



**GENÇ VE YAŞLI RATLARDA FARKLI ŞİDDET
ARALIKLARINDA YAPILAN TREADMİLL
EGZERSİZLERİNİN MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İRİSİN
VE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

BEYZA ERTAN

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
EYLÜL-2024**

**GENÇ VE YAŞLI RATLARDA FARKLI ŞİDDET
ARALIKLARINDA YAPILAN TREADMİLL
EGZERSİZLERİNİN MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İRİSİN
VE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

**BEYZA ERTAN
ORCID ID:**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YILDIRIM GÖKHAN GENCER
ORCID ID:**

**Bu tez çalışması, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2023-2-TP3-4927
numaralı proje ile desteklenmiştir.**

**MERSİN
EYLÜL-2024**

ÖZET

GENÇ VE YAŞLI RATLARDA FARKLI ŞİDDET ARALIKLARINDA YAPILAN TREADMILL EGZERSİZLERİNİN MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İRİSİN VE HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı; genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddet aralıklarında uygulanan treadmill egzersizlerinin biyokimyasal (Proliferatörle aktive olan reseptör gama koaktivatörü-1 α , Malondialdehit, Sirtuin 2, Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, İrisin) ve histopatolojik (beyin doku) parametreler üzerindeki etkisini araştırmaktır. Araştırmada, son test kontrol gruplu deney desenli bir model kullanılmıştır. Çalışmada, 64 adet (3 aylık, 220-350 gr) erkek Wistar Albino rat kullanılmıştır. İndüklenmiş yaşlanma modeliyle yaşlılık oluşturulmuştur. Ratlar, genç ve yaşlı kontrol ile düşük, orta, yüksek şiddetli egzersiz gruplarına (n=8) rastgele dağıtılmıştır. Ratlar 6 haftalık treadmill egzersizi sonrasında steril bir ortamda sakrifiye edilerek kan ve beyin dokuları alınmıştır. Parametrik dağılım gösteren veriler için Tekrarlı Ölçümlerde Repeated-Measures Analizi ve One Way ANOVA testi, nonparametrik dağılım gösteren parametreler için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc testi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre genç ratların kontrol, düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersiz grupları arasında 0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta vücut ağırlıkları değişimlerinde, MDA ve SIRT2 seviyelerinde anlamlı bir farklılığın olduğu ($p<0,05$); PGC-1 α , BDNF ve İrisin seviyelerinde ise anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yaşlı ratların kontrol, düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersiz grupları arasında 3. ve 6.hafta vücut ağırlıkları değişimlerinde anlamlı bir farklılığın olduğu ($p<0,05$); PGC-1 α , MDA, SIRT2, BDNF ve İrisin seviyelerinde farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Ayrıca genç grupta SIRT2 ile BDNF düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki ($r=0,388$) bulunmuştur. Yaşlı grupta ise SIRT2 ile vücut ağırlığı arasında negatif bir ilişki ($r=-0,434$) ve MDA ile BDNF düzeyleri arasında pozitif bir ilişki ($r=0,478$) belirlenmiştir. SIRT2 ile İrisin düzeyleri arasında yaşlı grupta pozitif bir ilişki ($r=0,399$), İrisin ile PGC-1 α düzeyleri arasında hem genç ($r=0,369$) hem de yaşlı grupta ($r=0,392$) pozitif yönlü ilişkiler saptanmıştır ($p<0,05$). Histopatolojik değerlendirmelerde ise; yaşlı kontrol grubunda yaşlanmayla birlikte azalan dentat girus granüler tabaka hücrelerinin egzersizle birlikte artış gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, genç ratlarda düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin SIRT2 ve anlamlı farklılık olmamasına rağmen PGC-1 α ve BDNF düzeylerini artırarak kas ve beyin sağlığını olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Ayrıca, düşük ve yüksek şiddetli egzersizlerin MDA seviyelerini azalttığı ve anlamlı farklılık olmamasına rağmen İrisin düzeylerini yükselttiği tespit edilmiştir. Yaşlı ratlarda ise düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin anlamlı farklılık olmamasına rağmen BDNF ve İrisin düzeylerinde artışa yol açarken, MDA seviyelerini azalttığı belirlenmiştir. Orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin PGC-1 α düzeylerini artırdığı, düşük ve orta şiddetli egzersizin ise SIRT2 seviyelerinde düşüşe neden olduğu ve düşük, orta, yüksek şiddetli egzersizlerin yaşlı ratlarda dentat girus granüler hücre tabakasının rejenerasyonunu teşvik ettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beyin Doku, Egzersiz, Moleküler Yaşlanma

ABSTRACT
EFFECTS OF TREADMILL EXERCISES PERFORMED AT DIFFERENT
INTENSITY RANGE ON MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , IRISIN AND
HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN YOUNG AND OLD RATS

The aim of this study is to investigate the effects of treadmill exercises applied at different intensity ranges on biochemical (Proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , Malondialdehyde, Sirtuin 2, Brain-derived neurotrophic factor, Irisin) and histopathological (brain tissue) parameters in young and old rats. An experimental design model with a post-test control group was used in the study. 64 male Wistar Albino rats (3 months old, 220-350 g) were used in the study. Old age was created with the induced aging model. Rats were randomly distributed to young and old control and low, moderate, high intensity exercise groups (n=8). After 6 weeks of treadmill exercise, rats were sacrificed in a sterile environment and blood and brain tissues were taken. Repeated Measures Analysis and One Way ANOVA test were used for data showing parametric distribution, and Kruskal Wallis H test was used for parameters showing nonparametric distribution. Post-hoc test was performed to determine which group the difference was from. According to the findings, it was seen that there was a significant difference in MDA and SIRT2 levels between the control, low, moderate and high intensity exercise groups of young rats in week 0, week 3 and week 6 body weight changes ($p < 0.05$); however, there was no significant difference in PGC-1 α , BDNF and Irisin levels ($p > 0.05$). It was determined that there was a significant difference in body weight changes between the control, low, moderate and high intensity exercise groups of old rats in week 3 and 6 ($p > 0.05$); however, there was no difference in PGC-1 α , MDA, SIRT2, BDNF and Irisin levels ($p > 0.05$). In addition, a positive correlation ($r = 0.388$) was found between SIRT2 and BDNF levels in the young group. In the elderly group, a negative relationship was determined between SIRT2 and body weight ($r = -0.434$) and a positive relationship was determined between MDA and BDNF levels ($r = 0.478$). A positive relationship was determined between SIRT2 and Irisin levels in the elderly group ($r = 0.399$), and positive relationships were determined between Irisin and PGC-1 α levels in both young ($r = 0.369$) and old groups ($r = 0.392$) ($p < 0.05$). In histopathological evaluations, it was determined that the dentate gyrus granular layer cells, which decreased with aging in the elderly control group, increased with exercise. As a result of the study, it was observed that low, moderate and high intensity exercises in young rats positively affected muscle and brain health by increasing SIRT2 and, although no significant difference, PGC-1 α and BDNF levels. In addition, it was determined that low and high intensity exercises decreased MDA levels and increased Irisin levels, although no significant difference. In aged rats, it was determined that low, moderate and high intensity exercises increased BDNF and Irisin levels, although there was no significant difference, while decreasing MDA levels. It was concluded that moderate and high intensity exercises increased PGC-1 α levels, low and moderate intensity exercises caused a decrease in SIRT2 levels, and low, moderate and high intensity exercises promoted the regeneration of the dentate gyrus granular cell layer in aged rats.

