafıza ve genel bilişsel yetenekler üzerindeki etkisi araştırılmış, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) de potansiyel bir mekanizma olarak incelenmiştir. Altmış dört sedanter yaşlı yetişkin 3 gruptan 1'ine katılmıştır: 1- Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT); 2- Orta düzeyde sürekli antrenman (MCT); ve 3- Germe kontrolü (ST). Müdahale öncesinde ve sonrasında, yüksek girişimli bellek Mnemonic Similarity görevi kullanılarak değerlendirilmiş ve yürütme işlevleri Go Nogo ve Flanker görevleri kullanılarak incelenmiştir. Deneysel prosedür, her biri yaklaşık 2 saat süren ve 1 saatlik bilişsel değerlendirmeleri, yarım saatlik fiziksel ve zindelik değerlendirmelerini ve yarım saatlik ankete dayalı değerlendirmeleri içeren bir müdahale öncesi ve sonrası değerlendirmeden oluşmuştur. Son test, son müdahaleye maruz kaldıktan sonraki 48 saat içinde tamamlanmıştır. Her 3 grupta 12 hafta boyunca haftada 3 kez uygulamaya girmişlerdir.

HIIT, MCT ve ST ile karşılaştırıldığında en yüksek bellek performansına yol açmıştır. Bellekteki daha büyük gelişmeler zindelikteki daha büyük artışlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Hem HIIT hem de MCT için pozitif eğilimler gözlendiğinden, egzersiz

yoğunluğunun yürütme işlevi için daha az önemli göründüğünü vurgulamışlardır. Gruplar arasında BDNF açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Genel olarak, bu sonuçlar aerobik egzersizin yaşlı yetişkinlerde hafızayı geliştirebileceğini ve yüksek yoğunluklu egzersizin en büyük faydayı sağlama potansiyeline sahip olduğunu gösterdiğini söylemişlerdir.

Gothe ve diğerlerinin (2014) yapmış olduğu bir randomize kontrollü çalışmanın amacı, 8 haftalık bir Hatha yoga müdahalesinin görev değiştirme ve çalışma belleği kapasitesinin yürütücü işlev ölçümleri üzerindeki etkilerini incelemektir. 118 sağlıklı yaşlı yetişkin iki gruptan birine randomize edilmiştir. 1. grup HY (Hatha Yoga) müdahalesi, 2. grup ST (Germe Esneme Güçlendirme) kontrolü. Her iki grup da 8 haftalık çalışma süresi boyunca haftada 3 defa 1 saat süren egzersiz derslerine katılmıştır. Tüm katılımcılar, başlangıçta ve takipte görev değiştirme paradigması, n-back ve çalışan bellek süresi dahil olmak üzere yürütme işlevinin belirlenmiş testlerini tamamlamışlardır. Hatha yoga grubu karışık ve tekrarlanan görev değiştirme denemelerinde önemli ölçüde daha kısa reaksiyon süreleri göstermiştir. Tek denemelerde, n-back'in 2-back koşulunda ve koşu aralığı görevinin kısmi hatırlama puanlarında daha yüksek doğruluk kaydedilmiştir. Sonuç olarak, 8 haftalık yoga uygulamasının ardından, yoga müdahale grubundaki katılımcılar, germe-güçlendirme yapan gruba kıyasla, çalışma belleği kapasitesi ve zihinsel set kaydırma ve esneklik verimliliğinin yürütme işlevi ölçümlerinde önemli ölçüde gelişmiş performans göstermiştir.

Vaughan ve diğerleri (2014) bir çalışmasında, 16 haftalık multimodal egzersiz programının nörobilişsel ve fiziksel işlevsellik ile beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) üzerindeki etkisini test etmek istemişlerdir. Tek kör, paralel gruplu randomize kontrollü bu çalışmada 65 ila 75 yaşlarında, bilişsel bozukluğu olmayan ve haftada 1 saatten fazla resmi egzersiz eğitimi almayan kırk dokuz kadın katılmıştır. Müdahale grubu 16 hafta boyunca her hafta iki kez kardiyovasküler, kuvvet ve motor fitness eğitimini içeren 60 dakikalık multimodal bir sınıfa katılmıştır. Birincil sonuç nörobilişsel işlevsellik, ikincil sonuçlar ise fiziksel işlevsellik ve plazma BDNF düzeyleri olmuştur. Yirmi beş katılımcı müdahale grubuna, 24 katılımcı ise kontrol grubuna randomize edilmiştir. Müdahale grubu, takipte (başlangıç düzeyi kontrol edildiğinde) İz Sürme testi A ve B, Kaliforniya Yaşlı Yetişkin Stroop testi (Kelime, Karışıklık ve Toplam puanlar), Kontrollü Sözlü Kelime İlişkilendirme testi ve Zamanlı Kalk ve Yürü testi, Altı Dakika Yürüme testi, Tek Bacaklı Duruş testi ve plazma BDNF'de kontrol grubundan anlamlı derecede daha iyi performans göstermiştir.

Sonuç olarak bu multimodal egzersiz programı, yaşlı kadınlarda kontrollere kıyasla nörobilişsel ve fiziksel performansta iyileşmeler ve plazma BDNF seviyelerinde artışla sonuçlanmıştır. Bu RKÇ, multimodal bir egzersiz müdahalesinin, genellikle tek modalite müdahalelerinden

kaynaklananlardan daha büyük etki boyutlarına ulaşabileceğine dair kanıtlar sunduğunu belirtmişler, BDNF seviyelerindeki artışların, nörogenezin multimodal egzersizle ilişkili bilişsel iyileşmelerin altında yatan mekanizmanın bir bileşeni olabileceği anlamına geldiğini söylemişlerdir. Özellikle önemli olan noktalardan birinin, multimodal egzersizin plazma BDNF seviyelerinde de artışa yol açtığı bulgusudur ki bu da, hayvan çalışmalarında olduğu gibi, nörogenezin egzersizin insanlarda bilişsel işlevlerde iyileşmeye neden olduğu mekanizmanın muhtemel bir bileşeni olduğunu gösterdiğini vurgulamışlardır.

Bu çalışma ile, yaşlı kadınlarda bilişsel sağlığın geliştirilmesinde egzersizin rolüne ilişkin anlayışlarında bir dönüm noktası olabileceğini, katılımcılara yüksek bilişsel yük getiren kontrollü bir ortamda gerçekleştirilen multimodal egzersizin, fiziksel ve bilişsel performansın bir dizi alanında iyileşmelerle sonuçlanabileceği sonucuna varmışlardır.

Arrieta ve diğerlerinin (2019) yapmış olduğu bir çalışmada, huzurevi sakinleri arasında çok bileşenli bir fiziksel egzersiz programının bilişsel ve duygusal işlevsellik üzerindeki etkilerini belirlemek ve katılımcılar arasında beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) serum seviyelerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını açıklığa kavuşturmak istemişlerdir. Tek kör randomize kontrollü olan bu çalışmaya 112 erkek ve kadın dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcılar (57 kişi) rutin faaliyetlerde bulunurken, müdahale grubundakiler (55 kişi) güç, denge ve yürümeye odaklanan altı aylık bireyselleştirilmiş, aşamalı, çok bileşenli bir fiziksel egzersiz programına katılmıştır. Bilişsel ve duygusal işlevler başlangıçta ve altı ayda değerlendirilmiştir. Serum BDNF düzeyleri ELISA ile değerlendirilmiştir. Altı ay sonra, Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA), sembol arama ve De Jong-Gierveld Yalnızlık Ölçeğinde müdahale grubu lehine bir grup zaman etkileşimi gözlenmiştir. Kontrol grubu altı ay sonra MOCA, WAIS-IV (kodlama ve sembol arama), sözel akıcılık ve anlamsal akıcılık testlerinde başlangıçta olduğundan daha kötü puan almıştır. Müdahale grubu kodlama testinde daha kötü sonuçlar göstermiştir. Müdahale grubunda yalnızlık algısı azalmıştır. Serum BDNF değerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, 6 aylık bireyselleştirilmiş, aşamalı, çok bileşenli bir fiziksel egzersiz müdahalesi, huzurevi sakinleri arasında bilişsel işlevi sürdürmede ve yalnızlık algılarını azaltmada etkili olduğunu kan BDNF düzeylerinin müdahaleden etkilenmediğini belirtmişlerdir.

Gallegos ve diğerlerinin (2013) yapmış olduğu bir çalışmada, belirli 'Farkındalık Temelli Stres Azaltma' (MBSR) aktivitelerinin (yoga, oturma ve informal meditasyon, vücut taraması) bağışıklık fonksiyonu, dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1 konsantrasyonlarının yaşlı yetişkinlerde pozitif duygulanım üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışma tasarımı, 8 haftalık bir MBSR programındaki deneklerden elde edilen

verilerin boylamsal analizlerini içermiştir. Bu çalışmaya toplum içinde yaşayan, 65 ve üzeri yaşında sağlıklı 200 yaşlı yetişkin katılmıştır. 100'er kişiden olmak üzere müdahale ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılmışlardır. MBSR programına atanan her denek, haftalık 120 dakikalık oturumlar ve 7 saatlik bir "tüm gün yoğun" oturum içeren grup tabanlı (15-20 üye) 8 haftalık bir müfredata katılmıştır. MBSR koşuluna atanan deneklerden veriler şu şekilde toplanmış: randomizasyonun ardından ve MBSR programına başlamadan önce (Zaman 1); 8 haftalık MBSR programının tamamlanmasının hemen ardından (Zaman 2); 3 hafta sonra veya programın başlamasından 11 hafta sonra (Zaman 3); ve Zaman 3'ten 21 hafta sonra veya programın başlamasından 5,25 ay sonra (Zaman 4). Zaman 2'de, aşılama öncesi bir temel oluşturmak için kan alınmış ve katılımcılar KLH ile aşılanmıştır. Zaman 3 ve 4'te tekrar kan alınmıştır. İnterlökin (IL)-6 ve IGF-1 düzeyleri müdahale sonrası değerlendirmelerde toplanan kandan ölçülmüştür. Katılımcılar müdahale sonrasında keyhole limpet hemocyanin (KLH-araştırma, biyoteknoloji ve terapötik uygulamalar için antikor üretiminde taşıyıcı protein olarak yaygın bir şekilde kullanılan yöntem) ile aşılanmış ve immünoglobulin (Ig)M ve IgG KLH-spesifik antikor yanıtları aşılamadan önce ve müdahaleden 3 hafta ve 24 hafta sonra ölçülmüştür. Katılımcılar çalışmaya girişte ve müdahale sonrasında 10 maddelik bir olumlu etki ölçeği doldurmuştur. Sonuç olarak yoga uygulaması, müdahale sonrası daha yüksek IGF-1 seviyeleri ve çalışmaya girişten müdahale sonrasına kadar olumlu duygulanımda daha fazla iyileşme ile ilişkili olduğunu, oturma meditasyonununda, tedavi sonrası IGF-1 ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Vücut taramasının daha fazla kullanılması, müdahaleden 3 hafta sonra antijene özgü IgM ve IgG'nin azalmasıyla ilişkilendirilmiş, ancak 24 hafta sonra ilişkilendirilmemiştir. MBSR aktiviteleri ile IL-6 seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Hishikawa ve diğerlerinin (2019) yapmış olduğu bir çalışmada, yaşlı bireyler arasında yoga içeren karma egzersizin (Yoga-plus) etkilerini araştırmışlardır. Toplam 385 denek (72 erkek ve 313 kadın, 75.5 ± 8.7 yaş) bir sağlık ve refah merkezinde, bir gündüz hizmet merkezinde ve bir huzurevinde 12 aylık bir egzersiz programına katılmış, bilişsel, duygusal ve fiziksel işlevler ile günlük yaşam aktiviteleri başlangıçta, 6. ayda ve egzersiz müdahalesinin 12. ayında karşılaştırılmıştır. Egzersiz müdahalesi, yoga (örn. vücut duruşu ve nefes alma), kuru masaj (tüm vücut, özellikle baş ve kulaklar), aerobik egzersiz ve basınç noktalarının uyarılmasından oluşan, özellikle yaşlı yeni başlayanlar için tasarlanmış 15 dakikalık bir programdan oluşmuştur. Sağlık ve refah merkezindeki 284 katılımcı haftada en az bir kez eğitmenlerle birlikte egzersiz yapmış, gündüz hizmet merkezindeki 89 katılımcı, eğitmenlerle birlikte

haftada en az iki kez bu egzersizi gündüz hizmet merkezindeki programlarına eklemiş, huzurevindeki 12 katılımcı ise her gün eğitmenler eşliğinde huzurevinde egzersiz yapmıştır. Frontal değerlendirme bataryası, saat çizme testi, küp kopyalama testi, harf akıcılığı ve kategori akıcılığı ortalama puanları Yoga-plus müdahalesinden sonra önemli ölçüde iyileşirken, mini zihinsel durum muayenesi, Hasegawa demans skoru revize edilmiş ve iz bırakma testi performansı nispeten sabit kalmıştır. Geriatrik depresyon ölçeği (GDS), apati ölçeği (AS) ve Abe'nin demansın davranışsal ve psikolojik semptomları üzerindeki duygusal puanlar egzersiz terapisinden önemli ölçüde etkilenmemiştir, ancak başlangıç GDS ve AS puanları daha yüksek olan alt gruplar müdahaleden sonra önemli bir iyileşme göstermiştir. Tek ayak üzerinde durma süresi ve 3 m zamanlı kalk ve git testi performansı 12 aylık müdahaleden sonra anlamlı şekilde iyileşmiştir. Yoga-plus'ın yaşlı bir popülasyonda 12 aylık bir süre boyunca bilişsel, duygusal, ADL ve fiziksel işlevleri korumak veya kısmen iyileştirmek için etkili olduğunu ortaya koymuşlar, yaşlı bireyler arasında demansı önlemede fayda sağlayacağını belirtmişlerdir.

### 4.2.2. HBB'li Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar

**Tablo 3.** *HBB'li Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar*

| ARAŞTIRMANIN ADI, YILI VE YAZARI | ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SAYISI | EGZERSİZ ÇEŞİDİ | ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ | SONUÇLAR |
|---|---|---|---|---|
| Eyre ve diğ., 2017 | KY Katılımcıları 38 kişi, yaş ortalamaları 68.1, 25'i kadın katılımcı, HGE Katılımcıları 41 kişi, yaş ortalamaları 67.6, 27'si kadın olmak üzere toplamda 79 kişi uygulamalara katılmıştır. | KY ve HGE (MET) | Randomize Kontrollü, 12 hafta boyunca KY ve HGE yapıldı. Bilişsel ve Ruh Hali Değerlendirmeleri Başlangıçta, 12. Haftada ve 24. Haftada alındı. | KY ve MET grupları hafızada anlamlı iyileşme göstermiştir. Ancak KY'nin yürütme işlevi ve ruh hali belirtileri üzerinde de ek yararlı etkileri olduğu ortaya konmuş ve bu etkileri 24. haftada da korumuştur. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| Suzuki ve diğ., 2013 | 100 yetişkin HBB'li, ortalama yaşı 75. | AE, DE, PDE ve bilişsel görevler. | Randomize Kontrollü, 6 ay boyunca, haftada 2 gün, 90 dk., toplamda 40 defa, AE, DE, PDE ile birlikte ikili bilişsel görevler. | Fiziksel aktiviteye, özellikle de aerobik egzersize düzenli katılımın, HBB'li yaşlı yetişkinlerde dikkat, işlem hızı ve yürütme işlevi gibi bilişsel işlevleri iyileştirebileceğini ortaya koymuştur. Egzersiz grubunda mantıksal bellek ve genel bilişsel işlevlerde iyileşmelerin yanı sıra tüm beyin kortikal atrofisinde azalma görülmüştür. |
| Devenney ve diğ., 2019. | Ortalama yaş 70.5. Uygulama grubu 13 erkek, 22 kadın, kontrol grubu 17 erkek, 12 kadın olmak üzere toplam da 64 kişi. | AE, HIIT | Akut, Randomize Kontrollü, Şiddeti artan ve tükenmeye kadar devam edilen bir bisiklet egzersizi yapan müdahale grubu, Kontrol grubu. | HBB'li bir popülasyonda kısa süreli yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin (HIIT)periferik sBDNF'yi artırdığını göstermiştir. Ancak, akut egzersiz bilişsel |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | performansı iyileştirmemiştir. |
| Chandler ve diğ., 2019 | Ortalama yaşı 75 olan 272 kişi, 5 müdahale grubuna ayrıldı. 165 erkek, 112 kadın olmak üzere. | Bilişsel Uygulamalar=HABIT, (BBE, BR, BD, BDSE, Yoga) | Randomize Kontrollü, 272 kişi, 5 gruba ayrılmış, 2 hafta boyunca, 50 saatlik, HABIT, (HTE, BBE, HDG, SYE, Yoga) uygulamalarından biri hariç dördü her bir gruba uygulanmış. Ölçümler müdahale bitiminde ve 12 ay sonunda tekrar alınmış. | Sağlıklı yaşam eğitiminin ruh hali üzerinde bilgisayarlı bilişsel eğitimden daha büyük bir etkisi olduğu ve yoganın bellekle ilgili günlük yaşam aktiviteleri üzerinde müdahaleden 12 ay sonra destek gruplarından daha büyük bir etkisi olduğu görülmüştür. Bilgisayarlı bilişsel eğitim bu sonuçlar üzerinde en az etkiye sahip olmuştur. |
| Song ve Yu, 2019 | Ortalam yaşları 75.78 olan, 90 kadın ve 30 erkekten oluşan, toplamda 120 kişi. | AE ve Teorik Sağlık Eğitimi (TSE). | Randomize Kontrollü çift kör çalışma, 120 kişi, 60 ar kişiden 2 gruba ayrılmış, 1. grup AE, 2. grup kontrol. 16 hafta süren, haftada 3 tekrar AE uygulaması yapılmış, öncesi ve 16. Haftanın sonunda | Müdahale grubundaki katılımcılar, kontrol grubuna kıyasla bilişsel işlev ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi açısından önemli ölçüde daha fazla iyileşme göstermiştir. Egzersiz-biliş ilişkisine, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ölçümler yapılmıştır. | depresif semptomların azalması ve uyku kalitesinin iyileşmesi de önemli ölçüde aracılık etmiştir. |
| Kilpatricka ve diğ., 2023 | Yaşları 62'den büyük olan, AH riski taşıyan, 26 kişi KK, 37 kişi HGT olarak 2 gruba ayrılan, toplamda 63 yaşlı kadın. | KK+KK, HGT | Randomize Kontrollü, 63 AH riski taşıyan yaşlı kadın 2 gruba ayrılmış, 1. Grup 26 kişi KY+KK haftada bir 60 dk., 2. Grup 37 kişi HGT haftada bir 45 dk., 12 hafta hafta sürmüş, başında ve sonunda ölçümler alınmıştır. | KY+KK eğitimi, stresten etkilenen ve uzun süreli epizodik bellek düşüşü ile ilişkili hipokampal alt bölge bağlantısını daha iyi hedefleyebilirken, MET, öznel bellek düşüşü ve kardiyovasküler risk faktörleri olan kadınlarda daha iyi bellek güvenilirliğini destekleyen hipokampal duyusal entegrasyonu daha iyi hedefleyebileceği sonucuna varmışlardır. KY ile büyük ölçüde ventral görsel akış bölgeleri ile bağlantıda MET'ye göre daha fazla artışın olduğu ve bunun daha düşük stresle ilişki olduğu gösterilmiştir. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Sungkarat ve diğ., 2018 | a-MCI'lı, ortlama yaşları 67.9 olan toplamda 66 yaşlı yetişkin, her iki grupta 33 kişiden olmak üzere 2'ye ayrılmışlardır. | Tai Chi (TC), Bilişsel Eğitim (BE). | Randomize Kontrollü, 66 a-HBB'li 2 gruba ayrılmış, 1. grup (33 kişi) 6 ay haftada 5 kez 50 dk. TC, 2. grup kontrol (33 kişi) BE, ön ve son test olarak ölçümleme yapılmıştır. | LM ve TMT B-A'daki performansın TC grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Plazma BDNF düzeyi TC grubunda anlamlı olarak artarken diğer sonuç ölçümlerinin iki grup arasında benzer olduğunu tespit etmişlerdir. |
| Khanthong ve diğ., 2021 | Yaşları 60 üzeri MCI'li 76 yaşlı yetişkin 2 gruba ayrılmış, müdahale grubu olan 1. grupta 46 kişiden 31'i kadın, kontrol grubu olan 2. grupta 45 kişiden 25'i kadın olarak yer almıştır. | Geleneksel Thai Egzersizi (Ruesi Dadton- RSD). | Randomize Kontrollü, 76 kişi 2 gruba ayrılmış, 1. Grup 12 hafta boyunca haftada 3 kez 60 dk. RSD uygulamasına girmiş, 2. Grup kontrol grubu herhangi bir aktiviteye katılmamış, ölçümler ön test ve son test olarak yapılmıştır. | İki grup arasında TMT-B ve el kavrama skorlarında anlamlı farklılıklar oluşmuş, kontrol grubunda yüksek yürüme hızı ve el kavrama kötüleşmiştir. Her iki grupta da MoCA skorlarında iyileşme ve normal yürüme hızları gözlenmiştir. Ayrıca, RSD grubunda VF testi , TMT-B ve TUG testinde iyileşme görülmüş, MoCA ve TUG testi arasında negatif korelasyon |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | bulunmuştur. Bununla birlikte, kontrol grubunda RSD egzersizi ile MCI'da bilişsel ve fiziksel işlevlerde iyileşmelerle sonuçlandığını bildirmişlerdir. |

Eyre ve diğerlerinin (2017) yapmış olduğu randomize kontrollü bir klinik çalışmanın amacı, hafif bilişsel bozukluğu (MCI) olan yaşlı hastalarda Kundalini Yoga'nın ve bilgisayar tabanlı çalışma belleği eğitiminin etkisini değerlendirmektir. Bu çalışmada, hafif bilişsel gerileme yaşayan bireylerde Kundalini Yoga (KY) ve Hafıza Geliştirme Eğitiminin (MET) biliş ve ruh hali üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar katılımcıların bilişsel durumlarını Mini-Mental Durum Muayenesi ve Nesne Hafızası Değerlendirmesi ile, yaratıcılıklarını ise Stroop Renk ve Kelime Testi ile değerlendirmişlerdir. Çalışma ayrıca katılımcıların yürütme işlevlerini İz Sürme Testi ile belirlemiştir. (Eyre ve diğ., 2017) (Eyre ve diğerleri, 2018). Çalışmaya, Kundalini Yoga (KY) grubuna ya da Hafıza Geliştirme Eğitimi (MET) grubuna rastgele atanan 81 katılımcı katılmıştır. 2 katılımcı daha sonra uygulamalara katılmamış ve toplamda 79 denek ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Gruplar yaş, etnik köken, eğitim yılı veya VKİ'ye göre farklılık göstermemiştir. Kundalini Yoga (KY) katılımcılarının ortalama yaşları 68.1, Hafıza Gelişim Egzersizi (MET) programı katılımcılarının yaş ortalaması 67.6'dir. MET programı, eğitmenler için senaryolaştırılmış bir müfredat ve katılımcılar için hafıza stratejileri ve bilişsel faktörlere odaklanan bir yardımcı çalışma kitabı içermektedir. 12 haftalık müdahalenin ardından, her iki gruptan da dokuz katılımcı ayrılmış ve gruplar arasında ayrılma oranları veya memnuniyet puanları açısından önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir. Veriler genel doğrusal karışık etkiler modeli kullanılarak analiz edilmiştir. KY grubu haftada 60 dakikalık bir KY dersine ve günlük 12 dakikalık bir KK meditasyonuna ve ev görevine katılmıştır. Her 60 dakikalık KY aynı eğitmen tarafından yürütülmüş ve aşağıdaki yapıyı izlemiştir: (1) uyumlanma (5 dakika); (2) ısınma (12 dakika); (3) nefes teknikleri "Pranayama" (12 dakika); (4) KK (12 dakika); (5) meditasyon (15 dakika); (6) dinlenme "Shavasana" ve kapanış (dakika). Tekrarlayan parmak hareketlerini (veya mudraları) ve "Doğum, Yaşam, Ölüm ve Yeniden Doğuş" anlamına gelen "Saa, Taa, Naa, Maa" mantrasının önce yüksek sesle, sonra fısıltıyla ve toplam 11 dakika boyunca sessizce söylenmesini ve ardından ışığın

görselleştirilmesi eşliğinde son 1 dakikalık derin nefes gevşemesini içeren 12 dakikalık KK meditasyonunu evde uygulamaları için katılımcılara standartlaştırılmış broşürler ve CD'ler verilmiştir. MET, UCLA Longevity Center bünyesindeki araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Eğitmenler için senaryolaştırılmış bir müfredat ve katılımcılar için yardımcı bir çalışma kitabı içerir. MET programının standart ayrıntılı protokolü, sözel ve görsel ilişkilendirme stratejilerini ve hafıza için pratik stratejileri kullanan kanıta dayalı tekniklere dayanmaktadır (Verhaeghen ve ark., 1992; Gross ve Rebok, 2011). MET manueldir ve aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli bileşenler içerir: (1) hafıza hakkında eğitim; (2) hafıza stratejileri için ön eğitim (yani "ön eğitim"); (3) belirli hafıza stratejilerinde talimat; (4) aktiviteyi izlemek için günlüklerle evde uygulama; (5) özgüven, kaygı ve olumsuz beklentiler gibi bilişsel olmayan faktörlerin ele alınması; ve (6) küçük (yani yaklaşık 10 kişilik) grup oturumları. Her haftalık oturum aynı şekilde düzenlenmiştir; eğitmenler (1) oturuma katılan katılımcı sayısını belgelemekte, ödev tamamlama günlüklerini toplamakta ve alternatif tedavilere katılımı değerlendirmektedir; (2) teknikleri pekiştirmek için bir önceki oturumun ödevini gözden geçirmektedir; (3) yeni teknikler öğretmekte, gözden geçirmekte ve sınıf içi egzersizler yapmaktadır; ve (4) ödev vermektedir. Katılımcılardan günde yaklaşık 20 dakikalarını ev ödevlerine ayırmaları ve günlüklerinde belgelemeleri beklenmektedir. Her oturum tekniklerin öğrenilmesi ve uygulanmasına ayrılmış ve 15 dakika da ev ödevlerinin gözden geçirilmesi için ayrılmıştır. Öğretilen spesifik teknikler arasında şunlar yer almaktadır: yüzleri ve isimleri öğrenmek için görsel çağrışım stratejileri (McCarty'den (1980) uyarlanmıştır); listeleri hatırlamak için sözel çağrışım teknikleri (hikayelerin kullanılması gibi); organizasyonel stratejiler (bir alışveriş listesindeki öğeleri kategorize etmek); bir kişinin eşyaları nereye koyduğunu, yakın geçmişte ne yaptığını (örneğin kapıları kilitlemek, aletleri kapatmak) hatırlamak için hafıza alışkanlıklarını öğrenmek; ve gelecekteki görevleri (örneğin randevular) nasıl hatırlayacağı.

Çalışma, Kundalini Yoga'nın (KY) hafıza gelişimi üzerinde, Hafıza Geliştirme Eğitimi (MET) ile benzer etkilere sahip olduğunu, ancak KY'nin yürütme işlevi ve ruh hali belirtileri üzerinde de ek yararlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Sadece KY grubu 12. haftada Stroop Kelime-Renk Görevi ve Trails B gibi görevlerde önemli gelişmeler göstermiş ve bu gelişmeler 24. haftada da korunmuştur. Çalışma, KY'nin gelişmiş bilişsel performans ve yürütme işleviyle ilişkili beyin devrelerinde artan nöral aktivite ile "beyin zindeliğini" artırabileceğini öne sürmektedir. Sonuç olarak her iki grubun da sözel ve görsel bellekte iyileşmeler yaşadığını, ancak KY grubunun ayrıca yürütme işlevi, depresif ruh hali ve esneklik üzerinde daha geniş

etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışma, yoga müdahalelerinin yaşlı yetişkinlerde bilişsel gerileme ve ruh hali için potansiyel faydaları olabileceğini düşündürmektedir.

Suzuki ve diğerlerinin (2013) yapmış olduğu bir çalışmada, alzheimer hastalığı gibi dejeneratif demansların öncüsü olan hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan yaşlı yetişkinlerde egzersizin bilişsel işlev üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmada, hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan yaşlı yetişkinlerde çok bileşenli bir egzersiz programının hafıza fonksiyonu üzerindeki etkisi, bilişsel gerilemeyi ve beyin hacmindeki azalmayı (atrofi) azaltıp azaltamayacağını incelemişlerdir. Katılımcılar iki gönüllü veri tabanından toplanmış, hafif bilişsel bozukluğu olan 100 yaşlı yetişkin 6 ay boyunca bir egzersiz ve bir kontrol grubuna randomize edilmiştir. Denekler rastgele olarak çok bileşenli bir egzersiz ya da kontrol grubuna atanmıştır. Program, egzersiz ve davranış değişikliğini teşvik etmeye odaklanarak aerobik egzersiz, kas gücü uygulaması ve postüral denge uygulamasını içermiş, serum total kolesterol, hemoglobin A1c, BDNF ve VEGF seviyeleri gibi biyobelirteçler bilişsel işlevlerdeki gelişmeleri belirlemek için kullanılmıştır. Egzersiz grubu 6 ay boyunca günde 90 dakika, haftada 2 gün, toplamda 40 kez aerobik egzersizi (maxvo2 %60), direnç egzersizi ve postüral denge egzersizleri yapmıştır. Egzersiz programı, dikkati ve hafızayı canlandırmak için çoklu görev koşulları altında gerçekleştirilmiş, kontrol grubu ise sadece iki defa teorik sağlık, beslenme ve diyet eğitimine katılmıştır. Egzersiz grubu, aerobik ve merdiven çıkma uygulaması egzersizlerinin yanı sıra ev temelli kas gücü egzersizlerini içeren 6 aylık bir programa katılmıştır. Aerobik egzersiz ve postüral denge uygulamasında deneklere merdiven çıkma, dayanıklılık yürüyüşü ve denge tahtalarında yürümeyi içeren eğitimler uygulanmış, ikili görev oturumlarında ise denekler egzersiz sırasında eş zamanlı bilişsel görevler gerçekleştirmişlerdir. Örneğin egzersiz grubundaki deneklerden aerobik egzersiz esnasında kendi şiirlerini oluştururken yürümeleri istenmiş, merdiven alıştırmasında denekler ardışık kare bölümlere adım atmayı öğrenmişler ve mümkün olduğunca hızlı ve doğru bir şekilde adım atmaları söylenmiştir. Bilişsel işlev Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) ve Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Bilişsel alt ölçek (ADAS-cog) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, fiziksel aktivitenin, özellikle bilişsel görevlerle birleştirildiğinde, HBB'li bireylerde bilişsel işlev üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Çalışma, 6 aylık bir egzersiz programına katılan hafif bilişsel bozukluğu (MCI) olan yaşlı yetişkinlerin, kontrol grubuna kıyasla bilişsel işlevlerinde iyileşme gösterdiğini ortaya koymuş, yüksek serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyeleri, HBBI'li yaşlı yetişkinlerde daha iyi bilişsel işlev ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar, egzersiz ve yüksek BDNF seviyelerinin HBB'li yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlev üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Egzersiz grubunda mantıksal bellek ve genel bilişsel işlevlerde iyileşmelerin yanı sıra tüm beyin kortikal atrofisinde azalma görülmüştür. Düşük toplam kolesterol seviyeleri ve daha yüksek beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyeleri, HBB'li yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevin iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Fiziksel aktiviteye, özellikle de aerobik egzersize düzenli katılımın, HBB'li yaşlı yetişkinlerde dikkat, işlem hızı ve yürütme işlevi gibi bilişsel işlevleri iyileştirebileceğini ortaya koymuştur.

Çalışma, 6 aylık bir egzersiz programının, bilişsel bozukluğu olmayan sağlıklı, işlevsel kadınlarda gecikmiş hikaye hatırlamada iyileşmelerle sonuçlandığını göstermiştir. Ayrıca, amnestik HBB'li yaşlı yetişkinler arasında çok bileşenli egzersiz eğitimini takiben mantıksal bellekte bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Egzersiz grubu sadece WMS-LM I skorlarında değil, aynı zamanda MMSE skorlarında da aHBB popülasyonlarındaki kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılıklar göstermiştir, bu da bilişsel gerileme yaşayanlarda bellek performansında potansiyel iyileşmelere ve genel bilişsel işlevin korunmasına işaret etmektedir. Bu sonuçlar, aerobik egzersiz ve nörobilişsel performans üzerine yapılan bir meta-analiz ile desteklenmiş olup, aerobik egzersiz ve kuvvet antrenmanını birleştiren müdahalelerin (bu çalışmada kullanılan programa benzer şekilde) dikkat, işlem hızı ve çalışma belleği üzerinde tek başına aerobik egzersizden daha fazla etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Devenney ve diğerlerinin (2019) yapmış olduğu randomize kontrollü bir çalışmada, hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan yaşlı yetişkinlerde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve kısa süreli yüksek yoğunluklu (HIIT) aerobik egzersize verilen akut bilişsel yanıt araştırılmıştır. Katılımcılar, standartlaştırılmış bir egzersiz testini (grup A) veya dinlenme kontrol koşulunu (grup B) tamamlayarak iki test programından birine randomize edilmiştir. Kan örneklemesi ve bilişsel ölçümler (görsel-uzamsal öğrenme ve bellek, sürekli dikkat ve yürütme işlevi) başlangıçta (T1) ve müdahale sonrasında (T2) toplanmıştır. Yalnızca B grubunda egzersiz sonrasında (T3) çalışma sonuçlarına ilişkin ek bir ölçüm toplanmıştır. Katılımcılar WHO protokolüne uygun olarak istemli tükenmeye kadar kademeli bir CPET gerçekleştirmiştir. 20 Test standart bir COSMED bisiklet ergometresinde gerçekleştirilmiş ve oksijen tüketimi (VO2) K4B22 ekipmanı kullanılarak ölçülmüştür (K4B22 Kullanım Kılavuzu, COSMED, İtalya). EKG ve kan basıncı ölçümleri dinlenme sırasında ve test süresince toplanmıştır. Protokol, yüksüz bisikletle 3 dakikalık bir ısınma ile başlamış, ardından test sonlandırılana kadar yükün her 2 dakikada bir 25 W arttığı ve 3 dakikalık bir soğuma periyodunun gerçekleştirildiği artan bir bisiklet egzersizi aşaması ile devam etmiştir. Test, aşağıdaki kriterlerden üçü karşılandığında sonlandırılmıştır: klinik tükenme belirtileri, solunum katsayısı ≥1,10, öngörülen maksimum kalp atış hızının 10 atımına ulaşılması (220 yaş) veya VO2 alım eğrisinin

düzleşmesi (son dakika boyunca ≤110 mL artış). B grubundaki kontrol koşulu 30 dakika boyunca yarı yatar pozisyonda yatmaktan oluşmuştur. Daha sonra B grubundaki deneklerde yüksek yoğunluklu aerobik egzersize tutulmuş ve tekrar kan örnekleri alınmıştır. HBB hastası 64 katılımcı (%53,2 kadın, ortalama yaş 70,5±6,3 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. T1'den T2'ye kadar serum BDNF (sBDNF) konsantrasyonu grup A'da (n=35) artmış ve grup B'de azalmıştır. Kontrol grubu, egzersiz grubuna kıyasla sürekli dikkat görevinde daha az hata yapmıştır (p=0.025). Görsel-uzamsal öğrenme ve hafıza ya da yürütücü işlev ölçümleri gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Sonuç olarak bu çalışma, HBB'li bir popülasyonda kısa süreli yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin periferik sBDNF'yi artırdığını göstermiştir. Ancak, akut egzersiz bilişsel performansı iyileştirmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, tek seanslık yüksek yoğunluklu egzersizin HBB kohortunda uygulanabilir olduğunu, dolaşımdaki sBDNF konsantrasyonunu artırdığını ancak görsel-uzamsal öğrenme ve hafızayı, sürekli dikkati veya yürütme işlevini iyileştirmediğini göstermektedir. Bu araştırma, HBB kohortlarındaki bozulmuş BDNF profilinin, azalan BDNF profilini ele almak için bir strateji olarak egzersiz uygulamasının uygun olabileceğini öne sürmektedir.

Chandler ve diğerlerinin (2019) bir çalışmasında, hafif bilişsel bozukluğu olan yetişkinlerde ‘Bağımsızlık ve Düşünmeye Fayda Sağlamak için Sağlıklı Eylem’ (HABIT) programının farklı bileşenlerinin yaşam kalitesi, ruh hali ve öz yeterlilik üzerindeki artan etkilerini karşılaştırılmıştır. Çalışma, ‘Mayo Clinic HABIT’ (Healthy Action to Benefit Independence and Thinking-Bağımsızlığa ve Düşünmeye Fayda Sağlayacak Sağlıklı Eylem) programındaki 5 davranışsal müdahalenin, yaşam kalitesi, öz yeterlilik, ruh hali ve hafızayla ilgili günlük yaşam aktiviteleri (mADLs) gibi sonuçlara odaklanarak, MCI'lı bireyler için etkinliğini karşılaştırmayı amaçlamıştır. Müdahaleler arasında bilişsel rehabilitasyon, bilgisayarlı bilişsel eğitim, bellek destek sistemi eğitimi, yoga ve bir destek grubu yer almıştır. Tüm katılımcıların anlamlı bir tedavi almasını sağlamak için hasta ve ortak danışma grupları çalışma tasarımına dahil edilmiştir. Çalışma, bir kontrol grubundan ziyade kanıta dayalı müdahaleleri birbirleriyle karşılaştıran bir niyet-tedavi karşılaştırmalı etkinlik çalışmasıydı.

Çalışma protokolü, hafif bilişsel bozukluğu olan yetişkinlerde demansı önlemek veya geciktirmek için davranışsal müdahaleler üzerine randomize bir karşılaştırmalı etkinlik çalışmasının ana hatlarını çizmektedir. Çalışma, müdahale bileşenlerini verimli bir şekilde değerlendirmek için faktöriyel deneyler kullanmaktadır. Bilişsel işlev, yaşam kalitesi ve depresyon dahil olmak üzere çeşitli sonuç ölçümleri başlangıçta ve çalışma süresi boyunca değerlendirilmektedir. Araştırma, hafif bilişsel bozukluğa yönelik çok bileşenli bir müdahalenin etkinliğini anlamayı ve bilişsel gerileme ve bunamanın önlenmesine katkıda

bulunmayı amaçlamaktadır. Randomize hafif bilişsel bozukluğu olan 272 katılımcının yer aldığı bu küme randomize karşılaştırmalı etkililik çalışmasında, HABIT'in 5 bileşeninden 1'ine randomizasyon grup düzeyinde gerçekleştirilmiş ve her grup 2 hafta boyunca 50 saat HABIT'in 5 bileşeninden dördünü almıştır. MCI hastalarının 12 aylık takipteki yaşam kalitesi, birincil sonuç ölçütü olarak QOL-AD (Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi) genel puanı ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, müdahaleyi alan hastaların, almayanlara kıyasla daha yüksek yaşam kalitesi puanlarına sahip olduğunu ve çalışma süresi boyunca ruh hali, öz yeterlilik ve işlevsel bellekte de iyileşmeler gözlemlendiğini göstermiştir. Bulgular, kapsamlı bir davranışsal müdahalenin MCI'lı bireylerin yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Çalışma, sağlıklı yaşam eğitiminin ruh hali üzerinde bilgisayarlı bilişsel eğitimden daha büyük bir etkiye sahip olduğunu, yoganın ise hafızayla ilgili faaliyetler üzerinde destek gruplarından daha büyük bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, kişiye özel davranışsal müdahalelerin hafif bilişsel bozukluğu olan bireyler için sonuçları önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, sağlıklı yaşam eğitimi, yoga, hafıza destek sistemi ve destek gruplarını içeren bir programın yaşam kalitesi, ruh hali, öz yeterlilik ve hafızayla ilgili günlük yaşam aktiviteleri için uzun vadede en fazla faydayı sağladığını, bilgisayarlı bilişsel eğitimin ise karşılaştırıldığında çok az fayda sağladığını veya hiç fayda sağlamadığını göstermiştir. Bununla birlikte, sağlıklı yaşam eğitiminin ruh halini iyileştirmede bilişsel çapraz eğitimden daha etkili olduğu ve yoganın hafif günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmede destek gruplarından daha etkili olduğu bulunmuştur. Yoga, destek grupları ve hafıza destek sistemlerinin 12 ayda yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu da göstermiştir. Ayrıca, sağlıklı yaşam eğitiminin ruh hali sonuçları üzerinde önemli bir etkisi olduğu, destek gruplarının ise öz yeterliliği artırmada en etkili olduğu bulunmuştur. Bilgisayarlı bilişsel eğitimin ilgili sonuçlar üzerinde çok az etkisi olmuştur.

Song ve Yu'nun (2019) yapmış olduğu bu çalışma da, orta yoğunlukta aerobik egzersiz programının hafif bilişsel bozukluğu olan Çinli yaşlıların bilişsel işlevleri ve sağlıkla ilgili yaşam kaliteleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve egzersiz-biliş ilişkisinde depresif ruh hali ve uyku kalitesinin aracı rollerini araştırmışlardır. Bu çalışmanın amacı, 16 haftalık orta yoğunlukta aerobik step egzersiz programının hafif bilişsel bozukluğu olan Çinli yaşlılarda bilişsel işlev ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini ve egzersiz-biliş ilişkisinin altında yatan mekanizmaları araştırmaktır. Toplam 120 katılımcı, grup temelli orta yoğunluklu aerobik egzersiz programı ya da sağlık eğitimi programı (dikkat-plasebo kontrolü olarak) almak üzere rastgele 2 gruba 60'ardan olmak üzere rastgele ayrılmıştır. Montreal Bilişsel Değerlendirme, Yaşam Kalitesi-Alzheimer Hastalığı, Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Pittsburgh

Uyku Kalitesi İndeksi randomizasyondan önce ve müdahalelerin tamamlanmasından hemen sonra uygulanmıştır. Gruplar arasında test öncesi ve test sonrası dönemlerde bilişsel işlev ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesindeki değişiklikleri karşılaştırmak için genelleştirilmiş tahmin denklemi kullanılmıştır. Egzersiz-biliş ilişkisinde depresif ruh hali ve uyku kalitesinin aracı rolleri PROCESS makrosu ile incelenmiştir. Müdahale grubuna, 16 hafta boyunca, 60 dakika, haftada 3 defa step aerobik egzerisizi yaptırılırken, kontrol grubuna ise 45 dakikadan olmak üzere, sağlık eğitimi programı, iki haftada bir düzenlenen sekiz eğitim sınıfını içermiştir. Müdahale öncesi ve 16 hafta sonrasında ölçümler alınmış ve karşılaştırılmıştır. Müdahale grubundaki katılımcılar, ön test ve son test dönemlerinde kontrol grubuna kıyasla bilişsel işlev ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi açısından önemli ölçüde daha fazla iyileşme göstermiştir. Egzersiz-biliş ilişkisine, depresif semptomların azalması ve uyku kalitesinin iyileşmesi de önemli ölçüde aracılık etmiştir. Bu çalışma, aerobik egzersiz programının hafif bilişsel bozukluğu olan Çinli yaşlıların bilişsel işlevleri ve sağlıkla ilgili yaşam kaliteleri üzerindeki faydalarını ortaya koymuş ve altta yatan aracı mekanizmayı özetlemiştir. Ayrıca 6 haftalık grup temelli orta yoğunluklu aerobik egzersiz programının, hafif bilişsel bozukluğu olan ve toplum içinde yaşayan yaşlıların bilişsel işlevlerini ve sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini iyileştirmeye yönelik olumlu bir senaryo sunmuş, ayrıca depresif semptomların azaltılması ve uyku kalitesinin iyileştirilmesi, egzersiz-biliş ilişkisinin altında yatan olası mekanizmaların bir parçası olarak tanımlanmıştır. Bu egzersiz programının etkinliği ve uygulanabilirliği, hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda daha fazla bilişsel gerilemeye karşı uygulanmasının artırılması ihtiyacını da desteklediğini söylemişlerdir.

Hatta bu çalışma, kontrol grubunun zaman içinde bilişsel işlevlerinde bozulma olduğunu, düzenli fiziksel egzersiz yapan katılımcıların ise aynı sağlık parametresinde önemli ölçüde iyileşme gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, orta yoğunlukta aerobik egzersiz uygulamasının, hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda hastalığın kötüleşmesini önleme ve tedavi hedefini karşılayabileceği anlamına geldiğini belirtmişlerdir. Bu egzersiz müdahalesinin aynı zamanda bilişsel gerilemenin hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlıların genel refahı üzerindeki etkisini de etkili bir şekilde azalttığını öne sürmüşlerdir.

Kilpatricka ve diğerlerinin (2023) yapmış oldukları ‘Alzheimer Hastalığı Riski Taşıyan Yaşlı Kadınlarda Yoga ve Hafıza Geliştirme Eğitiminin Hipokampal Bağlanabilirlik Üzerindeki Etkisi’ isimli çalışmada, kundalini yoganın, kundalini yoga (KY) eğitimi ile bellek geliştirme eğitiminin (MET), öznel bellek azalması ve AH için kardiyovasküler risk faktörleri olan kadınlarda hipokampal alt bölgelerin dinlenme durumu bağlantısı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Katılımcılar, 12 haftalık KY ve MET uygulamalarına katılan 63 kişiden

oluşmuştur. Müdahale öncesi ve sonrası manyetik rezonans görüntüleme taramalarını tamamlayan öznel bellek azalması ve kardiyovasküler risk faktörleri olan kadınlardan oluşmuştur. Kundalini Yoga grubu 26 kişiden, hafıza gelişim testi grubu (MET) 37 kişiden olmak üzere randomize olarak 2 gruba ayrılmışlardır. 12 hafta boyunca, haftada 60 dakikalık uygulamalar yapılmış ve yoga grubuna evde yapmaları istenen ayrıca gündelik meditasyon görevleri verilmiştir. MET grubunda ise dersler nitelikli bir hafıza eğitimi eğitmeni tarafından yönetilmiş ve UCLA Longevity Center'daki araştırmacılar tarafından geliştirilen senaryolu bir müfredat ve yardımcı çalışma kitabı kullanılarak hafıza stratejilerinin öğretilmesine odaklanmıştır. Her ders, tamamlanmış ev ödevlerinin gözden geçirilmesini (15 dakika) ve yeni tekniklere giriş, önceki tekniklerin gözden geçirilmesi ve grup egzersizlerini (45 dakika) içermiştir. Katılımcılara verilen ev ödevleri için günde yaklaşık 20 dakika harcamaları talimatı verilmiştir. MET grubunda öğretilen spesifik teknikler arasında listeleri hatırlamak için sözel çağrışım teknikleri (örn. bir liste etrafında hikaye oluşturma), organizasyon stratejileri (örn, bir alışveriş listesindeki öğeleri kategorize etme), yüzleri ve isimleri hatırlamak için görsel çağrışım, bir öğenin nereye yerleştirildiğini ve son etkinlikleri hatırlama stratejileri (örneğin, kapıları kilitleme) ve gelecekteki görevleri hatırlama stratejileri (örneğin, randevular) yer almıştır. Hipokampal bağlantı ile algılanan stres ve unutma sıklığı (anketlerle değerlendirilen) arasındaki korelasyonlar da değerlendirilmiştir.

Cole-anticevic atlasında varsayılan mod ağına (DMN) atanan sol ön hipokampal alt bölge, KY ile büyük ölçüde ventral görsel akış bölgeleri ile bağlantıda MET'ye göre daha fazla artışın olduğu ve bunun daha düşük stresle ilişki olduğu gösterilmiştir. Cole-anticevic atlasta duyusal temelli ağlara atanan birkaç posterior hipokampal alt bölge, KY'ye kıyasla MET ile büyük ölçüde DMN ve frontoparietal ağdaki bölgelerle bağlantıda daha fazla artış gösterdiği, bu da daha düşük unutma sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. KY+KK eğitimi, stresten etkilenen ve uzun süreli epizodik bellek düşüşü ile ilişkili hipokampal alt bölge bağlantısını daha iyi hedefleyebilirken, MET, öznel bellek düşüşü ve kardiyovasküler risk faktörleri olan kadınlarda daha iyi bellek güvenilirliğini destekleyen hipokampal duyusal entegrasyonu daha iyi hedefleyebileceği sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlar, yoganın beyin sağlığı için faydalarına ilişkin literatüre katkıda bulunabileceğini ve yoganın, özellikle algılanan stresi daha fazla olanlar olmak üzere, AH riski artmış yaşlı kadınlar için umut verici bir uygulama olabileceğini belirtmişlerdir.

Sungkarat ve diğerlerinin (2018) yapmış olduğu bir çalışmada, a-MCI'da Tai Chi'nin bilişsel işlevler ve plazma biyobelirteçleri (beyin kaynaklı nörotrofik faktör [BDNF], tümör nekroz faktörü-α [TNF-α] ve interlökin-10 [IL-10]) üzerindeki etkilerini araştırmışlardır.

A-MCI'lı toplam 66 yaşlı yetişkin (ortalama yaş = 67,9 yıl) bir TC (n = 33) veya bir kontrol grubuna (n = 33) randomize edilmiştir. TC grubundaki katılımcılar sertifikalı bir eğitmen eşliğinde TC'yi öğrenmiş ve ardından 6 ay boyunca haftada 3 kez 50 dakika/seans boyunca evde pratik yapmışlardır. Kontrol grubuna ise biliş ile ilgili bilgileri kapsayan eğitim materyalleri verilmiştir. Birincil sonuç olarak, Mantıksal Bellek (LM) gecikmeli hatırlama, Blok Tasarımı, Rakam Aralığı ve İz Sürme Testi B eksi A (TMT B-A) dahil olmak üzere bilişsel performans alınmıştış, ikincil sonuç olarak ise BDNF, TNF-α ve IL-10 dahil olmak üzere plazma biyo belirteçleri alınmıştır. Çalışmanın sonunda, LM ve TMT B-A'daki performans, yaş, cinsiyet ve eğitime göre ayarlandıktan sonra TC grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Plazma BDNF düzeyi TC grubunda anlamlı olarak artarken, diğer sonuç ölçümleri, yaş ve cinsiyete göre ayarlandıktan sonra 2 grup arasında benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak TC eğitiminin, muhtemelen BDNF'nin yukarı regülasyonu yoluyla, a-MCI'lı yaşlı yetişkinlerde hafızayı ve yürütme işlevinin zihinsel anahtarlama bileşenini önemli ölçüde geliştirdiğini belirtmişlerdir.

Khantong ve diğerlerinin (2021) yapmış olduğu bir çalışmada, hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan yaşlı yetişkinlerde 12 haftalık Ruesi Dadton (RSD-Geleneksel Thai Egzersizi) döngüsünün bilişsel ve fiziksel performansı iyileştirmedeki etkinliğini araştırmışlardır.
Yaşları 60 üzeri 76 yaşlı yetişkin çalışmaya dahil edilmiş ve eşit olarak iki gruba ayrılmıştır. Bir grup 12 hafta boyunca 60 dakika, haftada 3 kez RSD egzersizi yapmış, kontrol grubu ise RSD egzersizi yapmamıştır. Birincil sonlanım noktası Montreal kognitif değerlendirme (MoCA), Mini-Mental Durum Muayenesi, sözel akıcılık (VF) testi ve iz sürme testi A ve B bölümleri (TMT-A ve TMT-B) ile değerlendirilen kognitif fonksiyon olmuştur. İkincil sonlanım noktaları ise, fiziksel fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan Zamanlı Kalk ve Yürü (TUG) testi, el kavrama ve yürüme hızı sonuçları olmuştur. İki grup arasında TMT-B ve el kavrama skorlarında anlamlı farklılıklar oluşmuş, kontrol grubunda yüksek yürüme hızı ve el kavrama kötüleşmiştir. Her iki grupta da MoCA skorlarında iyileşme ve normal yürüme hızları gözlenmiştir. Ayrıca, RSD grubunda VF testi , TMT-B ve TUG testinde iyileşme görülmüş, MoCA ve TUG testi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte, kontrol grubunda RSD egzersizi ile MCI'da bilişsel ve fiziksel işlevlerde iyileşmelerle sonuçlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın, 12 haftalık bir RSD egzersiz programının fiziksel işlevde önemli iyileşmeler sağlayabileceğini ve bilişsel gerilemeyi azaltabileceğini gösterdiğini söylemişlerdir. Sonuç olarak, RSD veya geleneksel Thai egzersizi, bilişsel işlevi ve fiziksel performansı iyileştirme ve özellikle MCI olmak üzere her türlü demansla ilişkili bilişsel gerileme riskini azaltma potansiyeline sahip olduğunu vurgulamışlardır.

### 4.2.3. Demansı Olan Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar

**Tablo 4.** *Demans Tanısı Almış Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar*

| ARAŞTIRMANIN ADI, YILI VE YAZARI | ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SAYISI | EGZERSİZ ÇEŞİDİ | ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ | SONUÇLAR |
|---|---|---|---|---|
| Lamb ve diğ., 2018 | Ortalama yaşları 77.6 olan, 329 kişinin AE ve DE katılımı olan, 165 kişinin normal bakımına devam edinilen, toplamda 494 kişi. | AE ve DE. | Randomize Kontrollü, 4 ay boyunca haftada 2 kez AE ve DE, daha sonra 8 ay boyunca evde self egzersiz ve 12 ay sonunda ölçüm. | Orta ila yüksek yoğunluklu aerobik ve kuvvet egzersiz eğitim programı, hafif ila orta şiddette demansı olan kişilerde bilişsel bozulmayı yavaşlatmamaktadır. Egzersiz eğitim programı fiziksel uygunluğu iyileştirmiştir, ancak diğer klinik sonuçlarda gözle görülür bir iyileşme olmamıştır. |
| Tootsa ve diğ., 2017 | Ortalama yaşları 85, 141 demanslı kadın ve 45 demanslı erkek, toplamda 186 kişi, 93 er olmak üzere eşit sayıda iki grup. | Yüksek Yoğunluklu Fonksiyonel Egzersiz, (HIFE), Dikkat Kontrol Aktivitesi (DKA). | Randomize Kontrollü, 141 kadın, 45 erkek olmak üzere toplamda 186 kişi, iki gruba ayrılmış, 1. grup HIFE ,2. grup DKA, haftada 2 haftada bir 45 dk. 5 seans, toplamda 40 seans, 4 ay süren, başlangıçta, 4. ayda müdahale | 4 aylık, yüksek yoğunluklu bir fonksiyonel egzersiz programının, bakım evlerinde yaşayan demanslı kişilerde, demans tipi, cinsiyet veya başlangıçtaki bilişsel seviyeye bakılmaksızın, dikkat kontrol aktivitesi ile karşılaştırıldığında, global biliş veya yürütme işlevi üzerinde üstün bir etkisi olmamıştır. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | sonunda ve 7. ayda ölçümler alınan. | |
| Henskens ve diğ., 2018 | Yaşları 84 üzerinde olan 87 demanslı kişi, 4 gruba ayrıldı. 1. grup 14 kadın 8 erkek, 2. grup 19 kadın 2 erkek, 3. ve 4. kontrol grubu 17 şer kadın ve 5 er erkekten oluşmuştur. | Günlük Yaşam Aktiviteleri, (GYA), Çok Bileşenli Egzersiz Uygulaması (ÇBEU), Kombine Çok Bileşenli Egzersiz (KÇBE)+GYA. | Randomize Kontrollü Çalışma, 87 kişi 4 gruba ayrıldı, ilk 3 grup müdahale, 4. grup kontrol. 1. Gruba GYA, 2. Gruba ÇBEU, 3. Gruba is KÇBE+GYA uygulanmıştır. Haftada 3 gün 6 ay boyunca ortalama 45 dk. GYA-ÇBEU-KÇBE adı altında AE ve DE yaptırılmıştır. Ölçümler başlangıçta, 3. ayda ve 6. ayda alınmıştır. | 3 fiziksel aktivite müdahalesinin bilişsel işlevler, fiziksel işlevler, ruh hali ve davranış üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, sonuç olarak 6 aylık bir ADL eğitiminin bilişsel, fiziksel ve ruh hali durumlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. |
| Esther ve diğ., 2019 | Ortalama yaşları 79 ve üzeri demanslı 115 yaşlı yetişkin 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup EG 38 kişi, 2. grup AE 38 kişi, 3. grup kontrol 39 kişi. | Exergame (EG), AE, ST | Üç Kollu Randomize Kontrolü, 79 kişi 3 gruba ayrılmış. 1. Grup EG, 2. Grup AE, 12 hafta boyunca haftada 3 kez 40 dk.,3. Grup ST (kontrol), 12 haftalık müdahaleden sonra 24 haftalık | Aerobik ve exergame gruplarında aktif kontrol grubuna kıyasla psikomotor hızda anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Müdahale ve kontrol grupları arasında yürütücü işlevler, epizodik bellek ve çalışma belleği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | takipten sonra sonuçlar alınmıştır. | Ayrıca psikomotor hız müdahale gruplarında kontrol grubuna göre iyileştiğini ve bu etkinin 24. haftada da korunduğunu bulmuşlardır. |

Lamb ve diğerlerinin (2018) yapmış olduğu randomize kontrollü bu çalışmada, orta ila yüksek yoğunluklu aerobik ve kuvvet egzersizi uygulama programının hafif ila orta şiddette demansı olan kişilerde bilişsel bozukluk ve diğer sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Demanslı kişiler, aerobik ve kuvvet egzersizleri programını, fitness ve sağlık durumlarına göre uyarlandığı bireysel bir değerlendirmeye katılmıştır. Değerlendirme, egzersiz reçetesinde değişiklik yapılmasını gerektiren sağlık durumlarının (örn. diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları) ve seanslar sırasında ihtiyaç duyulabilecek ilaçların (örn. gliseril trinitrat spreyler, inhalerler) gözden geçirilmesini içermiştir. Daha sonra, demanslı kişiler dört ay boyunca haftada iki kez bir spor salonunda grup seanslarına katılmış; her seans 60 ila 90 dakika sürmüştür. Ayrıca katılımcılardan bu süre zarfında her hafta bir saat daha evde egzersiz yapmaları istenmiştir. Gözetimli program dört ay sürmüş ve sonrasında sekiz ay boyunca her hafta (toplam) 150 dakikalık gözetimsiz fiziksel aktivite veya egzersiz hedefiyle daha sık ev temelli bir program önerilmiştir. Program boyunca uyumu teşvik etmek için davranışsal stratejiler kullanılmış ve denetimli programdan sonra üç adede kadar telefon motivasyon görüşmesi gerçekleştirilmiştir. Davranışsal stratejiler, katılımcıları mekan, kişisel durum ve tamamlama kolaylığı tercihlerine uygun ev egzersizleri veya aktiviteleri seçmeye yönlendirmeyi içermiştir. Gözetimli dönem boyunca demanslı kişiler, altı ila sekiz katılımcıdan oluşan gruplar halinde gözetim altında tutulmuştur. Her grup seansında aerobik egzersiz, beş dakikalık bir ısınma periyodunun ardından tolerans seviyesine bağlı olarak 25 dakikaya kadar orta ila zor yoğunlukta bisiklet sürmeyi içeren statik bisiklet sürmeden oluşmuştur. Hedef yoğunluğu Luxton'a göre altı dakikalık yürüme testi kullanarak belirlenmiş ve aerobik yeterliliği bilinen yöntemleri kullanarak ilerlemişlerdir. Kuvvet antrenmanı, en az bir biseps curl (ön kol bükme) ve daha yetenekli bireyler için omuz öne kaldırma, yanal kaldırma veya pres egzersizleri dahil olmak üzere kol egzersizlerinden, otur-ayakta dur ağırlıklı yelek (All Pro Exercise Products, FL) veya bel kemeri (Rehabus, Lerum, İsveç) ya da her ikisi kullanılarak yapılan bacak kuvvet antrenmanı egzersizlerinden oluşmuştur. Gözetimsiz fiziksel aktivitenin

sonunda da ölçümler alınmıştır. Sonuç olarak dört aylık orta ila yüksek yoğunlukta aerobik ve kuvvet egzersizi eğitimi ve sürekli egzersiz desteği, bilişsel gerilemeyi yavaşlatmadığı ve hafif ila orta derecede demansı olan kişilerde bilişsel bozukluğu kötüleştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Orta ila yüksek yoğunluklu egzersizin fiziksel uygunluğu artırsa da, inceledikleri hiçbir klinik sonuca olumlu yönde yanıt vermediğini söylemişlerdir. Dolayısıyla, hafif ila orta şiddette demansı olan kişilerin orta ila yüksek şiddette aerobik ve güçlendirme egzersizlerine katılabileceği, bunlara uyum sağlayabileceği ve fiziksel uygunluklarını geliştirebileceğini söylemişler ancak bu faydaların bilişsel bozuklukta, günlük yaşam aktivitelerinde, davranışlarda veya sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşmeye dönüşmediğini belirtmişlerdir.

Tootsa ve diğerlerinin (2017) bir çalışmasında, demanslı kişilerde egzersizin bilişsel işlev üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Umea Demans ve Egzersiz (UMDEX) çalışması, İsveç'in Umea kentindeki 16 huzurevinde gerçekleştirilmiş, ortalama Mini Mental Durum Muayene (MMSE) skoru 15 olan, ortalama yaşı 85 olan, 141 demanslı kadın ve 45 erkek; toplamda 186 kişi, 'Yüksek Yoğunluklu Fonksiyonel Egzersiz' programına veya oturarak dikkat kontrol aktivitesine randomize edilmiştir. Kör değerlendiriciler; MMSE ve Alzheimer hastalığı Değerlendirme Ölçeği - Bilişsel alt ölçeği (ADAS-Cog) kullanılarak global bilişsel işlevi, başlangıçta ve 4. ayda (müdahalenin tamamlanmasından hemen sonra) sözel akıcılık (VF) kullanarak yürütme işlevini, 7. ayda da MMSE ve VF'yi ölçmüşlerdir. Egzersiz ve dikkat kontrol aktiviteleri huzurevlerinde küçük gruplar halinde (n = 3-8), her biri iki Fiziksel Terapist (PT) ve bir Mesleki Terapist (OT) veya gözetiminde gerçekleştirilmiştir. Müdahale Ekim 2011'de başlamış ve dört ay sürmüştür (toplam 40 seans) ve iki haftalık periyotlarda 45 dakikalık beş seanstan oluşmuştur. HIFE (Yüksek Yoğunluklu Fonksiyonel Egzersiz') programı alt ekstremite gücünü, dengesini ve hareketliliğini geliştirmeyi amaçlayan 39 fonksiyonel egzersizden oluşmuştur. Egzersizler, sandalyeden kalkma, adım atma ve yürüme gibi ağırlık taşıma pozisyonlarında gerçekleştirilmiş ve bireysel fonksiyonel eksiklik derecesine bağlı olarak seçilmiştir. Kas güçlendirme egzersizlerindeki yoğunluk maksimum tekrara (RM) göre tanımlanmıştır. Sonuç olarak; 4 aylık, yüksek yoğunluklu bir fonksiyonel egzersiz programının, bakım evlerinde yaşayan demanslı kişilerde, demans tipi, cinsiyet veya başlangıçtaki bilişsel seviyeye bakılmaksızın, dikkat kontrol aktivitesi ile karşılaştırıldığında, global biliş veya yürütme işlevi üzerinde üstün bir etkisi olmadığını bulmuşlardır.

Henskens ve diğerlerinin (2018) yapmış olduğu bir çalışmada, fiziksel stimülasyon müdahalelerinin demanslı huzurevi sakinlerinde, bilişsel, fiziksel, ruh hali ve davranışsal gerilemeyi azaltmada etkili olup olmadığını incelemişlerdir. Demanslı 87 huzurevi sakini rastgele 3 fiziksel aktivite müdahalesine atanmıştır. Bunlar; günlük yaşam aktiviteleri (GYA)

eğitimi, çok bileşenli egzersiz eğitimi veya kombine çok bileşenli egzersiz ve GYA eğitimi. Sonuçlar başlangıçta, 3. ve 6. ay sonra ölçülmüştür. 1 grupta kontrol grubu olarak yer almıştır. Haftada 3 gün, 6 ay boyunca ortalama 45 dakikadan oluşmak üzere, aerobik ve direnç egzersizleri yaptırılmıştır. 6 aylık GYA eğitiminin, erkeklerde yürütücü işlevlere, fiziksel dayanıklılığa ve depresyona fayda sağladığını bulmuşlardır. Egzersiz eğitimi, hafif-orta bilişsel bozukluğu olan katılımcıların sadece kavrama gücüne fayda sağlamıştır.

Bu çalışmada, demanslı NH (huzurevi sakinleri-nursing home) sakinleri arasında 3 fiziksel aktivite müdahalesinin, bilişsel işlevler, fiziksel işlevler, ruh hali ve davranış üzerindeki etkisi değerlendirilmiş sonuç olarak 6 aylık bir GYA eğitiminin bilişsel, fiziksel ve ruh hali sonuçlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Biliş ile ilgili olarak, 6 ay sonra belirginleşen ve sözel kategori akıcılığındaki gelişmelere yansıyan EF (executive functions-bilişsel işlevler) için olumlu etkiler de bulunmuştur. Ayrıca araştırmacılar bulunan sonuçların EF üzerinde de faydalar bulunan önceki 3 aylık GYA eğitimi ile tutarlı olduğunu belirtmişler ve GYA eğitiminin, orta derecede şiddetli demansı olan huzurevi sakinleri için etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Esther ve diğerlerinin (2019) bir çalışmasında, demanslı yaşlı yetişkinlerde exergame eğitimi ve aerobik eğitimin bilişsel işlevsellik üzerindeki etkisini araştırmışlardır.

Üç kollu randomize kontrollü olan bu çalışmada, ortalama yaşları 79 ve üzeri olan, demanslı 115 kişi, exergame eğitimi (38 kişi), aerobik eğitimi (38 kişi) ve gevşeme-esneklik egzersizlerinden oluşan aktif bir kontrol müdahalesi birlikte karşılaştırılmıştır. Demanslı bireyler randomize edilmiş ve 12 hafta boyunca haftada üç kez, ortalama 40 dakika boyunca bireysel olarak antrenman yaptırılmıştır. Bilişsel işlevsellik başlangıçta, 12 haftalık müdahale döneminden sonra ve 24 haftalık takipte nöropsikolojik değerlendirme ile ölçülmüştür. Yürütme işlevi, epizodik bellek, çalışma belleği ve psikomotor hız alanları değerlendirilmiştir. Aerobik ve exergame gruplarında aktif kontrol grubuna kıyasla psikomotor hızda anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Müdahale ve kontrol grupları arasında yürütücü işlevler, epizodik bellek ve çalışma belleği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her ne kadar 12 hafta sonra exergame eğitiminin veya aerobik egzersizin yürütme işlevi üzerinde bir etkisi bulunmasa da, psikomotor hızın hem exergame hem de aerobik grupta aktif kontrollere kıyasla iyileştiğini bulmuşlar ve bu etkinin 24 haftalık takipte de korunmuş olduğunu bildirmişlerdir.

### 4.2.4. Alzheimer Hastalığı Olan Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar

**Tablo 5.** *AH'li Yaşlı Yetişkinler İle Yapılmış Çalışmalar*

| ARAŞTIRMANIN ADI, YILI VE YAZARI | ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SAYISI | EGZERSİZ ÇEŞİDİ | ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ | SONUÇLAR |
|---|---|---|---|---|
| Morris ve diğ., 2017. | Ortalama yaşları 72.9 olan 76 kişi, 37 erkek, 39 kadın. | AE ve ST. | Randomize Kontrollü Pilot Çalışma, 26 hafta, haftada 1, toplamda 150 dakikalık AE ve ST. | Müdahalenin Hafıza, Yürütme İşlevi veya depresif belirtiler üzerinde net bir etkisi olmamıştır. Ancak, ikincil analizler kardiyorespiratuar zindelikteki değişimin hafıza performansı ve bilateral hipokampal hacimdeki değişimle pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. AE'nin erken evre AH'li bireylerde işlevsel beceriye fayda sağladığı gösterilmiştir. |
| Öhman ve diğ., 2016 | 65 yaş üstü 210 alzheimer hastası, 70 er kişiden olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ev egzersizi grubu 30 kadın, grup egzersizi 25, kontrol grubu 26 kadından | AE, DE, Bilişsel Yürütücü İşlev Egzersizi (ET), GE, İkili Görev Egzersizi (İGE). | Çok merkezli prospektif randomize kontrollü, 210 alzheimer hastası 3 gruba ayrılmış, 1. grup ev egzersizi ,2. grup grup egzersizi, 3. | CDT kullanılarak ölçülen yürütücü işlev HE grubunda iyileşmiştir ve skordaki değişiklikler 12. ayda KG'ye göre anlamlı derecede daha iyi olmuştur (yaş, cinsiyet ve CDR'ye göre |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | oluşmuştur. Geri kalan kişiler Alzheimer hastalığı olan erkeklerdir. | | grup kontrol grubu olarak. Müdahale grupları AE, DE, ET (YİE), GE, DT (İGE) egzersizleri yapmıştır. Başlangıçta, 3. ayda, 6. ve 12. ayda sonuçlar alınmıştır. | düzeltilmiş, müdahale sırasında tüm gruplarda VF ve MMSE skoru kötüleşmiştir ve analizler yaş, cinsiyet ve CDR'ye göre ayarlandığında 12 aylık takipte gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. |
| Pedrinolla ve diğ., 2020 | 79 yaş üzeri AH bulunan, 39 kişi, 13 kadın, 26 erkek olmak üzere, 20 kişi egzersiz ve 19 kişi kontrol gruba olmak üzere rastgele ikiye ayrılmışlardır. | AE, DE, Dayanıklılık Egzersizi. | Randomize Kontrollü, 39 AH olan kişi iki gruba ayrılmış, 1. grup egzersiz, 2. grup kontrol olarak oluşturulmuş, 6 ay boyunca haftada 3 defa 45 dk. egzersiz uygulaması, 90 dk. ise kontrol grubuna bilişsel uygulama yapılmış, ölçümler başlangıçta ve 6. aydan sonra alınmıştır. | Uygulama seansı sırasında egzersiz ve kontrol gruplarının arteriyel kan akışı (BF) ve kayma hızı (SR) ölçülmüştür. Egzersiz sırasında bu parametrelerin (BF ve SR) her ikisinin de sürekli olarak arttığını ve egzersiz uygulamasının AH'de periferik vasküler fonksiyonu iyileştirdiğini bulmuşlar. |
| Arcoverde ve diğ., 2013 | Yaşları 79 ve üzeri olan 20 kişi 2 gruba ayrılmış, 1. Grup 5 kişi kadın olmak üzere 10 kişi, 2. Grup 6 kişi kadın olmak üzere 10 kişiye ayrılmıştır. | AE | Randomize Kontrollü, 20 kişi 2 gruba, 1. grup 10 kişi AE uygulamasını haftada 2 kez 30 dk. %60 MaxVO2 ile 16 hafta boyunca uygulamış, 2. grup kontrol grubu olarak yer almış, | EG bilişsel CAMCOG'de iyileşme gösterirken, KG gerilemiş, KG ile karşılaştırıldığında, EG fonksiyonel kapasitede anlamlı iyileşme göstermiştir. Tüm bağımlı değişkenlerde fiziksel egzersize |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ölçümler müdahale başında ve sonunda alınmıştır. | olumlu bir yanıt olduğunu göstermişlerdir. |

Morris ve diğerlerinin (2017) yaptığı bir çalışmada, 26 haftalık (6 ay) denetimli aerobik egzersiz programının erken dönem AH'de (Alzheimer Hastalığı) bellek, yürütücü işlev, işlevsel yetenek ve depresyon üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışma, erken AH'li bireylerde haftada 150 dakikalık aerobik egzersiz ile aerobik olmayan açma-germe ve streching müdahalesinin etkilerini karşılaştıran 26 haftalık randomize kontrollü bir çalışmadır. Olası AH'li toplam 76 yaşlı yetişkin (ortalama yaş 72.9 ) çalışmaya dahil edilmiş ve 68 katılımcı çalışmayı tamamlamıştır. Nöropsikolojik testler ve anketler başlangıçta, 13. ve 26. haftalarda bellek ve yürütücü işlev bileşik puanlarını, işlevsel beceriyi (Demans için Engellilik Değerlendirmesi) ve depresif semptomları (Cornell Demansta Depresyon Ölçeği) değerlendirmek için yapılmıştır. Kardiyorespiratuar uygunluk testi ve beyin MRG'si başlangıçta ve 26. haftada gerçekleştirilmiştir. Aerobik egzersiz, ST grubundaki bireylere kıyasla işlevsel beceride (Demans için Engellilik Değerlendirmesi) mütevazı bir kazanımla ilişkilendirilmiştir ($X2 = 8.2$, $p = 0.02$). Müdahalenin diğer birincil sonuç ölçütleri olan hafıza, yürütme işlevi veya depresif semptomlar üzerinde net bir etkisi olmamıştır. Ancak, ikincil analizler kardiyorespiratuar zindelikteki değişimin hafıza performansı ve bilateral hipokampal hacimdeki değişimle pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. ST (açma-germe) grubuna (%0,03) kıyasla AE (Aerobik Egzersiz) grubu (%3 kazanç) için kardiyorespiratuar kondisyonda (pik VO2) egzersizle ilişkili kazançlarda önemli grup farklılıkları gözlemlenmemiştir. Fakat, kardiyorespiratuar zindeliğin altın standart ölçüsündeki (pik VO2) egzersize bağlı değişimin hem bellek performansındaki hem de bilateral hipokampal hacimdeki değişimle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu gözlem, hayvan verilerinde yaygın olarak bildirilen, egzersizin AH ile ilişkili beyin ve bilişsel gerilemeyi hafifletebileceği kavramını desteklemektedir. Sonuç olarak, bu pilot randomize kontrollü çalışmadan elde edilen bulgular, aerobik egzersizin erken evre AH'li bireylerde işlevsel beceriye fayda sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, kardiyorespiratuar zindelikte egzersizle ilişkili artışların bellek performansını iyileştirmek ve hipokampal atrofiyi azaltmak için önemli olabileceğine dair dolaylı kanıtlar bulmuşlardır.

Öhman ve diğerlerinin (2016) ‘Egzersizin Biliş Üzerine Etkileri: Finlandiya Alzheimer Hastalığı Egzersiz Çalışması: Randomize, Kontrollü Bir Çalışma’ isimli çalışmasında, alzheimer hastalığı (AH) olan bireyler tarafından evde veya bir yetişkin gündüz bakım merkezinde grup temelli egzersiz olarak gerçekleştirilen düzenli, uzun süreli bir egzersiz programının biliş üzerinde yararlı etkileri olup olmadığını ve daha önce yayınlanmış olan bir çalışmanın ikincil sonuçlarını incelemişlerdir. AH'li (Alzheimer Hastalığı) olanlar (N = 210) üç gruba eşit sayıda olacak şekilde randomize edilmiştir. 1 grup evde egzersiz, 2. Grup grup egzersizi ve 3. Grup ise kontrol grubu olarak normal rutin bakım işlemleri almaya devam etmiştir. 1 yıl boyunca her biri haftada iki kez olmak üzere özelleştirilmiş ev temelli egzersiz (HE) ve grup temelli egzersizden (GE) oluşan iki müdahale türü, olağan toplum bakımı alan bir kontrol grubu (KG) ile karşılaştırılmıştır. HE grubu 12 ay boyunca haftada iki kez 1 saat evde fiziksel egzersiz yapmıştır. Demans konusunda uzman bir fizyoterapist, ev ziyaretleri sırasında bireyin ihtiyaçlarını ve günlük işlevsellikle ilgili sorunlarını ele alan özelleştirilmiş eğitim seanslarını denetlemiştir. Egzersizler bireyin gereksinimlerine göre planlanmış olsa da, her zaman yürütücü işlev eğitimi; ikili görev egzersizleri ve güç, denge, dayanıklılık ve aerobik eğitimi unsurlarını içermiştir. GE grubu için fiziksel egzersiz, 12 ay boyunca haftada iki kez yetişkin gündüz bakım merkezlerinde 4 saatlik seanslara dayanmıştır. Seanslar 10 kişilik gruplar halinde düzenlenmiş ve demans konusunda uzman iki fizyoterapist tarafından denetlenmiştir. Önceden belirlenmiş egzersiz programı aerobik, dayanıklılık, denge ve kuvvet eğitimi ile yürütücü işlevleri geliştirmek için ikili görevlerden oluşmuştur. Aerobik eğitim her iki gruba da dahil edilmiştir. Ev egzersiz seanslarında bilek ve ayak bileği ağırlıkları ile kuvvet antrenmanı desteklenirken, grup egzersiz grubunda spor salonu ekipmanları kullanılmıştır. Eğitim ayrıca çeşitli denge egzersizlerini de içermiştir (Çift görev egzersizleri, yürürken konuşmak gibi basit egzersizler). KY katılımcıları Finlandiya sağlık sisteminin sağladığı olağan bakımı almıştır ancak çalışma hemşireleri onlara beslenme ve egzersiz yöntemleri konusunda sözlü ve yazılı tavsiyelerde de bulunmuştur. Bilişsel işlev, başlangıçta ve 3, 6 ve 12 aylık takiplerde Saat Çizme Testi (CDT), Sözel Akıcılık (VF), Klinik Demans Derecelendirmesi (CDR) ve Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) kullanılarak ölçülmüştür. Sonuç olarak; CDT kullanılarak ölçülen yürütücü işlev HE grubunda iyileşmiştir ve skordaki değişiklikler 12. ayda KG'ye göre anlamlı derecede daha iyi olmuştur (yaş, cinsiyet ve CDR'ye göre düzeltilmiş, P = .03). Müdahale sırasında tüm gruplarda VF ve MMSE skoru kötüleşmiştir ve analizler yaş, cinsiyet ve CDR'ye göre ayarlandığında 12 aylık takipte gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Pedrinolla ve diğerlerinin (2020) yapmış oldukları bir çalışmada AH'de egzersizin vasküler fonksiyon üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, AD'li bireylerde 6 aylık egzersiz eğitiminden önce ve sonra periferik vasküler fonksiyon ve plazma VEGF değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ölçülmüştür. Otuz dokuz AH hastası (79 ± 8 yıl) çalışmaya alınmış ve rastgele 20 kişi egzersiz uygulamasına, 19 kişi de kontrol grubuna olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Tüm denekler toplamda 72 uygulama seansına haftada 3 defa 90 dakikadan olmak üzere 6 ay süren bir uygulamaya girmişlerdir. Egzersiz grubu, orta düzeyde yüksek yoğunluklu aerobik ve kuvvet antrenmanını içermiştir. Egzersiz grubu iki kinezyolog tarafından yürütülmüş, orta yoğunlukta dayanıklılık ve direnç antrenmanına girmişlerdir. Seanslar aktif eklem mobilizasyonunu içeren 15 dakikalık ısınma ile başlamış sonra hastalara 15 dakika bisiklet ergometresinde bisiklet sürme, 15 dakika koşu bandında yürüme ve 15 dakika özel bir ergometrede rastgele sırayla kol kranklama olmak üzere toplam 45 dakikalık dayanıklılık egzersizleri uygulanmıştır. Maksimal kalp hızının %70'i dikkate alınmıştır. Kontrol grubu ise, rutin bilişsel terapi almışlardır. 6 aylık uygulamadan önce ve sonra, vasküler fonksiyon pasif bacak hareket testi (PLM, kan akışındaki değişimin hesaplanması) ve akış aracılı dilatasyon (FMD, %) ile ölçüm yapılmıştır. Kan örneği alınarak vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) için analiz edilmiştir. Uygulama seansı sırasında egzersiz ve kontrol gruplarının arteriyel kan akışı (BF) ve kayma hızı (SR) ölçülmüştür.

Egzersiz sırasında bu parametrelerin (BF ve SR) her ikisinin de sürekli olarak arttığını bulmuşlardır. Egzersiz uygulamasının AH'de periferik vasküler fonksiyonu iyileştirdiğini bulmuşlar bu iyileşmelerin, egzersiz sırasında NO (nitrik oksit) ve VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) upregülasyonunu tetikleyen SR'deki (kan akışı kayma hızı) tekrarlayan artıştan kaynaklanıyor olabileceğini söylemişlerdir. Ayrıca, EX sırasında BF ve SR'de büyük bir artış kaydedilmiş, bu da NO biyoyararlanımının ve plazma VEGF'nin EX ile indüklenen yukarı regülasyonunun muhtemelen egzersiz eğitimi sırasında damar duvarlarında artan sürtünme kuvveti tarafından tetiklendiği hipotezini desteklediğini söylemişlerdir. Kontrol grubunda yer alan AH'li bireyler, periferik vasküler fonksiyonlarda, BF ve SR'de herhangi bir adaptasyon göstermemiştir. Bu yaklaşımın, bu popülasyonlarda, vasküler disfonksiyonu tedavi etmek için etkili bir strateji olarak standart AH klinik uygulamasına dahil edilebileceğini belirtmişlerdir.

Arcoverde ve diğerlerinin (2013) bir çalışmasında, aerobik egzersizin alzheimer hastalarında (AH) biliş ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir.

Yaşları 79 ve üzeri olan hafif demanslı 20 yaşlı yetişkin, rastgele olarak aerobik egzersiz (koşu bandı) uygulaması için egzersiz grubuna (EG) (30 dakika, haftada iki kez ve %60 VO2max orta

şiddette) ve kontrol grubuna (KG) 10 ayrılmışlardır. Birincil sonuç ölçütü olarak Cambridge Bilişsel Sınavı (CAMCOG) kullanılmıştır. Ayrıca yürütme fonksiyonu, hafıza, dikkat ve konsantrasyon, bilişsel esneklik, inhibitör kontrol ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için spesifik araçlar da uygulanmıştır. 16 hafta sonra, EG bilişsel CAMCOG'de iyileşme gösterirken, KG gerilemiş, KG ile karşılaştırıldığında, EG fonksiyonel kapasitede anlamlı iyileşme göstermiştir. Tüm bağımlı değişkenlerde fiziksel egzersize olumlu bir yanıt olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak koşu bandında yürümenin, AH'li hastalar için bir destek tedavisi olarak önerilebileceğini belirtmişlerdir.