Keywords: Brain Tissue, Exercise, Molecular Aging

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yolumu aydınlatan, tezimin hazırlanmasında daima destek olan, bilgi ve tecrübesi ile beni daima iyiye yönlendiren, değerli danışmanım Doç. Dr. Yıldırım Gökhan GENCER'e,

Çalışma süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkez Müdürü ve Veterinerlik Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN'a,

Değerli fikirleri ile deneyim imkânları sunarak destekleri ile tezimi zenginleştiren ve tez çalışmamın laboratuvar analizlerinde yardımını esirgemeyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölüm Başkanı Doç. Dr. Hamit Hakan ALP'e,

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkezinde görev alan hayvan temini, bakımı ve tüm deneysel aşamalarda saha çalışmalarındaki birikimini koşulsuzca paylaşan kıymetli Sn. Orhan Aslan'a,

Tez çalışmam 2023-2-TP3-4927 proje numarası ile Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir, desteklerinden dolayı MÜBAP' a,

Doktora eğitimim boyunca hep en yakınım olan kıymetli arkadaşım Arş. Gör. Gizem AKARSU'ya

Bugünlere gelmemde her daim yanımda olan, koşulsuz sevgi ve saygısıyla desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
1.1. Problem Durumu	3
1.2. Araştırmanın Amacı ve Önemi	4
1.3. Araştırma Problemi	5
1.4. Sayıtlılar	6
1.5. Sınırlılıklar	6
BÖLÜM 2 ARAŞTIRMANIN KURAMSAL TEMELİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR.....	7
2.1. Egzersizin Yaşam Boyu Sağlık Üzerine Etkileri	7
2.2. Egzersizin Genç ve Yaşlı Yetişkinlerde Beyin Fonksiyonu Üzerindeki Etkisi	8
2.3. Yaşlanma ve Egzersiz	8
2.4. Beyin Doku	13
2.5. Yaşlanma Fizyolojisi ve Beyin	23
2.6. Beyin Disfonksiyonuna Neden Olan Faktörler	25
2.7. Moleküler Yaşlanma ve Fiziksel Aktivite.....	25
2.8. Sedanterizmin Beyin Doku Üzerine Etkisi	28
2.9. Egzersiz Uygulamaları Açısından MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İrisin ve Beyin Doku Kazanımları	30
BÖLÜM 3 YÖNTEM	48
3.1. Araştırmanın Yöntemi.....	48
3.2. Deney Hayvanları.....	48
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	48
3.4. D-Galaktoz ile İndüklenmiş Yaşlanma Modeli.....	50
3.5. Treadmill Egzersiz Programı	51
3.6. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması	53
3.7. Biyokimyasal Değerlendirme.....	54
3.8. Histopatolojik Değerlendirme	63
3.9. Veri Analizi	64
BÖLÜM 4 BULGULAR.....	65
4.1. Normallik Analizi Sonuçları	65
4.2. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Vücut Ağırlığı Bulguları	66
4.3. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Biyokimyasal Bulgular	68
4.4. Biyokimyasal Parametreler İle İlişkili Korelasyon Analizleri	71
4.5. Histopatolojik Bulgular	72
BÖLÜM 5 TARTIŞMA	79
5.1. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Vücut Ağırlığı Bulgularının Değerlendirilmesi	80
5.2. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi	81

5.3. Biyokimyasal Parametreler ile İlişkili Korelasyon Analizlerine Ait Bulguların Değerlendirilmesi	87
5.4. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi	89
BÖLÜM 6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	90
KAYNAKÇA	94
EKLER.....	116
EK-1 ETİK BEYANI.....	116
EK-2 ORJİNALLİK RAPORU	117
EK-3 ÖZGEÇMİŞ.....	117
EK-4 ETİK KURUL BELGESİ.....	119



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 <i>Deney grupları ve gruplardaki rat sayıları</i>	49
Tablo 2 <i>Deneyssel desen</i>	49
Tablo 3 <i>Normallik analizi sonuçları</i>	65
Tablo 4 <i>Genç ratların haftalık ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması</i>	66
Tablo 5 <i>Yaşlı ratların haftalık ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması</i>	67
Tablo 6 <i>Genç ratların MDA ve PGC-1α seviyelerinin karşılaştırılması</i>	68
Tablo 7 <i>Yaşlı ratların PGC-1α seviyelerinin karşılaştırılması</i>	68
Tablo 8 <i>Genç ratların SIRT2, BDNF ve İrisin seviyelerinin karşılaştırılması</i>	70
Tablo 9 <i>Yaşlı ratların MDA, SIRT2, BDNF ve İrisin seviyelerinin karşılaştırılması</i>	70
Tablo 10 <i>Vücut ağırlığı ve biyokimyasal parametrelerle ilişkili pearson korelasyon test sonuçları</i>	71



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 <i>Beyin yaşlanmasının etkin faktörleri</i>	9
Şekil 2 <i>Egzersizle elde edilen, beyin yaşlanmasını önleyen temel hücresel enerji algılama yollarının aktivasyonu</i>	11
Şekil 3 <i>Beyin doku</i>	14
Şekil 4 <i>Hemisferin yan yüzeyindeki lokalizasyon alanları (Kırmızı motor alanı, mavi genel duyumlar alanı, yeşil işitsel alan, sarı görsel alan)</i>	17
Şekil 5 <i>Glial hücrelerin dört ana sınıfı</i>	20
Şekil 6 <i>Yaşlanma faktörleri</i>	26
Şekil 7 <i>Sirtuin ailesi</i>	33
Şekil 8 <i>Sirtuin aile üyelerinin beyindeki etkisi</i>	35
Şekil 9 <i>İrisin hormonunun beyindeki mekanizması ve etkilediği alanlar</i>	42
Şekil 10 <i>Deneyin akış şeması</i>	49
Şekil 11 <i>D-galaktozun Sıvı hale getirilme süreci</i>	51
Şekil 12 <i>MAT-TIME 0804, Commat Limited marka 6 band kapasiteli treadmill cihazı</i>	52
Şekil 13 <i>Çalışma dizaynı</i>	53
Şekil 14 <i>Labarotuar Süreci</i>	54
Şekil 15 <i>MDA Dilüsyon Aşaması</i>	55
Şekil 16 <i>MDA standart eğrisi</i>	56
Şekil 17 <i>SIRT2 Dilüsyon Aşaması</i>	56
Şekil 18 <i>SIRT2 standart eğrisi</i>	57
Şekil 19 <i>BDNF Dilüsyon Aşaması</i>	58
Şekil 20 <i>BDNF standart eğrisi</i>	59
Şekil 21 <i>İrisin Dilüsyon Aşaması</i>	60
Şekil 22 <i>İrisin standart eğrisi</i>	61
Şekil 23 <i>PGC-1α Dilüsyon Aşaması</i>	61
Şekil 24 <i>PGC-1α standart eğrisi</i>	62
Şekil 25 <i>Biyokimyasal Analizler</i>	63
Şekil 26 <i>Genç ratların vücut ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırılması</i>	67
Şekil 27 <i>Yaşlı ratların vücut ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırılması</i>	68
Şekil 28 <i>Genç kontrol grup: hipokampus ve dentat girusun normal histolojik görünümü</i>	73
Şekil 29 <i>Genç kontrol grup: dentat girus üç tabakadan oluşur; Granül hücre tabakası (G), moleküler tabaka (M) ve polimorfik tabaka (PO). Dentat girusun supra-piramidal kanadı (S) ve infra-piramidal kanadı (I) gösterilmektedir. Dentat girusun tepesi (C) her iki kanadın buluşmasını temsil eder. H&E., Bar=100 μm</i>	74
Şekil 30 <i>Genç düşük. H&E., Bar=100 μm</i>	74
Şekil 31 <i>Genç orta. H&E., Bar=100 μm</i>	75
Şekil 32 <i>Genç yüksek. H&E., Bar=100 μm</i>	75
Şekil 33 <i>Yaşlı kontrol. Dentat girusun granüler tabaka (G) hücrelerinde yer yer azalmalar (oklar). H&E., Bar=100 μm</i>	76
Şekil 34 <i>Yaşlı düşük. H&E., Bar=100 μm</i>	76
Şekil 35 <i>Yaşlı orta. H&E., Bar=100 μm</i>	77
Şekil 36 <i>Yaşlı yüksek. Granüler tabakada hücresel yoğunlukta belirgin artış izlenmekte. H&E., Bar=100 μm</i>	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD:	Alzheimer hastalığı
AMPK:	AMP protein kinaz
Aβ:	Amiloid- β
BBB:	Kan-Beyin Bariyeri
BDNF:	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CA:	Cornu Ammonis
CREB:	Siklik AMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
CVO:	Circumventriküler Organların Makrofajları
DSÖ/WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR:	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FNDC5:	Fibronektin Tip III Alan İçeren Protein 5
GABA:	Gamma Aminobütirik Asit
GFAP:	Glial Fibriler Asidik Proteini
GLUT:	Glikoz Taşıyıcıları
GSH:	Glutasyon
HD:	Huntington Hastalığı
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL-10:	İnterlökin 10
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCI:	Hafif Bilişsel Bozukluk
MCK:	Kas Kreatin Kinaz
MDA:	Malondialdehit
MEF-2:	Miyosit (Kas Hücresi) Artırıcı Faktör-2
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multipl Skleroz
mtDNA:	Mitokondriyal DNA
mTOR:	Rapamisin
NAD:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NMJ:	Nöromusküler Kavşak
Nrf2:	Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
PGC-1α:	Proliferatörle Aktive Olan Reseptör Gama Koaktivatörü-1 α
PH:	Parkinson hastalığı