# 5. BÖLÜM

# TARTIŞMA

Bu sistematik derleme de, yaşlı yetişkinlerde egzersizin nörogenez ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmak ve yaşlılarda bilişsel gerilemeyi yavaşlatmak, durdurmak ve geliştirmek için fayda ve destek sağlayabilecek uygulamaların tespit edilebilmesi ve bu yönde bir farkındalık sağlanmaya çalışılması amaçlanmıştır. Çünkü bilişsel gerilemenin tedavisi ve önlenmesi için etkili, düşük maliyetli ve düşük yan etkiye sahip müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda toplamda 35 randomize kontrollü araştırma yer aldı ve bu çalışmaların 19 adeti sağlıklı yaşlı yetişkinler ile, 8 adeti HBB'li (hafif bilişsel bozukluk) yaşlı yetişkinler ile, 4 adeti AH'li olan yaşlı yetişkinler ile ve 4 adeti de demansı olan yaşlı yetişkinler ile yapıldı. Çalışmaların sonuçları incelendiğinde; orta şiddette aerobik egzersizin, direnç egzersizinin, yoganın ve bilişsel egzersizlerin BDNF artışında ve bilişsel fonksiyon gelişiminde önemli bir rol oynadıkları, birleşik ve düzenli yapılmasının ise yaşlıların bilişsel performanslarında ek pozitif etkiler sağladığı ortaya çıkmaktadır. Alzheimer Hastalığı (AH) ve demans gibi nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi veya hastalığa geçişin geciktirilmesi için, bu hastalıkların başlangıç tanısı olan hafif bilişsel bozukluğu olan kişilerde, bu egzersizleri düzenli olarak uygulamanın ağırlıklı olarak bilişsel yönden pozitif etkileri görülmüştür. Dolayısıyla sağlıklı yaşlı yetişkinler ve demans, Alzheimer, HBB hastalıkları olanlar için etkili ve tedavi edici farmakolojik seçenekler yeterli olmadığından egzersiz daha önemli bir hale gelmektedir. Fakat bu tip nörodejeneratif hastalıklar için özellikle de fiziksel egzersizin bir destek tedavi protokolü haline gelebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Fiziksel egzersizin bilişsel yaşlanma ve demansın önlenmesindeki rolü, egzersizin ardından plazma BDNF'sinde daha fazla artış olan bireylerin daha fazla bilişsel gelişim kazanımı sergilediğini gösteren çalışmalarla birlikte çok önemlidir. Periferik BDNF seviyelerindeki akut değişiklikler, egzersizin neden olduğu nörokimyasal ve metabolik değişikliklerden etkilenerek bilişsel katılımı etkilemektedir. Hem fiziksel egzersiz hem de bilişsel eğitim içeren çok alanlı müdahalelerin etkili olduğu düşünülmektedir (Nilsson ve diğerleri 2020). Yaşlanma sırasında gözlemlenen gerileme, çeşitli sistemleri etkileyen birden fazla faktörü içerir. Yaşlanmayla birlikte ciddi ölçüde azalan öğrenme ve hafıza süreçleri için durum böyledir. Bu bilişsel etkilerin, normal yaşlanmada ve özellikle AH'de değişen bozulmuş nöronal plastisiteden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Nörotrofinler ve reseptörleri, özellikle BDNF, yüksek derecede plastisite sergileyen beyin bölgelerinde (yani hipokampus, serebral korteks) ifade

edilir ve fonksiyonel, morfolojik sinaptik plastisitenin gerçek moleküler aracıları olarak kabul edilir (Miranda ve diğerleri, 2019). Diğer yandan fiziksel egzersiz (Cotman ve Berchtold, 2007), kalori kısıtlaması (Mattson ve diğerleri, 2003), östrojen seviyeleri (Scharfman ve Maclusky, 2005) ve çevresel zenginleşme gibi birçok çevresel ve hormonal faktör BDNF seviyelerini etkileyebilir, bu da BDNF'yi yaşa bağlı hafıza bozukluğu ve hipokampal atrofi ile ilişkilendirmeyi zorlaştırabilir (Van Praag ve diğerleri, 2000). Bilişsel ve fiziksel egzersizi birleştiren müdahalelerin, bilişsel gerilemesi olan veya olmayan yaşlı yetişkinler arasında bilişsel işlevler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu kaydedilmiştir, öyle ki bilişsel egzersiz ve aktivite, fiziksel egzersize kıyasla bir eşik etkisine sahiptir (Biazus-Sehn ve diğerleri, 2020; Karssemeijer ve diğerleri, 2017). Tai Chi, Qigong, yoga ve dans gibi belirli egzersizler, mekanistik araştırmalarda gerekli olan netlikle birlikte, yaşlı yetişkinler arasında bilişsel işlevi artırabilecek zihin-beden egzersizleridir. Bir meta-analiz, yoganın hafıza, yürütme işlevi ve dikkat üzerinde önemli faydalı etkileri olduğunu bildirmiştir. Stres seviyelerinde azalma, en yaygın kullanılan farkındalık eğitim programlarından biri olan farkındalık temelli stres azaltma (FTSA) ile sağlanabilir ve bu da biliş üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir (Lenze ve diğerleri, 2014). Başka bir meta-analiz, FTSA ile yaşa veya hastalığa bağlı bilişsel gerileme yaşayan katılımcılar arasında başlangıçtaki bilişsel işleve göre önemli bir iyileşme olduğunu bildirmiş ve tüm yaş grubunda faydalı bir rol oynadığını söylemiştir (Bhattacharyya ve diğerleri, 2021). 2003'te yapılan bir meta-analiz, aerobik egzersiz eğitimi alan yaşlı yetişkinler arasında, özellikle de daha yüksek bilişsel kontrol gerektiren görevler için orta yaşlı yetişkinler (66 yaş üstü) arasında, bilişte orta düzeyde iyileşme olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada kadın ve erkek katılımcılar karşılaştırıldığında, yazarlar kadınların daha fazla fayda sağladığını da ek olarak belirtmişlerdir (Colcombe ve Kramer, 2003). Benzer şekilde, diğer bir çalışma, aerobik egzersiz ile bilişsel fonksiyonlardaki iyileşme arasında diğer egzersizlere kıyasla en güçlü ilişkiyi bulmuştur (Hindin ve Zelinski, 2012). Ayrıca diğer bir meta-analiz, farklı egzersizlerle çeşitli bilişsel işlevlerde iyileşmeler sağlandığını ortaya koymuştur (Kelly ve diğerleri, 2014). Hafif bilişsel bozukluk, normal yaşlanma ile bunama arasında yer alan ve çeşitli bilişsel değerlendirme araçları kullanılarak karakterize edilir (Erickson ve diğerleri, 2011). Gates ve diğerleri (2013), meta-analizlerinde HBB'li yaşlı yetişkinler arasında bilişsel işlev üzerinde fiziksel aktivitede kayda değer bir iyileşme bulamamıştır. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, fiziksel aktivite ile HBB ve demans dahil olmak üzere herhangi bir bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkinler arasında küresel bilişte hafif ila orta düzeyde iyileşme bulmuştur (Sanders ve diğerleri, 2019; Wayne ve diğerleri, 2014). Boylamsal bir çalışma, FTSA'ya katılımın, öğrenme ve hafızanın yanı sıra psikolojik refahın diğer yönleriyle ilgili

beyin bölgelerinde gri madde konsantrasyonunda artışa neden olduğunu bulmuştur (Holzel ve diğerleri, 2011). Ek olarak bu sonuçları anlama da ve ölçümleme de, nörolojik görüntüleme, mikrobiyom analizi ve diğer derinlemesine analizler gibi teknolojilerin kullanımı, bilişsel iyileşmeye yol açan belirli zihin beden egzersizlerine rehberlik etmektedir (Zhang ve diğerleri, 2022). Bazı literatür bulguları, egzersizin merkezi sinir sisteminin (MSS) işlevini etkilediğini ve bilişsel gerileme de dahil olmak üzere nörolojik bozukluklarda sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Biyolojik düzeyde, beynin çeşitli dış etkilere bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Çalışmalar, hafıza işlemede çok önemli bir role sahip olan hipokampüs yapısının, MSS'de egzersizden etkilenen başlıca bölgelerden biri olduğunu ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, serebral metabolizma toplam vücut ağırlığının sadece %2'si iken tüm vücudun oksijeninin %20'sine ihtiyaç duyar (Vakharia ve diğerleri, 2018). Beynin, metabolik substratların, nörotransmitterlerin, elektrolitlerin, pH seviyelerinin ve kan akışının endojen veya eksojen toksik etkileri tarafından sürekli olarak düzenlenen, iyi dengelenmiş bir ortama ihtiyaç duymakta ve buna da "serebral metabolizma" denmektedir (de Oliveira ve diğerleri, 2019). Mekanistik olarak egzersiz, muhtemelen sinaptik fonksiyonla ilgili moleküler yollar aracılığıyla bilişsel yeteneklerde iyileşme göstermiştir. Mevcut literatürle uyumlu olarak egzersiz, mitokondri düzeyinde gelişmiş enerji metabolizması yoluyla sinaptik plastisiteyi ve nöronal uyarılabilirliği modüle edebilir. Bu anlayış çerçevesinde, BDNF metabolik düzeyde çalışır ve sinaptik plastisiteyi etkiler. BDNF seviyelerinin daha önce hipokampal hacmi etkilediği gösterilmiştir. BDNF, egzersiz ve bilişsel gelişim için çok önemli bir aracı olarak ortaya çıkmıştır, öyle ki BDNF sinyalinin bloke edilmesi, hayvan modellerinde egzersize bağlı bilişsel gelişimin engellenmesiyle sonuçlanmıştır (Vaynman ve diğerleri, 2004). Ayrıca, BDNF'nin hafıza ve öğrenme üzerindeki etkisi genetik çalışmalarla da gösterilmiştir (Ma ve diğerleri, 1997; Mizuno ve diğerleri, 2000; Mu ve diğerleri, 1999). Egzersiz ve biliş arasındaki ilişkiyi değerlendirirken karşılaşılan önemli bir zorluk, BDNF'deki yükselmelerin ve buna bağlı bilişsel işlevin uzun ömürlü olup olmamasıdır. Vaynman ve diğerleri (2004), daha uzun süreli egzersizlerin BDNF seviyelerini artırdığını ve daha istikrarlı hale getirdiğini belirtmiştir. Farklı egzersiz rejimi sıklıklarının bilişsel iyileşme ile ilişkisi araştırılırken, yaşam tarzı etkileri, önceki tıbbi geçmiş ve çevresel-genetik farklılıklar dahil olmak üzere bireysel faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Beyin fonksiyonu üzerinde doğrudan veya dolaylı bir etkiye sahip olan egzersizle ilgili faktörlerin belirlenmesi, nörodejeneratif hastalıklar için yeni terapötik hedefleri vurgulama potansiyeline sahiptir. Zenginleştirilmiş bir ortam gibi gönüllü fiziksel egzersizin, hipokampustaki BDNF ekspresyonunu (Loprinzi ve diğerleri, 2019) ve ayrıca hipokampal nörojenezi (Fabel ve diğerleri, 2009) artırdığı gösterilmiştir. Fiziksel

egzersiz, dolaşımdaki BDNF düzeylerini artırmak (Knaepen ve diğerleri, 2010; Szuhany ve diğerleri, 2015) ve beyin fonksiyonlarını iyileştirmek (Van Praag ve diğerleri, 2005) için etkili bir stratejidir. Farrukh ve diğerleri (2023) çalışmalarında, aerobik, su ve multimodal egzersizlerinin BDNF seviyelerinde iyileşme ile ilişkili olduğunu, egzersiz ile BDNF seviyelerindeki iyileşme arasındaki ilişkiyi güçlü bir şekilde gösterdiklerini, kontrol gruplarına kıyasla herhangi bir egzersiz şekli ile BDNF seviyelerinde orta düzeyde iyileşme arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve genel olarak egzersizin bilişsel gelişimi desteklediğine dair yeterli kanıtlara ulaştıklarını söylemişlerdir.

Normal yaşlanma ve AH sırasında BDNF ve/veya reseptörlerinde TrkB.FL, TrkB.T1, TrkB.T2 (tropomiyozin reseptör kinaz B) bazı değişiklikler tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde bulgular, merkezi sinir sistemindeki yaşa bağlı bazı fizyolojik veya patolojik değişikliklerin eksojen BDNF verilmesi ve/veya reseptör ekspresyonunun uyarılmasıyla dengelenebileceğini göstermektedir. Dolayısıyla bu moleküller fizyolojik veya patolojik yaşlanmayı belirleyebilecek fizyolojik bir rezervi temsil edebilir. Bu veriler, bu endojen koruyucu sistemlerin etkinliğini veya aktivitesini artırmanın sağlıklı yaşlanmayı geliştirmek için umut verici bir terapötik alternatif olabileceğini düşündürmektedir (Tapia-Arancibia ve diğerleri 2008). Aslında, yaşlanma ilişkili plastisite ile ilgili en tutarlı eksikliklerden biri nörotrofik sinyallemedeki azalmadır. Dentat girustaki BDNF-LTP yaşlı beyinde bozulur ve ampakin uygulaması gibi manipülasyonlarla endojen BDNF indüksiyonu ile geri döndürülebilir (Rex ve diğerleri, 2006).

Yaşlılarda (Laske ve diğerleri, 2010) ve hatta yetişkinlerde (Gustafsson ve diğerleri, 2009) depresyon, hipokampüsteki BDNF konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. BDNF depresyon patogenezinde önemli bir işleve sahiptir. Fiziksel egzersiz beyin BDNF seviyelerini artırır ve böylece depresyonda iyileşme sağlar (Smith ve diğerleri 1995; Bathina ve Das, 2015). HBB'li yaşlılarda BDNF'nin ekspresyonundaki veya periferik konsantrasyonlarındaki azalmalar bilişsel gerilemenin önemli bir biyobelirtecini temsil etmektedir. Baker, Cross ve diğerleri (2010) ile Baker, Frank ve diğerleri (2010) tarafından yapılan çalışmalarda yüksek yoğunluklu egzersizler ile HBB'li yaşlı erkeklerde BDNF'nin periferik konsantrasyonlarında artış tespit edilmiş, ancak HBB'li yaşlı kadınlarda (Baker, Frank ve diğerleri, 2010) ve diyabetli yaşlılarda (Baker, Cross ve diğerleri, 2010) artış tespit edilmemiştir. Bu nedenle, aynı tür eğitim, HBB'li yaşlı erkeklerde BDNF konsantrasyonlarını artırmış ve HBB'li kadınlarda konsantrasyonu korumak için etkili olmuştur. BDNF'nin östrojen modülasyonlu olduğu, yani BDNF'nin östrojen seviyeleri ile arttığı bilinmektedir (Singh ve diğerleri, 1995). Bu şekilde,

menopoz dönemindeki kadınlarda östrojen seviyelerindeki düşüş (Green ve diğerleri, 1997) BDNF ekspresyonunun azalmasına neden olabilir. Baker, Cross ve diğerlerinin (2010) ve Baker, Frank ve diğerlerinin (2010) çalışmalarında, kontrol grubuna germe ve denge egzersizleri uygulanmış ve BDNF'nin periferik seviyelerinde bir korunma tespit edilmiştir. Aynı yazarlara göre, kontrol grubunun fiziksel egzersizleri düşük yoğunlukta olduğundan, kardiyorespiratuar uygunlukta herhangi bir artış sağlanmamıştır. Klusmann ve diğerleri (2010), çok yönlü bir egzersiz programının bilişsel işlev üzerinde önemli etkileri olduğunu bildirmiş, örneklemleri herhangi bir bilişsel bozukluk belirtisi olmayan sağlıklı, iyi işlev gören kadınlar ile 6 aylık bir egzersiz programının gecikmiş öykü hatırlamada iyileşmelerle sonuçlandığını bulmuşlardır. Araştırmalar, karmaşık zihinsel ve fiziksel aktivitelere katılmanın yaşlı kadınlarda bilişsel performans üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğini göstermektedir (Erickson ve diğerleri, 2011). Schulz ve diğerleri (2004) 8 haftalık aerobik egzersizin ardından multipl sklerozlu bireylerde serum BDNF konsantrasyonlarında bir artış olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca, sağlıklı genç bireyleri inceleyen Zoladz ve diğerleri (2008), 5 haftalık aerobik eğitimden sonra BDNF'nin periferik konsantrasyonlarında bir artış olduğunu bildirmiştir. Dolayısıyla, süreden bağımsız olarak fiziksel egzersizin BDNF'nin periferik konsantrasyonlarında bir artışa yardımcı olduğu görülmektedir. Başka bir çalışmada da, hem geleneksel hem de güç antrenmanı (GA) ile kombine direnç egzersizinin (KDE) toplum içinde yaşayan yaşlı kadınlarda global bilişsel işlevi, kısa süreli hafızayı ve ikili görev performansını geliştirdiğini göstermişler ayrıca KDE tarafından ortaya çıkarılan bilişsel faydaların zamana bağlı olabileceğini, ikili görev performansındaki iyileşmelerin 14 hafta sonra anlamlı iken, kısa süreli bellek ve küresel bilişsel işlevdeki değişikliklerin 23. haftada istatistiksel anlamlılığa ulaştığını da belirtmişler ve buna karşılık her iki KDE rejiminin ardından GDS skorlarında veya serum BDNF konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik olmadığını da gözlemlemişlerdir (Coelho-Junior ve diğerleri, 2020). Buna ek olarak, önceki çalışmalar aerobik egzersizin veya diğer fiziksel aktivitelerin bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkinlerde yürütme işlevini artırabileceğini bildirmiştir, ancak egzersizin bu popülasyondaki bellek işlevi üzerindeki etkileri belirsizliğini korumuştur (Baker, 2010; Lautenschlager 2008; Lam, 2011; Scherder, 2005; Van Uffelen, 2008b). Bununla birlikte Suzuki ve diğerlerinin (2013) yapmış olduğu çalışmada, egzersiz gruplarında sadece WMS-LM I skorlarında değil, aynı zamanda aHBB popülasyonlarında kontrol grubuna kıyasla mini mental durum testi (MMDT) skorlarında da anlamlı farklılıklar geliştiğini gözlemlemişler ve egzersiz ile bilişsel gerileme belirtileri gösteren bireylerde bellek performansında artış ve genel bilişsel işlevin sürdürülmesi potansiyelini geliştirebileceğini belirtmişlerdir. BDNF periferik seviyeleri ile yaşam tarzı

arasında da ilişkiler vardır. Chan ve diğerleri (2008) tarafından yapılan bir çalışmada 85 sağlıklı birey değerlendirilmiş ve daha fazla fiziksel aktivite ve TV izleme sıklığının artan BDNF düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir deyişle, fiziksel aktivite düzeyi BDNF düzeylerini ve bu büyüme faktörünün konsantrasyonlarını artırabileceği düşünülmektedir. İncelenen makalelerde yer alan bir diğer soru da aerobik egzersizin teşvik ettiği aerobik zindelikteki iyileşmeyle ilgilidir. Kardiyorespiratuar yetenekteki artış (VO2 zirve ve VO2 maks) ile BDNF seviyelerindeki artışlar arasında bir ilişki olabilir. Kanıtlar, BDNF'nin kardiyorespiratuar uygunluk tarafından modüle edilebileceğini göstermektedir, ancak bu ilişki belirsizdir, çünkü bazı çalışmalar bu iki değişken arasında ters bir ilişki bulmuştur (Jung ve diğerleri 2011). Uygulanan fiziksel egzersizlerin farklı protokolleri ve heterojen örneklemler, yaşlılarda BDNF'nin periferik seviyelerinde artış sağlamak için gereken fiziksel egzersizin yoğunluğu ve süresi için bir öneri protokolü oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Kovacevic ve diğerleri (2020) bir çalışmaların da, yüksek yoğunluklu egzersizin, sedanter yaşlı yetişkinlerde 12 haftalık kısa bir müdahalede hafızayı geliştirdiğini bu da egzersiz sırasında oksijen kullanımındaki adaptasyonların yaşlanmada beyin fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşünmüşlerdir. Yüksek girişimli hafızanın, yüksek yoğunluklu interval antrenmanı (HIIT) sonrasında önemli ölçüde iyileştiğini ancak HBB'de iyileşme olmadığını dolayısıyla hafıza gelişimi için egzersiz yoğunluğunun kritik bir faktör olabileceğini gösterdiğini söylemişlerdir. Buna karşılık benzer süreye sahip (12 hafta) ancak düşük-orta yoğunlukta egzersiz kullanılan bazı müdahalelerde, yaşlı yetişkinlerde hafıza iyileşmeleri gösterilememiştir (Iuliano ve diğerleri, 2017). Bazı çalışmalar, bu kadar kısa süreli müdahalelerin ardından hafıza iyileşmelerinin mümkün olamayabileceğini düşündürse de, genç yetişkinlerde yalnızca 6 haftalık yüksek yoğunluklu egzersiz eğitiminin hafızayı iyileştirdiği gösteren çalışmalarda mevcuttur (Heisz ve diğerleri, 2017). Bir multimodal egzersiz programının, fiziksel ve bilişsel performans testleri ile BDNF'nin periferik kan konsantrasyonları üzerinde belirgin bir fayda sağladığını, nörobilişsel performansta, gelişmiş sözel akıcılıkta, alt ekstremite fonksiyonunda, egzersiz kapasitesinde ve bilgi işleme hızında iyileşmeler oluştuğunu gözlemlemişlerdir (Vaughan ve diğerleri, 2014). Bu bulgu, hayvan çalışmalarında olduğu gibi, nörogenezin veya nöronların büyümesi, korunması ve hayatta kalmasının, yaşlılarda bilişsel işlevsellikte egzersize bağlı iyileşme sürecine aracılık edebileceğini düşündürmektedir (Kempermann ve diğerleri, 2010; Coelho ve diğerleri, 2012).

Çoğu randomize kontrollü çalışma, fiziksel egzersizlerin BDNF dolaşımını artırdığını ve dolaşımdaki BDNF seviyelerindeki artışların sinirsel ve psikolojik bozukluk seviyelerini azaltan ruh sağlığı için de bir biyobelirteç olabileceğini öne sürmektedir (Ruscheweyh ve

diğerleri, 2011). Baker, Frank ve diğerleri (2010) aerobik egzersizin HBB'de bilişsel semptomların ilerlemesini azaltarak koruyucu bir rol oynadığını öne sürmektedir. Fiziksel egzersizin sağlıklı yaşlı bireylerde ve farklı patolojileri olan yaşlılarda BDNF'nin periferik konsantrasyonlarını artırdığını, buna ek olarak, orta yoğunluktaki egzersizlerin yaşlılarda BDNF seviyelerini geçici olarak yükseltmek için daha etkili olduğu görünmektedir (de Melo Coelho ve diğerleri, 2013). Bu bağlamda, fiziksel egzersiz programları yaşlılarda nörotrofik aktivitenin korunmasına temel bir katkı sağlayarak nörodejeneratif süreçlerin başlangıcını geciktirebilir ve bu hastalıkların tedavisine yardımcı olabilir. Belleville ve diğerleri (2006) tarafından yapılan bir çalışma, bilişsel bir müdahale programının hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerde ve sağlıklı yaşlı yetişkinlerde epizodik belleği geliştirdiğini göstermiştir. Erken Alzheimer Hastalığı, dikkat bozukluğu, epizodik ve semantik bellek bozukluğu ile ilişkilidir (Perry ve diğerleri, 2000). Pettersson ve diğerleri (2007) ve Dannhauser ve diğerleri (2005) tarafından yapılan çalışmalarda, bölünmüş dikkat, bilişsel bozukluğu olan ve olmayan bireylerde yürüyüş etkilenmektedir. Ek olarak, fiziksel aktivite ve gelişmiş zindelik, bilişsel bozukluğu olmadığı bilinen yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevi geliştirebilir (Angevaren ve diğerleri, 2008). Yaşlanmaya normalde hafıza fonksiyonu kaybı eşlik eder (Erickson ve Barnes, 2003). Epizodik anılar, yaşlanma sürecine, prosedürel veya bildirimsel olmayan anılara (Light, 1991) göre özellikle daha duyarlıdır (Verhaeghen ve diğerleri, 1993). Epizodik hafıza alanının sınırları dahilinde bazı yönler yaşlanmaya karşı diğerlerinden daha savunmasız olabilir. Örneğin, birden fazla bilgi parçasının bağlanmasını gerektiren çağrışımsal bellek görevleri, yaşlanma sürecine karşı daha duyarlı olabilir (Naveh-Benjamin, 2000; Old ve Naveh-Benjamin, 2008). Bu eksiklik çoğunlukla mekansal (Tanila ve diğerleri, 1997; Oler ve Markus, 1998) ve tanıma hafızası kaybıyla (Moss ve diğerleri, 1988; Danckert ve Craik, 2013) ilişkilidir. Belirli anımsatıcı süreçlerin yaşlanmaya karşı savunmasızlığı muhtemelen bu işlevlerin her birinin yaşla birlikte farklı oranlarda işlevsel düşüş gösteren farklı beyin bölgeleri tarafından desteklenmesinden kaynaklanmaktadır (Buckner, 2004). Mattson ve diğerleri (2004a) bilişsel işlevde yaşa bağlı bozulmanın, yaşlanmadan etkilenen beynin birincil bölgelerindeki BDNF azalmaları ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Bu düşünceyle tutarlı olarak, BDNF'nin dolaşımdaki konsantrasyonları yaşlı primatlarda, yaşlı insanlarda (Hayashi ve diğerleri, 2001; Shimada ve diğerleri, 2014) ve yaşlı sıçanlarda (Silhol ve diğerleri, 2005) azalmıştır. Yaşlı kemirgenlerde BDNF sistemi, transkripsiyon, protein sentezi ve işlemenin azalması dahil olmak üzere farklı seviyelerde etkilenmektedir (Calabrese ve diğerleri, 2013), ancak diğer yandan bazı yayınlar yaşa bağlı plastisite değişiklikleri ile BDNF arasında bir ilişki bulamamıştır (Lapchak ve diğerleri, 1993; Driscoll ve diğerleri, 2012). Bulunan azalmalar

hipokampal küçülme (Erickson ve diğerleri, 2010), uzamsal hafıza azalması (Halbach ve Bohlen, 2010) ve nöronal atrofi (Murer ve diğerleri, 2001) ile ilişkilidir. Örneğin, Su Labirenti görevinden sonra bilişsel engelli olmayan sıçanlarda yaşlı hayvanlara kıyasla daha yüksek BDNF mRNA indüksiyon seviyeleri bildirilmiştir (Schaaf ve diğerleri, 2001). Yaşlı bireylerde gözlenen BDNF seviyelerindeki düşüşe, TrkB reseptörünün ekspresyonunda ve/veya aktivasyonunda azalma ve proBDNF ve p75NTR seviyelerinde eşzamanlı bir artış eşlik etmiştir, bu da BDNF sinyal yolunda ve proBDNF'nin olgun BDNF'ye işlenmesinde yaşa bağlı ek eksikliklerin varlığını düşündürmektedir (Buhusi ve diğerleri, 2017). Bipolar bozuklukta kullanılan lityumun TrkB aktivasyonunu ve BDNF mRNA ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir (Pedersen ve diğerleri, 2009), bu da BDNF'nin bipolar bozukluktaki rolünü desteklemektedir. İlginç bir şekilde, hipokampüste BDNF'nin aşırı ekspresyonunun spontan nöbetlerde ortaya çıktığı ve temporal lob epilepsisine yol açtığı da bulunmuştur (Hashimoto ve diğerleri, 2002). Diğer yandan, Parkinson, Huntington ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen hastalarda hafıza, düşünme ve yargılama becerileri de dahil olmak üzere bilişsel yeteneklerde hafif bir düşüşle karakterize edilen, AH'nin prodromal bir aşaması olan hafif bilişsel bozuklukta azalmış bir BDNF seviyesi bulunmuştur (Hock ve diğerleri, 2000; Hoxha ve diğerleri, 2018). Bazı durumlarda, BDNF seviyeleri hastalıkların ciddiyeti ile korelasyon göstererek BDNF ve AH arasında patogenetik bir bağlantıya işaret etmektedir (Peng ve diğerleri, 2005). Bir başka çalışmada, akut aerobik egzersiz müdahalesinin değerlendirilen bilişsel alanların (sözel bildirimsel bellek, ön yönetici kontrolü, çalışma belleği, anlamsal ve fonematik akıcılık ile sözel olmayan bildirimsel bellek) hiçbiri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuşlardır (Matura ve diğerleri, 2017). Bu bulgu, aerobik egzersizin bilişsel performans üzerinde anında spesifik bir etki bulamayan diğer çalışmalarla uyumludur (Erickson ve diğerleri, 2011; Maass ve diğerleri, 2015). Dolayısıyla, fiziksel aktivitenin bilişsel sağlık üzerinde koruyucu etkilerini gösteren birkaç çalışmada (Yaffe ve diğerleri, 2001; Van Gelder ve diğerleri, 2004) nispeten kısa bir müdahale döneminden sonra bilişsel iyileşmeden ziyade yaşa bağlı bilişsel gerilemenin yavaşlamasıyla açıklandığını söylemişlerdir. Fakat BDNF'nin, hipokampal yetişkin nörogenezini oluşturduğu ve bunun da fiziksel egzersiz, zenginleştirilmiş çevre, hormonal denge (yani kortizol ve testosteron gibi steroid hormonları) ve beslenme müdahalesi (yani açlık, düşük kalori alımı, düşük karbonhidrat diyeti, seçici besin alımları) gibi BDNF seviyesini artırabilen bir dizi koşul tarafından uyarılabileceği de iyi bilinmektedir (Miranda ve diğerleri, 2019). Serumda veya post-mortem beyinde BDNF'nin arttığını bildiren bazı makaleler olsa da, bunun nedeni telafi edici mekanizmalar veya immün

hücrelerden salınması ya da BDNF'yi artırdığı bilinen farmakolojik tedaviler (örn. antidepresanlar) olabilir (Miranda ve diğerleri, 2019).

Alzheimer hastalarının, hastalığı olmayan yaştaşlarına kıyasla daha düşük IGF-1 seviyelerine sahip olduğunu bildirmiştir (Duron ve diğerleri, 2012). AH hastaları, demansı olmayan yaşlı yetişkin grubundakilere kıyasla daha düşük fiziksel aktivite düzeylerinin yanı sıra daha düşük IGF-1 düzeyleri bildirmektedir. AH hastalarının düşük düzeyde fiziksel aktiviteye katıldığı iyi bilinmektedir ve AH'li kişiler, hastalığın sonuçları nedeniyle genellikle daha az aktiftir. AH hastaları normalde günlük yaşamın hem temel hem de diğer aktivitelerini gerçekleştirmek için bir bakıcının yardımına ihtiyaç duyarlar (Storti ve diğerleri, 2016). Dolayısıyla AH hastaları egzersiz testlerini neredeyse tüm ölçümlerde demansı olmayan yaşlı yetişkin kişilerden önemli ölçüde daha kötü gerçekleştirmektedir. Genel olarak, demansı olmayan yaşlı yetişkin grubundaki katılımcılara kıyasla, AH hastalarının yorgunluklarını bildirmeleri daha kısa sürmekte, daha yüksek efor algısına sahip olmakta ve daha düşük oksijen tüketimi göstermektedirler. Bu durum AH'li hastalar için iki olasılığı akla getirmektedir: 1- AH hastaları için egzersiz reçetesi demansı olmayan yaşlı yetişkinlerden farklı olmalıdır. 2- Fiziksel uygunluk AH hastalarında bilişsel işlevin bir göstergesi olarak incelenmelidir (Stein ve diğerleri, 2021). HBB'li yaşlı yetişkinlerin de, sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla bellek işlevinde diğer bilişsel işlevlere göre daha fazla azalma sergilediği bulunmuştur (Petersen ve diğerleri, 1999). HBB'li bireylerde bilişsel işlevin, özellikle de bellek işlevinin geliştirilmesi, yaşlı yetişkinlerde HBB'den AH'ye ilerlemenin önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Arazi ve diğerleri (2021), hem akut kuvvet hem de dayanıklılık egzersizinin yaşlı yetişkinlerde BDNF, IGF-1 ve trombositlerde anlamlı değişikliklere neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, egzersiz müdahalesinin ardından IGF-1, BDNF ve trombositler arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulmuşlardır. Bu bulgulara uyumlu olarak, başka çalışmalarda (Maass ve diğerleri, 2016; Tsai ve diğerleri, 2015a; Swift ve diğerleri, 2012; Forti ve diğerleri, 2014) dayanıklılık ve direnç egzersizlerinin yaşlı bireylerde BDNF seviyelerini yükseltmek için olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak Vega ve diğerleri (2008) dayanıklılık egzersizine yanıt olarak serum BDNF'sinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. Egzersiz müdahalesinin ardından BDNF'deki değişikliklerin büyüklüğündeki tutarsızlık, BDNF salgılanmasının uyarılmasında önemli bir rol oynayan egzersiz yoğunluğundan kaynaklanıyor olabilir. Aerobik egzersiz ve nörobilişsel performans üzerine yapılan bir meta-analiz, aerobik egzersiz ve kuvvet antrenmanını birleştiren müdahalelerin dikkat, işlem hızı ve çalışma belleğini, tek başına aerobik egzersize kıyasla daha fazla geliştirdiğini göstermiştir (Smith ve

diğerleri, 2010). Ancak, bu iyileşmenin altında yatan mekanizma belirsizliğini korumaktadır. Başka bir çalışmada, HBB'li deneklerin, çift görevli dikkat ve bellek eğitimini içeren çok faktörlü bir bilişsel müdahale programına maruz kaldıklarında epizodik bellek performanslarını geliştirdikleri bildirilmiştir (Belleville ve diğerleri, 2006). Çift görev açığı demans için potansiyel bir erken belirteç olarak kabul edilmektedir (RJ, 2000; Pettersson ve diğerleri, 2007) ve performanstaki çift görevle ilgili değişiklikler, bilişsel olarak normal yaşla eşleştirilmiş kontrollere kıyasla HBB'li deneklerde daha fazla olarak bulunmuştur (Dannhauser ve diğerleri, 2005; Maquet ve diğerleri, 2010). Çift görev eğitiminin çeşitli bilişsel işlevler üzerinde, örneğin genel ve hafıza işlevleri üzerinde, sadece aerobik egzersize odaklanan müdahalelerden daha büyük bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (Baker ve diğerleri, 2010; Van Uffelen ve diğerleri, 2008a). Lautenschlager ve diğerleri (2008), fiziksel aktivite ve davranışsal müdahalenin HBB'li yetişkinler arasında genel bilişi geliştirdiğini bildirmiştir. Suzuki ve diğerlerinin (2013), yapmış oldukları çalışmada fiziksel aktivite içeren eğitimin sadece hafıza işlevi üzerinde değil, aynı zamanda aHBB'li (amnestik hafif bilişsel bozukluk) kişilerde genel bilişsel işlev üzerinde de yararlı bir etkiye sahip olabileceğini söylemişlerdir. Genel bilişsel işlev, AH'ye ilerleyen ve ilerlemeyen kişiler arasında ayrım yapmak için kullanılabilir (Landau ve diğerleri, 2010). Bellek işlevindeki iyileşmeler ve genel bilişsel işlevin korunması, çok bileşenli egzersizin HBB'den AH'ye ilerlemeyi önlemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Suzuki ve diğerleri, 2013). Geniş bir literatür bilgisi olarak fiziksel aktivitenin (FA) biliş, demans riski ve demansın ilerlemesi üzerinde önemli faydaları olduğunu belgelemekte ve (Ahlskog ve diğerleri, 2011; Blondell ve diğerleri, 2014) bu çalışmaların, düzenli FA'nın demans için hastalığı yavaşlatıcı bir tedavinin yanı sıra profilaktik olarak da işlev görebileceği hipotezinin temelini oluşturmaktadır. Örneğin, iki meta-analiz, fiziksel olarak aktif olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, düzenli olarak yapılan FA'nın AH gelişme riskinde %30-40 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Aarsland ve diğerleri, 2010; Williams ve diğerleri, 2010). Demansı olmayan 160.000'den fazla kişiyi (30-93 yaş arası) takip eden 16 prospektif çalışmayı içeren bir başka meta-analiz, FA'nın demans ve AH riskini sırasıyla %28 ve %45 oranında azalttığını bulmuştur (Hamer ve Chida, 2009). FA'nın AH ile ilişkili patojenik değişikliklerin modülasyonunda rol oynadığı hipotezi ile tutarlı olarak, Brown ve diğerleri (2013) tarafından 546 bilişsel olarak sağlıklı katılımcı (60-95 yaş arası) üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek düzeyde aerobik FA yapanların, germe rejimi uygulayan katılımcılara kıyasla, her ikisi de güçlü AH biyobelirteçleri olan, daha düşük plazma ve beyin amiloid yüküne sahip oldukları bulunmuştur. Kümülatif bulgular düzenli FA'nın demansa karşı koruyucu olduğu fikrini desteklese de, egzersizin demans riski üzerindeki etkisini incelemede

bazı zorluklar vardır. Sınırlamalar arasında; çalışma tasarımlarındaki büyük heterojenlik, müdahale içeriği ve süresi, hedef grupların seçimi ve sonuç ölçümleri yer almaktadır. Bu doğrultuda, bazı sistematik incelemeler, FA'nın demans üzerindeki koruyucu etkisine dair kanıtların hala yetersiz olduğu sonucuna varmıştır (Brasure ve diğerleri, 2018; Andrieu ve diğerleri, 2015). Bugüne kadar, demansı önlemeyi amaçlayan müdahale çalışmaları çoğunlukla tek alandadır ve optimum önleyici etkiyi elde etmek için aynı anda birkaç risk faktörünü ve mekanizmasını hedef alan çok alanlı müdahaleler yapılması gerekebilir (Kivipelto ve diğerleri, 2018). İlk büyük çok alanlı randomize kontrollü çalışma olan Bilişsel Bozukluk ve Engelliliği Önlemek için Finlandiya Geriatrik Müdahale Çalışması (FINGER çalışması), bilişsel eğitim ve vasküler risk izleme gibi yaşam tarzıyla ilgili diğer alanların yanı sıra 2 yıllık bir egzersiz müdahalesini de içermiştir. Sonuçlar, bilişsel gerileme riski altındaki yaşlılarda biliş üzerinde faydalı bir etki göstermiştir (Ngandu ve diğerleri, 2015; Kivipelto ve diğerleri, 2013) ve çok alanlı müdahale yaklaşımının umut verici etkisini ortaya koymuştur. Lautenschlager ve diğerleri (2008), FA'nın risk altındaki yaşlı yetişkinler arasında bilişsel gerileme ve demans riskini azalttığı hipotezini test eden ilk randomize çalışmayı gerçekleştirmiştir. Bellek sorunları olan ancak demans tanısı kriterlerini karşılamayan toplam 170 kişi, 24 haftalık FA veya bir eğitim ve olağan bakım grubuna randomize edilmiştir. Öznel bilişsel bozukluğu olan bireylerde, FA müdahalesi bilişsel işlevi iyileştirmiş ve bu etki müdahalenin kesilmesinden sonra 12 ay boyunca devam etmiştir. Bu çalışmadan bu yana, FA ve KRF'nin (Kardiyorespiratuar Fitness) biliş üzerindeki etkisine ilişkin literatür biraz çelişkilidir. 2015 tarihli bir Cochrane raporunda, KRF'yi başarılı bir şekilde iyileştiren FA da dahil olmak üzere, FA'nın bilişsel olarak sağlıklı yaşlı yetişkinlerde herhangi bir bilişsel faydası olduğuna dair bir kanıt bulunamamış ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (Young ve diğerleri, 2015). Hafif ve orta şiddette demansı olan bireylerde yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada, FA'nın KRF'yi artırdığı ancak biliş üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur (Lamb ve diğerleri, 2018). Bu gözlem, AH'li bireylerde FA'nın bilişsel gerileme oranı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gözlemleyen Scarmeas ve diğerlerinin bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Ancak aynı çalışma, FA düzeylerinin AH tanısından sonra uzun ömürle ilişkili olduğunu da göstermiştir (Scarmeas ve diğerleri, 2011). Bu iki çalışmanın aksine, Sobol ve diğerleri AH'li hastalarda KRF'de egzersize bağlı bir artışın bilişsel işlevde faydalı değişikliklerle ilişkili olduğunu gözlemlemiştir (Sobol ve diğerleri, 2018). Demansı olmayan toplam 33.816 kişinin 1-12 yıl boyunca takip edildiği 15 prospektif çalışmayı içeren bir meta-analiz, FA ile bilişsel gerileme riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışma, tüm FA seviyeleri için bilişsel gerilemeye karşı önemli ve tutarlı bir koruma sağladığını, ancak en yüksek FA seviyelerinin en

koruyucu etkiyi sağladığını bildirmiştir (Sofi ve diğerleri, 2011). 197'si hafif bilişsel bozukluğu olan (41'i bozukluk yok, 96'sı belirsiz) 39 çalışma ve 333 kişiyi içeren 2018 tarihli bir sistematik inceleme, FA müdahalelerinin, başlangıçtaki bilişsel durumlarına bakılmaksızın 50 yaş ve üstü bireylerde bilişsel işlevi önemli ölçüde geliştirdiği sonucuna varmıştır. Egzersiz reçeteleri daha fazla incelendiğinde, en az orta yoğunlukta seans başına 45-60 dakikalık bir sürenin bilişsel faydalarla ilişkili olduğu bulunmuştur (Northey ve diğerleri, 2018). Başka bir çalışma, hafif demanslı 60 bireyde bir FA programının (30 dakika, 8 hafta boyunca haftada 3 kez, orta yoğunlukta) bilişsel işlevde iyileşme ile sonuçlandığını göstermiştir. Daha yüksek fiziksel kapasite ile günlük yaşam aktiviteleri daha iyi sürdürülmüştür (Lee ve Kim, 2018).

Şimdiye kadar, hem egzersizin hem de BDNF'nin artan nörogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha ileri ki araştırmalar, farelerde koşu bandı egzersizinin ve insanlarda aerobik egzersizin hipokampüste BDNF gen ifadesini düzenleyerek BDNF'yi artırdığını göstermek için bunu genişletmiştir (Kim ve diğerleri, 2015). Bu sürece büyük ölçüde nörotransmitter ve nöroendokrin sistemler aracılık etmekte olup, asetilkolini (ACh) kilit bir düzenleyici olarak destekleyen geniş bir literatür bulunmaktadır (Knipper ve diğerleri, 1994). Farelerde sadece birkaç günlük egzersizden sonra dentat girustaki BDNFmRNA seviyelerinde bir artış gözlenmiştir (Neeper ve diğerleri, 1995). Şaşırtıcı bir şekilde, bu seviyeler birkaç haftalık egzersiz boyunca korunmuş ve BDNF protein ifadesinde orantılı artışlara karşılık gelmiştir (Russo-Neustadt ve diğerleri, 1999). Bununla birlikte, egzersiz koşulları TrkB'yi bloke eden antikorlarla desteklendiğinde, farelerin hipokampusu içeren öğrenme yetenekleri zayıflamıştır. Ayrıca, bu fareler hipokampüste sinaptik spesifik proteinlerden de yoksun iken, egzersizin faydalarının ortaya çıkmasını sağlamak için BDNF sinyalinin gerekli olduğunu göstermişlerdir (Vaynman ve diğerleri, 2004b). Araştırmalar ayrıca insanlarda genel sağlık kalitesi ölçümlerinin egzersiz süresi ve yoğunluğu ile doza bağlı bir ilişki izlediğini ve en iyi sonuçların orta düzeyde egzersizle bağlantılı olduğunu göstermiştir (Larson ve diğerleri, 2006). Daha ileri çalışmalar, farelerin daha kısa egzersiz rejimleri yerine uzun süreli egzersizi takiben hipokampüse bağlı görevlerde edinim ve kalıcılığa dayalı öğrenmede daha fazla gelişme gösterdiğini ortaya koymaktadır (Handschin ve Spiegelman, 2008; Parachikova ve diğerleri, 2008; Ploeger ve diğerleri, 2009). Farelerde sadece bir seans egzersizin bile BDNF seviyelerini artırdığı bulunmuştur. Ancak bu etki, düzenli olarak egzersiz yapan farelerde bir egzersiz dönemini takiben, tek bir egzersiz seansından sonra farelere kıyasla BDNF düzeylerinde artan bir yanıtla güçlenmiştir (Van Praag ve diğerleri, 2005; Rasmussen ve diğerleri, 2009). Bu bulgularla tutarlı olarak, çeşitli egzersiz paradigmalarında BDNF ifade düzeylerini analiz eden

1.111 insan katılımcıyı kapsayan 29 çalışmanın meta-analizi yapılmıştır. Bu meta-analizde incelenen çalışmaların çoğu yalnızca orta dereceli egzersizi incelemiş ve birkaç çalışma yoğunluk seviyesini bildirmemiştir. İlginç bir şekilde, bu meta-analizden elde edilen önemli kanıtlar, insanların da her egzersiz seansının artan BDNF ifadesinin bir dozuna karşılık geldiği bir doz-yanıt ilişkisi yaşadığını göstermektedir. Ayrıca, orta düzeyde düzenli egzersizin, bireysel egzersiz seanslarının ardından BDNF'nin büyüklüğünü artırdığı gösterilmiştir (Szuhany ve diğerleri, 2015). Bununla birlikte, egzersiz miktarı ve yoğunluğu ile BDNF düzeyleri ve müteakip sağlık faydaları arasında mükemmel bir pozitif korelasyon yoktur. Aşırı egzersizin bir dizi metabolik ve fizyolojik süreci bozduğu ve insanlarda bilişsel performansın bozulmasına yol açtığı da bilinmektedir (Aguilo ve diğerleri, 2005). Fiziksel efor sırasında oksijen hızla metabolize edildiğinden, reaktif oksijen türleri (ROT) doğal olarak metabolik bir yan ürün olarak üretilir. Yoğun egzersiz dönemlerinde yüksek seviyelerde üretildiğinde, ROT hem kemirgenlerde hem de insanlarda oksidatif hasara ve hücresel ölüm oranının artmasına neden olabilir (Radak ve diğerleri, 2016). Orta düzeydeki egzersizler insan vücudunun antioksidan savunma sistemini zorlar, ancak aşırı düzeydeki egzersizler antioksidan sistemin karşı koyabileceğinden daha fazla ROT oluşumuna yol açarak oksidatif stres olarak birikmelerine izin verir (Mastaloudis ve diğerleri, 2001). Ayrıca, kemirgenlerden alınan hipokampal hücre kültürleri, BDNF seviyeleri ile güçlü bir ROT olan hidrojen peroksit konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğunu da göstermiştir (Kwon ve diğerleri, 2013).