REST: RE1-Susturucu Transkripsiyon Faktörü

RGC: Radyal Glial Hücreler

ROO: Lipid Peroksid Radikali

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SIRT1: Sirtuin 1

SIRT2: Sirtuin 2

SIRT3: Sirtuin 3

TrkB: Tropomiyozin Reseptörü Kinaz B

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Yaşlanma, tüm canlı organizmalarda meydana gelen, biyolojik fonksiyonlarda ve zamanla fiziksel görünümde kademeli bir düşüş içeren kaçınılmaz bir süreçtir. İlerleyen yaşla birlikte, vücudumuz hücrel hasarın birikimi, hormonlar ve diğer önemli moleküllerin üretiminde azalma ve biyolojik süreçlerin verimliliğinde düşüş gibi çeşitli değişikliklere uğrar. Bu değişimler, Alzheimer hastalığı, artrit ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yaşa bağlı çeşitli hastalık ve durumların ortaya çıkmasına neden olur (Pilling ve ark., 2017).

Biyolojik yaşlanma organizmada moleküler, hücrel, organ ve sistemik düzeyde ortaya çıkan kompleks bir süreç olarak tanımlanırken (Sergieff ve ark., 2015), demografik anlamda yaşlanma toplam nüfus içinde yaşlı nüfusun oranının artmasını ifade eder. Türkiye nüfusundaki değişimler incelendiğinde, son 50 yılda toplam nüfus 3 kat artarken yaşlı nüfus (65+) 7 kat artmıştır. Son 25 yılda Türkiye'nin yaşlanma hızı üst düzeye ulaşmış ve ülkedeki yaşam süresi ortalama 14 yıl yükselmiştir. Bugün itibarıyla Türkiye dünyanın en hızlı yaşlanan ikinci ülkesidir (Arun, 2014). Dünyada gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de doğum oranlarında azalma, enfeksiyon hastalıklarının kontrolü, beslenme ve sağlık hizmetlerinde gelişmeler ile yaşam süresi artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı verilerine göre, 2019 yılında 60 yaş ve üzeri nüfusun 1 milyar olduğu tespit edilmiştir. Bu rakamın 2030 yılında 1,4 milyara, 2050 yılında ise 2,1 milyara ulaşması beklenmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) verilerine göre, 2012 yılında %7,5 olan yaşlı (65 yaş üstü) nüfus oranının 2023'te %10,2'ye, 2030'da %12,9'a, 2040'ta %16,3'e, 2060'ta %22,6'ya ve 2080'de %25,6'ya yükselmesi öngörülmektedir (Özmen ve ark., 2023).

Toplam nüfus içerisinde dinamik, üretken genç bireylerin sayısının azalmasının iş gücüne olumsuz etkisinin yanı sıra; yaşlı nüfusun hızla artması, beraberinde getireceği yaşlanmaya eşlik eden sağlık sorunları ve topluma maliyeti yakın bir gelecekte ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkacaktır. Yaşlanma ile kas ve kemik kütlelerinde azalma, vücut yağ yüzdesinde artış, maksimum kalp hızı, atım hacmi, kardiyak debi, maksimal oksijen tüketimi gibi kardiyovasküler parametrelerde ve solunum fonksiyonlarında azalma, fiziksel aktivitenin kısıtlanmasına ve fiziksel iş kapasitesinde yetersizliğe neden olmaktadır. Ayrıca görme ve işitme fonksiyonlarında kayıp, uyku bozuklukları, bilişsel yeteneklerde azalma, anksiyete, depresyon ve yetersiz beslenme yaşlıların fiziksel aktivitelere katılımını sınırlandırmaktadır (Güneş Gencer, 2021).

Yaşlanma; kas kuvveti, kardiyovasküler dayanıklılık, esneklik ve reaksiyon süresi gibi fiziksel uygunluk parametrelerinde azalmaya yol açar. Ayrıca postüral değişiklikler ile denge kaybı ve düşme riskinde artış meydana gelir (Beckmann ve ark., 2020; Gao ve ark., 2019; Pahor ve ark., 2014). López-Otín ve ark. (2013) 'e göre yaşlanma; hücre hasarının birikmesi, oksidatif stres, inflamasyon ve hücre yaşlanma dahil olmak üzere yaşa bağlı çeşitli değişikliklere ve hastalıklara yol açabilecek genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin karmaşık bir etkileşimi tarafından yönlendirilir. Bununla birlikte Franceschi ve ark. (2000), yaşlanmanın enflamatuvar-yaşlanma olarak adlandırılan immünoşenescans üzerine evrimsel bir bakış açısının bir parçası olarak görülebileceğini öne sürmektedir. Yaşlanma yaşamın doğal bir parçası olsa da bunun altında yatan mekanizmaları anlamayı ve süreci yavaşlatmanın hatta tersine çevirmenin yollarını bulmayı, sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmeyi ve yaşa bağlı hastalık riskini azaltmayı amaçlayan yaşlanma karşıtı ve gerontoloji alanında devam eden çeşitli araştırma ve stratejiler vardır. Yaşlanmanın kesin nedenleri tam olarak anlaşılmamış olsa da araştırmacılar yaşlanma sürecine katkıda bulunan bir dizi faktör belirlemişlerdir. Bunlar arasında genetik, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı faktörleri; toksinlere maruz kalma ve kirlilik gibi çevresel faktörler ve oksidatif stres gibi metabolik faktörler bulunur (Campisi ve ark., 2019; Kaeberlein ve ark., 2015; Guarente ve ark., 2005). Sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmek için önerilen bazı stratejiler arasında sağlıklı bir diyet ve düzenli olarak egzersizin sürdürülmesi, stresin azaltılması, yeterli uyku alınması, sigara ve aşırı alkol tüketiminin önlenmesi yer almaktadır (Fontana ve ark., 2010). Dünya Sağlık Örgütü ayrıca, düzenli egzersizin kronik hastalık riskini azaltabileceğini, fonksiyonel kapasiteyi ve genel yaşam kalitesini artırabileceğini belirterek sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmede fiziksel aktivitenin önemini vurgulamıştır (WHO, 2010).