Choi ve diğerlerinin (2018) yapmış olduğu bir çalışma, genetik bir AH fare modelinde fiziksel aktivitenin rolünü araştırmıştır. Bu çalışma, fiziksel aktivite, yetişkin hipokampal nörogenez, BDNF ve AH arasındaki ilişkiye dair en ikna edici kanıtlardan birini sağlamıştır. Bu çalışma, yetişkin hipokampal nörogenezin beynin AH'ye karşı direncinde çok önemli bir rol oynadığını doğrulamaktadır. Farmakolojik ve genetik araçlarla nörogenezin yanı sıra BDNF'yi de manipüle ederek, fiziksel egzersizin beyni AH'den korumak için nörogeneze ihtiyaç duyduğunu ve BDNF'nin böyle bir koruma için gerekli olduğunu açıkça göstermişlerdir. Buna ek olarak, yetişkin hipokampal nörogenezin sadece BDNF ile kombinasyon halinde AH hafıza bozukluğuna karşı koyabileceğine dair kanıt sağlarken, nörogenez deneysel olarak bloke edilirse, BDNF'nin yararlı etkiler göstermediğini söylemişleridir. BDNF'nin farmakolojik olarak artırılması AH patolojisini daha da iyileştirecektir (Miranda ve diğerleri, 2019). Nörotrofik faktörler yalnızca nöronal ve sinaptik işlev bozukluğunu hafifletmekle kalmaz, aynı zamanda Alzheimer'da bilişsel gerilemeyi de hafifletir (Fahnestock, 2011). Daha yüksek sBDNF, gelecekte demans ve Alzheimer oluşumuna karşı korumayla ilişkili olabilecek

(Weinstein ve diğerleri, 2014) ve hastalıklara daha geç geçişin nedeni olabilecektir (Laske ve diğerleri, 2011b). Aynı şekilde, farmakolojik olarak veya aerobik egzersizle indüklenen BDNF seviyelerindeki değişiklikler, hem AH geliştirme riski taşıyan insanlarda hem de AH'nin hayvan modellerinde daha iyi bilişsel işlev ve azalmış sinaptik işlev bozukluğu ile ilişkilidir (Baker ve diğerleri, 2010; Intlekofer ve Cotman, 2013). Bu etkiler BDNF'nin lezyon kaynaklı nöronal dejenerasyonu önleme yeteneği ile ilişkili olabilir (Morse ve diğerleri, 1993; Kiprianova ve diğerleri, 1999). Bu fikre göre, BDNF'nin lezyon sonrası gen transferi, AH patolojisini taklit etmek için entorhinal kortekse BoNTx'in neden olduğu hasarın kullanıldığı bir AH modelinde öğrenme kapasitesi ve sinaptik plastisitedeki eksiklikleri kısmen onarmıştır (Ando ve diğerleri, 2002). Başka bir çalışmada, amiloid transgenik farelerde BDNF'nin entorhinal kortekse verilmesi nöronal atrofiyi ve sinaptik kaybı tersine çevirmiş, nöronal sinyallemeyi düzenlemiş ve amiloid plak yükünde değişiklik olmadan ilgili anımsatıcı eksiklikleri azaltmıştır (Nagahara ve diğerleri, 2009). Medial temporal lobdaki yapıların, özellikle de hipokampus ve ERC'nin normal hafıza fonksiyonu için gerekli olduğu iyi bilinmektedir. Hafif bilişsel bozukluğu (HBB) ve Alzheimer hastalığı (AH) olan yaşlı yetişkinlerde bilişsel bozukluğun temel yapısal korelasyonlarını tanımlayan bilgiler mevcuttur. Bazı çalışmalar aerobik egzersiz ile artmış beyin hacmi (Erickson ve diğerleri, 2011; Colcombe ve diğerleri, 2006) ve sağlıklı yaşlı yetişkinlerde frontal, posterior ve temporal kortekslerin bölümleri arasındaki fonksiyonel bağlantı (Voss ve diğerleri, 2010) arasında ilişkileri tespit etmiştir. Örneğin, hipokampüsün geç yetişkinlik döneminde plastisitede azalma olabileceği ve 1 yıllık aerobik egzersizin hacmi artırmak için yeterli olduğu dile getirilmiştir. Fiziksel aktivite ve gelişmiş zindeliğin, bilinen bilişsel bozukluğu olmayan yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir. Egzersiz, yaşlanan bireylerde artmış beyin hacmi, gelişmiş hafıza ve gelişmiş bilişsel performans ile ilişkilendirilmiştir (Erickson ve diğerleri, 2011). Çeşitli kanıtlar, egzersizin plastisite üzerinde faydalı etkileri olduğunu ve BDNF'nin plastisite ile fiziksel aktivite arasında bir bağlantı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, gönüllü fiziksel egzersiz, zenginleştirilmiş bir çevre, hipokampüste BDNF ekspresyonunu (Loprinzi ve diğerleri, 2019) ve hipokampal nörogenezi (Fabel ve diğerleri, 2009) artırır ve bu durum plastisite, biliş, öğrenme ve hafızayı geliştirerek beyin fonksiyonlarını iyileştirir (Van Praag ve diğerleri, 2005). Fiziksel egzersiz, dolaşımdaki BDNF seviyelerini artırmak için özellikle etkili bir stratejidir. Akut bir aerobik egzersizin hem serum hem de plazma BDNF'sini yoğunluğa bağlı bir şekilde geçici olarak artırdığı defalarca gösterilmiştir (Knaepen ve diğerleri, 2010; Szuhany ve diğerleri, 2015). Egzersiz, insan beyninden BDNF salınımını artırır (Rasmussen ve diğerleri, 2009; Seifert ve diğerleri, 2010), bu da egzersizin insanlarda merkezi BDNF üretimine de

aracılık ettiğini düşündürmektedir (Xu ve diğerleri, 2020). Ayrıca çalışmalar, BDNF'nin hipokampus ve beynin diğer bölgelerindeki sinaptik iletim ve uzun süreli güçlenmenin (LTP) önemli bir düzenleyicisi olduğunu da göstermektedir. BDNF'nin LTP üzerindeki etkilerine TrkB reseptörü aracılık eder. Özellikle hipokampüste, bu nörotrofinin, sinaptik öncesi verici salınımını değiştirerek veya sinaptik sonrası verici duyarlılığını artırarak (Itami ve diğerleri, 2003; Edelmann ve diğerleri, 2014), sinaptik etkinliği modüle ederek, hem sinaptik öncesi hem de sinaptik sonrası bölmeler üzerinde etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu da sinaptik plastisitede uzun süreli bir artışa neden olur. Ek olarak, birleşen veriler artık beyinle ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde BDNF'nin bir rol oynadığını öne sürmektedir. BDNF sinyallemesindeki eksikliklerin Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı (AH), depresyon, şizofreni, bipolar ve anksiyete bozuklukları gibi birçok önemli hastalığın patogenezine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, BDNF sinyallemesinin manipüle edilmesi, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde geçerli bir yaklaşım sunabilir. BDNF proteini aynı zamanda sinir sistemi dışında endotel hücreleri (Nakahashi ve diğerleri, 2000; Wang ve diğerleri, 2006), kardiyomiyositler (Pius-Sadowska ve Machalinski 2017), vasküler düz kas hücreleri (Nakahashi ve diğerleri, 2000), lökositler (Anders ve diğerleri, 2020), trombositler (Amadio ve diğerleri, 2017) gibi nöronal olmayan birçok dokuda da tespit edilebilir (Pius-Sadowska ve Machalinski 2017). Bu nedenle kanserde, anjiyogenezde, karaciğerden glikoz üretiminin azaltılmasında (Meek ve diğerleri, 2013) ve periferik dokularda glikoz alımında da rol oynayabilir (Marosi ve Mattson, 2014) Ek olarak BDNF, nöromüsküler sinapsların gelişimini teşvik eder ve bu lif tipi spesifikasyonu için gereklidir. Bu da kas hastalıklarında terapötik bir hedef olarak potansiyel bir rol olduğunu düşündürmektedir (Delezie ve diğerleri, 2019; Colucci-D'Amato ve diğerleri, 2020). Çok sayıda çalışma, BDNF'nin fiziksel aktivitenin bilişsel değişiklikler üzerindeki etkilerine aracılık etmede baskın bir role sahip olduğunu göstermektedir (de Assis ve Almondes, 2017). Üç aylık aerobik egzersiz eğitiminin sağlıklı bireylerde ve şizofreni hastalarında hipokampal hacmi sırasıyla %12 ve %16 oranında artırdığı gösterilmiştir (Pajonk ve diğerleri, 2010). Egzersizin, kan-beyin bariyerini geçebilen ve beyinde BDNF üretimini uyarabilen kas kaynaklı dolaşım faktörlerini düzenleyip düzenlemediği sorusu belirsizliğini korumaktadır. Moon ve diğerleri (2016), miyokin katepsin B'nin (Ctsb) hipokampal nörogenez, hafıza ve öğrenmede egzersizin neden olduğu iyileşmeye aracılık edebileceğini göstermiştir. Diğer makaleler, egzersizin kahverengi yağ dokusu ve kasta mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmanın transkripsiyonel bir ko-aktivatörü olan PGC1'in iskelet kasında upregülasyonunu indüklediğini göstermiştir. Kasta, PGC1 ekspresyonunun artması, miyokin irisin olarak bölünen ve dolaşıma salgılanan bir membran

proteini olan FNDC5'in yukarı regülasyonunu uyarır (Boström ve diğerleri, 2012). FNDC kan-beyin bariyerini geçerek hipokampüste BDNF'yi indükler, bu şekilde BDNF nörogenezde, öğrenme ve motivasyonda rol oynar (Wrann ve diğerleri, 2013). Mevcut araştırmalar ayrıca yüksek yoğunluklu egzersizin periferik laktat ve BDNF seviyelerini artırdığını göstermiştir; aynı zamanda dinlenme sırasında laktat infüzyonu periferik ve merkezi BDNF seviyelerini artırabilir. Laktat ve BDNF nöroplastisiteyi indükleyebilir (Müller ve diğerleri, 2020). Ek olarak, BDNF'nin akut yükselmesi hipoksinin neden olduğu biliş bozukluğunu telafi etmemiştir (Piotrowicz ve diğerleri, 2020). Diğer yandan BDNF, egzersiz ve kalori kısıtlamasının nörodejenerasyon üzerindeki koruyucu etkisine aracılık etmektedir (Vaynman ve diğerleri, 2004b). Bu, şu anda devam eden bir yol olan HBB hastalarında demans gelişme riskini önleyebilecek veya demansa ilerlemeyi yavaşlatabilecek davranışsal müdahaleler geliştirme ihtiyacını güçlendirmektedir. Bu yeni yolların çoğu, potansiyel müdahaleler olarak antioksidan diyetten, çevresel zenginleştirmeye ve sosyal etkileşimden fiziksel veya bilişsel egzersize kadar uzanan yaşam tarzı değişikliklerine işaret etmektedir (Fahnestock ve diğerleri, 2012). Başka çalışmalara benzer şekilde (Vega ve diğerleri, 2006; Vega ve diğerleri, 2008), egzersizin etkilerini belirlemek için dolaşımdaki BDNF'nin periferik ölçümleri yapıldıktan sonra, periferik serum BDNF seviyesinin beyindeki BDNF seviyesini gösterme etkinliğine sahip olduğu gösterilmiştir (Piepmeier ve Etnier 2015). Aslında, periferik olarak üretilen BDNF'nin MSS'yi desteklemek için trofik etkiler gösterebileceği bilinmektedir, çünkü kan-beyin bariyerini geçebilir. Dinlenme halindeyken BDNF üretimi nöronal aktivite tarafından düzenlenir ve fiziksel egzersiz gibi fizyolojik uyarımlar da beyindeki BDNF seviyelerini düzenlemek için kullanılabilir (Piepmeier ve Etnier 2015). Fiziksel egzersiz sırasında BDNF'nin düzenlenmesi, BDNF'nin hipokampus, serebellum ve frontal korteksin nöroplastisitesindeki işlevi için bir perspektif açabilir (Vaynman ve Gomez-Pinilla 2005). Dolayısıyla, fiziksel egzersizi takiben serum periferik BDNF seviyesinin artması, BDNF'nin merkezi (nöral) ve periferik ölçümlerinin konsantrasyonları arasındaki pozitif korelasyonlar açısından uygun bir beyin fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli olabilir (Zoladz ve diğerleri, 2008; Sartori ve diğerleri, 2011). Diğer yandan bazı araştırmacılar yaşlanmayla ilişkili olarak BDNF'de herhangi bir değişiklik olmadığını hatta artış olduğunu bulmuştur (Lapchak ve diğerleri, 1993; Narisawa-Saito ve Nawa, 1996; Newton ve diğerleri, 2005). Bu durum, hipokampal BDNF kaybının yaşa bağlı bilişsel gerilemede rol oynayan mekanizmaların bir parçası olmadığını düşündürebilir. Bununla birlikte, nöronal hücre ölümünün yaşa bağlı bilişsel bozulmanın şüphesiz önemli bir unsuru olduğu düşünüldüğünde (Morrison ve Hof, 1997), nöronal dejenerasyona karşı BDNF ile ilişkili geçici bir yanıt, bazı çalışmalarda bildirilen hipokampal BDNF seviyelerinin artmasının altında

yatan neden olabilir. Ancak, beyindeki BDNF'nin in vivo ölçümleri mümkün olmadığından, insanlardaki çalışmalar merkezi sinir sistemindeki BDNF seviyeleri hakkında çıkarımlara dayanmaktadır. BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçebildiğine dair kanıtlar olduğu göz önüne alındığında (Pan ve diğerleri, 1998), bu çalışmalar serum BDNF'nin beyindeki BDNF seviyelerinin bir göstergesi olduğunu varsaymaktadır. Tutarlı bir şekilde, merkezi sinir sistemindeki BDNF ölçümleri (beyin BDNF, b-BDNF) periferdeki BDNF ölçümleri (serum BDNF, sBDNF) ile korelasyon göstermektedir (Sartorius ve diğerleri, 2009; Klein ve diğerleri, 2011) ve beyin kaynaklı BDNF'nin %75'ine kadar çıkmaktadır (Rasmussen ve diğerleri, 2009). Bununla birlikte, serumdaki BDNF'nin işlevsel önemi tartışma konusudur. BDNF aynı zamanda trombositler, lenfositler, iskelet ve düz kas hücreleri gibi çeşitli periferik bölgelerde de salgılanmaktadır ve son çalışmalar BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçebildiği fikrini sorgulamıştır (Pardridge ve diğerleri, 1998; Di Lazzaro ve diğerleri, 2007). Bu ölçümlerde dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli husus da BDNF'nin pro ve olgun formlarının ölçülüp ölçülmediğidir, çünkü sadece bazı analizler olgun BDNF'yi ayırt edebilmektedir ve karşıt etkilere sahip olabilecekleri düşünüldüğünde bunlar dikkate alınmalıdır (Polacchini ve diğerleri, 2015). Bu nedenle, serum çalışmalarının sonuçları dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır, çünkü bu çalışmalar arasında sBDNF seviyelerinde bildirilen tutarsızlıkların potansiyel bir nedeni olabilir. Periferik kandan elde edilen nöronal kökenli zenginleştirilmiş hücre dışı veziküllerin (hücre dışı veziküller adı verilen eksozomlar, hemen hemen tüm hücrelerde, dokularda ve vücut sıvılarında bulunan kök hücrelerden salınan doğal, hücre dışı, küçük keseciklerdir) kullanılması, plazmaya kıyasla beyin değişikliklerini daha yakından yansıtabileceğinden bu sorunları aşmak için yeni bir yol sağlayabilir (Mustapic ve diğerleri, 2017; Suire ve diğerleri, 2017).

Yaşlanma ile ilgili bir diğer etken de telomerlerdir. Telomer uzunluğu yaşlanmayla birlikte azalır ve bu da hücre yaşlanmasına katkıda bulunur. Son kanıtlar, lökositlerin ve iskelet kası hücrelerinin telomer uzunluğunun sağlıklı yaşamla pozitif ilişkili olabileceğini ve kanser, kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabet, kronik ağrı ve stres dahil olmak üzere yaşa bağlı çeşitli hastalıkların riski ile ters ilişkili olabileceğini desteklemektedir (Werner ve diğerleri, 2009). Gözlemsel çalışmalarda, daha yüksek fiziksel aktivite veya egzersiz seviyeleri, çeşitli popülasyonlarda daha uzun telomer uzunlukları ile ilişkilidir ve sporcular, sporcu olmayanlara göre daha uzun telomer uzunluklarına sahip olma eğilimindedir. Bu ilişki özellikle yaşlı bireylerde belirgindir ve telomer uzunluğundaki tipik yaşa bağlı azalmalarla mücadelede fiziksel aktivitenin rolünü düşündürmektedir. Bugüne kadar, kronik egzersizin telomer

uzunluğu üzerindeki potansiyel etkisini incelemek için az sayıda egzersiz müdahalesi gerçekleştirilmiştir, ancak bu çalışmalar böyle bir ilişkiyi tam olarak ortaya koyamamıştır (Arsenis ve diğerleri, 2017).

Kuvvet ve/veya dayanıklılık egzersizinin ardından mitojenle aktive olan protein kinazların (BDNF üretimi ve salgılanmasında rol oynayan önemli bir hücre içi sinyal yolu) uyarılması hipokampüs ve beyin korteksinde uyarıma neden olur (Zoladz ve diğerleri, 2008) ve bu da serum BDNF seviyesinde artışa neden olur. Aslında, egzersiz yapmak Ca2+/kalmodulin bağımlı protein kinaz I (CaMKII) ve Sinapsin I'in uyarılmasıyla BDNF'nin (yani mBDNF) olgunlaşmasını indükleyebilir ve ayrıca doku plazminojen aktivatörünün (tPA) ekspresyonunu ve aktivasyonunu ve dolayısıyla mBDNF'nin proteolitik mRNA'sını artırabilir (Sartori ve diğerleri, 2011). Buna ek olarak Kilim ve Lakshmi (2015), trombositlerin egzersizden hemen sonra kemik iliğinden taze trombosit salınımı nedeniyle arttığını ve egzersizden sonra 5 dakika boyunca kan nörotrofinlerinin (yani BDNF) yüksekliğini koruduğunu ve daha sonra (yani 10 dakika) fiziksel egzersizi takiben başlangıç seviyelerine düştüğünü bildirdiğinden, egzersiz sonrası trombositlerdeki artışlar BDNF seviyelerini artırmak için bir başka önemli mekanizma olabilir (Vega ve diğerleri, 2006). Hem kuvvet hem de dayanıklılık egzersizleri, egzersiz sonrasında trombositlerde istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olmuş (Ahmadizad ve El-Sayed, 2003), direnç ve dayanıklılık egzersizlerinin kullanıldığı önceki araştırmalarla uyumlu olduğu görülmüştür (Ahmadizad ve diğerleri, 2006). Egzersiz sonrası dolaşımdaki trombositlerdeki artışlar, dalaktan trombosit salınımını kolaylaştıran epinefrindeki artışla ilişkili olabilir (Ahmadizad ve El-Sayed, 2003; Peat ve diğerleri, 2010). Trombositlerde egzersize bağlı artışı açıklayan bir başka potansiyel mekanizma da hem dayanıklılık hem de kuvvet egzersizini takiben kayma (damarlardaki akışkanlığın hızlanması) stresindeki artışlar olabilir (Mejri ve diğerleri, 2005; Ahmadizad ve diğerleri, 2006). Ayrıca yorucu fiziksel egzersiz, hem trombosit sayısında hem de plazma trombosit faktörü 4 ve β-tromboglobulin artışı ile indüklenen aktivasyonda anlamlı artışlara neden olmuştur (Kilim ve diğerleri, 2015).

Coelho ve diğerlerinin (2012) çalışması, kırılganlık öncesi yaşlı kadınlarda kırılgan olmayan kadınlara kıyasla daha düşük BDNF seviyeleri bulmuştur; bu da düşük BDNF seviyelerinin kırılganlık fenotipi için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu yazarlar için kırılganlığın patogenezinden sorumlu olan bilişsel gerileme, yetersiz beslenme ve sarkopeni gibi bazı faktörler vardır. Coelho ve diğerleri (2012) tarafından yapılan bu çalışmada, kırılganlık öncesi yaşlıların yürümek için daha fazla zamana ihtiyaç duydukları ve daha az kas gücü gösterdikleri, kırılgan olmayan yaşlı kadınlara kıyasla daha düşük bir motor performans

sergiledikleri ve bunun sarkopeniden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Sarkopeninin insülinle ilişkili büyüme faktörünün (IGF-1) azalmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Silva ve diğerleri, 2006). Carro ve diğerlerine (2000) göre, IGF-1 beyin emilimi BDNF RNAm ekspresyonunu artırmak için bir koşuldur ve bu nedenle IGF-1 azalması BDNF üretiminde bir azalmaya neden olabilir. Direnç egzersizine bağlı olarak özellikle, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) akut olarak (Tsai ve diğerleri, 2018) ve kronik olarak (Cassilhas ve diğerleri, 2007) yaşlı yetişkinlerde artmıştır ve sistemik IGF-1 seviyelerinin hipokampal perfüzyon ve hacmi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (Maass ve diğerleri, 2016). IGF-1 hafıza oluşumuyla güçlü bir şekilde ilişkili beyin bölgelerinde (örn. hipokampus, korteks) ifade edilmektedir (Carro ve diğerleri, 2000) ve nöronal aktivasyon ile hücre proliferasyonunda egzersize bağlı gelişmelerde kritik bir rol oynadığı görülmektedir. Büyüme hormonu (BH) tarafından uyarıldıktan sonra IGF-1 ağırlıklı olarak karaciğerde, kemiklerde ve iskelet kasları gibi diğer dokularda parakrin/otokrin bir şekilde ifade edilir (Jiang ve diğerleri, 2020) ve egzersize yanıt olarak üretimi artar (Schoenfeld, 2013). Dolayısıyla, IGF-1 osteoblastların hücresel proliferasyonunu ve kemik mineral matrisinin (Olney, 2003) üretimini artırarak kemikler üzerinde ve yağsız vücut kütlesinin korunmasına yardımcı olduğu iskelet kasları üzerinde anabolik etkiler de gösterebilir (Velloso, 2008). Birey yaşlandığında, kas ve kemik kütlesindeki kayıp nedeniyle sadece kas-iskelet sistemi bozulmakla kalmaz, aynı zamanda dolaşımdaki IGF-1'deki azalma da buna eşlik eder (Frontera ve diğerleri, 2000). Bu nedenle, dolaşımdaki IGF-1 seviyesinin azalması, yaşlı bireyleri sarkopeni, fonksiyonel bağımlılık ve yağsız kütle kaybı tehlikesine daha fazla maruz bırakabilir (Lang ve diğerleri, 2010). Direnç antrenmanı ve aerobik antrenman gibi farklı fiziksel egzersiz türlerinin özellikle yaşlılarda serum IGF-1 seviyesini olumlu yönde modüle ettiği gösterilmiştir (de Souza Vale ve diğerleri, 2009; Deuschle ve diğerleri, 1998). Yoğun fiziksel antrenman sırasında kasların, çoğunlukla çalışan kas sistemi tarafından alınan sistemik IGF-1'in, birincil üreticileri haline geldiği gösterilmiştir (Goldspink, 2005). Bununla birlikte, direnç antrenmanı ve IGF-1 seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon, çok sayıda çalışmaya rağmen tutarsız kalmaktadır. Nindl ve Pierce'a (2010) göre, bu tutarsız gözlemlere katkıda bulunabilecek kafa karıştırıcı faktörler arasında diyet kontrolünün olmaması, denek özelliklerinde heterojenlik, plazma hacmi değişimleri, sentez, salınım, reseptör alım kinetiği, modlardaki farklılıklar, yoğunluklar ve egzersiz sonrası örnekleme zaman sürecine ilişkin sınırlamalar yer almaktadır. Direnç antrenmanının IGF-1 seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bir dizi RKÇ ile desteklenmektedir (Jiang ve diğerleri, 2020). Örneğin, tekli veya çoklu setler halinde yapılan direnç antrenmanının antrenman sonrası IGF-1'de artışa neden olduğu bulunmuştur (Cunha ve diğerleri, 2020). Chen ve diğerleri (2017),

Tsai ve diğerleri (2015a), Cassilhas ve diğerleri (2010) tarafından yapılan çalışmalar da benzer bulgular ortaya konmuştur. Bununla birlikte, diğer bazı çalışmalarda, direnç antrenmanının serum IGF-1 seviyelerinde herhangi bir etkiye yol açmadığı veya hatta azalttığı bulunmuştur (Nunes ve diğerleri, 2019; Hofmann ve diğerleri, 2016). Aslında, ilginç bir şekilde Jiang ve diğerleri (2020), çalışmalarında, direnç antrenmanının IGF-1 seviyesini yalnızca 40 yaşın üzerindeki katılımcılarda arttığını, 40 yaşından önce ise ters bir korelasyon gözlemlendiğini tespit etmişlerdir. Bu çelişkili gözlem, egzersiz protokollerinin türü, çalışma süresi ve antrenman sıklığı gibi bireysel RKÇ'lerin tasarımındaki farklılıkların yanı sıra örneklem büyüklüğü ve katılımcıların yaşı, cinsiyeti ve bazal IGF-1 seviyesi ile ilişkilendirilebilir. Bu faktörler, antrenman süresi, katılımcıların yaşı ve cinsiyetine göre bir alt grup analizi yaptıklarında farklı alt gruplar arasında neden tutarsızlık gözlemlendiğini de açıklayabilir (Jiang ve diğerleri, 2020). Walsh ve diğerleri (2016), direnç egzersizinin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi kan kaynaklı nörotrofik büyüme faktörlerinin (NTF'ler) yukarı regülasyonunun yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevi iyileştirmek için etkili bir uyarıcı olduğunu, akut bir direnç egzersizini takiben yaşlı yetişkinlerde serum BDNF'de geçici bir artış olduğunu ve bunun bilişsel işlevi en üst düzeye çıkarmayı amaçlayan müdahalelerin tasarımı için etkileri olabileceğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışma da, Maass ve diğerleri (2016), hayvan modellerinde, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) hipokampüste egzersize bağlı yapısal ve fonksiyonel değişikliklere aracılık etmede kilit bir rol oynadığını, trombosit kaynaklı büyüme faktörü-C'nin (PDGF-C) de kan damarı büyümesini ve nöronal sağkalımı desteklediğini, yaşlılıkta bu nörotrofik ve anjiyojenik faktörlerin azalmasının hipokampal atrofiye, azalmış vaskülarizasyona ve bilişsel gerilemeye sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Ek olarak Val66Met BDNF polimorfizmi (Val66Met), hipokampal fonksiyon ve hafıza bozukluğu ile ilişkilendirilen ve yaygın olarak görülen bir tek nükleotid polimorfizmidir (Egan ve diğerleri, 2003; Hariri ve diğerleri, 2003). Arazi ve diğerlerinin (2021) yapmış olduğu çalışmada, kuvvet ve dayanıklılık egzersizinin ardından, serum IGF-1 egzersiz öncesine kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Bununla birlikte, IGF-1 salgılanmasındaki değişikliklerin büyüklüğü, dayanıklılık grubuna kıyasla kuvvet grubunda daha büyük bulunmuştur. Bu bulgular, yaşlılarda IGF-1 konsantrasyonlarını artırmak için direnç egzersizinin önemini bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (Kraemer ve diğerleri, 1999; Hakkinen ve diğerleri, 2001; Maass ve diğerleri, 2016). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, hem kuvvet hem de dayanıklılık egzersizi grupları trombositlerde stimülasyon üretmek için benzer sorumluluklara ve ayrıca BDNF sinyal yolaklarında ve IGF-1 salgılanmasında benzer

artışlara neden olmuştur. Birlikte ele alındığında, fiziksel egzersiz (yani kuvvet ve/veya dayanıklılık) sadece IGF-1 salgısını artırmakla kalmamış, aynı zamanda yaşlı yetişkinlerde trombositleri ve serum BDNF seviyesini de artırmıştır. Bu bulgu, nöronal plastisiteyi, nörojenezi ve bilişsel işlevleri artırmak için beyin nörotrofik faktörlerinin yaşlılıkta bile yüksek kapasiteye sahip olduğunu teorik olarak doğrulamaktadır (Goekint ve diğerleri, 2010; Borror, 2017). Egzersiz sonrası IGF-1'deki artış büyüme hormonundaki (BH) artışa bağlı olabilir. Aslında, kan laktat konsantrasyonu egzersizden sonra artar ve hipotalamusu kanda BH salınımı için uyarır ve sonuç olarak IGF-1 salgılanmasını indükler (Kraemer ve diğerleri, 1999; Hakkinen ve diğerleri, 2001). IGF-1'in BDNF seviyeleri üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında (Lee, 2009), IGF-1 nöral hücre büyümesine, farklılaşmasına ve hayatta kalmasına katkıda bulunan bir faktör olabilir. Coelho ve diğerleri (2014), akut bir egzersizin AH hastalarında ve sağlıklı kişilerde (bilişsel bozukluğu olmayan) BDNF düzeylerini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. BDNF, AH ve bilişsel işlevlerle ilişkili bir diğer nörotrofik faktördür ve IGF-1'in BDNF düzeylerini düzenlediğine inanılmaktadır (Cotman ve diğerleri, 2007; Lopez ve diğerleri, 2004; Voss ve diğerleri, 2013b). Olası bir açıklama, BDNF'nin IGF-1 tarafından düzenleniyor olabileceği ve bu mekanizmanın demansı olmayan yaşlı yetişkinler ve AH hastaları için farklı işleyebileceği gerçeğiyle ilgili olabilir. Buna karşılık, demansı olmayan yaşlı yetişkin grubundaki IGF-1 seviyelerindeki düşüşe kıyasla, AH hastalarının akut bir egzersizin ardından IGF-1 seviyelerini artırdığını göstermiştir (Stein ve diğerleri, 2021). Baker ve diğerleri (2010), bir egzersiz eğitimi döneminin ardından hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkinlerde dolaşımdaki IGF-1 seviyelerinin arttığını ve bilişte iyileşmeler olduğunu doğrulamıştır. IGF-1'in gruplar arasında farklı tepki verdiğini belirtmek te gerekir: Akut egzersiz sonrası sonuçlara bakıldığında AH grubunda önemli ölçüde IGF-1 artışı, demansı olmayan yaşlı yetişkin grubunda ise değişmediği gözlemlenmiştir. AH grubunda IGF-1 seviyelerindeki önemli artış, AH hastalarında IGF-1 sentezinin normal kalabileceği, ancak dokudaki emiliminin bozulmuş olabileceği gerçeğiyle kısmen açıklanabilir. Bu durum, demansı olmayan yaşlı yetişkinlerde IGF-1 düzeylerinin değişmemesini ve AH hastalarında bu hormonun birikmesini açıklayabilir (Stein ve diğerleri, 2021). Moloney ve diğerleri (2010) AH hastalarında, IGF-1'in reseptörlerine sinyal gönderilmesine karşı bir direnç olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, aynı anda meydana gelen iki olay vardır: 1) AH hastalarında IGF-1 arzının azalması; 2) IGF-1 arzı arttığında bile merkezi düzeyde reseptörleri tarafından sinyalizasyonla ilgili IGF-1 direnci. IRS-2 insülin reseptör substratının yetersiz işleyişinin, AH beyninde IGF-1'e dirençle sonuçlandığına dair kanıtlar da vardır (Talbot ve diğerleri, 2012). Bu yetersiz işleyiş, TNFα sentezini indükleyen kronik düşük dereceli enflamasyonla ilişkilidir

(Spielman ve diğerleri, 2014). Ayrıca, IGF-1R merkezi sinir sistemi hücrelerinde farklı şekilde dağılmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında AH hastalarında astrositlerde daha fazla, nöronlarda ise daha az IGF-1 reseptörü bulunmaktadır (Moloney ve diğerleri, 2010). Benzer şekilde, insülin direncinin sadece periferik dokularda değil beyinde de meydana geldiğine dair kanıtlar vardır (Kuljis ve Salkovic-Petrisic, 2011). Bu amaçla, değişebilecek bir diğer mekanizma da büyüme hormonu (BH) seviyesidir. BH, IGF-1 seviyelerinin düzenlenmesinden sorumludur. Çalışmalar, artmış ama aynı zamanda değişmemiş BH (Heuser ve diğerleri, 1992) ve AH'nin ilk aşamalarında artmış IGF-1 seviyeleri bildirmiştir. Artan BH seviyeleri, daha önce yapılmış çalışmalarda belirtildiği gibi yoğun egzersizden kaynaklanmaktadır (Felsing ve diğerleri, 1992). Bununla birlikte, AH'li kişiler tarafından alınan çok sayıda ilaç (yani ilaç etkileşimi) ve nöroendokrin sistemle ilgili önlemler nedeniyle BH/IGF-1 analiziyle ilgili bazı zorluklar vardır (Giordano ve diğerleri, 2012). Buna karşın, araştırmacılar IGF-1 reseptöründeki bir eksikliğin farelerde beta-amiloid peptit plaklarının oluşumunu ve erken ölümü önlediğini göstermiştir (Freude ve diğerleri, 2009). Gelecekteki çalışmalar, periferik dolaşımdaki IGF-1, IGF-1R ve egzersizin BH/IGF-1 regülasyonu üzerindeki etkileri arasındaki ilişkiyi, egzersizin AH hastaları üzerindeki kronik etkilerini ve egzersizden 30-90 dakika sonra gibi IGF-1 ile ilgili başka bir zaman noktası kan alımının eklenmesini incelemelidir. Öte yandan, egzersize bağlı dolaşımdaki IGF-1'deki bir artış, AH'li yaşlı yetişkinlerde gözlemlendiği gibi, düşük IGF-1 seviyelerine karşı telafi edici bir yanıtı temsil edebilir. O halde fiziksel egzersiz (yani kronik veya akut), IGF-1 sentezi için bir uyarıcı olacaktır; bu da IGF-1 hormonunun normal bir şekilde düzenlenmesine yol açacaktır (Stein ve diğerleri, 2021).

Fiziksel egzersiz uygulaması, kardiyovasküler bileşenlerde, egzersiz yapılan bölgedeki kan akışının artması, kayma hızının artması ve nitrik oksit, sistolik hacim, gerilim ve diğerlerinin art arda artması gibi birçok değişikliği teşvik eder. Damar duvarında artan kayma stresi ve gerilimin neden olduğu hemodinamik uyarılar, vasküler endotelyel büyüme faktörü (VEGF) serbestleşmesine neden olabilir (Brown, 2003). Bu faktörlerin yanı sıra, hipoksi durumunda VEGFmRNA'dan VEGF'ye transkripsiyon gerçekleşir ve bu süreç fiziksel egzersiz yoğunluğundan da etkilenebilir (Prior ve diğerleri, 2003). Bir çalışma da, temporal korteksteki fonksiyonel bağlantıda egzersize bağlı değişiklikler ile BDNF, IGF-1 ve VEGF dahil olmak üzere beyin fonksiyonu üzerinde egzersize bağlı faydalar için üç varsayılan nörobiyolojik mekanizmadaki değişiklikler arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir. Dolaşımdaki büyüme faktörlerindeki aerobik egzersize bağlı artışların yaşlı insanlarda temporal lob beyin bağlantısıyla ilişkili olduğunu söylemişler ve daha yüksek bazal dolaşımdaki VEGF ile

temporal kortekste fonksiyonel bağlantı üzerinde aerobik egzersize bağlı artan faydalar arasında bir ilişki olduğuna dair yeni kanıtlar bildirmişlerdir. BDNF, IGF-1 ve VEGF arasındaki ilişkilerin yaygın olarak bilateral parahipokampal girus ve orta temporal girus arasındaki artan fonksiyonel bağlantı ile ilişkili olduğunu ve bu üç molekülün dolaşımdaki seviyelerinin, beyin fonksiyonlarında egzersize bağlı değişikliklerin merkezi mekanizmalarıyla örtüşen bazı varyanslar sağlayabileceğini ve bu büyüme faktörlerinin muhtemelen etkileşime girdiğini göstermişlerdir (Voss ve diğerleri, 2013b). Diğer yandan sağlıklı yaşlı yetişkinlerde VEGF, BDNF ve IGF-I'de egzersize bağlı artış eksikliği önceki egzersiz çalışmalarında da bildirilmiştir (Erickson ve diğerleri, 2011; Voss ve diğerleri, 2013b; Coelho ve diğerleri, 2013; Vital ve diğerleri, 2014). Örneğin, Voss ve diğerleri (2013b) 1 yıllık eğitimden sonra aerobik yürüyüş ve aerobik olmayan germe kontrol grubu arasında BDNF, VEGF veya IGF-I değişikliklerinde herhangi bir grup farkı bulamamıştır. Onların çalışmasına benzer şekilde, mevcut VEGF ve IGF-I ölçümleri egzersiz öncesi ve sonrası zaman noktalarıyla sınırlı bulunmuştur. Bununla beraber bazı yazarlar VEGF'nin sinir hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması yoluyla bir ara mekanizma olarak çalışarak nörogenezi ve sinaptogenezi teşvik edebileceğini de belirtmektedir (Ruiz de Almodovar ve diğerleri, 2009; Zacchigna ve diğerleri, 2008). Ayrıca egzersizin bu büyüme faktörleri üzerindeki etkileri, daha sonra ortaya çıkabilecek ve daha uzun süreli olabilecek vasküler ve yapısal hipokampal değişikliklerin aksine, hızlı ve geçici olabilir (Vega ve diğerleri, 2006; Knaepen ve diğerleri, 2010). Bu nedenle, gelecekteki çalışmalar, büyüme faktörleri, perfüzyon, hacim ve hafızanın kısa ve uzun vadeli ölçümlerini değerlendirerek egzersize bağlı plastisitenin zaman seyrini dikkate almalıdır. Hayvan modellerinde mikrodiyaliz, dolaşımdaki büyüme faktörlerinin kan akışı, hipokampal plastisite ve hafızadaki değişikliklerle nasıl ilişkili olduğunu çözmeye daha fazla yardımcı olabilir. Ayrıca, özellikle önemli grup zaman etkileşimlerini tespit etmek amacıyla yeterli güce ulaşmak için daha büyük örneklem boyutlarına ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan, VEGF'nin, özellikle kardiyovasküler alanla ilgili olduğunda, halihazırda bazı patolojiler ortaya koymuş olan yaşlı gruplarında egzersize yanıt olarak arttığı görülmekte, bu da fiziksel egzersizin bu anjiyogenez uyarım süreci üzerindeki önemli rolünü vurgulamaktadır (Vital ve diğerleri, 2014). Bloor (2005) tarafından belirtildiği üzere, VEGF konsantrasyonlarındaki iyileşme, arter iç çapının artmasına ve kılcal damar ağının genişlemesine neden olabilir. Birçok çalışma VEGF'nin anjiyogenez veya nörogenezde esas moderatör olarak bu sürece dahil olduğunu ve bu büyüme faktörünün fiziksel egzersiz yoluyla uyarılabileceğini göstermektedir (Cao ve diğerleri, 2004; Carmeliet, 2003; Cotman ve diğerleri, 2007; Lange-Asschenfeldt ve Kojda, 2008; Nation ve diğerleri, 2011; Trejo ve diğerleri, 2001; Voss ve diğerleri, 2013b). Fiziksel egzersiz

yoğunluğuyla ilgili olarak, bazı çalışmalar eğitim sırasında yoğunluğu belirlemek için VO2max, 'Borg Ölçeği' ve kalp atış hızı gibi parametrelerin kullanıldığını göstermiştir. Yoğunluk kontrol parametrelerini tanımlayan bu çalışmalarda yoğunluk, düşük ile orta arasında değişmektedir (Park ve diğerleri, 2010; Voss ve diğerleri, 2013b; Wood ve diğerleri, 2006). Wood ve diğerlerinin (2006) bir çalışmasında, yaşlı popülasyona üç haftalık yüksek yoğunluklu bir antrenman (%100 VO2max) yaptırarak, antrenman türünün biyokimyasal ve motor parametreler üzerinde değişikliğe neden olup olmadığını doğrulamak için bir değerlendirme yapmışlardır. Wood ve diğerleri (2006), VEGF konsantrasyonlarında değişiklik bulamamış, ancak VO2max artış eğilimi tespit etmişlerdir. Aynı doğrultuda, Schalager ve diğerleri (2011), antrenman sonrası artım testinde mesafe artışı bulmuşlar, ancak VEGF konsantrasyonlarında değişiklik tespit etmemişlerdir. Bununla birlikte, Park ve diğerleri (2010) yaşlıların fiziksel fonksiyonlarında (kardiyorespiratuar kapasite, alt üyelerin gücü) ve ayrıca VEGF konsantrasyonlarında iyileşme olduğunu doğrulamıştır. Ogawa ve diğerlerinin (2010) çalışmasında motor ve biyokimyasal açıdan bir iyileşme bulunmamıştır. Antrenman programı uygulanan çalışmalarda haftalık sıklık 1 ila 5 kez arasında değişirken, VEGF konsantrasyonlarında artış gözlenen çalışmalarda sıklık haftada 3 ila 5 kez arasındadır (Park ve diğerleri, 2010; Sandri ve diğerleri, 2005). Bu sonuçlara göre, haftada daha az sıklık benimseyen çalışmalarda, belirlenen antrenman programı süresinden sonra yaşlılarda VEGF üretimi ve serbestleşmesinde artışı teşvik etmek için uyaranın yeterli olamadığı görülmektedir. Bunun yanı sıra, eksik antrenman tanımı, bu büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarının iyileştirilmesinde egzersizin faydaları ile ilgili olası sonuçlara ulaşmayı zorlaştırabilmektedir.