Yaşlandıkça vücut genel sağlığını etkileyebilecek çok sayıda değişikliğe uğrar. Bununla birlikte düzenli egzersiz bu değişikliklerin çoğuna karşı koymaya ve sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmeye yardımcı olur. Egzersiz kas kütlelerini, kemik sağlığını, kardiyovasküler sağlığı, bilişsel işlevi ve zihinsel sağlığı iyileştirebileceği için sağlıklı yaşlanmanın önemli bir bileşenidir. Yaşlandıkça kas kütlelerini kaybetme eğilimi artar, bu da zayıflığa ve düşme riskinin artmasına neden olabilir. Yaşlanma ayrıca kemik yoğunluğu kaybına neden olabilir ve bu da kırık riskini artırabilir. Yürüme, koşma ve kuvvet antrenmanı gibi egzersizler kemik yoğunluğunun korunmasına ve kırık riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Egzersiz, kalp sağlığını iyileştirmeye ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Ayrıca kan basıncını ve kolesterol seviyelerini düşürmeye yardımcı olabilir. Egzersiz, bilişsel işlevi geliştirir ve yaşlı erişkinlerde bilişsel gerileme riskini azaltır. Düzenli egzersizin ruh halini

iyileştirdiği ve yaşlı erişkinlerde anksiyete ve depresyon semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (Pahor ve ark., 2014).

Günümüzde yaşam süresinin uzaması ile yaşam kalitesinin artırılmasına odaklanılmakta ve sağlıklı yaş alma vurgulanmaktadır. Sağlıklı yaş alma; yaşlılıkta bağımsızlığı ve yaşam kalitesini etkileyen önemli hastalıkların bulunmaması, fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan aktif bir yaşam sürdürmek şeklinde tanımlanmaktadır (Ballesteros, 2019).

Sağlıklı yaşlanmayı destekleyen en önemli faktörlerden biri, insanın temel özelliklerinden biri olan hareket ve fiziksel aktivitedir. Bu bağlamda, yaşlanma sürecinin anlaşılması ve bu süreci yavaşlatmaya yönelik hedeflerin belirlenmesi, potansiyel hastalıkların etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, yaşlanma sürecinde sağlıklı ve tatmin edici bir yaşam sürmek için bu alandaki en güncel araştırmaları incelemek ve yeni çalışmalar yapmak önemlidir. Dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfusun hızla artması, araştırmacıları bu konuya yönlendirmektedir. Bu bağlamda, genç ve yaşlı ratlarda farklı egzersiz şiddetlerinin yaşlanma mekanizmaları üzerindeki etkilerini incelemek, beyin dokusu, gen ekspresyonu ve kan parametreleri gibi faktörler üzerinde araştırmalar yapmak önemlidir. Ratlar, insanlardaki bazı fonksiyonlara benzer veya paralel sonuçlar verdiğinden, yaşlanma ve egzersiz etkileri üzerine yapılan bu tür çalışmalar, insanlarda benzer etkilerin olup olmadığını araştırmak için değerli bilgiler sunabilir. Ancak, uzun süreli insan çalışmalarının maliyetleri, iş gücü ve zaman gereksinimleri gibi birçok zorluğu bulunmaktadır. Ayrıca, laboratuvar ortamında yapılan uzun süreli insan çalışmaları pratikte uygulanabilir olmayabilir. Bu nedenlerle, ratlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda yaşlanma ve egzersiz etkilerini anlamak için etkili bir alternatif sunar.

1.1. Problem Durumu

Egzersiz, hem fiziksel hem de zihinsel sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratarak bu etkilerin sürekliliğini sağlamada önemli bir rol oynar. Ancak, bu faydaların altında yatan temel mekanizmalar hâlâ yeterince anlaşılmamıştır (Nay ve ark., 2021). Literatürdeki birçok çalışma, egzersizin etkilerini ya genç ya da yaşlı deney hayvanları kullanarak incelemektedir. Egzersiz uygulamalarının başarısızlıkla sonuçlanmasının ve bu uygulamaların yaygınlaştırılamamasının sebeplerinden biri, yaşlı ve genç beyinler arasındaki fizyolojik farklılıkların etkili olabileceği düşünülmektedir (Chen ve Ark., 2010). Bu bilgiler doğrultusunda, farklı egzersiz şiddetlerinin yaşlı ve genç beyinler arasındaki patofizyolojik etkilerini incelemek, bu süreçlerin mekanizmalarını anlamak ve yaşlanmayı geciktirici ya da sağlıklı yaşlanma stratejileri geliştirmek büyük önem taşımaktadır. Genç ve yaşlı ratlara düşük, orta ve yüksek şiddetlerde

uygulanan treadmill egzersizlerinin beyin doku, gen ve kan parametreleri üzerinde doğrudan etkili olacağı öngörülmektedir. Ancak, genç ve yaşlı denekler arasında çelişkili sonuçların bulunması ve farklı egzersiz şiddetlerinin incelendiği çalışmaların sınırlı olması, bu alandaki önemli bir eksiklik ve problem durumunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma, yaşlanma süreçlerini daha iyi anlamak, egzersizin etkisini değerlendirmek, yaşlılıkta sağlık stratejileri geliştirmek ve genetik ile metabolik farklılıkları incelemek amacıyla genç ve yaşlı ratlarda treadmill egzersizlerinin beyin dokusu üzerindeki etkilerini araştırarak, yaşlanma süreci ve sağlıklı yaşlanma stratejileri konusunda önemli bilgiler sağlayabilir.

1.2. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Çalışmanın amacı; genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddet aralıklarında uygulanan treadmill egzersizlerinin biyokimyasal (Proliferatörle aktive olan reseptör gama koaktivatörü-1 α , Malondialdehit, Sirtuin 2, Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün, İrisin) ve histopatolojik (beyin doku) parametreler üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bu amaçla nöron adaptasyonu, sinaps oluşumu ve plastisitesinin düzenlenmesinde aktif rol oynayan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve malondialdehit (MDA); organizmanın mitokondriyal biyogenezinde ve yaşlanmasında önemli rol oynayan proliferatörle aktive olan reseptör gama koaktivatörü-1 α (PGC-1 α) ve Sirtuin 2 (SIRT2); organizmada nöron hücrelerinin hayatta kalmasını, korunmasını ve işlevini destekleme, PGC-1 α /BDNF yolunu geliştirme gibi çeşitli rolleri olan irisinin düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersiz ve kontrol gruplarındaki etkisi incelenecektir. Bu çalışma gruplarında 6 hafta sonraki etkilerinin belirlenmesinin literatüre yenilik kazandırması amaçlanmaktadır.