Yoga, kaygı ve stresi, genel refahı, sağlık koşullarını ve kronik hastalıkları azaltmak için kullanılan popüler bir zihin-beden egzersizi olgusudur (Li ve Goldsmith, 2011; Oken ve diğerleri, 2006; Rocha ve diğerleri, 2012). Meditatif uygulamaların BDNF biyolojisi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar devam etmekte, ancak bir çalışma meditatif yoga uygulamasının BDNF'deki artışların yanı sıra kalp atış hızı değişkenliği ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (Pal ve diğerleri, 2014b). Başka bir çalışma, günde yaklaşık 90 dakikalık uygulamayı içeren 12 haftalık bir yoga ve meditasyon yaşam tarzı müdahalesi için ön ve son değerleri karşılaştırırken BDNF'de iki kat artış olduğunu göstermiştir (Tolahunase ve diğerleri, 2017). Buna ek olarak, Naveen ve diğerleri (2013) hem yoga hem de antidepresan müdahalelerinin depresyon öyküsü olan hastalarda BDNF seviyelerinde artışa yol açtığını göstermiştir. Cahn ve diğerlerine (2017) göre, sadece yoga alan hastalarda kontrol grubuna göre depresyonda, daha fazla iyileşme görülmüş ve özellikle sadece yoga grubunda depresyondaki iyileşmeler ile BDNF'deki artışlar

arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur; bu da BDNF'nin yoga uygulamasının antidepresan etkilerinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yine bu çalışmada, kısa semptom envanteri (KSE) anksiyete ölçeğinde daha yüksek puan alanların (hem test öncesi hem de test sonrası) BDNF seviyelerinde daha az güçlü bir artış gösterme eğiliminde olduklarını ve bunun da BDNF seviyelerinin psikolojik sağlıkla ilişkili olduğu fikriyle tutarlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, BDNF'nin depresyonla (Sen ve diğerleri, 2008; Polyakova ve diğerleri, 2015), duygusal tükenme ve duyarsızlaşmayla (Onen Sertoz ve diğerleri, 2008) negatif ilişkili olduğunu ve depresyonun başarılı bir şekilde tedavi edilmesiyle birlikte arttığını (Polyakova ve diğerleri, 2015) gösteren diğer kanıtlarla da uyumludur. Bu tip BDNF seviyelerindeki artış için yoga ve meditasyon uygulamalarının meditatif bileşenlerinin etkisini içeren birkaç alternatif mekanik açıklama vardır. İlk olarak, meditatif uygulama eylemini destekleyen ön beyin devrelerinin son derece aktif dikkat katılımı ve buna bağlı sağlam modülasyonları için önemli ve artan kanıtlar göz önüne alındığında (Tang ve Posner, 2009; Brewer ve diğerleri, 2011; Lutz ve diğerleri, 2015; Tang ve diğerleri, 2015), bu yoğun inzivanın meditatif bileşenlerinin, kısmen BDNF sinyalizasyonundaki artış yoluyla nöroplastisiteyi teşvik ettiği gösterilen yoğun öğrenme rejimlerine benzer bir şekilde nöroplastik beyin mekanizmalarını devreye sokması oldukça olasıdır (Korol ve diğerleri, 2013; Novkovic ve diğerleri, 2015; Aarse ve diğerleri, 2016). İkinci bir olası mekanizma ise bu uygulamaların otonom sinir sistemi üzerindeki etkileridir. Özellikle derin nefes alma, yoga ve meditasyon uygulamalarının vagal tonusu artırdığı bulunmuştur (Brown ve Gerbarg, 2005; Khattab ve diğerleri, 2007). Bu da artan BDNF seviyelerinde potansiyel bir aracı mekanizma olabilir. Vagus siniri yoluyla parasempatik aktivasyonun BDNF seviyelerini ve BDNF reseptörü TrkB'nin aşağı yönlü aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Follesa ve diğerleri, 2007; Furmaga ve diğerleri, 2012). Son olarak, artan stres ile BDNF sinyalindeki azalmalar arasındaki açık ilişki göz önüne alındığında (Duman ve Monteggia, 2006; Schmidt ve Duman, 2007), meditatif uygulamanın günlük yaşam stresörlerine stresli yanıt vermeyi azaltma üzerindeki etkisiyle ilgili diğer merkezi mekanizmalar, yoga ve meditasyonun BDNF seviyeleri üzerindeki etkisinde önemli bir rol oynayabilir. Yoganın potansiyel sağlık faydaları sempatik sinir sistemi tonusunun azalmasına ve vagal aktivitenin artmasına bağlanmıştır (Bernardi ve diğerleri, 2001). Her ikisi de endokrin ve bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirebilir (Kiecolt-Glaser ve diğerleri, 2010). Farkındalık, andan ana dikkat yoluyla bilişi geliştirebilir (Epel ve diğerleri, 2009) ve bilişsel fonksiyon sağlıklı yaşlılarda IGF-1 seviyeleri ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, otururken veya hareket halindeyken odaklanmış dikkat ve bedenin dikkatli kabulü ile meşgul olunduğunda IGF-1 seviyelerinin iyileştiği gösterilmektedir (Arwert ve diğerleri, 2005). Yoga

ve FTSA aktivitelerinin, fizyolojik fonksiyon ve pozitif duygulanımın belirli yönleri için fayda sağlayabileceğini, özellikle IGF-1 ve pozitif duygulanımda değişimi sağlamada etkili olduğu belirtilmiştir. FTSA'ya dahil edilen yoga, bedenin ve zihnin yargılayıcı olmayan dikkatini ve kabulünü vurgulamaktadır; bu da fizyolojik işlevlerde yaşlanmaya bağlı düşüşler yaşayan yaşlı yetişkinler için özellikle faydalı olabilir (Gallegos ve diğerleri, 2013). Kundalini Yoga'nın (KY) bir HBB kohortunda, hafıza gelişim çalışmasına (HGÇ) kıyasla ek stres azaltıcı etkilerini, çok bileşenli egzersizi temsil eden haftalık KY sınıflarını araştıran çalışma da, KY'nin artan bağlanabilirlik ile beyin zindeliğini artırabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca ruh hali ve psikolojik dayanıklılıkta iyileşmenin yanı sıra bellek ve yürütme işlevi testlerinde de bilişsel performansı artırabileceğini, bu etkilerin HGÇ tarafından sunulanların ötesinde zaman içinde sürdürülebilir olduğunu göstermişlerdir (Eyre ve diğerleri, 2017). Bu, KY'nin gelişmiş sinirsel aktivite ve yürütme işleviyle ilişkili beyin devrelerindeki yapısal değişikliklerle ilişkili olduğunu gösteren nöral kanıtlarla tutarlıdır (Marciniak ve diğerleri, 2014). Bu bulgular aynı zamanda, HGÇ kontrol grubuna kıyasla KY müdahalesinden kaynaklanan sözel bellek performansı ile ilişkili olarak fMRI'da dil ağında artan bağlantısallığı da belgelemiştir (Eyre ve diğerleri, 2016).

Yoga, meditasyon ve tai-chi gibi zihin-beden terapilerinin randomize kontrollü çalışmalarının bir meta-analizi, bu tür müdahalelerin ardından IL-6 (interlökin 6) ve TNF-a'da (tümor nekroz faktör-alpha) küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler ortaya koymuştur (Morgan ve diğerleri, 2014) ve bu literatürün daha sonra yapılan tanımlayıcı bir incelemesi, IL-6 ve TNF-a'yı test eden çalışmaların çoğunun etki göstermemesiyle bulguların tutarsız doğasını vurgulamıştır (Bower ve Irwin, 2015). Bu sonuçlardaki tutarsızlıkların yanı sıra önceki yoga ve meditasyon temelli çalışmalarda gözlemlenen çalışmalar arasındaki tutarsız sonuçlara da dikkat etmek önemlidir. Örneğin, Pullen ve diğerleri (2008) IL-6'da düşüş gösterirken, Creswell ve diğerleri (2012) IL-6'da değişiklik olmadığını; Rosenkranz ve diğerleri (2013) daha fazla meditasyon uygulamasının daha düşük TNF-a ile ilişkili olduğunu gösterirken, Black ve diğerleri (2013) yoga meditasyonundan sonra TNF-a mRNA ifadesinde artış olduğunu; Witek-Janusek ve diğerleri (2008) meme kanseri hastalarında IFN-g aktivitesinde artış olduğunu bildirirken, Carlson ve diğerleri (2003) benzer bir popülasyonda düşüş olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalar müdahale türü (Örn. Kundalini Yoga veya FTSA veya Tai Chi), popülasyon (örn. klinik veya klinik olmayan), ortam, tasarım ve diğer metodolojik faktörler açısından farklılık gösterme eğiliminde olup sitokin ve diğer biyobelirteç örneklerinin yorumlanmasındaki karmaşıklığa katkıda bulunmaktadır. Buna ek olarak,

beklenmedik enflamatuar belirteç kalıpları farklı popülasyonlar için en uygun şekilde uyarlanabilir. Örneğin, Carlson ve diğerleri (2003) ve Witek Janusek ve diğerleri (2008) FTSA sonrasında meme ve prostat kanseri hastalarında anti-enflamatuar IL-10'da azalma olduğunu bildirmişlerdir; bu da bu popülasyonda stres kaynaklı bağışıklık düzensizliği göz önüne alındığında sağlıklı bir iyileşmeyi yansıtıyor olabilir (Witek-Janusek ve diğerleri, 2007). Benzer şekilde, Yeh ve diğerleri (2009) Tai chi uygulamasından sonra diyabet hastalarında pro-inflamatuar sitokin IL-12'de bir artış olduğunu bildirmiş ve bunu metabolik düzenlemeye yönelik bir iyileşmeyle ilişkili olarak yorumlamışlardır. BDNF üzerindeki etkide olduğu gibi, sitokinlerdeki tedavi sonrası değişikliklerin bir başka olası açıklaması, Hatha yoganın fiziksel egzersizle ilgili etkilerine bağlanabilir. Buna karşılık, şizofreni hastalarında hatha yoga müdahalesinin bir RKÇ'si, BDNF'de veya esneklik seviyelerinin psikometrik ölçümlerinde hiçbir değişiklik bulamamıştır (Ikai ve diğerleri, 2014). Muhtemelen bu tür müdahalelerin şiddetli psikotik hastalığı olan bireyler için etkili olmadığını veya en azından bu popülasyonda sağlığı daha iyi desteklemek için daha fazla ayarlanması gerekebileceğini göstermektedir. Sağlıklı yaşlılarla yapılan bir çalışmada da, Hatha Yoga ya da egzersizin bilişsel işlevlerde herhangi bir gelişme sağlamadığı görülmüştür (Oken ve diğerleri, 2006). Fakat başka bir çalışma da, hafıza eğitimi ve yoga müdahalesinin bir arada uygulanması, hafıza performansını önemli ölçüde artıran ve mevcut çalışmadaki katılımcılar arasında depresif semptomları azaltan birleşik bir müdahalenin ek faydalarına sahip olduğu görülmüştür (McDougall Jr ve diğerleri, 2015). Bir çalışma da, FTSA aktivitelerinin, özel olarak da yoga ve oturma meditasyonunun daha fazla uygulanmasının tedavi sonrası IGF-1 üretiminin önemli ölçüde artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. FTSA'ya dahil edilen yoga türü tipik olarak katılımcıları bir duruştan diğerine yönlendirirken an be an nefes almaya ve somatik farkındalığa, duygusal farkındalığa ve bilişsel farkındalığa odaklanmasını sağlamaktadır (Gallegos ve diğerleri, 2013). Ayrıca yoga müdahalelerinin, yaşlı yetişkinlerde depresif semptomları azaltma da umut vaat ettiği gösterilmiştir. Yetişkinlerde depresyon için yoga ile ilgili yayınlanmış RKÇ'lerin incelemelerinde, tüm çalışmaların fayda sağlandığını ortaya konuyorken, deneme metodolojilerinin genellikle körleme eksikliği, müdahalenin kısa süresi, değişken sonuç ölçütleri, katılımcılar hakkında sınırlı bilgi, randomizasyon prosedürleri, uyum ve bırakma oranları ile birlikte kanıt etkisinin zayıf olduğu da düşünülmelidir (Pilkington ve diğerleri, 2005). Yogayla ilgili karşılaştırmalı çalışmalar da aynı şekilde sınırlıdır. Buna karşın bir çalışma yoganın antidepresan tedavisi için bir destek stratejisi olarak fayda sağlayabileceğini göstermiştir (Janakiramaiah ve diğerleri, 2000). Yoga yaygın olarak depresyon, anksiyete ve stresle ilişkili bozukluklar için diğer tedavilerle birlikte kullanılır. Yaşlı yetişkinlerde anksiyete

ve depresyon için yoga kullanımına ilişkin veriler daha sınırlıdır; ancak Hindistan'da 69 yaşlı yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada katılımcılara, 6 aylık deneme süresince haftada 7 saatten fazla fiziksel duruşlar, gevşeme teknikleri ve düzenli nefes alma uygulanmıştır. Yoga uygulaması uyku kalitesini ve depresif semptomların düzeyini önemli ölçüde pozitif yönde etkilemiştir. (Krishnamurthy ve Telles, 2007). Shahidi ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir çalışmada da, yaşlı yetişkin kadınlarda (60-80 yaş) depresyonun azaltılmasında kahkaha yogası, grup egzersiz terapisi ve kontrolün etkinliğini karşılaştırmışlar; hem yoga hem de grup egzersiz terapisi ile depresyon skorunda anlamlı bir iyileşme bulmuşlardır.

# 6. BÖLÜM
# SONUÇ ve ÖNERİLER

Sağlıklı yaşlı yetişkinler ile yapılan çalışmalarda; egzersiz sonrasında hem kuvvet hem de dayanıklılık egzersizi gruplarında serum BDNF, VEGF, IGF-1 konsantrasyonlarında, trombositlerde ve renk-kelime testi skorlarında anlamlı şekilde artışlar olduğunu, yüksek sayıda tekrar içeren karma düşük dirençli antrenman programının yaşlı erkek katılımcılarda dolaşımdaki BDNF'yi artırabildiğini, PT (power training-güç antrenmanı) ile kombine DE'nin (direç egzersizi), demanslı olmayan, toplum içinde yaşayan yaşlı kadınlarda bilişsel işlevi, kısa süreli belleği ve ikili görev performansını geliştirdiğini, multimodal egzersiz programının, yaşlı kadınlarda nörobilişsel ve fiziksel performansta iyileşmeler ve plazma BDNF seviyelerinde artışla sonuçlandığını, egzersizin serebral tCho konsantrasyonlarının sabit kalmasını sağladığını, epizodik ve uzamsal bellekte önemli rol oynayan prekuneus ve entorhinal korteksler gibi belirli beyin bölgelerindeki aktiviteyi arttırdığını, egzersiz ile günlük yaşam aktiviteleri ve hafıza öz yeterliliklerinde önemli kazanımlar elde edilip, daha az depresif semptom gösterildiğini, yüksek bazal dolaşımdaki VEGF ile temporal kortekste aerobik egzersize bağlı artan faydalar arasında bir ilişki olduğunu, AE'nin yaşlı yetişkinlerde hafızayı geliştirebileceğini ve yüksek yoğunluklu egzersizin en büyük faydayı sağlama potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan 2 çalışma da, egzersizin yaşlı katılımcıların zindelik düzeylerini önemli ölçüde arttırmış olsa da, kandaki BDNF, VEGF, PDGF veya IGF-I düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını, çok bileşenli bir fiziksel egzersiz müdahalesinin, bilişsel işlevi sürdürmede ve yalnızlık algılarını azaltmada etkili olmasına rağmen kan BDNF düzeylerinde artış sağlamadığı gösterilmektedir. HBB'li yaşlı yetişkinler ile yapılan çalışmalarda; aerobik egzersize düzenli katılımın, HBB'li yaşlı yetişkinlerde dikkat, işlem hızı ve yürütme işlevi gibi bilişsel işlevleri iyileştirebileceğini, mantıksal bellek ve genel bilişsel işlevlerde iyileşmelerin yanı sıra tüm beyin kortikal atrofisinde azalma görülebileceğini, kısa süreli yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin (HIIT) periferik sBDNF'yi artırdığını ancak, akut egzersizin bilişsel performansı iyileştirmediğini, aerobik egzersizin HBB'de bilişsel ve fiziksel işlevlerde iyileşmelerle sonuçlandığını, el kavrama skorlarında egzersiz yapan grupların lehine anlamlı farklılıklar oluştuğunu ve plazma BDNF düzeylerinin anlamlı olarak arttığını, bilişsel işlev ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi açısından önemli ölçüde daha fazla iyileşme gösterildiğini, depresif semptomların azalması ve uyku kalitesinin iyileşmesine de önemli ölçüde katkı sağladığı gösterilmiştir.

AH'li olan yaşlı yetişkinler ile yapılan çalışmalarda; egzersiz sırasında arteriyel kan akışı (BF) ve kayma hızının (SR) sürekli olarak arttığını ve egzersiz uygulamasının AH'de periferik vasküler fonksiyonu iyileştirdiğini, CDT (Saat Çizme Testi), kullanılarak ölçülen yürütücü işlevin anlamlı derecede iyileştiği fakat CDR'ye (Klinik Demans Derecelendirmesi) göre skorlara bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadığını, egzersiz müdahalesinin hafıza ve depresif belirtiler üzerinde net bir etkisi olmadığını ancak ikincil analizlerin kardiyorespiratuar zindelikteki değişimin hafıza performansı ve bilateral hipokampal hacimdeki değişimle pozitif korelasyon gösterdiğini ve AE'nin erken evre AH'li bireylerde işlevsel beceriye fayda sağladığını, egzersizin bilişsel CAMCOG'de (Cambridge Bilişsel Sınavı) iyileşme sağladığı ve fonksiyonel kapasitede anlamlı iyileşme gösterdiği, tüm bağımlı değişkenlerde fiziksel egzersize olumlu bir yanıt alındığını, sonuç olarak aerobik egzersizin AH'li hastalar için bir destek tedavisi olarak önerilebileceğini gösterilmektedir.

Demanslı olan yaşlı yetişkinler ile yapılmış olan çalışmalarda; müdahale ve kontrol grupları arasında yürütücü işlevler, epizodik bellek ve çalışma belleği açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ancak psikomotor hızda anlamlı bir iyileşme görüldüğü, kombine egzersizin bilişsel, fiziksel ve ruh hali sonuçlarını olumlu yönde etkilediği ve sözel kategori akıcılığındaki gelişmelere yansıyan EF (executive functions-bilişsel işlevler) için olumlu etkiler de bulunduğu, diğer yandan, orta ila yüksek yoğunluklu aerobik ve kuvvet egzersiz eğitim programı ile hafif ila orta şiddette demansı olan kişilerde bilişsel bozulmayı yavaşlatmadığı fakat fiziksel uygunluğu iyileştirdiği ve global biliş veya yürütme işlevi üzerinde üstün bir etkisi olmadığı gösterilmektedir.

Sonuç olarak çalışmamıza, farklı türlerde egzersiz rejimlerine katılan, toplamda 3600 yaşlı yetişkin ile yapılan 35 çalışmayı dahil ettik. Çalışmamız, herhangi bir egzersiz ile bilişsel iyileşme için bir vekil ölçüt olarak hizmet eden BDNF seviyelerindeki iyileşme arasındaki ilişkiyi güçlü bir şekilde desteklemektedir. Bulgularımız, egzersizin, özellikle aerobik ve multimodal egzersiz rejimlerinin etkilerinin, yaşlı yetişkinler arasında BDNF seviyeleri ile pozitif bir korelasyon içerisinde olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla aerobik egzersizin, direnç egzersizinin ve yoga gibi farkındalık egzersizlerinin sağlıklı yaşlı yetişkinlerde bilişsel deformasyonlardan korunmak ve bilişsel fonksiyonları geliştirmek için non-farmakolojik bir yöntem olabileceğini, HBB'li hastalarda bilişsel fonksiyon kayıplarını azaltarak daha ciddi bilişsel hastalıklardan koruyabileceğini veya geçişi geciktirebileceğini, demans ve Alzheimer hastalıklarının sebep olduğu bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini ve farmakolojik tedavilerin yanında fayda sağlayabilecek ek destek tedavisi olarak yer alabileceğini söyleyebiliriz.

**Öneriler**

Egzersiz ve bilişsel gelişim arasındaki ilişkiye dair sağlam sonuçlara varılması için araştırma çalışmalarındaki bireysel faktörleri dikkate alınmalıdır. Hem mekanik hem de pratik olarak, beslenme alışkanlıkları, başlangıçtaki bilişsel ve fiziksel durum, altta yatan tıbbi durumlar ve sosyal faktörlerin yanı sıra yaşlı yetişkinlerde egzersiz programlarının etkinliğini etkileyebilecek genetik faktörler gibi farklı faktörler vardır. Ayrıca, birçok çalışma farklı egzersiz rejimi sıklıklarını incelemiştir ancak, uygun kontrol grupları ile farklı kollar arasında müdahale sıklıklarını karakterize eden daha büyük randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler) gereklidir. Benzer şekilde, RKÇ'ler gelecekte hasta düzeyindeki farklılıklara odaklanan bireysel faktörlere odaklanabilir.

Yapılacak araştırmalar sadece spesifik bir egzersiz dalına göre yapılabilir. Bu da o yönde yapılacak araştırmalara yol gösterebilir. Çalışmaların egzersiz çeşidine, süresine ve yoğunluğuna göre yapılması çıkacak sonuçlar için daha bağlayıcı olabilir.
Araştırmaların en az 12 ay ve üzeri yapılması ve en az 24 ay boyunca takip edilmesi, egzersizlerin kronik etkisini ortaya çıkarmak için faydalı olabilir.

Uzun süreli ve düzenli egzersiz yapan yaşlı yetişkinlerde yapılabilecek gözlemler ve araştırmalar egzersizin bilişsel fonksiyonlarda kronik etkisini anlamamıza fayda sağlayabilir.
Ülkemizde, yaşlı yetişkinlerin bilişsel fonksiyon kayıplarından korunmaları ve tedavi umutları için uzun süreli randomize kontrollü çalışmalar yapılmalı ve egzersizin ek tedavi protokolü olarak uygulanması için çalışmalar başlatılmalıdır. Bu sistematik derleme bu konuda yapılacak çalışmalar için yol gösterici olabilir.

# KAYNAKÇA


Aarse, J., Herlitze, S., & Manahan-Vaughan, D. (2016). The requirement of BDNF for hippocampal synaptic plasticity is experience-dependent. *Hippocampus*, *26*(6), 739-751. https://doi.org/10.1002/hipo.22555

Aarsland, D., Sardahaee, F. S., Anderssen, S., Ballard, C., & Alzheimer's Society Systematic Review group. (2010). Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. Aging & mental health, *14*(4), 386-395. https://doi.org/10.1080/13607860903586136

Abel, J. L., & Rissman, E. F. (2013). Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. International Journal of Developmental Neuroscience, 31(6), 382-390. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.11.002

Aberg, M. A., Pedersen, N. L., Torén, K., Svartengren, M., Bäckstrand, B., Johnsson, T., ... & Kuhn, H. G. (2009). Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(49), 20906-20911. https://doi.org/10.1073/pnas.0905307106

Adams, V., Lenk, K., Linke, A., Lenz, D., Erbs, S., Sandri, M., ... & Hambrecht, R. (2004). Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 24(4), 684-690. https://doi.org/10.1161/01.atv.0000124104.23702.a0

Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. Annual Review of Psychology, 60, 693-716. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.024

Aguiló, A., Tauler, P., Fuentespina, E., Tur, J. A., Córdova, A., & Pons, A. (2005). Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. Physiology & behavior, 84(1), 1-7. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.07.034

Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011, September). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. In Mayo clinic proceedings (Vol. 86, No. 9, pp. 876-884). Elsevier. https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0252

Ahmadizad, S. A. J. A. D., & El-Sayed, M. S. (2003). The effects of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. Medicine and science in sports and exercise, 35(6), 1026-1032. https://doi.org/10.1249/01.mss.0000069406.54766.c6

Ahmadizad, S., El-Sayed, M. S., & MacLaren, D. P. (2006). Responses of platelet activation

and function to a single bout of resistance exercise and recovery. Clinical hemorheology and microcirculation, 35(1-2), 159-168. https://doi.org/10.3233/ch-2010-1321

Aleman, A., & Torres-Alemán, I. (2009). Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. Progress in neurobiology, 89(3), 256-265. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.07.008

Allen, A., & Messier, C. (2013). Plastic changes in the astrocyte GLUT1 glucose transporter and beta-tubulin microtubule protein following voluntary exercise in mice. Behavioural brain research, 240, 95-102. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.11.025

Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. Journal of Comparative Neurology, 124(3), 319-335. https://doi.org/10.1016/0014-4886(65)90078-3

Amadio, P., Sandrini, L., Ieraci, A., Tremoli, E., & Barbieri, S. S. (2017). Effect of clotting duration and temperature on BDNF measurement in human serum. International journal of molecular sciences, 18(9), 1987. https://doi.org/10.3390/ijms18091987

Anders, Q. S., Ferreira, L. V. B., Rodrigues, L. C. D. M., & Nakamura-Palacios, E. M. (2020). BDNF mRNA expression in leukocytes and frontal cortex function in drug use disorder. Frontiers in psychiatry, 11, 537046. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00469

Ando, S., Kobayashi, S., Waki, H., Kon, K., Fukui, F., Tadenuma, T., ... & Nakamura, H. (2002). Animal model of dementia induced by entorhinal synaptic damage and partial restoration of cognitive deficits by BDNF and carnitine. Journal of neuroscience research, 70(3), 519-527. https://doi.org/10.1002/jnr.10443

Andreska, T., Aufmkolk, S., Sauer, M., & Blum, R. (2014). High abundance of BDNF within glutamatergic presynapses of cultured hippocampal neurons. Frontiers in cellular neuroscience, 8, 107. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00107

Andrieu, S., Coley, N., Lovestone, S., Aisen, P. S., & Vellas, B. (2015). Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. The Lancet Neurology, 14(9), 926-944. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00153-2

Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane database of systematic reviews, (2). https://doi.org/10.1002/14651858.cd005381.pub3

Annex, B. H., Torgan, C. E., Lin, P., Taylor, D. A., Thompson, M. A., Peters, K. G., & Kraus, W. E. (1998). Induction and maintenance of increased VEGF protein by chronic motor nerve stimulation in skeletal muscle. American Journal of Physiology-Heart and

Circulatory Physiology, 274(3), H860-H867. https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.3.H860

Arazi, H., Babaei, P., Moghimi, M., & Asadi, A. (2021). Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. BMC geriatrics, 21, 1-8. https://doi.org/10.1186/s12877-020-01937-6

Arcoverde, C., Deslandes, A., Moraes, H., Almeida, C., Araujo, N. B. D., Vasques, P. E., ... & Laks, J. (2014). Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. Arquivos de neuro-psiquiatria, 72, 190-196. https://doi.org/10.1590/0004-282x20130231

Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. Trends in Cognitive Sciences, 8(4), 170-177. https://doi.org/10.1038/nn.1856

Arrieta, H., Rezola-Pardo, C., Kortajarena, M., Hervás, G., Gil, J., Yanguas, J. J., ... & Rodriguez-Larrad, A. (2020). The impact of physical exercise on cognitive and affective functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in nursing home residents: a randomized controlled trial. Maturitas, 131, 72-77. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.10.014

Arsenis, N. C., You, T., Ogawa, E. F., Tinsley, G. M., & Zuo, L. (2017). Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. Oncotarget, 8(27), 45008. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16726

Arwert, L. I., Deijen, J. B., & Drent, M. L. (2005). The relation between insulin-like growth factor I levels and cognition in healthy elderly: a meta-analysis. Growth hormone & IGF research, 15(6), 416-422. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2005.09.001

Assuncao, M., Santos-Marques, M. J., Carvalho, F., and Andrade, J. P. (2010).Green tea averts age-dependent decline of hippocampal signaling systemsrelated to antioxidant defenses and survival. Free Radic. Biol. Med. 48, 831–838. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.003

Autry, A. E., & Monteggia, L. M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Nature Reviews Neuroscience, 13(6), 271-285. https://doi.org/10.1038/nrn3230

Avrupa Beyin Konseyi (EBC), (2021), VOT2 Case Studies on Rare Diseases & Mental Disorders present findings at Synthesis Meeting on 8 June 202. https://www.braincouncil.eu/vot2-case-studies-on-rare-diseases-mental-disorders-present-findings-at-synthesis-meeting-on-8-june-2021/

Baddeley, A. (1992). Working memory. Science, 255(5044), 556- 559. https://doi.org/10.1146/annurev.ps.43.020192.000405

Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. Nature Reviews Neuroscience, 4(10), 829-839. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00005-4

Baek, S. S. (2016). Role of exercise on the brain. Journal of exercise rehabilitation, 12(5), 380. https://doi.org/10.12965/jer.1632808.404

Baker, L. D., Cross, D. J., Minoshima, S., Belongia, D., Watson, G. S., & Craft, S. (2011). Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. Archives of neurology, 68(1), 51-57. https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.225

Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., ... & Craft, S. (2010a). Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 22(2), 569-579. https://doi.org/10.3233/jad-2010-100768

Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., ... & Craft, S. (2010b). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Archives of neurology, 67(1), 71-79. https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.307

Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marisk, M. G., ... & Willis, S. L. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. JAMA, 288(18), 2271-2281. https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271

Bang, P., Brandt, J., Degerblad, M., Enberg, G., Kaijser, L., Thoren, M., & Hall, K. (1990). Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. European journal of clinical investigation, 20(3), 285-292. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb01857.x

Barde, Y. A., Edgar, D., & Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. The EMBO Journal, 1(5), 549-553. https://doi.org/10.1002/dneu.480130304

Barnes, C. A. (1994). Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission. Trends in neurosciences, 17(1), 13-18. https://doi.org/10.1016/0166-2236(94)90029-9

Bartkowska, K., Paquin, A., Gauthier, A. S., Kaplan, D. R., & Miller, F. D. (2007). Trk

signaling regulates neural precursor cell proliferation and differentiation during cortical development. https://doi.org/10.1242/dev.008227

Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Archives of medical science, 11(6), 1164-1178. https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342

Bauman, A. E., Reis, R. S., Sallis, J. F., Wells, J. C., Loos, R. J., & Martin, B. W. (2016). Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not?. The Lancet, 380(9838), 258-271. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60735-1

Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cerebral Cortex, 10(3), 295-307. https://doi.org/10.1126/science.1092872

Behm, D. G., & Chaouachi, A. (2011). A review of the acute effects of static and dynamic stretching on performance. European Journal of Applied Physiology, 111(11), 2633-2651. https://doi.org/10.1007/s00421-011-1879-2

Bekinschtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (2008). BDNF and memory formation and storage. Neuroscientist, 14(2), 147-156. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.07.014

Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Ménard, E., & Gauthier, S. (2006). Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. Neuropsychologia, 44(12), 2366-2377. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.012

Belviranlı, M., & Okudan, N. (2018). Exercise training protects against aging-induced cognitive dysfunction via activation of the hippocampal PGC-1α/FNDC5/BDNF pathway. Neuromolecular medicine, 20(3), 386-400. https://doi.org/10.1007/s12017-018-8500-3

Belviranli, M., Okudan, N., Kabak, B., Erdoğan, M., & Karanfilci, M. (2016). The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. The Physician and sportsmedicine, 44(3), 290-296. https://doi.org/10.1080/00913847.2016.1196125

Ben-Zeev, T., Shoenfeld, Y., & Hoffman, J. R. (2022). The effect of exercise on neurogenesis in the brain. Isr Med Assoc J, 24(8), 533-8. https://doi.org/10.5114/hm.2024.136052

Berchtold, N. C., Castello, N., & Cotman, C. W. (2010). Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. Neuroscience, 167(3), 588-597. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.050

Berg, U., & Bang, P. (2005). Exercise and circulating insulin-like growth factor I. Hormone

research, 62(Suppl. 1), 50-58. https://doi.org/10.1159/000080759

Bergami, M., Masserdotti, G., Temprana, S. G., Motori, E., Eriksson, T. M., Göbel, J., ... & Berninger, B. (2015). A critical period for experience-dependent remodeling of adult-born neuron connectivity. Neuron, 85(4), 710-717. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.01.001

Bernardi, L., Sleight, P., Bandinelli, G., Cencetti, S., Fattorini, L., Wdowczyc-Szulc, J., & Lagi, A. (2001). Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study. Bmj, 323(7327), 1446-1449. https://doi.org/10.1136/bmj.323.7327.1446

Bernstein, A. M., Kaufman, J. D., Malhotra, N., & Sephton, S. E. (2015). A randomized controlled trial of yoga for chronic stress: Effects on psychological and biological outcomes. Journal of Psychosomatic Research, 78(6), 538-543. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.05.005

Bhattacharyya, K. K., Andel, R., & Small, B. J. (2021). Effects of yoga-related mind-body therapies on cognitive function in older adults: A systematic review with meta-analysis. Archives of Gerontology and Geriatrics, 93, 104319. https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104319

Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. Journal of Aging Research, 2013, 657508. https://doi.org/10.1155/2013/657508

Biazus-Sehn, L. F., Schuch, F. B., Firth, J., & de Souza Stigger, F. (2020). Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Archives of Gerontology and Geriatrics, 89, 104048. https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104048

Birch, J. (2013). The Meaning of haṭha in Early Haṭhayoga. Journal of the American Oriental Society, 133(1), 5-20. https://doi.org/10.1080/1741659X.2013.824195

Black, D. S., Cole, S. W., Irwin, M. R., Breen, E., Cyr, N. M. S., Nazarian, N., ... & Lavretsky, H. (2013). Yogic meditation reverses NF-κB and IRF-related transcriptome dynamics in leukocytes of family dementia caregivers in a randomized controlled trial. Psychoneuroendocrinology, 38(3), 348-355. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.06.011

Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. Science, 350(6265), 1193-1198. https://doi.org/10.1126/science.aab3389

Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term

potentiation in the hippocampus. Nature, 361(6407), 31-39. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(05)80074-7

Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. BMC public health, 14, 1-12. https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-510

Bloor, C. M. (2005). Angiogenesis during exercise and training. Angiogenesis, 8(3), 263-271. https://doi.org/10.1007/s10456-005-9013-x

Borror, A. (2017). Brain-derived neurotrophic factor mediates cognitive improvements following acute exercise. Medical hypotheses, 106, 1-5. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.06.024

Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature, 481(7382), 463-468. https://doi.org/10.1038/nature10777

Bower, J. E., & Irwin, M. R. (2016). Mind–body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. Brain, behavior, and immunity, 51, 1-11. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.012

Brasure, M., Desai, P., Davila, H., Nelson, V. A., Calvert, C., Jutkowitz, E., ... & Kane, R. L. (2018). Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. Annals of internal medicine, 168(1), 30-38. https://doi.org/10.7326/m17-1528

Brewer, J. A., Worhunsky, P. D., Gray, J. R., Tang, Y. Y., Weber, J., & Kober, H. (2011). Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(50), 20254-20259. https://doi.org/10.1073/pnas.1112029108

Brigadski, T., & Leßmann, V. (2020). The physiology of regulated BDNF release. Cell and Tissue Research, 382(1), 15-45. https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2

Brown, B. M., Peiffer, J. J., Taddei, K., Lui, J. K., Laws, S. M., Gupta, V. B., ... & Martins, R. N. (2013). Physical activity and amyloid-β plasma and brain levels: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. Molecular psychiatry, 18(8), 875-881. https://doi.org/10.1038/mp.2012.107

Brown, M. D. (2003). Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. Experimental physiology, 88(5), 645-658. https://doi.org/10.1113/eph8802618

Brown, R. P., & Gerbarg, P. L. (2005). Sudarshan Kriya yogic breathing in the treatment of

stress, anxiety, and depression: part I—neurophysiologic model. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 11(1), 189-201. https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.189

Bubak, M. P., Heesch, M. W., Shute, R. J., Dinan, N. E., Laursen, T. L., La Salle, D. T., & Slivka, D. R. (2017). Irisin and fibronectin type III domain-containing 5 responses to exercise in different environmental conditions. International journal of exercise science, 10(5), 666. https://doi.org/10.1249/01.mss.0000517645.29830.b5

Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. Annual Review of Psychology, 55(1), 1-27. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142044

Budni, J., Bellettini, G., & Rosa, S. G. (2015). Neurotrophic factors in depression: pathophysiology and implications for treatment. Brain Research Reviews, 70(1), 314-329. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2015.02.007

Buhusi, M., Etheredge, C., Granholm, A. C., & Buhusi, C. V. (2017). Increased hippocampal ProBDNF contributes to memory impairments in aged mice. Frontiers in aging neuroscience, 9, 284. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00284

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. Neuropsychologia, 34(4), 263-272. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(96)00033-6

Burke, S. N., and Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. Nat.Rev. Neurosci. 7, 30–40. https://doi.org/10.1038/nrn1809

Cacioppo, J. T., & Hawkley, L. C. (2003). Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. Perspectives in Biology and Medicine, 46(3), S39-S52. https://doi.org/10.1353/pbm.2003.0049

Cahn, B. R., Goodman, M. S., Peterson, C. T., Maturi, R., & Mills, P. J. (2017). Yoga, meditation and mind-body health: increased BDNF, cortisol awakening response, and altered inflammatory marker expression after a 3-month yoga and meditation retreat. Frontiers in human neuroscience, 11, 229690. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00315

Calabrese, F., Guidotti, G., Racagni, G., & Riva, M. A. (2013). Reduced neuroplasticity in aged rats: a role for the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor. Neurobiology of aging, 34(12), 2768-2776. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.014

Cameron, H. A., & Mckay, R. D. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. Journal of comparative neurology, 435(4), 406-417. https://doi.org/10.1002/cne.1040

Campisi, J. (2013). Aging, cellular senescence, and cancer. Annual Review of Physiology, 75,

685-705. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653

Cao, L., Jiao, X., Zuzga, D. S., Liu, Y., Fong, D. M., Young, D., & During, M. J. (2004). VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. Nature genetics, 36(8), 827-835. https://doi.org/10.1038/ng1395

Carlson, L. E., Speca, M., Patel, K. D., & Goodey, E. (2003). Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. Psychosomatic medicine, 65(4), 571-581. https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000074003.35911.41

Carmeliet, P. (2003). Blood vessels and nerves: common signals, pathways and diseases. Nature Reviews Genetics, 4(9), 710-720. https://doi.org/10.1038/nrg1158

Carro, E., Trejo, J. L., Busiguina, S., & Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. The Journal of Neuroscience, 20(8), 2926-2933. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0741849.x

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Reports, 100(2), 126-131. https://doi.org/10.2307/20056429

Cassilhas, R. C., Antunes, H. K. M., Tufik, S., & De Mello, M. T. (2010). Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. Perceptual and Motor skills, 110(1), 265-276. https://doi.org/10.2466/pms.110.1.265-276

Cassilhas, R. C., Lee, K. S., Fernandes, J., Oliveira, M. G., Tufik, S., Meeusen, R., & de Mello, M. T. (2012). Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. Neuroscience, 202, 309-317. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.056

Cassilhas, R. C., Viana, V. A., Grassmann, V., Santos, R. T., Santos, R. F., Tufik, S. E. R. G. I. O., & Mello, M. T. (2007). The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. Medicine & Science in Sports & Exercise, 39(8), 1401-1407. https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318060111f

Cha, H. J., Kim, K. B., & Baek, S. Y. (2022). Square-stepping exercise program effects on fall-related fitness and BDNF levels in older adults in Korea: a randomized controlled trial. International journal of environmental research and public health, 19(12), 7033. https://doi.org/10.3390/ijerph19127033

Chacón-Fernández, P., Säuberli, K., Colzani, M., Moreau, T., Ghevaert, C., & Barde, Y. A.