Çalışmada farklı yaş ve egzersiz şiddetinin kullanılması; genç ve yaşlı ratlarda farklı egzersiz şiddetlerinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini karşılaştırarak yaşa bağlı değişikliklerin ve egzersiz stratejilerinin etkilerini detaylı bir şekilde incelemektedir. Bu karşılaştırma, yaşa göre özelleştirilmiş egzersiz programlarının nasıl tasarlanabileceği konusunda önemli bilgiler sunabilir. BDNF, MDA, PGC-1 α , SIRT2 ve İrisin gibi moleküllerin egzersiz şiddetlerine bağlı olarak nasıl değiştiğini araştırarak, bu biyokimyasal parametrelerin nörojenik fonksiyonlar ve yaşlanma üzerindeki rollerini daha iyi anlamak mümkündür. Bu, nörolojik ve metabolik sağlık üzerine egzersizin etkilerini açıklığa kavuşturacak yeni veriler sağlayabilir. Ayrıca çalışmanın 6 hafta süren treadmill egzersizinin etkilerinin belirlemesi, mevcut literatürde eksik olan uzun süreli düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersizin etkilerini ortaya koyarak, bu alanda yenilik getiren veriler sunar. Egzersiz şiddetinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, mevcut bilgi boşluklarını doldurabilir. Yaşlanma

sürecinde egzersizin biyolojik ve nörolojik etkilerini derinlemesine inceleyerek, yaşlanmanın daha iyi anlaşılmasına ve sağlıklı yaşlanma stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunur. Bu, hem temel bilimler hem de uygulamalı sağlık araştırmalarında önemli bir adım olabilir. Bu bağlamda çalışma, yaşlanma, egzersiz ve nörolojik sağlık arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak ve sağlık stratejilerini geliştirmek için önemli bir katkı sağlar.

1.3. Araştırma Problemi

Bu araştırmanın ana problem cümlesi "Genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizinin MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İrisin düzeyleri ve beyin doku üzerine etkisi var mıdır?" şeklinde belirlenmiştir.

Alt problemler

- Genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizlerinin MDA'ya ilişkin kontrol-deney grupları değerleri arasında fark var mıdır?
- Genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizlerinin SIRT2'ye ilişkin kontrol-deney grupları değerleri arasında fark var mıdır?
- Genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizlerinin BDNF'ye ilişkin kontrol-deney grupları değerleri arasında fark var mıdır?
- Genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizlerinin PGC-1 α 'ya ilişkin kontrol-deney grupları değerleri arasında fark var mıdır?
- Genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizlerinin İrisin'e ilişkin kontrol-deney grupları değerleri arasında fark var mıdır?
- Genç ve yaşlı ratlarda farklı şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizlerinin beyin dokudaki değişikliklere ilişkin kontrol-deney grupları değerleri arasında fark var mıdır?
- Treadmill egzersizinin farklı şiddetteki (düşük, orta, yüksek) egzersiz grubunda bulunan genç ve yaşlı ratlarda MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α ve İrisin düzeylerine etkileri gruplar arasında farklılık göstermekte midir?
- Treadmill egzersizinin farklı şiddetteki (düşük, orta, yüksek) egzersiz grubunda bulunan genç ve yaşlı ratlarda beyin doku üzerine etkileri gruplar arasında farklılık göstermekte midir?
- Farklı şiddette (düşük, orta, yüksek) egzersiz grubunda bulunan ratlarda treadmill egzersiz sonrası MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İrisin ve beyin doku parametreleri arasında bir ilişki var mıdır?

1.4. Sayıtlar

Deneyin sonlandırılması ve örneklerin (kan ve doku) alınmasına kadar hayvan sayısında eksilme olmayacağı varsayılmıştır.

1.5. Sınırlılıklar

Küçük örneklem büyüklüğü, sadece erkek ratların kullanılması sebebiyle cinsiyet, ratlara herhangi bir takviyenin verilmemesi, egzersiz programının spesifikliği (süresi ve sıklığı) araştırmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca deney hayvanları Wistar Albino ırkı ile, ratlara verilen D-galaktoz'un günlük 150 mg/kg ile, histopatolojik analizler beyin doku ile sınırlandırılmıştır.

BÖLÜM 2

ARAŞTIRMANIN KURAMSAL TEMELİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

2.1. Egzersizin Yaşam Boyu Sağlık Üzerine Etkileri

Egzersizin yaşam boyu sağlık üzerindeki etkisi büyüktür ve uzun zamandır sağlıklı bir yaşamın temel taşlarından biri olarak görülmektedir. Düzenli olarak yapılan fiziksel aktiviteler, bireyin hem bedensel hem de zihinsel sağlığını olumlu yönde etkiler. Egzersiz, kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltmaktan bilişsel yeteneklerin gelişmesine ve ruhsal sağlığın güçlenmesine kadar geniş bir yelpazede faydalar sağlar (Swain ve ark., 2012; Archer, 2014; Lackman ve ark., 2015).

Egzersizin en iyi bilinen yararlarından biri, büyük bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin önlenmesi ve kontrol edilmesindeki rolüdür. Düzenli fiziksel aktivite, kalori yakarak ve metabolizmayı hızlandırarak kilo kontrolü için etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra egzersiz kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet ve bazı kanser türleri gibi kronik hastalıkların riskini azaltmada da önemli bir etkiye sahiptir (Cox, 2017).

Egzersizin fiziksel yararlarına ek olarak ruhsal sağlık üzerine de olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Araştırmalar, fiziksel aktivitenin depresyon ve anksiyetenin tedavisinde etkili olabileceğini, ruh halini iyileştirdiğini, stresi azalttığını ve özsaygıyı artırdığını ortaya koymaktadır (Duncan ve ark., 2010). Ayrıca, egzersizin öğrenme ve hafıza yeteneklerini geliştirdiği ve beyinde artan nörojenesis ile anjiyogenez gibi bilişsel işlevlerde iyileşmelerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Jeftic ve ark., 2023).

Bu araştırmalar, egzersizin her yaşta sağlık açısından faydalar sunduğunu ve yaşam boyu fiziksel aktivitenin teşvik edilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Çocuklar ve ergenlerde düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı büyüme, gelişim, kas ve kemik gücünün artması ve ilerleyen yaşlarda kronik hastalık riskinin azalması açısından kritik öneme sahiptir. Aynı şekilde, genç ve yaşlı yetişkinler için egzersiz, bilişsel işlevlerin korunmasına, psikolojik sağlığın iyileştirilmesine ve yaşa bağlı gerileme riskinin düşmesine katkıda bulunabilir (Swain ve ark., 2012; Lackman ve ark., 2015).