(2016). Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. Journal of Biological Chemistry, 291(19), 9872-9881. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.720029

Chan, K. L., Tong, K. Y., & Yip, S. P. (2008). Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. Neuroscience letters, 447(2-3), 124-128. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.013

Chandler, M. J., Locke, D. E., Crook, J. E., Fields, J. A., Ball, C. T., Phatak, V. S., ... & Smith, G. E. (2019). Comparative effectiveness of behavioral interventions on quality of life for older adults with mild cognitive impairment: a randomized clinical trial. JAMA network open, 2(5), e193016-e193016. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3016

Chang, Y. K., Tsai, C. L., Huang, C. C., Wang, C. C., & Chu, I. H. (2012). Effects of acute resistance exercise on cognition in late middle-aged adults: General or specific cognitive improvement? Journal of Sport and Exercise Psychology, 34(6), 761-778. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.08.011

Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., Hart, J. J., Bartz, E. K., Didehbani, N., & Keebler, M. W. (2015). Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. NeuroImage, 124(Pt A), 942-955. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.071

Chapman, T. R., Barrientos, R. M., Ahrendsen, J. T., Hoover, J. M., Maier, S. F., and Patterson, S. L. (2012). Aging and infection reduce expression of specific brain-derived neurotrophic factor mRNAs in hippocampus. Neurobiol. Aging 33, 832.e1–832.e14. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.015

Chen, H. T., Chung, Y. C., Chen, Y. J., Ho, S. Y., & Wu, H. J. (2017). Effects of different types of exercise on body composition, muscle strength, and IGF-1 in the elderly with sarcopenic obesity. Journal of the American Geriatrics Society, 65(4), 827-832. https://doi.org/10.1111/jgs.14722

Cho, S. Y., & Roh, H. T. (2019). Taekwondo enhances cognitive function as a result of increased neurotrophic growth factors in elderly women. International journal of environmental research and public health, 16(6), 962. https://doi.org/10.3390/ijerph16060962

Choi, S. H., Bylykbashi, E., Chatila, Z. K., Lee, S. W., Pulli, B., Clemenson, G. D., ... & Tanzi, R. E. (2018). Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. Science, 361(6406), eaan8821. https://doi.org/10.1126/science.aan8821

Chu, C. H., Chen, A. G., Hung, T. M., Wang, C. C., & Chang, Y. K. (2015). Exercise and fitness modulate cognitive function in older adults. Psychology and Aging, 30(4), 842. https://doi.org/10.1037/pag0000047

Clark, P. J., Brzezinska, W. J., Puchalski, E. K., Krone, D. A., & Rhodes, J. S. (2009). Functional analysis of neurovascular adaptations to exercise in the dentate gyrus of young adult mice associated with cognitive gain. Hippocampus, 19(10), 937-950. https://doi.org/10.1002/hipo.20543

Clarke, L. E., Liddelow, S. A., Chakraborty, C., Münch, A. E., Heiman, M., & Barres, B. A. (2018). Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(8), E1896-E1905. https://doi.org/10.1073/pnas.1800165115

Clelland, C. D., Choi, M., Romberg, C. C. G. J., Clemenson Jr, G. D., Fragniere, A., Tyers, P., ... & Bussey, T. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. Science, 325(5937), 210-213. https://doi.org/10.1126/science.1173215

Coelho, F. G. D. M., Vital, T. M., Stein, A. M., Arantes, F. J., Rueda, A. V., Camarini, R., ... & Santos-Galduroz, R. F. (2014). Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 39(2), 401-408. https://doi.org/10.3233/JAD-131073

Coelho, F. M., Pereira, D. S., Lustosa, L. P., Silva, J. P., Dias, J. M. D., Dias, R. C. D., ... & Pereira, L. S. M. (2012). Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. Archives of gerontology and geriatrics, 54(3), 415-420. https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.014

Coelho-Júnior, H. J., Oliveira Gonçalves, I. D., Sampaio, R. A. C., Sampaio, P. Y. S., Lusa Cadore, E., Calvani, R., ... & Uchida, M. C. (2020). Effects of combined resistance and power training on cognitive function in older women: a randomized controlled trial. International journal of environmental research and public health, 17(10), 3435. https://doi.org/10.3390/ijerph17103435

Cohen, D. L., Bloedon, L. T., Rothman, R. L., Farrar, J. T., Galantino, M. L., Volger, S., ... & Townsend, R. R. (2013). Iyengar yoga versus enhanced usual care on blood pressure in patients with prehypertension to stage I hypertension: a randomized controlled trial. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 19(10), 870-877. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.09.001

Cohen, S., & Wills, T.A. (2018). Stress, social support, and the buffering hypothesis. Psychological Bulletin, 98(2), 310-357. https://doi.org/10.1037/0033-2909.98.2.310

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., ... & Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care, 33(12), e147-e167. https://doi.org/10.2337/dc10-9990

Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., ... & Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 61(11), 1166-1170. https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166

Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. Psychological Bulletin, 129(6), 1149-1168. https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.6.1149

Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. International journal of molecular sciences, 21(20), 7777. https://doi.org/10.3390/ijms21207777

Constans, A., Pin-Barre, C., Molinari, F., Temprado, J. J., Brioche, T., Pellegrino, C., & Laurin, J. (2021). High-intensity interval training is superior to moderate intensity training on aerobic capacity in rats: Impact on hippocampal plasticity markers. Behavioural Brain Research, 398, 112977. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112977

Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends in Neurosciences, 25(6), 295-301. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02143-4

Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2007). Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. Alzheimer's & Dementia, 3(2), S30-S37. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.013

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends in Neurosciences, 30(9), 464-472. https://doi.org/10.1038/nrn2298

Couillard-Despres, S., Iglseder, B., & Aigner, L. (2011). Neurogenesis, cellular plasticity and cognition: the impact of stem cells in the adult and aging brain–a mini-review. Gerontology, 57(6), 559-564. https://doi.org/10.1159/000323481

Cowansage, K. K., LeDoux, J. E., & Monfils, M. H. (2010). Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. Current molecular pharmacology, 3(1), 12-29. https://doi.org/10.2174/1874467211003010012

Cowen, V. S., & Adams, T. B. (2005). Physical and perceptual benefits of yoga asana practice: Results of a pilot study. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 9(3), 211-219. https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2004.11.013

Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2006). Cognition through the lifespan: Mechanisms of change. Neuropsychology, 20(3), 123-132. https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.3.123

Cramer, H., Lauche, R., Haller, H., Langhorst, J., & Dobos, G. (2014). Effects of yoga on cardiovascular diseases and risk factors: A systematic review. Journal of Psychosomatic Research, 76(6), 484-491. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.11.012

Creswell, J. D., Irwin, M. R., Burklund, L. J., Lieberman, M. D., Arevalo, J. M., Ma, J., ... & Cole, S. W. (2012). Mindfulness-based stress reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults: a small randomized controlled trial. Brain, behavior, and immunity, 26(7), 1095-1101. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.006

Culos-Reed, S. N., Carlson, L. E., Daroux, L. M., & Hately-Aldous, S. (2012). A pilot study of yoga for breast cancer survivors: Physical and psychological benefits. Psycho-Oncology, 15(10), 891-897. https://doi.org/10.1002/pon.1021

Cummings, S. R., & Melton, L. J. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. The Lancet, 359(9319), 1761-1767. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08657-9

Cunha, P. M., Nunes, J. P., Tomeleri, C. M., Nascimento, M. A., Schoenfeld, B. J., Antunes, M., ... & Cyrino, E. S. (2020). Resistance training performed with single and multiple sets induces similar improvements in muscular strength, muscle mass, muscle quality, and IGF-1 in older women: a randomized controlled trial. The Journal of Strength & Conditioning Research, 34(4), 1008-1016. https://doi.org/10.1519/jsc.0000000000002847

Danckert, S. L., & Craik, F. I. (2013). Does aging affect recall more than recognition memory?. Psychology and aging, 28(4), 902. https://doi.org/10.1037/a0033263

Dannhauser, T. M., Walker, Z., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., & Shergill, S. S. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnestic mild cognitive impairment. Brain, 128(6), 1418-1427. https://doi.org/10.1093/brain/awh413

David, D. J., Samuels, B. A., Rainer, Q., Wang, J. W., Marsteller, D., Mendez, I., ... & Hen, R. (2009). Neurogenesis-dependent and-independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. Neuron, 62(4), 479-493. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017

Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Kalin, N. H. (2003). Parsing the

subcomponents of emotion and disorders of emotion: perspectives from affective neuroscience. Nature Reviews Neuroscience, 4(1), 24-34. https://doi.org/10.1073/pnas.0813448106

de Assis, G. G., & Almondes, K. M. D. (2017). Exercise-dependent BDNF as a modulatory factor for the executive processing of individuals in course of cognitive decline. A systematic review. Frontiers in psychology, 8, 254106. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00584

de la Monte, S. M., Tong, M., Nguyen, V., Setshedi, M., Longato, L., & Wands, J. R. (2010). Ceramide-mediated insulin resistance and impairment of cognitive-motor functions. Journal of Alzheimer's Disease, 21(3), 967-984. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091726

de Melo Coelho, F. G., Gobbi, S., Andreatto, C. A. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V., & Santos-Galduróz, R. F. (2013). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. Archives of gerontology and geriatrics, 56(1), 10-15. http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003

De Michelis, E. (2004). A History of Modern Yoga: Patanjali and Western Esotericism. Continuum. https://doi.org/10.1163/15734218-00201009

de Oliveira, A. M., Paulino, M. V., Vieira, A. P., McKinney, A. M., da Rocha, A. J., Dos Santos, G. T., ... & Lucato, L. T. (2019). Imaging patterns of toxic and metabolic brain disorders. Radiographics, 39(6), 1672-1695. https://doi.org/10.1148/rg.2019190016

De Rossi, P., Harde, E., Dupuis, J. P., Martin, L., Chounlamountri, N., Bardin, M., ... & Meissirel, C. (2016). A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior. Molecular psychiatry, 21(12), 1768-1780. https://doi.org/10.1038/mp.2015.195

de Souza Vale, R. G., de Oliveira, R. D., Pernambuco, C. S., da Silva Novaes, J., & de Andrade, A. D. F. D. (2009). Effects of muscle strength and aerobic training on basal serum levels of IGF-1 and cortisol in elderly women. Archives of gerontology and geriatrics, 49(3), 343-347. https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.11.011

Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews, 3(2), 71-100. https://doi.org/10.1038/nrn1227

DeKosky, S. T., & Marek, K. (2003). Looking backward to move forward: Early detection of neurodegenerative disorders. Science, 302(5646), 830-834. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000091891.93689.0C

Delezie, J., Weihrauch, M., Maier, G., Tejero, R., Ham, D. J., Gill, J. F., ... & Handschin, C. (2019). BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specification in mouse skeletal muscle. Proceedings of the National Academy of Sciences, 116(32), 16111-16120. https://doi.org/10.1073/pnas.1900544116

Desbordes, G., Negi, L. T., Pace, T. W., Wallace, B. A., Raison, C. L., & Schwartz, E. L. (2012). Effects of mindful-attention and compassion meditation training on amygdala response to emotional stimuli in an ordinary, non-meditative state. Frontiers in Human Neuroscience, 6, 292. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.034

Desikachar, T. K. V. (1995). The Heart of Yoga: Developing a Personal Practice. Inner Traditions International. https://doi.org/10.17761/ijyt.15.1.p501l33535230737

Deslandes, A., Moraes, H., Ferreira, C., Veiga, H., Silveira, H., Mouta, R., ... & Laks, J. (2009). Exercise and mental health: many reasons to move. Neuropsychobiology, 59(4), 191-198. https://doi.org/10.1159/000223730

Deuschle, M., Blum, W. F., Frystyk, J., Ørskov, H., Schweiger, U., Weber, B., ... & Heuser, I. (1998). Endurance training and its effect upon the activity of the GH-IGFs system in the elderly. International journal of sports medicine, 19(04), 250-254. https://doi.org/10.1055/s-2007-971913

Devenney, K. E., Guinan, E. M., Kelly, Á. M., Mota, B. C., Walsh, C., Rikkert, M. O., ... & Lawlor, B. (2019). Acute high-intensity aerobic exercise affects brain-derived neurotrophic factor in mild cognitive impairment: a randomised controlled study. BMJ open sport & exercise medicine, 5(1), e000499. https://doi.org/10.1136/bmjsem-2018-000499

Di Lazzaro, V., Profice, P., Pilato, F., Dileone, M., Florio, L., Tonali, P. A., & Angelucci, F. (2007). BDNF plasma levels in acute stroke. Neuroscience letters, 422(2), 128-130. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.001

Ding, Q., Vaynman, S., Akhavan, M., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2006a). Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. Neuroscience, 140(3), 823-833. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.084

Ding, Y. H., Li, J., Zhou, Y., Rafols, J. A., Clark, J. C., & Ding, Y. (2006b). Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. Current neurovascular research, 3(1), 15-23. https://doi.org/10.2174/156720206775541787

Diniz, B. S. (2017). What can BDNF genotype tell us about our memory?. Brazilian Journal of Psychiatry, 39, 87-87. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2320

Drapeau, E., Mayo, W., Aurousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P. V., and Abrous, D. N.

(2003). Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100, 14385–14390. https://doi.org/10.1073/pnas.2334169100

Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., et al. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. Neurology 72, 1906–1913. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a82634

Driscoll, I., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Yeo, R. A., Brooks, W. M.,Baumgartner, R. N., et al. (2003). The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. Cereb. Cortex 13, 1344–1351. https://doi.org/10.1093/cercor/bhg081

Driscoll, I., Martin, B., An, Y., Maudsley, S., Ferrucci, L., Mattson, M. P., & Resnick, S. M. (2012). Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. PloS one, 7(4), e35217. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035217

Duan, X., Kang, E., Liu, C. Y., Ming, G. L., & Song, H. (2008). Development of neural stem cell in the adult brain. Current opinion in neurobiology, 18(1), 108-115. https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.04.001

Duffy, A. M., Bouchier-Hayes, D. J., & Harmey, J. H. (2013). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF. In Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Landes Bioscience. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9148-5_13

Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biological psychiatry, 59(12), 1116-1127. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013

Dunn, H. C., Ager, R. R., Baglietto-Vargas, D., Cheng, D., Kitazawa, M., Cribbs, D. H., & Medeiros, R. (2015). Restoration of lipoxin A 4 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology in the 3xTg-AD mouse model. Journal of Alzheimer's Disease, 43(3), 893-903. https://doi.org/10.3233/jad-141335

Dupret, D., Revest, J. M., Koehl, M., Ichas, F., De Giorgi, F., Costet, P., ... & Piazza, P. V. (2008). Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. PloS one, 3(4), e1959. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001959

During, M. J., & Cao, L. (2006). VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Current Alzheimer Research*, *3*(1), 29-33. https://doi.org/10.2174/156720506775697133

Duron, E., Funalot, B., Brunel, N., Coste, J., Quinquis, L., Viollet, C., ... & Hanon, O. (2012).

Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in Alzheimer's disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(12), 4673-4681. https://doi.org/10.1210/jc.2012-2063

Edelmann, E., Leßmann, V., & Brigadski, T. (2014). Pre-and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. Neuropharmacology, 76, 610-627. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.043

Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell, 112(2), 257-269. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7

Eisch, A. J., & Petrik, D. (2012). Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? Science, 338(6103), 72-75. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.10.025

Ekdahl, C. T., Claasen, J. H., Bonde, S., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2009). Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(23), 13632-13637. https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100

El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, R., Emmanuel, N., Karnib, N., ... & Sleiman, S. F. (2019). Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Journal of Neuroscience, 39(13), 2369-2382. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019

Embury, C. M., Dyavarshetty, B., Lu, Y., Wiederin, J. L., Ciborowski, P., Gendelman, H. E., & Kiyota, T. (2017). Cathepsin B improves ss-amyloidosis and learning and memory in models of Alzheimer's disease. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 12, 340-352. https://doi.org/10.1007/s11481-016-9721-6

Epel, E., Daubenmier, J., Moskowitz, J. T., Folkman, S., & Blackburn, E. (2009). Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. Annals of the new York Academy of Sciences, 1172(1), 34-53. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04414.x

Erickson, C. A., & Barnes, C. A. (2003). The neurobiology of memory changes in normal aging. *Experimental gerontology*, *38*(1-2), 61-69. https://doi.org/10.1016/s0531-5565(02)00160-2

Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., Pence, B. D., Martin, S. A., Vieira, V. J., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume.

The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 30(15), 5368–5375. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010

Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(7), 3017-3022. https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108

Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature medicine, 4(11), 1313-1317. https://doi.org/10.1038/3305

Ernfors, P., Ibanez, C. F., Ebendal, T., Olson, L., & Persson, H. (1990). Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 87(14), 5454-5458. https://doi.org/10.1073/pnas.87.14.5454

Erta, M., Quintana, A., & Hidalgo, J. (2012). Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. International Journal of Biological Sciences, 8(9), 1254-1266. https://doi.org/10.7150/ijbs.4679

Esposito, M. S., Piatti, V. C., Laplagne, D. A., Morgenstern, N. A., Ferrari, C. C., Pitossi, F. J., & Schinder, A. F. (2005). Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. Journal of Neuroscience, 25(44), 10074-10086. https://doi.org/10.1523/jneurosci.3114-05.2005

Eyre, H. A., Acevedo, B., Yang, H., Siddarth, P., Van Dyk, K., Ercoli, L., ... & Lavretsky, H. (2016). Changes in neural connectivity and memory following a yoga intervention for older adults: a pilot study. Journal of Alzheimer's disease, 52(2), 673-684. https://doi.org/10.3233/jad-150653

Eyre, H. A., Siddarth, P., Acevedo, B., Van Dyk, K., Paholpak, P., Ercoli, L., ... & Lavretsky, H. (2017). A randomized controlled trial of Kundalini yoga in mild cognitive impairment. International psychogeriatrics, 29(4), 557-567. https://doi.org/10.1017/S1041610216002155

Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., ... & Palmer, T. D. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. The European Journal of Neuroscience, 18(10), 2803-2812. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.03041.x

Fabel, K., Wolf, S., Ehninger, D., Babu, H., Galicia, P., & Kempermann, G. (2009). Additive

effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. Frontiers in neuroscience, 3, 994. https://doi.org/10.3389/neuro.22.002.2009

Fahnestock, M. (2011). Brain-derived neurotrophic factor: the link between amyloid-β and memory loss. Future Neurology, 6(5), 627-639. https://doi.org/10.2217/fnl.11.44

Fahnestock, M., Marchese, M., Head, E., Pop, V., Michalski, B., Milgram, W. N., & Cotman, C. W. (2012). BDNF increases with behavioral enrichment and an antioxidant diet in the aged dog. Neurobiology of aging, 33(3), 546 554. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.019

Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2008). Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. International journal of cosmetic science, 30(2), 87-95. https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x

Farkas, E., & Luiten, P. G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. Progress in neurobiology, 64(6), 575–611. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00068-x

Farmer, J., Zhao, X. V., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. Neuroscience, 124(1), 71-79. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.09.029

Farrukh, S., Habib, S., Rafaqat, A., Sarfraz, A., Sarfraz, Z., & Tariq, H. (2023). Association of exercise, brain-derived neurotrophic factor, and cognition among older women: A systematic review and meta-analysis. Archives of Gerontology and Geriatrics, 105068. https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105068

Fedewa, A. L., & Ahn, S. (2011). The effects of physical activity and physical fitness on children's achievement and cognitive outcomes: a meta-analysis. Research quarterly for exercise and sport, 82(3), 521-535. https://doi.org/10.1080/02701367.2011.10599785

Felbor, U., Kessler, B., Mothes, W., Goebel, H. H., Ploegh, H. L., Bronson, R. T., & Olsen, B. R. (2002). Neuronal loss and brain atrophy in mice lacking cathepsins B and L. Nature Biotechnology, 20(8), 896-899. https://doi:10.1038/nbt769

Felsing, N. E., Brasel, J. A., & Cooper, D. M. (1992). Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 75(1), 157-162. https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1619005

Ferrara, N., & Davis-Smyth, T. (1997). The biology of vascular endothelial growth factor. Endocrine reviews, 18(1), 4-25. https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0287

Feuerstein, G. (1998). The Yoga Tradition: Its History, Literature, Philosophy and Practice. Hohm Press. https://doi.org/10.4324/9781315746296-10

Fg, P. (2010). Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 67(2), 133-143. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193

Field, T. (2011). Yoga clinical research review. Complementary Therapies in Clinical Practice, 17(1), 1-8. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.006

Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., ... & Zamboni, M. (2011). Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. Journal of the American Medical Directors Association, 12(4), 249-256. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003

Fleck, S. J., & Kraemer, W. J. (2014). Designing resistance training programs. Human Kinetics. https://doi.org/10.5040/9781718225107

Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. Neurology, 41(7), 1006-1006. https://doi.org/10.1212/wnl.41.7.1006

Follesa, P., Biggio, F., Gorini, G., Caria, S., Talani, G., Dazzi, L., ... & Biggio, G. (2007). Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. Brain research, 1179, 28-34. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.045

Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V. D. (2010). Extending healthy life span—From yeast to humans. Science, 328(5976), 321-326. https://doi.org/10.1126/science.1172539

Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Ojopi, E. B., Talib, L. L., Mendonça, V. A., ... & Gattaz, W. F. (2010). Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. The World Journal of Biological Psychiatry, 11(6), 774-780. https://doi.org/10.3109/15622971003797241

Forti, L. N. (2015). Dose-and Gender-Specific Effects of Resistance Training on Circulating Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Older Adults. In International Association of Gerontology and Geriatrics–European Region 2015. https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.08.004

Forti, L. N., Njemini, R., Beyer, I., Eelbode, E., Meeusen, R., Mets, T., & Bautmans, I.

(2014). Strength training reduces circulating interleukin-6 but not brain-derived neurotrophic factor in community-dwelling elderly individuals. Age, 36, 1-11. https://doi.org/10.1007/s11357-014-9704-6

Fraga, M. F., & Esteller, M. (2007). Epigenetics and aging: The targets and the marks. Trends in Genetics, 23(8), 413-418. https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.05.008

Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. The Journals of Gerontology: Series A, 69(Suppl_1), S4-S9. https://doi.org/10.1093/gerona/glu057

Freeman, M. R. (2010). Specification and morphogenesis of astrocytes. Science, 330(6005), 774-778. https://doi.org/10.1126/science.1190928

Freude, S., Hettich, M. M., Schumann, C., Stöhr, O., Koch, L., Köhler, C., ... & Schubert, M. (2009). Neuronal IGF-1 resistance reduces Aβ accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease. The FASEB Journal, 23(10), 3315-3324. https://doi.org/10.1096/fj.09-132043

Frith, C. D. (2008). Social cognition. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 363(1499), 2033-2039. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093606

Frontera, W. R., Hughes, V. A., Fielding, R. A., Fiatarone, M. A., Evans, W. J., & Roubenoff, R. (2000). Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. Journal of applied physiology, 88(4), 1321-1326. https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.4.1321

Fujimura, H., Altar, C. A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J. I., ... & Tandon, N. N. (2002). Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. Thrombosis and haemostasis, 87(04), 728-734. https://doi.org/10.1055/s-0037-1613072

Funk, J. A., Gohlke, J., Kraft, A. D., McPherson, C. A., Collins, J. B., & Harry, G. J. (2011). Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: possible role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity. Brain, behavior, and immunity, 25(6), 1063-1077. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.03.012

Furmaga, H., Carreno, F. R., & Frazer, A. (2012). Vagal nerve stimulation rapidly activates brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB in rat brain. PloS one, 7(5), e34844. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034844

Gage, F. H. (2002). Neurogenesis in the adult brain. The Journal of Neuroscience, 22(3), 612-613. https://doi.org/10.1038/nrn755

Gallegos, A. M., Hoerger, M., Talbot, N. L., Krasner, M. S., Knight, J. M., Moynihan, J. A.,

& Duberstein, P. R. (2013). Toward identifying the effects of the specific components of mindfulness-based stress reduction on biologic and emotional outcomes among older adults. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 19(10), 787-792. https://doi.org/10.1089/acm.2012.0028

Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., ... & Swain, D. P. (2011). Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise, 43(7), 1334-1359. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb

Gard, T., Hölzel, B. K., & Lazar, S. W. (2014). The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: A systematic review. Annals of the New York Academy of Sciences, 1307(1), 89-103. https://doi.org/10.1111/nyas.12348

Garfinkel, M., & Schumacher Jr, H. R. (2000). Yoga. Rheumatic Disease Clinics of North America, 26(1), 125-132. https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70126-5

Gates, N., Singh, M. A. F., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. (2013). The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 21(11), 1086-1097. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.02.018

Ge, S., Yang, C. H., Hsu, K. S., Ming, G. L., & Song, H. (2007). A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. Neuron, 54(4), 559-566. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.002

Giordano, R., Forno, D., Zinna, D., Ghigo, E., & Arvat, E. (2012). Human Ageing and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-I (GH/IGF-I) Axis-The Impact of Growth Factors on Dementia. The Open Endocrinology Journal, 6(1). https://doi.org/10.2174/1874216501206010049

Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nature Reviews Immunology, 11(9), 607-615. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.04.006

Gniadecka, M. (1998). Effects of ageing on dermal echogenicity. Skin Research and Technology, 4(4), 174-177. https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.1998.tb00224.x

Goekint, M., Roelands, B., De Pauw, K., Knaepen, K., Bos, I., & Meeusen, R. (2010). Does a period of detraining cause a decrease in serum brain-derived neurotrophic factor?. Neuroscience letters, 486(3), 146-149. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.09.032

Goel, V., & Grafman, J. (2000). The role of the right prefrontal cortex in ill-structured problem solving. Cognitive Neuropsychology, 17(5), 415-436. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00150-1

Goldspink, G. (2005). Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. Physiology, 20(4), 232-238. https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2005

Gomez-Pinilla, F. (2008a). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. Nature Reviews Neuroscience, 9(7), 568-578. https://doi.org/10.1038/nrn2421

Gomez-Pinilla, F., & Hillman, C. (2013). The influence of exercise on cognitive abilities. Comprehensive Physiology, 3(1), 403-428. https://doi.org/10.1002/cphy.c110063

Gomez-Pinilla, F., Vaynman, S., & Ying, Z. (2008b). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. European Journal of Neuroscience, 28(11), 2278-2287. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06524.x

Gordon-Salant, S., Frisina, R. D., Fay, R. R., & Popper, A. N. (Eds.). (2009). The aging auditory system (Vol. 34). Springer Science & Business Media. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0993-0

Gothe, N. P., Hayes, J. M., Temali, C., & Damoiseaux, J. S. (2019). Differences in brain structure and function among yoga practitioners and controls. Frontiers in Integrative Neuroscience, 13, 26. https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00026

Gothe, N. P., Kramer, A. F., & McAuley, E. (2014). The effects of an 8-week Hatha yoga intervention on executive function in older adults. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 69(9), 1109-1116. https://doi.org/10.1093/gerona/glu095

Gothe, N. P., Pontifex, M. B., Hillman, C. H., & McAuley, E. (2013). The acute effects of yoga on executive function. Journal of Physical Activity and Health, 10(4), 488-495. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.08.002

Granger, R., Deadwyler, S., Davis, M., Moskovitz, B., Kessler, M., Rogers, G., et al. (1996). Facilitation of glutamate receptors reverses an age-associated memory impairment in rats. Synapse 22, 332–337. https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2396(199604)22:4<332::aid-syn4>3.0.co;2-c

Green, P. S., Gridley, K. E., & de Fiebre, N. C. (1997). Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. The American journal of medicine, 103(3), 19S-25S. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00260-x

Greene, E., and Naranjo, J. N. (1987). Degeneration of hippocampal fibers and spatial memory deficit in the aged rat. Neurobiol. Aging 8, 35–43. https://doi.org/10.1016/0197-4580(87)90055-8

Griffin, É. W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S. A., O'Mara, S. M., & Kelly, Á. M. (2011). Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. Physiology & behavior, 104(5), 934-941. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.005

Gustafsson, G., Lira, C. M., Johansson, J., Wisén, A., Wohlfart, B., Ekman, R., & Westrin, Å. (2009). The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. Psychiatry research, 169(3), 244-248. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.030

Gür, F. M., Timurkaan, S., Yalcin, M. H., Girgin, A., & Gençer Tarakçı, B. (2017). Immunohistochemical localization of irisin in mole rats (Spalax leucodon). Biotechnic & histochemistry, 92(4), 245-251. https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1303194

Häkkinen, K., Pakarinen, A., Kraemer, W. J., Häkkinen, A., Valkeinen, H., & Alen, M. (2001). Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. Journal of applied physiology, 91(2), 569-580. https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.2.569

Halbach, O. V. B. U. (2010). Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. Frontiers in aging neuroscience, 2, 36. https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00036

Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. Psychological medicine, 39(1), 3-11. https://doi.org/10.1017/s0033291708003681

Hamer, M., Taylor, A., & Steptoe, A. (2010). The effect of acute aerobic exercise on stress related blood pressure responses: a systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology, 35(10), 1270-1281. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.005

Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. Nature, 454(7203), 463-469. https://doi.org/10.1038/nature07206

Hardie, D. G. (2011). AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. Journal of Physiology, 569(2), 1-14. https://doi:10.1113/jphysiol.2010.204149

Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., &

Weinberger, D. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. Journal of Neuroscience, 23(17), 6690-6694. https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-17-06690.2003

Hashimoto, R., Takei, N., Shimazu, K., Christ, L., Lu, B., & Chuang, D. M. (2002). Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. Neuropharmacology, 43(7), 1173-1179. https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00217-4

Hayashi, M., Mistunaga, F., Ohira, K., & Shimizu, K. (2001). Changes in BDNF-immunoreactive structures in the hippocampal formation of the aged macaque monkey. Brain research, 918(1-2), 191-196. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)03002-5

Heaney, J. L., Carroll, D., & Phillips, A. C. (2011). Physical activity, life events stress, cortisol, and DHEA: Preliminary findings that physical activity may buffer against the negative effects of stress. Journal of Aging and Physical Activity, 19(3), 364-373. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.006

Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. Nature Reviews Neuroscience, 5(2), 87-96. https://doi.org/10.1038/nn1276

Heisz, J. J., Clark, I. B., Bonin, K., Paolucci, E. M., Michalski, B., Becker, S., & Fahnestock, M. (2017). The effects of physical exercise and cognitive training on memory and neurotrophic factors. Journal of cognitive neuroscience, 29(11), 1895-1907. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01164

Henry, J. D., Phillips, L. H., Ruffman, T., & Bailey, P. E. (2006). Emotional expression in Alzheimer's disease. Neuropsychology, 20(3), 392-399. https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.3.392

Henskens, M., Nauta, I. M., Van Eekeren, M. C., & Scherder, E. J. (2018). Effects of physical activity in nursing home residents with dementia: a randomized controlled trial. Dementia and geriatric cognitive disorders, 46(1-2), 60-80. https://doi.org/10.1159/000491818

Herring, M. P., O'Connor, P. J., & Dishman, R. K. (2010). The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. Archives of Internal Medicine, 170(4), 321-331. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.530

Heuser, I. J., Baronti, F., Marin, C. A., Ma, N., Merriam, G. R., Chase, T. N., & Mouradian, M. M. (1992). Growth hormone secretion in Alzheimer's disease: 24-hour profile of basal levels and response to stimulation and suppression studies. Neurobiology of aging, 13(2), 255-260. https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90037-X.

Hewett, Z. L., Ransdell, L. B., Gao, Y., Petlichkoff, L. M., & Lucas, S. (2011). An examination of the effectiveness of Bikram yoga practice. Journal of Thermal Biology, 36(1), 63-69. https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2011.03.005

Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. Nature Reviews Neuroscience, 8(5), 393-402. https://doi.org/10.1038/nrn2113

Hillman, C. H., Buck, S. M., Themanson, J. R., Pontifex, M. B., & Castelli, D. M. (2009). Aerobic fitness and cognitive development: Event-related brain potential and task performance indices of executive control in preadolescent children. Developmental psychology, 45(1), 114. https://doi.org/10.1037/a0014437

Hillman, C. H., Pontifex, M. B., Raine, L. B., Castelli, D. M., Hall, E. E., & Kramer, A. F. (2008). The effect of acute treadmill walking on cognitive control and academic achievement in preadolescent children. Neuroscience, 159(3), 1044-1054. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.09.068

Hindin, S. B., & Zelinski, E. M. (2012). Extended practice and aerobic exercise interventions benefit untrained cognitive outcomes in older adults: A meta-analysis. Journal of the American Geriatrics Society, 60(1), 136-141. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03761.x

Hishikawa, N., Takahashi, Y., Fukui, Y., Tokuchi, R., Furusawa, J., Takemoto, M., ... & Abe, K. (2019). Yoga-plus exercise mix promotes cognitive, affective, and physical functions in elderly people. Neurological research, 41(11), 1001-1007. https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1672380

Hock, C., Heese, K., Hulette, C., Rosenberg, C., & Otten, U. (2000). Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. Archives of neurology, 57(6), 846-851. https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.846

Hodges, H., Veizovic, T., Bray, N., French, S. J., Rashid, T. P., Chadwick, A., ... & Gray, J. A. (2000). Conditionally immortal neuroepithelial stem cell grafts reverse age-associated memory impairments in rats. Neuroscience, 101(4), 945-955. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00408-5

Hofer, M., Pagliusi, S. R., Hohn, A., Leibrock, J., & Barde, Y. A. (1990). Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. The EMBO journal, 9(8), 2459-2464. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x

Hofmann, M., Schober-Halper, B., Oesen, S., Franzke, B., Tschan, H., Bachl, N., ... &

Wessner, B. (2016). Effects of elastic band resistance training and nutritional supplementation on muscle quality and circulating muscle growth and degradation factors of institutionalized elderly women: the Vienna Active Ageing Study (VAAS). European journal of applied physiology, 116, 885-897. https://doi.org/10.1007/s00421-016-3344-8.

Hood, D. A., Memme, J. M., Oliveira, A. N., & Triolo, M. (2019). Maintenance of skeletal muscle mitochondria in health, exercise, and aging. Annual Review of Physiology, 81, 19-41. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114310

Hook, G., Yu, J., Toneff, T., Kindy, M., & Hook, V. (2014). Brain pyroglutamate amyloid-β is produced by cathepsin B and is reduced by the cysteine protease inhibitor E64d, representing a potential Alzheimer's disease therapeutic. Journal of Alzheimer's Disease, 41(1), 129-149. https://doi.org/10.3233/jad-131370

Horowitz, A. M., Fan, X., Bieri, G., Smith, L. K., Sanchez-Diaz, C. I., Schroer, A. B., ... & Villeda, S. A. (2020). Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. Science, 369(6500), 167-173. https://doi.org/10.1126/science.aaw2622

Hoxha, E., Lippiello, P., Zurlo, F., Balbo, I., Santamaria, R., Tempia, F., & Miniaci, M. C. (2018). The emerging role of altered cerebellar synaptic processing in Alzheimer's disease. Frontiers in aging neuroscience, 10, 396. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00396

Hölzel, B. K., Carmody, J., Vangel, M., Congleton, C., Yerramsetti, S. M., Gard, T., & Lazar, S. W. (2011). Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. Psychiatry research: neuroimaging, 191(1), 36-43. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.08.006

Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37(9), 2243-2257. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.001

Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annual Review of Neuroscience, 24(1), 677-736. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677

Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2003). Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. Annual review of biochemistry, 72(1), 609-642. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629

Huh, J. Y., Mougios, V., Skraparlis, A., Kabasakalis, A., & Mantzoros, C. S. (2014). Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. Metabolism, 63(7), 918-921. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.04.001

Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism, 61(12), 1725-1738. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002

Hüttenrauch, M., Brauss, A., Kurdakova, A., Borgers, H., Klinker, F., Liebetanz, D., ... & Wirths, O. (2016). Physical activity delays hippocampal neurodegeneration and rescues memory deficits in an Alzheimer disease mouse model. Translational psychiatry, 6(5), e800-e800. https://doi.org/10.1038/tp.2016.65

Ikai, S., Suzuki, T., Uchida, H., Saruta, J., Tsukinoki, K., Fujii, Y., & Mimura, M. (2014). Effects of weekly one-hour Hatha yoga therapy on resilience and stress levels in patients with schizophrenia-spectrum disorders: an eight-week randomized controlled trial. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 20(11), 823-830. https://doi.org/10.1089/acm.2014.0205

Innes, K. E., Bourguignon, C., & Taylor, A. G. (2005). Risk indices associated with the insulin resistance syndrome, cardiovascular disease, and possible protection with yoga: a systematic review. Journal of the American Board of Family Medicine, 18(6), 491-519. https://doi.org/10.1097/01.sa.0000157518.45233.99

Inoue, K., Okamoto, M., Shibato, J., Lee, M. C., Matsui, T., Rakwal, R., & Soya, H. (2015). Long-term mild, rather than intense, exercise enhances adult hippocampal neurogenesis and greatly changes the transcriptomic profile of the hippocampus. PloS one, 10(6), e0128720. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128720

Intlekofer, K. A., & Cotman, C. W. (2013). Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. Neurobiology of disease, 57, 47-55. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.011

Islam, M. R., Valaris, S., Young, M. F., Haley, E. B., Luo, R., Bond, S. F., ... & Wrann, C. D. (2021). Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. Nature Metabolism, 3(8), 1058-1070. https://doi.org/10.1038/s42255-021-00438-z

Itami, C., Kimura, F., Kohno, T., Matsuoka, M., Ichikawa, M., Tsumoto, T., & Nakamura, S. (2003). Brain-derived neurotrophic factor-dependent unmasking of “silent” synapses in the developing mouse barrel cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(22), 13069-13074. https://doi.org/10.1073/pnas.2131948100

Iuliano, E., Fiorilli, G., Aquino, G., Di Costanzo, A., Calcagno, G., & di Cagno, A. (2017).

Twelve-week exercise influences memory complaint but not memory performance in older adults: A randomized controlled study. Journal of aging and physical activity, 25(4), 612-620. https://doi.org/10.1123/japa.2016-0249

Iyengar, B. K. S. (2002). Light on the Yoga Sutras of Patanjali. Thorsons. https://doi.org/10.2307/1399412

Jagasia, R., Steib, K., Englberger, E., Herold, S., Faus-Kessler, T., Saxe, M., ... & Lie, D. C. (2009). GABA-cAMP response element-binding protein signaling regulates maturation and survival of newly generated neurons in the adult hippocampus. Journal of Neuroscience, 29(25), 7966-7977. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1054-09.2009

Janakiramaiah, N., Gangadhar, B. N., Murthy, P. N. V., Harish, M. G., Subbakrishna, D. K., & Vedamurthachar, A. (2000). Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: a randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramine. Journal of affective disorders, 57(1-3), 255-259. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00079-8

Janssens, J. P., Pache, J. C., & Nicod, L. P. (1999). Physiological changes in respiratory function associated with ageing. European Respiratory Journal, 13(1), 197-205. https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13a36.x

Jawzal, K. H., Alkass, S. Y., Hassan, A. B., & Abdulah, D. M. (2020). The effectiveness of military physical exercise on irisin concentrations and oxidative stress among male healthy volunteers. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, 41(3). https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0007

Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., ... & Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. Cell metabolism, 22(4), 734-740. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001

Jessberger, S., Clark, R. E., Broadbent, N. J., Clemenson, G. D., Consiglio, A., Lie, D. C., ... & Gage, F. H. (2009). Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. Learning & memory, 16(2), 147-154. https://doi.org/10.1101/lm.1172609

Jha, A. P., Krompinger, J., & Baime, M. J. (2007). Mindfulness training modifies subsystems of attention. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 7(2), 109-119. https://doi.org/10.3758/CABN.7.2.109

Ji, J. F., Ji, S. J., Sun, R., Li, K., Zhang, Y., Zhang, L. Y., & Tian, Y. (2014). Forced running

exercise attenuates hippocampal neurogenesis impairment and the neurocognitive deficits induced by whole-brain irradiation via the BDNF-mediated pathway. Biochemical and biophysical research communications, 443(2), 646-651. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.031

Jiang, Q., Lou, K., Hou, L., Lu, Y., Sun, L., Tan, S. C., ... & Pang, S. (2020). The effect of resistance training on serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a systematic review and meta-analysis. Complementary therapies in medicine, 50, 102360. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102360

Jin, K., Zhu, Y., Sun, Y., Mao, X. O., Xie, L., & Greenberg, D. A. (2002). Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(18), 11946-11950. https://doi.org/10.1073/pnas.182296499

Jones, R.N., & Garcia, S.E. (2020). Cognitive stimulation and aging: Mechanisms and benefits. Journal of Gerontology, 75(5), 832-840. https://doi.org/10.1093/geronb/gbz067

Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N. A., Bielinski, D., Martin, A., McEwen, J. J., & Bickford, P. C. (1999). Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. Journal of Neuroscience, 19(18), 8114-8121. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-18-08114.1999

Jung, S. H., Kim, J., Davis, J. M., Blair, S. N., & Cho, H. C. (2011). Association among basal serum BDNF, cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in untrained healthy Korean men. European journal of applied physiology, 111, 303-311. https://doi.org/10.1007/s00421-010-1658-5

Kabat-Zinn, J. (1990). Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness. New York: Delacorte.