2.2. Egzersizin Genç ve Yaşlı Yetişkinlerde Beyin Fonksiyonu Üzerindeki Etkisi

Egzersiz, fiziksel ve zihinsel sağlık açısından birçok yarar sunan, sağlıklı bir yaşam tarzının temel unsuru olarak geniş çapta kabul görmüştür (Chen ve ark., 2020). Beyin işlevleri üzerindeki etkilerine dair yapılan güncel çalışmalar, özellikle genç ve yaşlı yetişkinler üzerinde önemli bulgular ortaya koymuştur (Chen ve ark., 2019). Çocuklarda ve genç yetişkinlerde egzersizin bilişsel performans ile sinirsel esneklik üzerinde olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır (Swain ve ark., 2012). Araştırmalar, egzersizin yönetici kontrol, hafıza ve dikkat gibi bilişsel işlevlerin farklı yönlerini yaşam boyu iyileştirebileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum büyük ölçüde, egzersizin beyindeki kan akışını artırması, nörojenezi desteklemesi ve sinaptik esnekliği geliştirmesi gibi yapısal ve işlevsel değişiklikler yaratma kapasitesine bağlanmaktadır (McAuley ve ark., 2013).

Egzersizin yaşlı yetişkinlerde beyin fonksiyonlarına olan olumlu etkileri iyi belgelenmiş olmasına rağmen, bu etkilerin altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Araştırmalar, egzersizin nöroinflamasyonu dengeleyerek, büyüme faktörlerinin üretimini artırarak ve nöroplastisiteyi destekleyerek yaşlanmaya bağlı bilişsel kayıpları azaltabileceğini göstermektedir (Kirk-Sanchez ve ark., 2014; Sanders ve ark., 2019; Quigley ve ark., 2020). Ancak, egzersizin yaşlanan beyindeki faydalı etkilerini ortaya koyan spesifik yollar henüz tam anlamıyla anlaşılmamıştır ve bu mekanizmaları daha iyi açıklayabilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

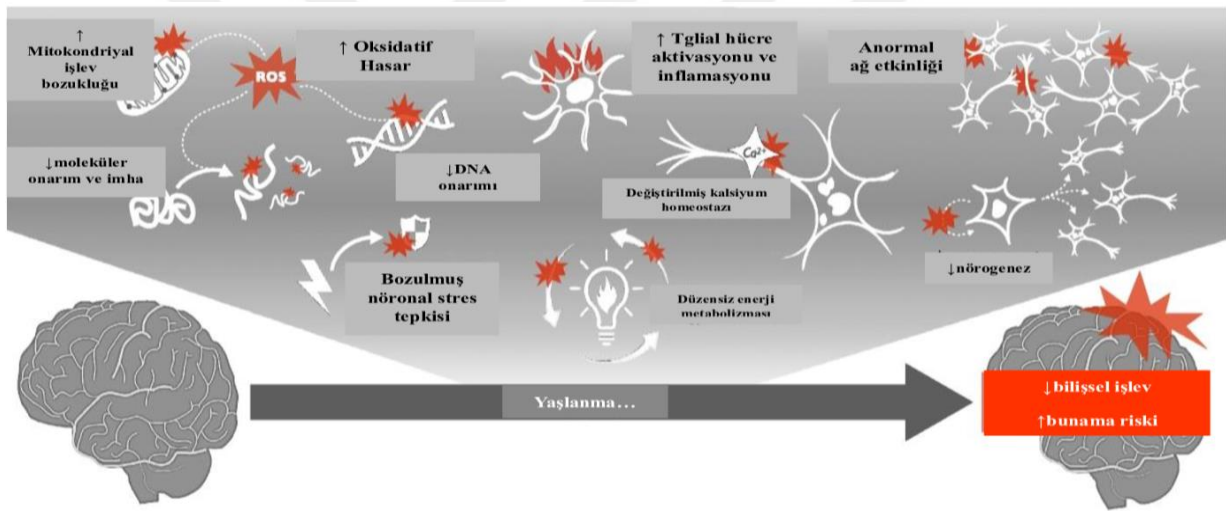
Egzersizin beyin fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri sadece sağlıklı bireylerle sınırlı değildir. Aynı zamanda Alzheimer hastalığı, felç ve depresyon gibi çeşitli nörolojik, nörolojik olmayan ve psikiyatrik rahatsızlıkları bulunan kişilerde de bilişsel performansı ve beyin sağlığını iyileştirme konusunda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (Swain ve ark., 2012; McAuley ve ark., 2013; Stillman ve ark., 2020). Genel olarak, mevcut veriler egzersizin farklı yaş gruplarında ve sağlık durumlarında bilişsel işlevi ve beyin sağlığını geliştirme açısından farmakolojik olmayan bir müdahale olarak önemli bir potansiyel sunduğunu vurgulamaktadır (Erickson ve ark., 2019).

2.3. Yaşlanma ve Egzersiz

Dünya nüfusu yaşlandıkça demans ve nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığının belirgin şekilde artması beklenmektedir. Demans ve nörodejenerasyonun önemli bir öncüsü beyin yaşlanmasıdır. Beyin yaşlanması, bilişsel işlevde (öncelikle hafıza ve öğrenme, dikkat/işlem hızı ve yürütücü işlev) düşüşlerle karakterizedir (Wahl ve ark., 2021). Bazı

insanlarda bu düşüşler hafif bilişsel bozukluğa (MCI) dönüşebilir, bu da demans ve Alzheimer hastalığı (AD) gibi nörodejeneratif hastalık riskini artırır (Hou ve ark., 2019).

Yaşa bağlı bilişsel gerilemeler, kısmen beyindeki "beyin yaşlanmasının etkin faktörleri" olarak bilinen olumsuz biyolojik olaylardan kaynaklanır (Şekil 1). Bu süreçler koleksiyonu, yaşlanmanın etkin faktörlerini yansıtır (Wahl ve ark., 2021) periferik dokularda birçok yönden, ancak aynı zamanda beyne özgü birkaç fenomeni de içerir. Daha da önemlisi, beyin yaşlanmasının etkin faktörleri de çoğu nörodejeneratif hastalıkta yer alır ve genellikle daha belirgindir. Bu nedenle beyin yaşlanması ve nörodejenerasyon bir sürekliliğin parçası olabilir ve etkin faktörlerinin bir kombinasyonu demans veya hastalığın gelişip gelişmediğini belirleyebilir (Hou ve ark., 2019). Sonuç olarak nörodejeneratif hastalıkların başlamasını potansiyel olarak geciktirebilecek veya önleyebilecek beyin yaşlanmasının etkin faktörlerini inhibe etme stratejilerine artan bir ilgi vardır (Wahl ve ark., 2019).



Şekil 1 *Beyin yaşlanmasının etkin faktörleri*

Düzenli aerobik egzersiz, yaşa bağlı bilişsel gerileme ve nörodejeneratif hastalık riskini azaltmanın birkaç yolundan biridir (Downey ve ark., 2017). Bu nedenle, egzersizin sağlıklı beyin yaşlanması için birinci basamak bir strateji olması gerektiği öne sürülmüştür. Özellikle hareketsiz yaşam tarzlarının yaygın olduğu ve birçoğunun egzersiz rutinini sürdürmekte zorlanan toplumlarda, egzersize benzer ya da egzersizi tamamlayıcı etkilerinden dolayı farmakolojik (yaşlanma karşıtı) bileşikler egzersize alternatif olarak büyük ilgi görmektedir (Gonzalez-Freire ve ark., 2020).

Egzersizin beyin doku ve yaşlanma üzerindeki etkilerine dair literatür nispeten yenidir. Ancak mevcut araştırmalar, egzersizin yaşlanmanın belirgin özelliklerini hafifletme ve

periferik dokularda sağlık ve işlevi artırma konusunda en etkili yöntemlerden biri olduğunu göstermektedir (Wahl ve ark., 2019; Seals ve ark., 2016).

2.3.1. Düzensiz Enerji Metabolizması: Merkezi Bir Mekanizma

Düzensiz enerji metabolizması, beyin yaşlanmasının tüm etkin faktörlerine katkıda bulunur. Yaşlanma sırasında, hücreler insüline (insülin direnci) yanıt olarak glikoz ithal etmede daha az etkili hale geldikçe açlık glikoz seviyeleri artar. Periferik insülin direnci ve yüksek açlık glikozu, hızlandırılmış beyin yaşlanması, daha zayıf bilişsel işlev ve bunama ile bağlantılıdır. Beyin fonksiyonu, insülin direncinin olumsuz etkilerine karşı özellikle hassastır, çünkü glikoz nöronlar için önemli bir enerji kaynağıdır ve bu, yaşlanma ile metabolik ve kardiyovasküler değişikliklerle birleştirilebilir (örneğin, dislipidemi, artmış trigliseritler ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol). Sonuç olarak periferik fonksiyonu ve metabolik sağlığı bozan hareketsiz yaşam tarzları ve sağlıksız diyetler de hızlandırılmış beyin yaşlanması ile bağlantılıdır (Wahl ve ark., 2019; Mattson ve ark., 2018). Daha da önemlisi egzersiz, periferik dokuların ve beynin birçok metabolik, mitokondriyal ve hücrel yanıtla (hormesis olarak bilinir) tepki verdiği enerjik bir strestir (azaltılmış hücrel enerji seviyeleri). Bu adaptif yanıtlar, hem periferik dokularda hem de beyinde biyoenerjetik homeostazı geri kazandıran enerjiye duyarlı yolların aktivasyonunu içerir. Anahtar örnekler arasında glikoz taşıyıcılarının (GLUT) yukarı regülasyonu ve düşük enerjili sensörler AMP protein kinaz (AMPK), sirtuin 1 (SIRT1; bir NAD⁺ sensörü) ve rapamisin (mTOR) yolunun amino asit algılayan memeli hedefi yoluyla artan sinyalleme yer alır (Şekil 2) (Mattson ve ark., 2018; Garatachea ve ark., 2015). Bu sistemlerin aktivasyonu, glikoz kullanımının artmasına (GLUT) neden olur, glikoliz ve solunumu (AMPK) düzenleyerek nöronal enerji seviyelerini destekler, transkripsiyon faktörlerinin ve enerji metabolize edici enzimlerin (SIRT1) aktivitesini kontrol eder ve enerji için kullanılacak proteinlerin/makromoleküllerin döngüsünü modüle eder (mTOR). Bu sinyal proteinleri ayrıca nöral gen ekspresyonunu, sinaptik plastisiteyi ve hafıza oluşumunu doğrudan etkileyebilir. Ayrıca uzun süreli egzersiz, glikojen tükenmesine, yağ asidi oksidasyonuna ve beyin için bir başka önemli enerji kaynağı olan ve aynı sensörleri bağımsız olarak aktive edebilen keton cisimlerinin üretimine yol açar (Mattson ve ark., 2018). Tüm bunlara ek olarak egzersiz, nöron fonksiyonunu ve gelişimini, ayrıca enerji alımını/davranışını güçlü bir şekilde düzenleyen ve AMPK, mTOR ve SIRT1 gibi enerji sensörleriyle doğrudan etkileşime girebilen veya bunlar tarafından aktive edilebilen beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonunu artırır (Inoue ve ark., 2020; Huang ve ark., 2015). Önemli olarak bu sinyal yollarının tümü 1) hücrel işlevi ve kalite kontrolünü artırarak stres direncine katkıda

gün, 25 dk ve 21-26m/dk şiddet aralığında uygulanan treadmill egzersizi mtDNA kopya sayısını artırır ve hem temel enerji sensörleri AMPK hem de SIRT1'in aşağı akışında yer alan proliferatörle aktive edilen reseptör gama koaktivatörü-1a'yı (PGC-1a) aktive ederek mitokondriyal biyogenezi artırır (El ve ark., 2014). Başka bir çalışmada 8 hafta boyunca, haftada 5 gün, 60 dk ve 18 rpm de uygulanan tekerlek egzersizi aynı zamanda otofajiyi de (mitokondri dahil olmak üzere hasarlı iç bileşenlerin geri dönüştürülmesinin hücresel süreci) (Huang ve ark., 2019) etkinleştirir ve ratlarda yapılan benzer deneyler, koşmanın mitokondriyal ağ oluşumunu ve mitokondriyal solunumu geliştirdiğini gösterir (Marques-Aleixo ve ark., 2015).

Beyin yaşlanmasının birçok özelliğinde olduğu gibi, insanlarda yaşlanmayla birlikte egzersizin beyin mitokondriyal fonksiyonu üzerindeki etkilerine dair doğrudan kanıtlar sınırlıdır (çünkü beyin dokusuna/hücrelerine erişim sınırlıdır). Bununla birlikte en az bir çalışma, fiziksel olarak daha aktif olan yaşlı bireylerdeki hipokampal gen ekspresyon modellerinin, mitokondriyal enerji üretiminin arttığını yansıttığını göstermiştir (Berchtold ve ark., 2019). Mitokondriyal fonksiyonun in vivo izlenmesine yönelik yöntemler daha gelişmiş hale geldikçe egzersizin bu tür hücresel etkilerini daha doğrudan gösterme fırsatları ortaya çıkabilir.

2.3.3. Oksidatif Olarak Hasar Görmüş Moleküllerin Birikmesi

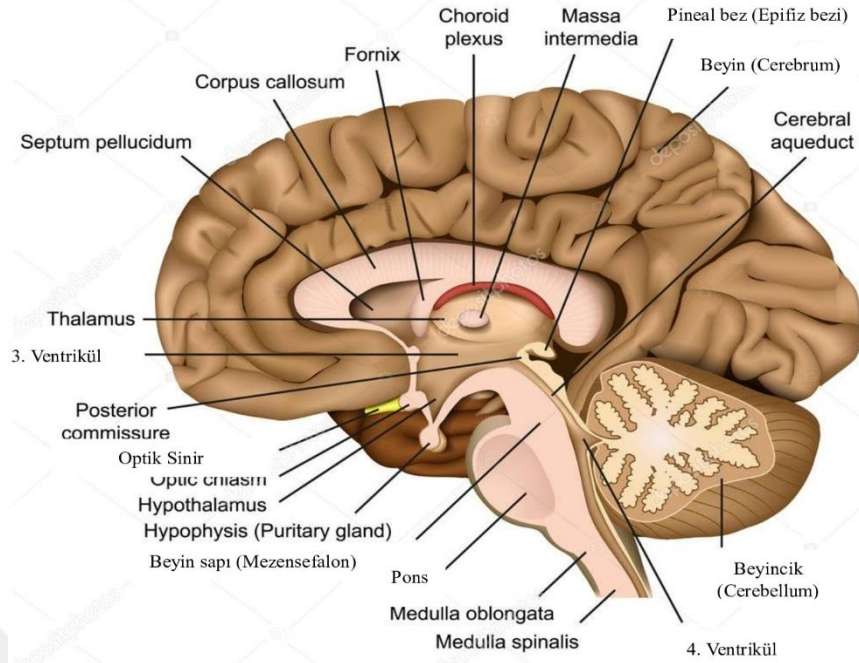
Oksidatif olarak hasar gören biyomoleküller, antioksidan savunmalar ile ROS üretimi arasındaki dengesizlik olan oksidatif stresin bir sonucu olarak yaşlanmayla birlikte birikir (López-Otín ve ark., 2013). Bu ROS, proteinler, lipitler ve DNA gibi biyomoleküllerin yanı sıra organellere de zarar verebilir; bunların tümü hücresel işlevi doğrudan (hasarlı bileşenler düzgün çalışmadığı için) veya dolaylı olarak (çünkü hasarlı biyomoleküller diğer hücresel bölmelerdeki işleve müdahale edebilir) bozabilir. Nöronlar, yüksek oksitlenebilir lipit içerikleri ve oksidatif metabolizma hızları nedeniyle ROS'a özellikle duyarlıdır (Mattson ve ark., 2018).