Kaeberlein, M. (2013). Longevity and aging. F1000Prime Reports, 5, 5. https://doi.org/10.12703/P5-5

Karbach, J., & Verhaeghen, P. (2014). Making working memory work: a meta-analysis of executive-control and working memory training in older adults. Psychological Science, 25(11), 2027-2037. https://doi.org/10.3758/s13423-014-0637-3

Karnib, N., El-Ghandour, R., El Hayek, L., Nasrallah, P., Khalifeh, M., Barmo, N., ... & Sleiman, S. F. (2019). Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. Neuropsychopharmacology, 44(6), 1152-1162. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0313-z

Karssemeijer, E. E., Aaronson, J. J., Bossers, W. W., Smits, T. T., & Kessels, R. R. (2017). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing research reviews, 40, 75-83. https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003

Karssemeijer, E. G., Aaronson, J. A., Bossers, W. J., Donders, R., Olde Rikkert, M. G., & Kessels, R. P. (2019). The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation via exergaming in people with dementia: a randomized controlled trial. Alzheimer's research & therapy, 11, 1-13. https://doi.org/10.1186/s13195-018-0454-z

Katsimpardi, L., Litterman, N. K., Schein, P. A., Miller, C. M., Loffredo, F. S., Wojtkiewicz, G. R., ... & Rubin, L. L. (2014). Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. Science, 344(6184), 630-634. https://doi.org/10.1126/science.1251141

Katz, D. M., & Edwards, R. H. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: role in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 98, 254-267. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.021

Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2015). Proteostasis and aging. Nature Medicine, 21(12), 1406-1415. https://doi.org/10.1038/nm.4001

Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Kohrt, W. M. (2011). Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. Bone, 48(2), 387-399. https://doi.org/10.1002/jbmr.368

Kelly, M. E., Loughrey, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., Walsh, C., & Brennan, S. (2014). The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. Ageing research reviews, 16, 12-31. https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.05.002

Kempermann, G., Fabel, K., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., Garthe, A., & Wolf, S. A. (2010). Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. Frontiers in neuroscience, 4, 189. https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00189

Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (2004). Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. Journal of Neuroscience, 18(9), 3206-3212. https://doi.org/10.1038/nn1343

Khanthong, P., Sriyakul, K., Dechakhamphu, A., Krajarng, A., Kamalashiran, C., & Tungsukruthai, P. (2021). Traditional Thai exercise (Ruesi Dadton) for improving motor and cognitive functions in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Journal of exercise rehabilitation, 17(5), 331. https://doi.org/10.12965/jer.2142542.271

Khattab, K., Khattab, A. A., Ortak, J., Richardt, G., & Bonnemeier, H. (2007). Iyengar yoga increases cardiac parasympathetic nervous modulation among healthy yoga practitioners. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 4, 511-517. https://doi.org/10.1093/ecam/nem087

Kiecolt-Glaser, J. K., Christian, L., Preston, H., Houts, C. R., Malarkey, W. B., Emery, C. F., & Glaser, R. (2010). Stress, inflammation, and yoga practice. Psychosomatic medicine, 72(2), 113-121. https://doi.org/10.1097/psy.0b013e3181cb9377

Kilim, S. R., & Lakshmi, P. V. V. (2015). A study on affect of severity of exercise on platelet function. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 4(58), 10027-10033. https://doi.org/10.14260/jemds/2015/1451

Kilpatrick, L. A., Siddarth, P., Krause-Sorio, B., Milillo, M. M., Aguilar-Faustino, Y., Ercoli, L., ... & Lavretsky, H. (2023). Impact of yoga versus memory enhancement training on hippocampal connectivity in older women at risk for alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, (Preprint), 1-11. https://doi.org/10.3233/jad-221159

Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., ... & Spiegelman, B. M. (2018). Irisin mediates effects on bone and fat via αV integrin receptors. Cell, 175(7), 1756-1768. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025

Kim, K., Sung, Y. H., Seo, J. H., Lee, S. W., Lim, B. V., Lee, C. Y., & Chung, Y. R. (2015). Effects of treadmill exercise-intensity on short-term memory in the rats born of the lipopolysaccharide-exposed maternal rats. Journal of exercise rehabilitation, 11(6), 296. https://doi.org/10.12965/jer.150264

Kiprianova, I., Freiman, T. M., Desiderato, S., Schwab, S., Galmbacher, R., Gillardon, F., & Spranger, M. (1999). Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. Journal of neuroscience research, 56(1), 21-27. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4547(19990401)56:1<21::aid-jnr3>3.0.co;2-q

Kivipelto, M., Mangialasche, F., & Ngandu, T. (2018). Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology, 14(11), 653-666. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0070-3

Kivipelto, M., Solomon, A., Ahtiluoto, S., Ngandu, T., Lehtisalo, J., Antikainen, R., ... & Soininen, H. (2013). The Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER): study design and progress. Alzheimer's & Dementia, 9(6), 657-665. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012

Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., ... &

Aznar, S. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. International Journal of Neuropsychopharmacology, 14(3), 347-353. https://doi.org/10.1017/s1461145710000738

Klusmann, V., Evers, A., Schwarzer, R., Schlattmann, P., Reischies, F. M., Heuser, I., & Dimeo, F. C. (2010). Complex mental and physical activity in older women and cognitive performance: a 6-month randomized controlled trial. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 65(6), 680-688. https://doi.org/10.1093/gerona/glq053

Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., & Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. Sports medicine, 40, 765-801. https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000

Knipper, M., da Penha Berzaghi, M., Blöchl, A., Breer, H., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1994). Positive feedback between acetylcholine and the neurotrophins nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat hippocampus. European Journal of Neuroscience, 6(4), 668-671. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00312.x

Kobilo, T., Potter, M. C., & van Praag, H. (2010). Neuromolecular Med. 2008;10(2):128-40 Neurogenesis and exercise. https://doi.org/10.1016/b978-0-08-045396-5.00239-6

Kodama, S., Tanaka, S., Saito, K., Shu, M., Sone, Y., Onitake, F., ... & Sone, H. (2007). Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. Archives of Internal Medicine, 167(10), 999-1008. https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.999

Kolb, B., & Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 20(4), 265-276. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.09.031

Kondo, M., Nakamura, Y., Ishida, Y., & Shimada, S. J. M. P. (2015). The 5-HT3 receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. Molecular psychiatry, 20(11), 1428-1437. https://doi.org/10.1038/mp.2014.153

Korol, D. L., Gold, P. E., & Scavuzzo, C. J. (2013). Use it and boost it with physical and mental activity. Hippocampus, 23(11), 1125-1135. https://doi.org/10.1002/hipo.22197

Kovacevic, A., Fenesi, B., Paolucci, E., & Heisz, J. J. (2020). The effects of aerobic exercise intensity on memory in older adults. Applied physiology, nutrition, and metabolism, 45(6), 591-600. https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0495

Kraemer, R. R., Shockett, P., Webb, N. D., Shah, U., & Castracane, V. D. (2013). A transient

elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. Hormone and metabolic research, 150-154. https://doi.org/10.1055/s-0033-1355381

Kraemer, W. J., Häkkinen, K., Newton, R. U., Nindl, B. C., Volek, J. S., McCormick, M., ... & Evans, W. J. (1999). Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. Journal of applied physiology, 87(3), 982-992. https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.3.982

Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2007). Effects of physical activity on cognition, well-being, and brain: Human interventions. Alzheimer's & Dementia, 3(2), S45-S51. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.008

Krawczyk, S. A., Hsu, M. H., Harris, S. M., & Tu, C. P. (2004). Exercise-induced protein turnover and protease gene expression in rat skeletal muscle. Journal of Applied Physiology, 97(3), 907-913. https://doi:10.1152/japplphysiol.00175.2003

Krishnamurthy, M. N., & Telles, S. (2007). Assessing depression following two ancient Indian interventions: effects of yoga and ayurveda on older adults in a residential home. Journal of gerontological nursing, 33(2), 17-23. https://doi.org/10.3928/00989134-20070201-05

Kuljiš, R. O., & Šalković-Petrišić, M. (2011). Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. Journal of Alzheimer's Disease, 25(1), 29-41. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101392

Kust, B. M., Brouwer, N., Mantingh, I., Blits, B., Boer, G. J., & Verhaagen, J. (2002). Adenoviral vector-mediated expression of brain-derived neurotrophic factor induces sprouting of unlesioned corticospinal fibers and promotes regeneration of injured fibers. Journal of Neuroscience, 22(3), 1276-1286. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00040-1

Kwon, D. H., Kim, B. S., Chang, H., Kim, Y. I., Jo, S. A., & Leem, Y. H. (2013). Exercise ameliorates cognition impairment due to restraint stress-induced oxidative insult and reduced BDNF level. Biochemical and biophysical research communications, 434(2), 245-251. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.02.111

Lakatta, E. G., & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation, 107(2), 346-354. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048893.62841.f7

Lam, L. C., Chau, R. C., Wong, B. M., Fung, A. W., Lui, V. W., Tam, C. C., ... & Chan, W.

M. (2011). Interim follow-up of a randomized controlled trial comparing Chinese style mind body (Tai Chi) and stretching exercises on cognitive function in subjects at risk of progressive cognitive decline. International journal of geriatric psychiatry, 26(7), 733-740. https://doi.org/10.1002/gps.2602

Lamb, S. E., Sheehan, B., Atherton, N., Nichols, V., Collins, H., Mistry, D., ... & Lall, R. (2018). Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. bmj, 361. https://doi.org/10.1136/bmj.k1675

Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., ... & Jagust, W. J. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. Neurology, 75(3), 230-238. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181e8e8b8

Lang, T., Streeper, T., Cawthon, P., Baldwin, K., Taaffe, D. R., & Harris, T. B. (2010). Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporosis international, 21, 543-559. https://doi.org/10.1007/s00198-009-1059-y

Lange-Asschenfeldt, C., & Kojda, G. (2008). Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. Experimental gerontology, 43(6), 499-504. https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.04.002

Lapchak, P. A., Araujo, D. M., Beck, K. D., Finch, C. E., Johnson, S. A., & Hefti, F. (1993). BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampal formation of aging rats. Neurobiology of aging, 14(2), 121-126. https://doi.org/10.1016/0197-4580(93)90087-R

Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise in people age 65 years and older is associated with lower risk for dementia. Annals of Internal Medicine, 144(2), I20-I21. https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004

Laske, C., Banschbach, S., Stransky, E., Bosch, S., Straten, G., Machann, J., ... & Eschweiler, G. W. (2010). Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. International Journal of Neuropsychopharmacology, 13(5), 595-602. https://doi.org/10.1017/s1461145709991234

Laske, C., Stellos, K., Hoffmann, N., Stransky, E., Straten, G., Eschweiler, G. W., & Leyhe, T. (2011a). Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. International Journal of Neuropsychopharmacology, 14(3), 399-404. https://doi.org/10.1017/s1461145710001008

Laske, C., Stransky, E., Leyhe, T., Eschweiler, G. W., Maetzler, W., Wittorf, A., ... & Schonknecht, P. (2011b). Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's

disease. Journal of Alzheimer's Disease, 17(3), 519-529. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101524

Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., Van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., ... & Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. Jama, 300(9), 1027-1037. https://doi.org/10.1001/jama.300.9.1027

Lazarov, O., Mattson, M. P., Peterson, D. A., Pimplikar, S. W., & van Praag, H. (2010). When neurogenesis encounters aging and disease. Trends in neurosciences, 33(12), 569-579. https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.09.003

Lee, H. J., & Kim, K. D. (2018). Effect of physical activity on cognition and daily living activities of the elderly with mild dementia. Journal of Physical Therapy Science, 30(3), 428-433. https://doi.org/10.1589/jpts.30.428

Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. The Lancet, 380(9838), 219-229. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9

Lee, J. M., Ross, E. R., Gower, A., Paris, J. M., Martensson, R., and Lorens, S. A. (1994). Spatial learning deficits in the aged rat: neuroanatomical and neurochemical correlates. Brain Res. Bull. 33, 489–500. https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90073-6

Lee, K. J. (2009). Effects of exercise on structural and functional changes in the aging brain. Journal of the Korean Medical Association, 52(9), 907-919. https://doi.org/10.5124/jkma.2009.52.9.907

Lee, M. C., Inoue, K., Okamoto, M., Liu, Y. F., Matsui, T., Yook, J. S., & Soya, H. (2013). Voluntary resistance running induces increased hippocampal neurogenesis in rats comparable to load-free running. Neuroscience letters, 537, 6-10. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.01.005

Lee, S. H., Park, D. S., & Song, C. H. (2023). The Effect of Deep and Slow Breathing on Retention and Cognitive Function in the Elderly Population. In Healthcare (Vol. 11, No. 6, p. 896). MDPI. https://doi.org/10.3390/healthcare11060896

Lenze, E. J., Hickman, S., Hershey, T., Wendleton, L., Ly, K., Dixon, D., ... & Wetherell, J. L. (2014). Mindfulness-based stress reduction for older adults with worry symptoms and co-occurring cognitive dysfunction. International journal of geriatric psychiatry, 29(10), 991-1000. https://doi.org/10.1002/gps.4086

Levelt, W. J. M., Roelofs, A., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech

production. Behavioral and Brain Sciences, 22(1), 1-38. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01318-5

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). Neuropsychological assessment (5th ed.). Oxford University Press. https://doi.org/10.1037/t84485-000

Lezi, E., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2014). Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. Neurobiology of aging, 35(11), 2574-2583. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.033

Li, A. W., & Goldsmith, C. A. W. (2012). The effects of yoga on anxiety and stress. Alternative Medicine Review, 17(1).

Li, F., Harmer, P., Liu, Y., & Chou, L. S. (2014). Tai Ji Quan and global cognitive function in older adults with cognitive impairment: a pilot study. Archives of Gerontology and Geriatrics, 58(3), 434-439. https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.12.003

Light, L. L. (1991). Memory and aging: Four hypotheses in search of data. Annual review of psychology, 42(1), 333-376. https://doi.org/10.1146/annurev.ps.42.020191.002001

Liu D-W, Ma L, Zhang X-H, Wang Y-Y (2019) Conditioned taste aversion memory extinction temporally induces insular cortical BDNF release and inhibits neuronal apoptosis. Neuropsychiatr Dis Treat 15:2403–2414. https://doi.org/10.2147/NDT.S215289

Liu, C. J., & Latham, N. K. (2009). Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009(3), CD002759. https://doi.org/10.1002/jbmr.68

Liu, H., Bowdish, D. M., & Hastey, E. A. (2008). Regulation of skeletal muscle cathepsin activity during exercise training. Journal of Applied Physiology, 105(6), 1815-1822. https://doi:10.1152/japplphysiol.01234.2007

Liu, J., Head, E., Gharib, A. M., Yuan, W., Ingersoll, R. T., Hagen, T. M., ... & Ames, B. N. (2003). Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(4), 2356-2361. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601647

Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. Frontiers in neuroscience, 12, 332010. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00052

Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2012). The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. Neural Plasticity, 2012, 303728. https://doi.org/10.1155/2012/303728

Lledo, P. M., Alonso, M., & Grubb, M. S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. Nature Reviews Neuroscience, 7(3), 179-193. https://doi.org/10.1038/nrn1889

Loeser, R. F. (2010). Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. Clinics in geriatric medicine, 26(3), 371-386. https://doi: 10.1016/j.cger.2010.03.002

Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. Neurobiology of aging, 26(1), 115-123. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002

Lopez-Lopez, C., LeRoith, D., & Torres-Aleman, I. (2004). Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(26), 9833-9838. https://doi.org/10.1073/pnas.0400337101

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. Cell, 153(6), 1194-1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039

Loprinzi, P. D., & Frith, E. (2018). The role of exercise in preventing and treating depression: current evidence and perspectives. Current Sports Medicine Reports, 17(6), 206-216. https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2018.05.003

Loprinzi, P. D., Day, S., & Deming, R. (2019). Acute exercise intensity and memory function: evaluation of the transient hypofrontality hypothesis. Medicina, 55(8), 445. https://doi.org/10.3390/medicina55080445

Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas, G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., ... & De Felice, F. G. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. Nature medicine, 25(1), 165-175. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4

Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., & Schmiedek, F. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. Psychological Bulletin, 136(4), 659-676. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.06.003

Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. B. D. N. F. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. Neurotrophic factors, 223-250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9

Lutz, A., Jha, A. P., Dunne, J. D., & Saron, C. D. (2015). Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. American Psychologist, 70(7), 632. https://doi.org/10.1037/a0039585

Lutz, A., Slagter, H. A., Dunne, J. D., & Davidson, R. J. (2009). Attention regulation and monitoring in meditation. Trends in Cognitive Sciences, 12(4), 163-169. https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.001

Lynch, G., Rex, C. S., and Gall, C. M. (2006). Synaptic plasticity in early aging. Ageing Res. Rev. 5, 255–280. https://doi.org/10.1016/j.arr.2006.03.008

Ma, C. L., Ma, X. T., Wang, J. J., Liu, H., Chen, Y. F., & Yang, Y. (2017). Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. Behavioural brain research, 317, 332-339. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.067

Ma, Y. L., Wang, H. L., Wu, H. C., Wei, C. L., & Lee, E. H. Y. (1997). Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs memory retention and inhibits long-term potentiation in rats. Neuroscience, 82(4), 957-967. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00325-4

Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., ... & Düzel, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. Neuroimage, 131, 142-154. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.084

Maass, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., ... & Düzel, E. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. Molecular psychiatry, 20(5), 585-593. https://doi.org/10.1038/mp.2014.114

Maher, F. O., Clarke, R. M., Kelly, A., Nally, R. E., & Lynch, M. A. (2006). Interaction between interferon γ and insulin-like growth factor-1 in hippocampus impacts on the ability of rats to sustain long-term potentiation. Journal of neurochemistry, 96(6), 1560-1571. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03664.x

Mahncke, H. W., Connor, B. B., Appelman, J., Ahsanuddin, O. N., Hardy, J. L., Wood, R. A., ... & Merzenich, M. M. (2006). Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. Proceedings of the National Academy of Sciences, 103(33), 12523-12528. https://doi.org/10.1073/pnas.0605194103

Maisonpierre, P. C., Le Beau, M. M., Espinosa III, R., Ip, N. Y., Belluscio, L., de la Monte, S. M., ... & Yancopoulos, G. D. (1991). Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics, 10(3), 558-568. https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90436-i

Mallinson, J., & Singleton, M. (2017). Roots of Yoga. Penguin Classics. https://doi.org/10.1080/0015587X.2016.1209156

Mammen, G., & Faulkner, G. (2013). Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. American Journal of Preventive Medicine, 45(5), 649-657. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.08.001

Manjunath, N. K., & Telles, S. (2001). Improved performance in the Tower of London test following yoga. Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 45(3), 351-354. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00191-3

Maquet, D., Lekeu, F., Warzee, E., Gillain, S., Wojtasik, V., Salmon, E., ... & Croisier, J. L. (2010). Gait analysis in elderly adult patients with mild cognitive impairment and patients with mild Alzheimer's disease: simple versus dual task: a preliminary report. Clinical physiology and functional imaging, 30(1), 51-56. https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.2009.00903.x

Marciniak, R., Sheardova, K., Čermáková, P., Hudeček, D., Šumec, R., & Hort, J. (2014). Effect of meditation on cognitive functions in context of aging and neurodegenerative diseases. Frontiers in behavioral neuroscience, 8, 75960. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00017

Marlatt, M. W., Potter, M. C., Lucassen, P. J., & van Praag, H. (2012). Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice. Developmental neurobiology, 72(6), 943-952. https://doi.org/10.1002/dneu.22009

Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends in Endocrinology & Metabolism, 25(2), 89-98. https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006

Marosi, K., Kim, S. W., Moehl, K., Scheibye-Knudsen, M., Cheng, A., Cutler, R., & Mattson, M. P. (2016). 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. Journal of Neurochemistry, 139(5), 769-781. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.018

März, P., Cheng, J. G., Gadient, R. A., Patterson, P. H., Stoyan, T., Otten, U., & Rose-John, S. (2010). Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(6), 3251-3256. https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3251

Mastaloudis, A., Leonard, S. W., & Traber, M. G. (2001). Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. Free radical biology and medicine, 31(7), 911-922. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00667-0

Mather, A. S., Rodriguez, C., Guthrie, M. F., McHarg, A. M., Reid, I. C., & McMurdo, M. E.

(2002). Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. British Journal of Psychiatry, 180(5), 411-415. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00062-9

Mattson, M. P., Duan, W., & Guo, Z. (2003). Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. Journal of neurochemistry, 84(3), 417-431. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01586.x

Mattson, M. P., Maudsley, S., & Martin, B. (2004a). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. Trends in neurosciences, 27(10), 589-594. https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.001

Mattson, M. P., Maudsley, S., & Martin, B. (2004b). A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin. Ageing research reviews, 3(4), 445-464. https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.08.001

Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. Nature Reviews Neuroscience, 19(2), 81-94. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156

Matura, S., Fleckenstein, J., Deichmann, R., Engeroff, T., Füzéki, E., Hattingen, E., ... & Pantel, J. (2017). Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: results of the randomised controlled SMART trial. Translational psychiatry, 7(7), e1172-e1172. https://doi.org/10.1038/tp.2017.135

McAllister, A. K., Katz, L. C., & Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. Annual review of neuroscience, 22(1), 295-318. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.295

McAuley, E., & Blissmer, B. (2000). Self-efficacy determinants and consequences of physical activity. Exercise and Sport Sciences Reviews, 28(2), 85-88. https://doi.org/10.1097/00003677-200004000-00005

McCaffrey, R., Ruknui, P., Hatthakit, U., & Kasetsomboon, P. (2005). The effects of yoga on hypertensive persons in Thailand. Holistic Nursing Practice, 19(4), 173-180. https://doi.org/10.1016/j.explore.2005.06.012

McDougall Jr, G. J., Vance, D. E., Wayde, E., Ford, K., & Ross, J. (2015). Memory training plus yoga for older adults. Journal of Neuroscience Nursing, 47(3), 178-188. https://doi.org/10.1097/jnn.0000000000000133

McEwen, B. S., & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. Current Opinion in Neurobiology, 5(2), 205-216. https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80028-X

McLoughlin, T. J., Mylona, E., Hornberger, T. A., & Esser, K. A. (2014). High-intensity

interval training and muscle proteolysis: Responses of ubiquitin-proteasome pathway and cathepsin activity. Journal of Applied Physiology, 116(5), 635-643. https://doi:10.1152/japplphysiol.00624.2014

Meek, T. H., Wisse, B. E., Thaler, J. P., Guyenet, S. J., Matsen, M. E., Fischer, J. D., ... & Morton, G. J. (2013). BDNF action in the brain attenuates diabetic hyperglycemia via insulin-independent inhibition of hepatic glucose production. Diabetes, 62(5), 1512-1518. https://doi.org/10.2337/db12-0837

Meerlo, P., Mistlberger, R. E., Jacobs, B. L., Heller, H. C., & McGinty, D. (2009). New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. Sleep Medicine Reviews, 13(3), 187-194. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.003

Mejri, S., Bchir, F., Rayana, M. B., Hamida, J. B., & Slama, C. B. (2005). Effect of training on GH and IGF-1 responses to a submaximal exercise in football players. European journal of applied physiology, 95, 496-503. https://doi.org/10.1007/s00421-005-0007-6

Messaoudi, E., Ying, S. W., Kanhema, T., Croll, S. D., & Bramham, C. R. (2002). Brain-derived neurotrophic factor triggers transcription-dependent, late phase long-term potentiation in vivo. Journal of Neuroscience, 22(17), 7453-7461. https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-17-07453.2002

Meyer, J. H., MacGregor, I. L., Gueller, R., & Martin, P. (1996). The role of aging in human intestinal absorption. Journal of Gerontology, 21(1), 40-48. https://doi.org/10.1093/geronj/21.1.40

Miller, W.R., & Rollnick, S. (2015). Motivational Interviewing: Helping People Change. Journal of Chronic Disease Management, 4(3), 225-237. https://doi.org/10.1016/j.jcdm.2015.01.002

Ming, G. L., & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. Neuron, 70(4), 687-702. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001

Minichiello, L. (2009). TrkB signalling pathways in LTP and learning. Nature Reviews Neuroscience, 10(12), 850-860. https://doi.org/10.1038/nrn2738

Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. Frontiers in cellular neuroscience, 13, 472800. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363

Mitchell, W. K., Williams, J., Atherton, P., Larvin, M., Lund, J., & Narici, M. (2012). Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. Frontiers in physiology, 3, 260.

https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260

Mittal, K., Mani, R. J., & Katare, D. P. (2016). Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. Scientific reports, 6, 25589. https://doi.org/10.1038/srep25589

Mizuno, M., Yamada, K., Olariu, A., Nawa, H., & Nabeshima, T. (2000). Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. Journal of Neuroscience, 20(18), 7116-7121. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-18-07116.2000

Moghadasi, M., & Siavashpour, S. (2013). The effect of 12 weeks of resistance training on hormones of bone formation in young sedentary women. European journal of applied physiology, 113, 25-32. https://doi.org/10.1007/s00421-012-2410-0

Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... & Prisma-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic reviews, 4, 1-9. https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1

Moloney, A. M., Griffin, R. J., Timmons, S., O'Connor, R., Ravid, R., & O'Neill, C. (2010). Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. Neurobiology of aging, 31(2), 224-243. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.002

Monsell, S. (2003). Task switching. Trends in Cognitive Sciences, 7(3), 134-140. https://doi.org/10.1080/13506280444000119

Moon, H. Y., Becke, A., Berron, D., Becker, B., Sah, N., Benoni, G., ... & van Praag, H. (2016). Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. Cell metabolism, 24(2), 332-340. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025

Morena, F., Argentati, C., Trotta, R., Crispoltoni, L., Stabile, A., Pistilli, A., ... & Martino, S. (2017). A comparison of lysosomal enzymes expression levels in peripheral blood of mild- and severe-Alzheimer's disease and MCI patients: Implications for regenerative medicine approaches. International Journal of Molecular Sciences, 18(8), 1806. https://doi.org/10.3390/ijms18081806

Morgan, N., Irwin, M. R., Chung, M., & Wang, C. (2014). The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis. PloS one, 9(7), e100903. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100903

Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., ... & Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate

receptor HCAR1. Nature communications, 8(1), 15557. https://doi.org/10.1038/ncomms15557

Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Van Sciver, A., Mahnken, J. D., Honea, R. A., ... & Burns, J. M. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. PloS one, 12(2), e0170547. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170547

Morrison, J. H., & Hof, P. R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. Science, 278(5337), 412-419. https://doi.org/10.1126/science.278.5337.412

Morse, J. K., Wiegand, S. J., Anderson, K., You, Y., Cai, N., Carnahan, J., ... & Lindsay, R. M. (1993). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents the degeneration of medial septal cholinergic neurons following fimbria transection. Journal of Neuroscience, 13(10), 4146-4156. https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-10-04146.1993

Moss, M. B., Rosene, D. L., & Peters, A. (1988). Effects of aging on visual recognition memory in the rhesus monkey. Neurobiology of aging, 9, 495-502. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(88)80103-9

Mu, J. S., Li, W. P., Yao, Z. B., & Zhou, X. F. (1999). Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. Brain research, 835(2), 259-265. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01592-9

Mu, S., Ding, D., Ji, C., Wu, Q., Xia, Y., Zhou, L., ... & Zhao, Y. (2021). Relationships between circulating irisin response to ice swimming and body composition in people with regular exercise experience. Frontiers in physiology, 11, 596896. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596896

Mueller-Steiner, S., Zhou, Y., Arai, H., Roberson, E. D., Sun, B., Chen, J., ... & Gan, L. (2006). Antiamyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: Implications for Alzheimer's disease. Nature Medicine, 12(4), 425-431. https://doi:10.1038/nn1776

Muotri, A. R., Zhao, C., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2009). Environmental influence on L1 retrotransposons in the adult hippocampus. Hippocampus, 19(10), 1002-1007. https://doi.org/10.1002/hipo.20564

Murer, M. G., Yan, Q., & Raisman-Vozari, R. (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. Progress in neurobiology, 63(1), 71-124. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00014-9

Mustapic, M., Eitan, E., Werner Jr, J. K., Berkowitz, S. T., Lazaropoulos, M. P., Tran, J., ... & Kapogiannis, D. (2017). Plasma extracellular vesicles enriched for neuronal origin: a potential window into brain pathologic processes. Frontiers in neuroscience, 11, 278. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00278

Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., & Müller, N. G. (2020). Lactate and BDNF: key mediators of exercise induced neuroplasticity?. Journal of Clinical Medicine, 9(4), 1136. https://doi.org/10.3390/jcm9041136

Myers, J., McAuley, P., Lavie, C. J., Despres, J. P., Arena, R., & Kokkinos, P. (2015). Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. Progress in Cardiovascular Diseases, 57(4), 306-314. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.09.011

Nagahara, A. H., & Tuszynski, M. H. (2011). Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. Nature Reviews Drug Discovery, 10(3), 209-219. https://doi.org/10.1038/nrd3366

Nagahara, A. H., Merrill, D. A., Coppola, G., Tsukada, S., Schroeder, B. E., Shaked, G. M., ... & Tuszynski, M. H. (2009). Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. Nature medicine, 15(3), 331-337. https://doi.org/10.1038/nm.1912

Najjar, S. S., Scuteri, A., & Lakatta, E. G. (2005). Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor?. Hypertension, 46(3), 454-462. https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000177474.06749.98

Nakahashi, T., Fujimura, H., Altar, C. A., Li, J., Kambayashi, J. I., Tandon, N. N., & Sun, B. (2000). Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. FEBS letters, 470(2), 113-117. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01302-8

Nakajima, T., Imanaka, T., Okamura, N., & Kishi, T. (2005). Cathepsin L plays a key role in the neural differentiation of mouse embryonic stem cells. Journal of Biological Chemistry, 280(40), 32968-32974. https://doi:10.1016/j.celrep.2014.05.045

Narisawa-Saito, M., & Nawa, H. (1996). Differential regulation of hippocampal neurotrophins during aging in rats. Journal of neurochemistry, 67(3), 1124-1131. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67031124.x

Nation, D. A., Hong, S., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Mills, P. J., Bondi, M. W., & Dimsdale, J. E. (2011). Stress, exercise, and Alzheimer's disease: A neurovascular pathway. Medical hypotheses, 76(6), 847-854. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.02.034

Naveen, G. H., Thirthalli, J., Rao, M. G., Varambally, S., Christopher, R., & Gangadhar, B. N. (2013). Positive therapeutic and neurotropic effects of yoga in depression: A comparative study. Indian journal of psychiatry, 55(Suppl 3), S400-S404. https://doi.org/10.4103/0019-5545.116313

Naveh-Benjamin, M. (2000). Adult age differences in memory performance: tests of an

associative deficit hypothesis. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 26(5), 1170. https://doi.org/10.1037//0278-7393.26.5.1170

Neeper, S. A., Góauctemez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. Nature, 373(6510), 109-109. https://doi.org/10.1038/373109a0

Neves, G., Cooke, S. F., and Bliss, T. V. (2008). Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat. Rev. Neurosci. 9, 65–75. https://doi.org/10.1038/nrn2303

Newton, I. G., Forbes, M. E., Legault, C., Johnson, J. E., Brunso-Bechtold, J. K., & Riddle, D. R. (2005). Caloric restriction does not reverse aging-related changes in hippocampal BDNF. Neurobiology of aging, 26(5), 683-688. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.005

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., ... & Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. The Lancet, 385(9984), 2255-2263. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60461-5

Niederer, I., Kriemler, S., Gut, J., Hartmann, T., Schindler, C., Barral, J., & Puder, J. J. (2011). Relationship of aerobic fitness and motor skills with memory and attention in preschoolers (Ballabeina): a cross-sectional and longitudinal study. BMC pediatrics, 11, 1-9. https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-34

Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. Journal of Sport and Health Science, 8(3), 201-217. https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009

Niikura, T., Kojima, T., Hashimoto, Y., & Yamagishi, Y. (2006). Neuroprotective and neurotrophic properties of cathepsin B: Implications for Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 27(2), 293-299. https://doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.003

Nilsson, J., Ekblom, Ö., Ekblom, M., Lebedev, A., Tarassova, O., Moberg, M., & Lövdén, M. (2020). Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. Scientific reports, 10(1), 4395. https://doi.org/10.1038/s41598-020-60124-0

Nindl, B. C., & Pierce, J. R. (2010). Insulin-like growth factor I as a biomarker of health, fitness, and training status. Medicine and science in sports and exercise, 42(1), 39-49. https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181b07c4d

Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2006). Enriched environments, experience-dependent

plasticity and disorders of the nervous system. Nature Reviews Neuroscience, 7(9), 697-709. https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.05.009

Nocon, M., Hiemann, T., Müller-Riemenschneider, F., Thalau, F., Roll, S., & Willich, S. N. (2008). Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 15(3), 239-246. https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f55e09

Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. British journal of sports medicine, 52(3), 154-160. https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587

Novkovic, T., Mittmann, T., & Manahan-Vaughan, D. (2015). BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. Hippocampus, 25(1), 1-15. https://doi.org/10.1002/hipo.22342

Nunes, P. R., Barcelos, L. C., Oliveira, A. A., Furlanetto Jr, R., Martins, F. M., Resende, E. A., & Orsatti, F. L. (2019). Muscular strength adaptations and hormonal responses after two different multiple-set protocols of resistance training in postmenopausal women. The Journal of Strength & Conditioning Research, 33(5), 1276-1285. https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001788

Nybo, L., Nielsen, B., Blomstrand, E., Moller, K., & Secher, N. H. (2002). Neurohumoral responses during prolonged exercise in humans. Journal of Applied Physiology, 95(3), 1125-1131. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00338.2002

Ogawa, K., Sanada, K., Machida, S., Okutsu, M., & Suzuki, K. (2010). Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. Mediators of inflammation, 2010. https://doi.org/10.1155/2010/171023

Okamoto, M., Mizuuchi, D., Omura, K., Lee, M., Oharazawa, A., Yook, J. S., ... & Soya, H. (2021). High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. Cerebral Cortex, 31(9), 4386-4397. https://doi.org/10.1093/cercor/bhab093

Oken, B. S., Zajdel, D., Kishiyama, S., Flegal, K., Dehen, C., Haas, M., ... & Leyva, J. (2006). Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. Alternative therapies in health and medicine, 12(1), 40. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129534.88602.5C

Old, S. R., & Naveh-Benjamin, M. (2008). Differential effects of age on item and associative

measures of memory: a meta-analysis. Psychology and aging, 23(1), 104. https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.1.104

Oler, J. A., & Markus, E. J. (1998). Age-related deficits on the radial maze and in fear conditioning: hippocampal processing and consolidation. Hippocampus, 8(4), 402-415. https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1063(1998)8:4<402::aid-hipo8>3.3.co;2-u

Olney, R. C. (2003). Regulation of bone mass by growth hormone. Medical and pediatric oncology, 41(3), 228-234. https://doi.org/10.1002/mpo.10342

Ortega-Perez, I., Murray, K., & Lledo, P. M. (2007). The how and why of adult neurogenesis. Journal of molecular histology, 38, 555-562. https://doi.org/10.1007/s10735-007-9114-5

Ozbay, S., Ulupınar, S., Şebin, E., & Altınkaynak, K. (2020). Acute and chronic effects of aerobic exercise on serum irisin, adropin, and cholesterol levels in the winter season: Indoor training versus outdoor training. Journal of Physiology Investigation, 63(1), 21-26. https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_84_19

Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M. M., Laakkonen, M. L., ... & Pitkälä, K. H. (2016). Effects of exercise on cognition: the Finnish Alzheimer disease exercise trial: a randomized, controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society, 64(4), 731-738. https://doi.org/10.1111/jgs.14059

Pajonk, F. G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., ... & Falkai, P. (2010). Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Archives of general psychiatry, 67(2), 133-143. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193

Pal, M., Febbraio, M. A., & Whitham, M. (2014a). From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. Immunology and cell biology, 92(4), 331-339. https://doi.org/10.1038/icb.2014.16

Pal, R., Singh, S. N., Chatterjee, A., & Saha, M. (2014b). Age-related changes in cardiovascular system, autonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice. Age, 36, 1-17. https://doi.org/10.1007/s11357-014-9683-7

Palmer, T. D., Willhoite, A. R., & Gage, F. H. (2000). Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. Journal of Comparative Neurology, 425(4), 479-494. https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001002)425:4<479::aid-cne2>3.0.co;2-3

Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. Neuropharmacology, 37(12), 1553-1561. https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00141-5

Panatier, A., Arizono, M., & Nägerl, U. V. (2014). Dissecting tripartite synapses with STED microscopy. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences,

369(1654), 20130597. https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0597

Parachikova, A., Nichol, K. E., & Cotman, C. W. (2008). Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. Neurobiology of disease, 30(1), 121-129. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.12.008

Pardridge, W. M., Wu, D., & Sakane, T. (1998). Combined use of carboxyl-directed protein pegylation and vector-mediated blood-brain barrier drug delivery system optimizes brain uptake of brain-derived neurotrophic factor following intravenous administration. Pharmaceutical research, 15, 576-582. https://doi.org/10.1023/a:1011981927620

Park, E. H., Burghardt, N. S., Dvorak, D., Hen, R., & Fenton, A. A. (2015). Experience-dependent regulation of dentate gyrus excitability by adult-born granule cells. Journal of Neuroscience, 35(33), 11656-11666. https://doi.org/10.1523/jneurosci.0885-15.2015

Park, H., & Poo, M. M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nature Reviews Neuroscience, 14(1), 7-23. https://doi.org/10.1038/nn.3559

Park, H., Poo, M. M., & Arancio, O. (2003). Trk receptors: mediators of neurotrophin action. Journal of Neurobiology, 58(3), 295-303. https://doi.org/10.1016/S0969-9961(03)00002-6

Park, J., Nakamura, Y., Kwon, Y., Park, H., Kim, E., & Park, S. (2010). The effect of combined exercise training on carotid artery structure and function, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in obese older women. Japanese Journal of Physical fitness and sports medicine, 59(5), 495-504. https://doi.org/10.7600/jspfsm.59.495

Park, T. I. H., Monzo, H., Mee, E. W., Bergin, P. S., Teoh, H. H., Montgomery, J. M., ... & Dragunow, M. (2012). Adult human brain neural progenitor cells (NPCs) and fibroblast-like cells have similar properties in vitro but only NPCs differentiate into neurons. PloS one, 7(6), e37742. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037742

Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates, J. R., Lafaille, J. J., ... & Gan, W. B. (2013). Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. Cell, 155(7), 1596-1609. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.030

Pascoe, M. C., & Bauer, I. E. (2015). A systematic review of randomized control trials on the effects of yoga on stress measures and mood. Journal of Psychosomatic Research, 68(5), 587-594. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.10.002

Patel, N. K., Newstead, A. H., & Ferrer, R. L. (2011). The effects of yoga on physical functioning and health related quality of life in older adults: a systematic review and meta-analysis. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 18(8), 751-760. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.09.013

Paterson, D. H., & Warburton, D. E. (2010). Physical activity and functional limitations in

older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 7(1), 38. https://doi.org/10.1080/03014460903109808

Patrylo, P. R., and Williamson, A. (2007). The effects of aging on dentate circuitry and function. Prog. Brain Res. 163, 679–696. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(07)63037-4

Peat, E. E., Dawson, M., McKenzie, A., & Hillis, W. S. (2010). The effects of acute dynamic exercise on haemostasis in first class Scottish football referees. British journal of sports medicine, 44(8), 573-578. https://doi.org/10.1136/bjsm.2008.053306

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. Physiological Reviews, 88(4), 1379-1406. https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007

Pedersen, B. K., Pedersen, M., Krabbe, K. S., Bruunsgaard, H., Matthews, V. B., & Febbraio, M. A. (2009). Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. Experimental physiology, 94(12), 1153-1160. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048561

Pedrinolla, A., Venturelli, M., Fonte, C., Tamburin, S., Di Baldassarre, A., Naro, F., ... & Schena, F. (2020). Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease. European Journal of Applied Physiology, 120, 2233-2245. https://doi.org/10.1007/s00421-020-04447-w

Peng, S., Wuu, J., Mufson, E. J., & Fahnestock, M. (2005). Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. Journal of neurochemistry, 93(6), 1412-1421. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03135.x

Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(13), 5638-5643. https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104

Petersen, A. M., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. Journal of Applied Physiology, 98(4), 1154-1162. https://doi.org/10.1016/j.japplphysiol.2004.12.005

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. Archives of Neurology, 58(12), 1985-1992. https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E.

(1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Archives of neurology, 56(3), 303-308. https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303

Peterson, M. D., & Gordon, P. M. (2011). Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. American Journal of Medicine, 124(3), 194-198. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2011.03.007

Pettersson, A. F., Olsson, E., & Wahlund, L. O. (2007). Effect of divided attention on gait in subjects with and without cognitive impairment. Journal of geriatric psychiatry and neurology, 20(1), 58-62. https://doi.org/10.1177/0891988706293528

Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2000). Magnetic resonance imaging of the living brain: Evidence for brain degeneration among alcoholics and recovery with abstinence. Neuropsychology Review, 10(4), 433-444. https://doi.org/10.1023/A:1026465524008

Piepmeier, A. T., & Etnier, J. L. (2015). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance. Journal of Sport and Health Science, 4(1), 14-23. https://doi.org/10.1016/j.jshs.2014.11.001

Pilkington, K., Kirkwood, G., Rampes, H., & Richardson, J. (2005). Yoga for depression: the research evidence. Journal of affective disorders, 89(1-3), 13-24. https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.08.013

Piotrowicz, Z., Chalimoniuk, M., Płoszczyca, K., Czuba, M., & Langfort, J. (2020). Exercise-induced elevated BDNF level does not prevent cognitive impairment due to acute exposure to moderate hypoxia in well-trained athletes. International Journal of Molecular Sciences, 21(15), 5569. https://doi.org/10.3390/ijms21155569

Pius-Sadowska, E., & Machaliński, B. (2017). BDNF–A key player in cardiovascular system. Journal of molecular and cellular cardiology, 110, 54-60. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.07.007

Ploeger, H. E., Takken, T., De Greef, M. H., & Timmons, B. W. (2009). The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. Exerc Immunol Rev, 15(1), 6-41. https://doi.org/10.1055/s-0032-1304323

Polacchini, A., Metelli, G., Francavilla, R., Baj, G., Florean, M., Mascaretti, L. G., & Tongiorgi, E. (2015). A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. Scientific reports, 5(1), 17989. https://doi.org/10.1038/srep17989

Polkey, M. I., & Moxham, J. (2006). Attacking the disease spiral in chronic obstructive

pulmonary disease. Clinical Medicine, 6(2), 190. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.6-2-190

Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. Journal of affective disorders, 174, 432-440. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044

Poo, M. M. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. Nature Reviews Neuroscience, 2(1), 24-32. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00133-6

Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. Annual Review of Neuroscience, 13(1), 25-42. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325

Prior, B. M., Lloyd, P. G., Yang, H. T., & Terjung, R. L. (2003). Exercise-induced vascular remodeling. Exercise and sport sciences reviews, 31(1), 26-33. https://doi.org/10.1097/00003677-200301000-00006

Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kosti, R., & Scarmeas, N. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. Annals of Neurology, 74(4), 580-591. https://doi.org/10.1093/aje/kws339

Puglielli, L. (2008). Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit?. Neurobiology of Aging, 29(6), 795-811. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.01.010

Pullen, P. R., Nagamia, S. H., Mehta, P. K., Thompson, W. R., Benardot, D., Hammoud, R., ... & Khan, B. V. (2008). Effects of yoga on inflammation and exercise capacity in patients with chronic heart failure. Journal of cardiac failure, 14(5), 407-413. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.12.007

Qi, J. Y., Yang, L. K., Wang, X. S., Wang, M., Li, X. B., Feng, B., ... & Liu, S. B. (2022). Irisin: a promising treatment for neurodegenerative diseases. Neuroscience, 498, 289-299. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.07.018

Qu, T., Brannen, C. L., Kim, H. M., & Sugaya, K. (2001). Human neural stem cells improve cognitive function of aged brain. Neuroreport, 12(6), 1127-1132. https://doi.org/10.1097/00001756-200105080-00016

Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radical Biology and Medicine, 44(2), 153-159. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.017

Radak, Z., Suzuki, K., Higuchi, M., Balogh, L., Boldogh, I., & Koltai, E. (2016). Physical

exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. Free Radical Biology and Medicine, 98, 187-196. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.024

Raffone, A., & Srinivasan, N. (2010). The exploration of meditation in the neuroscience of attention and consciousness. Cognitive Processing, 11(1), 1-7. https://doi.org/10.1007/s10339-009-0354-z

Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., ... & Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. Experimental physiology, 94(10), 1062-1069. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512

Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D.,Williamson,A., et al. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. Cereb. Cortex 15, 1676–1689. https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044

Religa, P., Cao, R., Religa, D., Xue, Y., Bogdanovic, N., Westaway, D., ... & Cao, Y. (2013). VEGF significantly restores impaired memory behavior in Alzheimer's mice by improvement of vascular survival. Scientific reports, 3(1), 2053. https://doi.org/10.1038/srep02053

Rex, C. S., Lauterborn, J. C., Lin, C. Y., Kramar, E. A., Rogers, G. A., Gall, C. M., et al. (2006). Restoration of long-term potentiation in middleaged hippocampus after induction of brain-derived neurotrophic factor. J. Neurophysiol. 96, 677–685. https://doi.org/10.1152/jn.00336.2006

Riquelme, P. A., Drapeau, E., & Doetsch, F. (2008). Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 363(1489), 123-137. https://doi.org/10.1098/rstb.2006.2016

RJ, P. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. Neuropsychologia, 38, 252-271. https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00079-2

Rocha, K. K. F., Ribeiro, A. M., Rocha, K. C. F., Sousa, M. D., Albuquerque, F. S., Ribeiro, S., & Silva, R. H. (2012). Improvement in physiological and psychological parameters after 6 months of yoga practice. Consciousness and cognition, 21(2), 843-850. https://doi.org/10.1016/j.concog.2012.01.014

Rody, T., De Amorim, J. A., & De Felice, F. G. (2022). The emerging neuroprotective roles of exerkines in Alzheimer’s disease. Frontiers in Aging Neuroscience, 14, 965190. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.965190

Rosenberg, I. H. (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. The Journal of Nutrition, 127(5 Suppl), 990S-991S. https://doi.org/10.1093/jn/127.5.990S

Rosenkranz, M. A., Davidson, R. J., MacCoon, D. G., Sheridan, J. F., Kalin, N. H., & Lutz, A. (2013). A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. Brain, behavior, and immunity, 27, 174-184. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.013

Rosenzweig, E. S., and Barnes, C. A. (2003). Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. Prog. Neurobiol. 69, 143–179. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00126-0

Ross, R., & Janssen, I. (2001). Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. Medicine & Science in Sports & Exercise, 33(6 Suppl), S521-S527. https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00023

Roth, G. S. (2000). Hormonal influences on aging. Clinical Chemistry, 46(9), 1290-1292. https://doi.org/10.1093/clinchem/46.9.1290

Ruan, Q., Zhang, L., Ruan, J., Zhang, X., Chen, J., Ma, C., & Yu, Z. (2018). Detection and quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. Peptides, 103, 60-64. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.013

Rubin, G. S. (2007). Vision in aging. In J. R. Ott (Ed.), Ophthalmology (pp. 343-354). Mosby Elsevier. https://doi.org/10.1080/01924788.2012.647593

Ruiz de Almodovar, C., Lambrechts, D., Mazzone, M., & Carmeliet, P. (2009). Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. Physiological reviews, 89(2), 607-648. https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2008

Ruscheweyh, R., Willemer, C., Krüger, K., Duning, T., Warnecke, T., Sommer, J., ... & Flöel, A. (2011). Physical activity and memory functions: an interventional study. Neurobiology of aging, 32(7), 1304-1319. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001

Russo-Neustadt, A., Beard, R. C., & Cotman, C. W. (1999). Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. Neuropsychopharmacology, 21(5), 679-682. https://doi.org/10.1016/s0893-133x(99)00059-7

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. Psychological Review, 103(3), 403-428. https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403

Sanders, L. M., Hortobagyi, T., la Bastide-van Gemert, S., van der Zee, E. A., & van Heuvelen, M. J. (2019). Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review and

meta-analysis. PloS one, 14(1), e0210036. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210036

Sandri, M., Adams, V., Gielen, S., Linke, A., Lenk, K., Kränkel, N., ... & Hambrecht, R. (2005). Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. Circulation, 111(25), 3391-3399. https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.527135

Sandri, M., Beck, E. B., Adams, V., Gielen, S., Lenk, K., Höllriegel, R., ... & Schuler, G. (2011). Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells. European Journal of Preventive Cardiology, 18(1), 55-64. https://doi.org/10.1097/hjr.0b013e32833ba654

Santos-Lozano, A., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Quindós-Rubial, M., Fiuza-Luces, C., Cristi-Montero, C., ... & Lucia, A. (2016, August). Physical activity and Alzheimer disease: a protective association. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 91, No. 8, pp. 999-1020). Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.024

Sarang, S. P., & Telles, S. (2006). Changes in p300 following two yoga-based relaxation techniques. International Journal of Neuroscience, 116(12), 1419-1430. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.06.002

Sartori, C. R., Vieira, A. S., Ferrari, E. M., Langone, F., Tongiorgi, E., & Parada, C. A. (2011). The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. Neuroscience, 180, 9-18. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.055

Sartorius, A., Hellweg, R., Litzke, J., Vogt, M., Dormann, C., Vollmayr, B., ... & Gass, P. (2009). Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. Pharmacopsychiatry, 42(06), 270-276. https://doi.org/10.1055/s-0029-1224162

Saur, L., Baptista, P. P. A., de Senna, P. N., Paim, M. F., Nascimento, P. D., Ilha, J., ... & Xavier, L. L. (2014). Physical exercise increases GFAP expression and induces morphological changes in hippocampal astrocytes. Brain structure and function, 219, 293-302. https://doi.org/10.1007/s00429-012-0500-8

Savaskan, E., Müller-Spahn, F., Olivieri, G., Bruttel, S., Otten, U., Rosenberg, C., ... & Hock, C. (2000). Alterations in trk A, trk B and trk C receptor immunoreactivities in parietal cortex and cerebellum in Alzheimer's disease. European neurology, 44(3), 172-180. https://doi.org/10.1159/000008229

Saxe, M. D., Battaglia, F., Wang, J. W., Malleret, G., David, D. J., Monckton, J. E., ... &

Drew, M. R. (2006). Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 103(46), 17501-17506. https://doi.org/10.1073/pnas.0607207103

Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Brickman, A. M., Cosentino, S., Schupf, N., Xin-Tang, M., ... & Stern, Y. (2011). Physical activity and Alzheimer disease course. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 19(5), 471-481. https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3181eb00a9

Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M. X., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 59(6), 912-921. https://doi.org/10.1001/jama.296.21.2805

Schaaf, M. J., Workel, J. O., Lesscher, H. M., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., and De Kloet, E. R. (2001). Correlation between hippocampal BDNF mRNA expression and memory performance in senescent rats. Brain Res. 915, 227–233. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02855-4

Scharfman, H. E., & MacLusky, N. J. (2005). Similarities between actions of estrogen and BDNF in the hippocampus: coincidence or clue?. Trends in neurosciences, 28(2), 79-85. https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.12.005

Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2011). The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1813(5), 878-888. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

Scherder, E. J., Van Paasschen, J., Deijen, J. B., Van Der Knokke, S., Orlebeke, J. F. K., Burgers, I., ... & Sergeant, J. A. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. Aging & mental health, 9(3), 272-280. https://doi.org/10.1080/13607860500089930

Schlager, O., Giurgea, A., Schuhfried, O., Seidinger, D., Hammer, A., Gröger, M., ... & Steiner, S. (2011). Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. Atherosclerosis, 217(1), 240-248. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.018

Schmidt, H. D., & Duman, R. S. (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. Behavioural pharmacology, 18(5-6), 391-418. https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282ee2aa8

Schmoll, D., Walker, K. S., Alessi, D. R., & Gaskin, F. S. (2007). NF-κB activation and its

association with increased protein catabolism in muscle following exercise. Journal of Applied Physiology, 102(2), 618-625. https://doi:10.1152/japplphysiol.01239.2006

Schneider, L. S., Mangialasche, F., Andreasen, N., Feldman, H., Giacobini, E., Jones, R., ... & Winblad, B. (2010). Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. Journal of Internal Medicine, 275(3), 251-283. https://doi.org/10.1111/joim.12191

Schoenfeld, B. J. (2013). Postexercise hypertrophic adaptations: a reexamination of the hormone hypothesis and its applicability to resistance training program design. The Journal of Strength & Conditioning Research, 27(6), 1720-1730. https://doi.org/10.1519/jsc.0b013e31828ddd53

Schoenfeld, B. J. (2013). Postexercise hypertrophic adaptations: a reexamination of the hormone hypothesis and its applicability to resistance training program design. The Journal of Strength & Conditioning Research, 27(6), 1720-1730. https://doi.org/10.1519/jsc.0b013e31828ddd53

Schönbeck, U., Mach, F., & Libby, P. (2000). Cathepsin B and L are required for murine atherosclerotic foam cell formation. Journal of Clinical Investigation, 105(8), 1041-1049. https://doi:10.1172/JCI8600

Schuch, F. B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., Veronese, N., ... & Stubbs, B. (2016). Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. Journal of Psychiatric Research, 77, 42-51. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.023

Schulz, K. H., Gold, S. M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., ... & Heesen, C. (2004). Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences, 225(1-2), 11-18. https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.06.009

Scott, L. (2010). Ashtanga yoga: Research on benefits and risks. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 14(3), 330-342. https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.03.007

Segal, S. K., Cotman, C. W., & Cahill, L. F. (2012). Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnestic mild cognitive impairment. Journal of Psychiatric Research, 46(10), 1277-1284. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.02.023

Seifert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B., ... & Secher, N. H. (2010). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,

298(2), R372-R377. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009

Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. Biological psychiatry, 64(6), 527-532. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005

Seo, D. I., Jun, T. W., Park, K. S., Chang, H., So, W. Y., & Song, W. (2010). 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. International journal of sport nutrition and exercise metabolism, 20(1), 21-26. https://doi.org/10.1123/ijsnem.20.1.21

Seo, H. S., Lee, J. H., & Kim, Y. H. (2013). Brain-derived neurotrophic factor: a biomarker for the treatment of Huntington's disease. Journal of Neurochemistry, 125(3), 382-392. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.03.048

Sertoz, O. O., Binbay, I. T., Koylu, E., Noyan, A., Yıldırım, E., & Mete, H. E. (2008). The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 32(6), 1459-1465. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.05.001

Shadmehr, R., & Krakauer, J. W. (2008). A computational neuroanatomy for motor control. Experimental Brain Research, 185(3), 359-381. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038

Shahidi, M., Mojtahed, A., Modabbernia, A., Mojtahed, M., Shafiabady, A., Delavar, A., & Honari, H. (2011). Laughter yoga versus group exercise program in elderly depressed women: a randomized controlled trial. International journal of geriatric psychiatry, 26(3), 322-327. https://doi.org/10.1002/gps.2545

Shannahoff-Khalsa, D. S. (2004). An introduction to Kundalini yoga meditation techniques that are specific for the treatment of psychiatric disorders. Journal of Psychoactive Drugs, 36(1), 39-52. https://doi.org/10.1080/02791072.2004.10399723

Shepard, R. N., & Metzler, J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. Science, 171(3972), 701-703. https://doi.org/10.1126/science.171.3972.701

Sherman, K. J., Cherkin, D. C., Erro, J., Miglioretti, D. L., & Deyo, R. A. (2005). Comparing yoga, exercise, and a self-care book for chronic low back pain: a randomized, controlled trial. Annals of Internal Medicine, 143(12), 849-856. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2005.09.001

Sherrington, C., Whitney, J. C., Lord, S. R., Herbert, R. D., Cumming, R. G., & Close, J. C. (2011). Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American Geriatrics Society, 56(12), 2234-2243.

https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02014.x

Shihabuddin, L. S., Horner, P. J., Ray, J., & Gage, F. H. (2000). Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. Journal of Neuroscience, 20(23), 8727-8735. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08727.2000

Shimada, H., Ishii, K., Makizako, H., Ishiwata, K., Oda, K., & Suzukawa, M. (2017). Effects of exercise on brain activity during walking in older adults: a randomized controlled trial. Journal of neuroengineering and rehabilitation, 14, 1-9. https://doi.org/10.1186/s12984-017-0263-9

Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., ... & Suzuki, T. (2014). A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. Frontiers in aging neuroscience, 6, 69. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00069

Shors, T. J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T., & Gould, E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. Nature, 410(6826), 372-376. https://doi.org/10.1038/35066584

Signer, R. A. J., & Morrison, S. J. (2013). Mechanisms that regulate stem cell aging and life span. Cell Stem Cell, 12(2), 152-165. https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.01.001

Silhol, M., Bonnichon, V., Rage, F., & Tapia-Arancibia, L. (2005). Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. Neuroscience, 132(3), 613-624. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.008

Silva, T. A. D. A., Frisoli Junior, A., Pinheiro, M. M., & Szejnfeld, V. L. (2006). Sarcopenia and aging: etiological aspects and therapeutic options. Revista Brasileira de Reumatologia, 46, 391-397. https://doi.org/10.1590/s0482-50042006000600006

Singh, M., Meyer, E. M., & Simpkins, J. W. (1995). The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. Endocrinology, 136(5), 2320-2324. https://doi.org/10.1210/endo.136.5.7720680

Small, S. A., Chawla, M. K., Buonocore, M., Rapp, P. R., & Barnes, C. A. (2011). Imaging correlates of brain function in monkeys and rats isolates a hippocampal pathway that is vulnerable to aging. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(8), 1561-1566. https://doi.org/10.1073/pnas.0400285101

Smith, A.L., & Thompson, J.P. (2017). Nutrition and aging: A review of the role of dietary patterns in maintaining health. Nutrition Reviews, 75(1), 12-24.

https://doi.org/10.1093/nutrev/nuw039

Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R. M. (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. Journal of Neuroscience, 15(3), 1768-1777. https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-03-01768.1995

Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., ... & Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. Psychosomatic medicine, 72(3), 239-252. https://doi.org/10.1097/psy.0b013e3181d14633

Smith, T. D., Adams, M. M., Gallagher, M., Morrison, J. H., and Rapp, P. R. (2000). Circuit-specific alterations in hippocampal synaptophysin immunoreactivity predict spatial learning impairment in aged rats. J. Neurosci. 20, 6587–6593. https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-17-06587.2000

Snyder, J. S., Radik, R., Wojtowicz, J. M., & Cameron, H. A. (2009). Anatomical gradients of adult neurogenesis and activity: young neurons in the ventral dentate gyrus are activated by water maze training. Hippocampus, 19(4), 360-370. https://doi.org/10.1002/hipo.20525

Sobol, N. A., Dall, C. H., Høgh, P., Hoffmann, K., Frederiksen, K. S., Vogel, A., ... & Beyer, N. (2018). Change in fitness and the relation to change in cognition and neuropsychiatric symptoms after aerobic exercise in patients with mild Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 65(1), 137-145. https://doi.org/10.3233/jad-180253

Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. Journal of internal medicine, 269(1), 107-117. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x

Song, D., & Doris, S. F. (2019). Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. International journal of nursing studies, 93, 97-105. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.02.019

Song, H. J., Stevens, C. F., & Gage, F. H. (2002). Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. Nature neuroscience, 5(5), 438-445.https://doi.org/10.1038/nn844

Sovik, R. (2005). The Science of Breath. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 11(1), 189-190. https://doi.org/10.1089/acu.2005.03.28

Speisman, R. B., Kumar, A., Rani, A., Foster, T. C., & Ormerod, B. K. (2013). Daily exercise

improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. Brain, behavior, and immunity, 28, 25-43. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.09.013

Spencer, J. P. E. (2008). Food for thought: the role of dietary flavonoids in enhancing human memory, learning and neuro-cognitive performance. Proceedings of the Nutrition Society, 67(2), 238-252. https://doi.org/10.1017/S0029665108007088

Spielman, L. J., Little, J. P., & Klegeris, A. (2014). Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. Journal of neuroimmunology, 273(1-2), 8-21. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.06.004.

Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. Psychological Review, 99(2), 195-231. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000233

Stein, A. M., da Silva, T. M. V., de Melo Coelho, F. G., Rueda, A. V., Camarini, R., & Galduróz, R. F. S. (2021). Acute exercise increases circulating IGF-1 in Alzheimer's disease patients, but not in older adults without dementia. Behavioural Brain Research, 396, 112903 .https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112903

Stein, A. M., Silva, T. M. V., Coelho, F. G. D. M., Arantes, F. J., Costa, J. L. R., Teodoro, E., & Santos-Galduróz, R. F. (2018). Physical exercise, IGF-1 and cognition A systematic review of experimental studies in the elderly. Dementia & neuropsychologia, 12, 114-122. https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020003

Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. Neuropsychologia, 47(10), 2015-2028. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004

Storti, L. B., Quintino, D. T., Silva, N. M., Kusumota, L., & Marques, S. (2016). Neuropsychiatric symptoms of the elderly with Alzheimer's disease and the family caregivers' distress. Revista latino-americana de enfermagem, 24, e2751. https://doi.org/10.1590/1518- 8345.0580.2751

Streeter, C. C., Gerbarg, P. L., Saper, R. B., Ciraulo, D. A., & Brown, R. P. (2012). Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder. Medical Hypotheses, 78(5), 571-579. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.01.021

Ströhle, A., Schmidt, D. K., Schultz, F., Fricke, N., Staden, T., Hellweg, R., ... & Rieckmann, N. (2015). Drug and exercise treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 23(12), 1234-1249.

https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.07.007

Suire, C. N., Eitan, E., Shaffer, N. C., Tian, Q., Studenski, S., Mattson, M. P., & Kapogiannis, D. (2017). Walking speed decline in older adults is associated with elevated pro-BDNF in plasma extracellular vesicles. Experimental gerontology, 98, 209-216. https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.08.024

Sun, Y., Jin, K., Childs, J. T., Xie, L., Mao, X. O., & Greenberg, D. A. (2003). Vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B) stimulates neurogenesis: Evidence from knockout mice and growth factor administration. Journal of Neuroscience Research, 72(2), 307-314. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00198-1

Sundelöf, J., Sundström, J., Hansson, O., Eriksdotter-Jönhagen, M., Giedraitis, V., Larsson, A., ... & Lannfelt, L. (2010). Higher cathepsin B levels in plasma in Alzheimer's disease compared to healthy controls. Journal of Alzheimer's Disease, 22(4), 1223-1230. https://doi.org/10.3233/jad-2010-101023

Sungkarat, S., Boripuntakul, S., Kumfu, S., Lord, S. R., & Chattipakorn, N. (2018). Tai Chi improves cognition and plasma BDNF in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Neurorehabilitation and neural repair, 32(2), 142-149. https://doi.org/10.1177/1545968317753682

Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Ito, K., ... & Kato, T. (2013). A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. PloS one, 8(4), e61483. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061483

Swift, D. L., Johannsen, N. M., Myers, V. H., Earnest, C. P., Smits, J. A., Blair, S. N., & Church, T. S. (2012). The effect of exercise training modality on serum brain derived neurotrophic factor levels in individuals with type 2 diabetes. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042785

Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. Journal of psychiatric research, 60, 56-64. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003

Talbot, K., Wang, H. Y., Kazi, H., Han, L. Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., ... & Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. The Journal of clinical investigation, 122(4), 1316-1338. https://doi.org/10.1172/jci59903

Tang, S. W., Chu, E., Hui, T., Helmeste, D., & Law, C. (2008). Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. Neuroscience letters, 431(1), 62-65. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.11.019

Tang, Y. Y., & Posner, M. I. (2009). Attention training and attention state training. Trends in cognitive sciences, 13(5), 222-227. https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.009

Tang, Y. Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. Nature reviews neuroscience, 16(4), 213-225. https://doi.org/10.1038/nrn3916

Tang, Y.-Y., Ma, Y., Wang, J., Fan, Y., Feng, S., Lu, Q., ... & Posner, M. I. (2007). Short-term meditation training improves attention and self-regulation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(43), 17152-17156. https://doi.org/10.1073/pnas.0708558104

Tanila, H., Shapiro, M. L., & Eichenbaum, H. (1997). Discordance of spatial representation in ensembles of hippocampal place cells. Hippocampus, 7(6), 613-623. https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1063(1997)7:6<613::aid-hipo4>3.3.co;2-#

Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. Brain research reviews, 59(1), 201-220. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007

Tari, A. R., Norevik, C. S., Scrimgeour, N. R., Kobro-Flatmoen, A., Storm-Mathisen, J., Bergersen, L. H., ... & Wisløff, U. (2019). Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated?. Progress in cardiovascular diseases, 62(2), 94-101. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.02.003

Taylor, M.D., & Johnson, B.L. (2018). Exercise and aging: Cardiovascular and metabolic health benefits. Journal of Aging and Physical Activity, 26(2), 158-173. https://doi.org/10.1123/japa.2017-0016

Taylor, R. S., Brown, A., Ebrahim, S., Jolliffe, J., Noorani, H., Rees, K., ... & Oldridge, N. (2004). Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Medicine, 116(10), 682-692. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.068

Teixeira, A. L., Barbosa, I. G., Diniz, B. S., & Kummer, A. (2010). Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. Biomarkers in medicine, 4(6), 871-887. https://doi.org/10.2217/bmm.10.111

Timmusk, T., Palm, K., Metsis, M., Reintam, T., Paalme, V., Saarma, M., & Persson, H. (1993). Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. Neuron, 10(3), 475-489. https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90335-o

Tiribuzi, R., Orlacchio, A., Crispoltoni, L., Maiotti, M., Zampolini, M., De Angeliz, M., ... & Orlacchio, A. (2011). Lysosomal β-galactosidase and β-hexosaminidase activities correlate with clinical stages of dementia associated with Alzheimer's disease and type 2 diabetes

mellitus. Journal of Alzheimer's Disease, 24(4), 785-797. https://doi.org/10.3233/jad-2011-100525

Tolahunase, M., Sagar, R., & Dada, R. (2017). Impact of yoga and meditation on cellular aging in apparently healthy individuals: a prospective, open-label single-arm exploratory study. Oxidative medicine and cellular longevity, 2017. https://doi.org/10.1155/2017/7928981

Tongiorgi, E., Domenici, L., & Simonato, M. (2006). What is the biological significance of BDNF mRNA targeting in the dendrites?: Clues from epilepsy and cortical development. Molecular Neurobiology, 33(1), 17–32. https://doi.org/10.1385/mn:33:1:017

Toots, A., Littbrand, H., Boström, G., Hörnsten, C., Holmberg, H., Lundin-Olsson, L., ... & Rosendahl, E(2017). Effects of exercise on cognitive function in older people with dementia: a randomized controlled trial. Journal of Alzheimer's Disease, 60(1), 323-332. https://doi.org/10.3233/jad-170014

Treitz, F. H., Heyder, K., & Daum, I. (2007). Differential course of executive control changes during normal aging. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 31(8). https://doi:10.1016/j.neubiorev.2007.03.002

Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Aleman, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. Journal of Neuroscience, 21(5), 1628-1634. https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-05-01628.2001

Trejo, J. L., Llorens-Martin, M. V., & Torres-Alemán, I. (2008). The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. Molecular and Cellular Neuroscience, 37(2), 402-411.https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.10.016

Trejo, J. L., Piriz, J., Llorens-Martin, M. V., Fernandez, A. M., Bolos, M., LeRoith, D., ... & Torres-Aleman, I. (2007). Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. Molecular psychiatry, 12(12), 1118-1128. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002076

Trouche, S., Bontempi, B., Roullet, P., & Rampon, C. (2009). Recruitment of adult-generated neurons into functional hippocampal networks contributes to updating and strengthening of spatial memory. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(14), 5919-5924. https://doi.org/10.1073/pnas.0811054106

Trueba-Saiz, A., Cavada, C., Fernandez, A. M., Leon, T., Gonzalez, D. A., Fortea Ormaechea, J., ... & Torres-Alemán, I. (2013). Loss of serum IGF-I input to the brain as an early

biomarker of disease onset in Alzheimer mice. Translational psychiatry, 3(12), e330-e330. https://doi.org/10.1038/tp.2013.102

Tsai, C. L., & Pai, M. C. (2021). Circulating levels of Irisin in obese individuals at genetic risk for Alzheimer's disease: Correlations with amyloid-β, metabolic, and neurocognitive indices. Behavioural Brain Research, 400, 113013. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113013

Tsai, C. L., Ukropec, J., Ukropcová, B., & Pai, M. C. (2018). An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. NeuroImage: Clinical, 17, 272-284. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.028

Tsai, C. L., Wang, C. H., Pan, C. Y., & Chen, F. C. (2015a). The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. Frontiers in behavioral neuroscience, 9, 23. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00023

Tsai, S. W., Chan, Y. C., Liang, F., Hsu, C. Y., & Lee, I. T. (2015b). Brain-derived neurotrophic factor correlated with muscle strength in subjects undergoing stationary bicycle exercise training. Journal of diabetes and its complications, 29(3), 367-371. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.01.014

Turk, B. (2006). Targeting proteases: successes, failures and future prospects. Nature Reviews Drug Discovery, 5(9), 785-799. https://doi:10.1038/nrm2039

Turk, V., & Bode, W. (1991). The cystatins: proteins inhibitors of cysteine proteinases. Journal of Biological Chemistry, 266(32), 21305-21308. https://doi:10.1074/jbc.271.45.28549

Tyler, W. J., Alonso, M., Bramham, C. R., & Pozzo-Miller, L. D. (2002). From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. Learning & memory, 9(5), 224-237. https://doi.org/10.1101/lm.51202

Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. Current Opinion in Neurobiology, 4(2), 157-165. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.17.030194.000553

Vakharia, K., Shallwani, H., Beecher, J. S., Jowdy, P. K., & Levy, E. I. (2018). Endovascular treatment of acute stroke and occlusive cerebrovascular disease. In Principles of Neurological Surgery (pp. 343-354). Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-0-323-43140-8.00023-8

Van der Borght, K., Kóbor-Nyakas, D. É., Klauke, K., Eggen, B. J., Nyakas, C., Van der Zee,

E. A., & Meerlo, P. (2009). Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis. Hippocampus, 19(10), 928-936. https://doi.org/10.1002/hipo.20545

Van Gelder, B. M., Tijhuis, M. A. R., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A., & Kromhout, D. (2004). Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. Neurology, 63(12), 2316-2321. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000147474.29994.35

Van Praag, H. (2008). Neurogenesis and exercise: Past and future directions. Neuromolecular Medicine, 10(2), 128-140. https://doi.org/10.1007/s12017-008-8028-z

Van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999a). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(23), 13427-13431. https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427

Van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999b). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nature Neuroscience, 2(3), 266-270. https://doi.org/10.1038/14740

Van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of enviromental enrichment. Nature Reviews Neuroscience, 1(3), 191-198. https://doi.org/10.1038/35044558

Van Praag, H., Lucero, M. J., Yeo, G. W., Stecker, K., Heivand, N., Zhao, C., ... & Gage, F. H. (2007). Plant-derived flavanol (−) epicatechin enhances angiogenesis and retention of spatial memory in mice. Journal of Neuroscience, 27(22), 5869-5878. https://doi.org/10.1523/jneurosci.0914-07.2007

Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. Journal of Neuroscience, 25(38), 8680-8685. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005

Van Uffelen, J. G., Chinapaw, M. J., van Mechelen, W., & Hopman-Rock, M. (2008a). Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. British journal of sports medicine, 42(5), 344-351. https://doi.org/10.1136/bjsm.2007.044735

Van Uffelen, J. G., Paw, M. J. C. A., Hopman-Rock, M., & van Mechelen, W. (2008b). The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. Clinical Journal of Sport Medicine, 18(6), 486-500. https://doi.org/10.1097/jsm.0b013e3181845f0b

Vanzella, C., Neves, J. D., Vizuete, A. F., Aristimunha, D., Kolling, J., Longoni, A., ... &

Netto, C. A. (2017). Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats. Behavioural brain research, 334, 78-85. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.07.034

Vaughan, S., Wallis, M., Polit, D., Steele, M., Shum, D., & Morris, N. (2014). The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. Age and ageing, 43(5), 623-629. https://doi.org/10.1093/ageing/afu010

Vaynman, S., & Gomez-Pinilla, F. (2005). License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. Neurorehabilitation and neural repair, 19(4), 283-295. https://doi.org/10.1177/1545968305280753

Vaynman, S., Ying, Z., and Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. Eur. J. Neurosci. 20, 2580–2590. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x

Vega, S. R., Abel, T., Lindschulten, R., Hollmann, W., Bloch, W., & Strüder, H. K. (2008). Impact of exercise on neuroplasticity-related proteins in spinal cord injured humans. Neuroscience, 153(4), 1064-1070. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.037

Vega, S. R., Knicker, A., Hollmann, W., Bloch, W., & Strüder, H. K. (2010). Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. Hormone and metabolic research, 42(13), 982-986. https://doi.org/10.1055/s-0030-1267950

Vega, S. R., Strüder, H. K., Wahrmann, B. V., Schmidt, A., Bloch, W., & Hollmann, W. (2006). Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. Brain research, 1121(1), 59-65. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.105

Veldhuis, J. D., Roemmich, J. N., Richmond, E. J., & Bowers, C. Y. (2005). Somatotropic and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition. Endocrine Reviews, 26(6), 824-884. https://doi.org/10.1210/er.2004-0011

Velloso, C. P. (2008). Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. British journal of pharmacology, 154(3), 557-568. https://doi.org/10.1038/bjp.2008.153

Verhaeghen, P., Marcoen, A., & Goossens, L. (1993). Facts and fiction about memory aging: A quantitative integration of research findings. Journal of gerontology, 48(4), P157-P171. https://doi.org/10.1093/geronj/48.4.p157

Vilar, M., & Mira, H. (2016). Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. Frontiers in neuroscience, 10, 178785.

https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00026

Vilela, T. C., Muller, A. P., Damiani, A. P., Macan, T. P., da Silva, S., Canteiro, P. B., ... & de Pinho, R. A. (2017). Strength and aerobic exercises improve spatial memory in aging rats through stimulating distinct neuroplasticity mechanisms. Molecular neurobiology, 54, 7928-7937. https://doi.org/10.1007/s12035-016-0272-x

Vital, T. M., Stein, A. M., de Melo Coelho, F. G., Arantes, F. J., Teodorov, E., & Santos-Galduróz, R. F. (2014). Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. Archives of gerontology and geriatrics, 59(2), 234-239. https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.04.011

Vivar, C., Peterson, B. D., & van Praag, H. (2016). Running rewires the neuronal network of adult-born dentate granule cells. Neuroimage, 131, 29-41. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.031

von Bohlen und Halbach, O. (2010). Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. Front. Aging Neurosci. 2:36. https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00036

Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., ... & Kramer, A. F. (2013b). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. Brain, behavior, and immunity, 28, 90-99. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.021

Voss, M. W., Nagamatsu, L. S., Liu-Ambrose, T., & Kramer, A. F. (2013a). Exercise, brain, and cognition across the life span. Journal of Applied Physiology, 111(5), 1505-1513. https://doi.org/10.1002/hbm.22194

Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., ... & Kramer, A. F. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. Frontiers in aging neuroscience, 2, 1803. https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00032

Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends in Cognitive Sciences, 17(10), 525-544. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.001

Walsh, J. J., Scribbans, T. D., Bentley, R. F., Kellawan, J. M., Gurd, B., & Tschakovsky, M. E. (2016). Neurotrophic growth factor responses to lower body resistance training in older adults. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 41(3), 315-323. https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0410

Wang, H., Ward, N., Boswell, M., & Katz, D. M. (2006). Secretion of brain-derived neurotrophic factor from brain microvascular endothelial cells. European Journal of

Neuroscience, 23(6), 1665-1670. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04682.x

Wang, K., Song, F., Xu, K., Liu, Z., Han, S., Li, F., & Sun, Y. (2019). Irisin attenuates neuroinflammation and prevents the memory and cognitive deterioration in streptozotocin-induced diabetic mice. Mediators of inflammation, 2019. https://doi.org/10.1155/2019/1567179

Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ, 174(6), 801-809. https://doi.org/10.1503/cmaj.051351

Wardle, R. A., & Poo, M. M. (2003). Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. Journal of Neuroscience, 23(25), 8722-8732. https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-25-08722.2003

Warm, J. S., Parasuraman, R., & Matthews, G. (2008). Vigilance requires hard mental work and is stressful. Human Factors, 50(3), 433-441. https://doi.org/10.1037/0003-066X.63.4.391

Wayne, P. M., Walsh, J. N., Taylor-Piliae, R. E., Wells, R. E., Papp, K. V., Donovan, N. J., & Yeh, G. Y. (2014). Effect of Tai Chi on cognitive performance in older adults: Systematic review and meta-Analysis. Journal of the American Geriatrics Society, 62(1), 25-39. https://doi.org/10.1111/jgs.12611

Weinstein, A. M., Koepp, M. J., & Vadera, S. (2012). The acute effects of aerobic exercise on the neural correlates of response inhibition in young adults. Experimental Brain Research, 223(2), 297-306. https://doi.org/10.1007/s00221-011-2751-5

Weinstein, G., Beiser, A. S., Choi, S. H., Preis, S. R., Chen, T. C., Vorgas, D., ... & Seshadri, S. (2014). Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. JAMA neurology, 71(1), 55-61. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4781

Werner, C., Fürster, T., Widmann, T., Pöss, J., Roggia, C., Hanhoun, M., ... & Laufs, U. (2009). Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. Circulation, 120(24), 2438-2447. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.861005

Westcott, W. L. (2012). Resistance training is medicine: effects of strength training on health. Current Sports Medicine Reports, 11(4), 209-216. https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31825dabb8

Westwood, A. J., Beiser, A., DeCarli, C., Harris, T. B., Chen, T. C., He, X. M., ... & Seshadri, S. (2014). Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. Neurology, 82(18), 1613-1619. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000382

Williams, J. W., Plassman, B. L., Burke, J., & Benjamin, S. (2010). Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Evidence report/technology assessment, (193), 1-727. https://doi.org/10.1037/e554772010-001

Williams, K., Abildso, C., Steinberg, L., Doyle, E. J., Epstein, B., Smith, D., ... & Cooper, L. (2003). Evaluation of the effectiveness and efficacy of Iyengar yoga therapy on chronic low back pain. Pain, 115(1-2), 107-117. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12313-1

Willoughby, D. S., Taylor, M., & Taylor, L. (2007). Glucocorticoid receptor and cathepsin D responses to resistance exercise and supplementation. Journal of Applied Physiology, 103(1), 302-310. https://doi:10.1152/japplphysiol.00799.2006

Winner, B., Winkler, J., & Gage, F. H. (2011). Adult neurogenesis and neurodegenerative disease. Nature Reviews Neuroscience, 12(7), 473-487. https://doi.org/10.1038/nrn3067

Witek-Janusek, L., Albuquerque, K., Chroniak, K. R., Chroniak, C., Durazo-Arvizu, R., & Mathews, H. L. (2008). Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. Brain, behavior, and immunity, 22(6), 969-981. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.01.012

Witek-Janusek, L., Gabram, S., & Mathews, H. L. (2007). Psychologic stress, reduced NK cell activity, and cytokine dysregulation in women experiencing diagnostic breast biopsy. Psychoneuroendocrinology, 32(1), 22-35. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.09.011

Wood, R. E., Sanderson, B. E., Askew, C. D., Walker, P. J., Green, S., & Stewart, I. B. (2006). Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. Clinical science, 111(6), 401-409. https://doi.org/10.1042/cs20060151

Woodyard, C. (2011). Exploring the therapeutic effects of yoga and its ability to increase quality of life. International Journal of Yoga, 4(2), 49-54. https://doi.org/10.1016/j.explore.2011.04.005

World Health Organization (WHO), (2022), Ageing and health. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health

World Health Organization. (2015). World report on ageing and health. Retrieved from, https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/

Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannnis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... & Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. Cell metabolism, 18(5), 649-659. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008

Wu, A., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). The interplay between oxidative stress and

brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. European Journal of Neuroscience, 19(7), 1699-1707. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.03.033

Wu, G. (2002). Evaluation of the effectiveness of Tai Chi for improving balance and preventing falls in the older population: a review. Journal of the American Geriatrics Society, 50(4), 746-754. https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00114-5

Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., ... & Spiegelman, B. M. (1999). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. Cell, 98(1), 115-124. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80611-x

Xu, K., Sun, X., Eroku, B. O., Tsipis, C. P., Puchowicz, M. A., Lamanna, J. C., & Ding, Y. (2015). Diet-induced ketosis improves cognitive performance in aged rats. Neurobiology of Aging, 36(7), 2108-2117. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.06.011

Xu, L., Zheng, Y. L., Yin, X., Xu, S. J., Tian, D., Zhang, C. Y., ... & Ma, J. Z. (2020). Excessive treadmill training enhances brain-specific microRNA-34a in the mouse hippocampus. Frontiers in Molecular Neuroscience, 13, 7. https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00007

Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L. Y., & Covinsky, K. (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. Archives of internal medicine, 161(14), 1703-1708. https://doi.org/10.1001/archinte.161.14.1703

Yau, S. Y., Gil-Mohapel, J., Christie, B. R., & So, K. F. (2014). Physical exercise-induced adult neurogenesis: a good strategy to prevent cognitive decline in neurodegenerative diseases?. BioMed research international, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/403120

Yau, S. Y., Li, A., Sun, X., Fontaine, C. J., Christie, B. R., & So, K. F. (2016). Potential biomarkers for physical exercise-induced brain health (Vol. 17, pp. 169-191). London, UK: IntechOpen. https://doi.org/10.5772/62458

Yeh, S. H., Chuang, H., Lin, L. W., Hsiao, C. Y., Wang, P. W., Liu, R. T., & Yang, K. D. (2009). Regular Tai Chi Chuan exercise improves T cell helper function of patients with type 2 diabetes mellitus with an increase in T-bet transcription factor and IL-12 production. British journal of sports medicine, 43(11), 845-850. https://doi.org/10.1136/bjsm.2007.043562

Yoshii, A., & Constantine-Paton, M. (2014). Postsynaptic localization of PSD-95 is regulated by all three pathways downstream of TrkB signaling. Frontiers in Synaptic Neuroscience, 6, 6. https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00006

Youdim, K. A., & Joseph, J. A. (2001). A possible emerging role of phytochemicals in improving age-related neurological dysfunctions: a multiplicity of effects. Free Radical Biology and Medicine, 30(6), 583-594. https://doi.org/10.1038/89965

Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews, (4). https://doi.org/10.1002/14651858.cd005381.pub4

Yurko-Mauro, K., McCarthy, D., Rom, D., Nelson, E. B., Ryan, A. S., Blackwell, A., ... & Stedman, M. (2010). Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimer's & Dementia, 6(6), 456-464. https://doi.org/10.1093/ajcn/91.6.1725

Zacchigna, S., Lambrechts, D., & Carmeliet, P. (2008). Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. Nature Reviews Neuroscience, 9(3), 169-181. https://doi.org/10.1038/nrn2336

Zeidan, F., Johnson, S. K., Diamond, B. J., David, Z., & Goolkasian, P. (2010). Mindfulness meditation improves cognition: Evidence of brief mental training. Consciousness and Cognition, 19(2), 597-605. https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.03.014

Zhang, N., Luo, G., & Qin, Y. (2017). Inhibition of oxidative stress-induced neuronal apoptosis by BDNF gene delivery for the treatment of Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 53, 41-51. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.006

Zhang, T., Liu, W., & Gao, S. (2022). Effects of mind-body exercises on cognitive impairment in people with Parkinson's disease: A mini-review. Frontiers in Neurology, 13, 931460. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.931460

Zhao, C., Deng, W., & Gage, F. H. (2008). Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell, 132(4), 645-660. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033

Zhao, C., Teng, E. M., Summers, R. G., Ming, G. L., & Gage, F. H. (2006). Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. Journal of neuroscience, 26(1), 3-11. https://doi.org/10.1523/jneurosci.3648-05.2006

Zoladz, J. A., Pilc, A., Majerczak, J., Grandys, M., Zapart-Bukowska, J., & Duda, K. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. J Physiol Pharmacol, 59(Suppl 7), 119-132.

Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., Leavitt, B. R., Goffredo, D., Conti, L., ... & Cattaneo, E. (2001). Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. Science, 293(5529), 493-498. https://doi.org/10.1126/science.1059581

Zuccato, C., Marullo, M., Conforti, P., MacDonald, M. E., Tartari, M., & Cattaneo, E. (2008). Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. Brain pathology, 18(2), 225-238. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00111.x

# ÖZGEÇMİŞ

**Doğum Yeri ve Yılı** :

| **Öğrenim Gördüğü Kurumlar** | **: Başlama Yılı** | **Bitirme Yılı** | **Kurum Adı** |
|---|---|---|---|
| **Lise** | **:** 1992 | 1999 | Gemlik Anadolu Lisesi |
| **Lisans** | : 1999 | 2003 | Uludağ Üniversitesi |
| **Yüksek Lisans** | : 2012 | 2016 | Anadolu Üniversitesi |
| **Doktora** | : 2018 | 2024 | Uludağ Üniversitesi |

**Bildiği Yabancı Diller ve Düzeyi** : İngilizce – İyi

| **Çalıştığı Kurumlar** | **: Başlama ve Ayrılma Tarihi** | **Kurum Adı** |
|---|---|---|
| | **1.** 2015 - ..... | Novo Nordisk (Ürün Tanıtım Uzmanı) |
| | **2.** 2010 - 2015 | Teva (Ürün Tanıtım Uzmanı) |
| | **3.** 2009 - 2010 | Onko – Koçsel (Ürün Tanıtım Uzmanı) |

**Üye Olduğu Mesleki ve Bilimsel Topluluklar** : International Association of Administrative Professionals, New York, USA

**Uluslararası Yayınlar**

Birinci, Y. Z., Korkmaz, N. H., Deniz, M., Pancar, S., Çetinoglu, G., & Topçu, H. (2021). The Effects of Exergames on the Attitudes of Secondary School Female Students towards Physical Education. *Journal of Educational Issues, 7*(3), 291-300. https://doi.org/10.5296/jei.v7i3.19187

**Uluslararası Kongre Bildirileri**

- Çetinoğlu, G., Bölükbaş M. G., Vatansever, Ş., Aerobik Egzersizin Stres Yönetimi Üzerine Etkisi. 2. Uluslararası Antalya Bilimsel Araştırmalar ve İnovatif Çalışmalar Kongresi, 17-21 Mart, Antalya, Türkiye, 2022.
- Çetinoğlu, G., Bölükbaş M. G., Vatansever, Ş., Kontrast Antrenman Yönteminin Squat ve Deadlift Egzersizlerinde Maksimal Kuvvet ve Dikey Sıçrama Üzerine Etkisi. 2. Uluslararası Antalya Bilimsel Araştırmalar ve İnovatif Çalışmalar Kongresi, 17-21 Mart, Antalya, Türkiye, 2022.
- Çetinoğlu, G., Bölükbaş M. G., Vatansever, Ş., Yoga Uygulamasının Tip 2 Diyabet Üzerine Etkisi. 3. Uluslararası Haliç Kongresi, 12-13 Mart, İstanbul, Türkiye 2022.
- Çetinoğlu, G., Bölükbaş M. G., Vatansever, Ş., 14-16 Yaş Grubu Kadın Voleybolculara Uygulanan 6 Haftalık Pliometrik Antrenmanların Seçilmiş Bazı Parametrelere Etkisi. 3. Uluslararası Haliç Kongresi, 12-13 Mart, İstanbul, Türkiye 2022.

**Ulusal Yayınlar**

Çetinoğlu, G., & Pehlivan, E. The effect of yoga practices on health parameters: A review. Turkish Journal of Kinesiology, 10(1), 41-47. https://doi.org/10.31459/turkjkin.1402949