İlginç bir şekilde egzersiz oksidatif stres ile ilişkilidir, çünkü egzersizle artan metabolizma ROS oluşumunu artırır. Bununla birlikte bu etki muhtemelen hormetiktir, çünkü egzersizle ilişkili oksidatif stres daha uzun süreli antioksidan kapasiteye yol açar (Garatachea ve ark., 2015). Aslında alışılmış aerobik egzersiz, beyindeki biyomolekül hasarı seviyelerinin azalmasıyla ilişkilidir. AMPK, mTOR ve SIRT1 tarafından hafifletilen oksitlenmiş lipid ve proteinler glutatyon ve çeşitli nörotrofik faktörler gibi antioksidanları artırmaktadır. Örneğin ratlarda yapılan bir çalışmada uzun süreli koşu ya da yüzme bilişsel işlevi geliştirerek beyindeki molekül hasarını azalttığı belirtilmiştir. 12 aylık ratlarda yapılan bir çalışmada, 12 hafta

boyunca aktivite tekerleği bulunan kafes sisteminde barındırılan ratların peroksitletmiş lipitleri azalttığı, hafızayı geliştirdiği ve transgenik fare modellerinde Alzheimer hastalığı (AD) patolojisine karşı koruyucu etkiler sağladığı bulunmuştur (Garcia-Mesa ve ark., 2016). Bazı kanıtlar bu yararlı etkilerin yaşlı farelerde daha uzun egzersiz müdahaleleri gerektirdiğini göstermektedir, bu da egzersizin beyinde hormetik bir stres olduğu fikriyle tutarlıdır (Wahl ve ark., 2021). Egzersizin insan beyindeki oksidatif hasar üzerindeki etkilerine dair doğrudan kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, klinik çalışmalar egzersizin antioksidan savunmaları artırdığını ve pro-oksidan süreçleri sistemik olarak azalttığını göstermiştir (Garatachea ve ark., 2015). Bu etkilerin benzer şekilde beyinde de ortaya çıkması muhtemeldir.

2.4. Beyin Doku

İnsan beyni, nöron adı verilen 100 milyardan fazla bilgi işleme hücresinden oluşan tüm biyolojik sistemlerin en karmaşık olanıdır. Beyin, görevle uyarılan tepkileri, hareketi, duyuları, duyguları, dili, iletişimi, düşünmeyi ve hafızayı yöneten sinir dokusundan oluşan bir organdır. İnsan beyninin üç ana bölümünü beyin, beyincik ve beyin sapı oluşturur. Serebrum, sağ ve sol hemisferlere bölünmüştür ve beyin en büyük kısmıdır. Yüzeyinde kıvrımları ve gyri adı verilen kıvrımlar arasında bulunan çıkıntıları ile sulkus adı verilen giruslar arasındaki vadilerden oluşur. Sulkuslar derin ise fissür olarak adlandırılırlar. Her iki serebral hemisferde de serebral korteks ve iç subkortikal beyaz madde adı verilen bir dış gri madde tabakası bulunur. Posterior kraniyal fossada, foramen magnumun üzerinde yer alan serebellumun birincil işlevi, motor koordinasyonu, duruşu ve dengeyi modüle etmektir. Serebellar korteks ve derin serebellar çekirdeklerden oluşur ve serebellar korteks üç katmandan oluşur. Bunlar moleküler, Purkinje ve granüler katmanlardır. Beyincik, serebellar pedinküller aracılığıyla beyin sapına bağlıdır. Beyin sapı orta beyin, pons ve medullayı içerir. Beyinciğin önünde, beyin tabanı ile omurilik arasında bulunur (Maldonado ve ark., 2019; Elshazzly ve ark., 2018).



Şekil 3 Beyin doku

2.4.1. Hücresel Seviye

Ön beyin oluşumunun başlangıcında nöroepitelyal hücreler, yeni progenitörler oluşturmak için nöral tüpün iç yüzeyinde bölünmelere uğrar. Bu bölünen nöroepitelyal hücreler dönüşür ve çeşitlenir, bu da radyal glial hücrelere (RGC'ler) yol açar. RGC'ler ayrıca kendilerini yenileme ve diğer progenitör türlerini, nöronları ve glial hücreleri üretme kapasitesine sahip progenitörler olarak çalışırlar (Mason ve ark., 2016). RGC'ler, nöroepitel ile bağlantı kuran ve nöronların dinlenme yerlerini bulmalarını, olgunlaşmalarını ve doğrudan sinapslara ve elektrik sinyallerine katılmaları için aksonlar ve dendritler göndermelerini sağlamak için nöron hücrelerinin göçü için bir kılavuz işlevi gören uzun süreçlere sahiptir. Nöronlar glial hücrelerle birlikte üretilir; Glial hücreler destek getirir ve nöronların işlevlerini yerine getirebilecekleri kapalı bir ortam yaratır. Glial hücreler (astrositler, oligodendrositler, mikroglial hücreler) nöronların iyonik ortamını tutmak, nörotransmitterlerin alımını düzenleyerek sinir sinyali yayılma hızını ve sinaptik etkiyi kontrol etmek, nöral gelişimin bazı yönleri için bir platform sağlamak ve nöral hasardan kurtulmaya yardımcı olmak gibi rollere sahiptir (Maldonado ve ark., 2019).

Gri madde ise merkezi sinir sisteminin ana bileşenidir ve nöronal hücre gövdeleri, dendritler, miyelinli ve miyelinsiz aksonlar, glial hücreler, sinapslar ve kılcal damarlardan oluşur. Serebral korteks, beyin gri maddesini oluşturan nöron katmanlarından oluşur.

Subkortikal (korteksin altındaki) alan, gri maddeye kıyasla daha az miktarda hücre gövdesine sahip miyelinli aksonlardan oluşan beyaz maddedir (Maldonado ve ark., 2019).

Nöronlar farklı morfolojilere sahip olabilseler de, hepsi dört ortak bölge içerir: hücre gövdesi, dendritler, akson ve akson terminalleri, her biri kendi işlevlerine sahiptir. Hücre gövdesi, proteinlerin ve zarların sentezlendiği bir çekirdek içerir. Bu proteinler, anterograd taşıma olarak bilinen bir mekanizma yoluyla mikrotübüllerden aksonlara ve terminallere doğru hareket eder. Retrograd taşımada, hasarlı zarlar ve organeller aksonal mikrotübüller boyunca aksondan hücre gövdesine doğru hareket eder. Lizozomlar sadece hücre gövdesinde bulunur ve hasarlı materyali tutmaktan ve parçalamaktan sorumludur. Akson, elektriksel uyarıların nörondan nörona gönderilmesine izin veren bir nöronun ince bir devamıdır. Astrositler toplam beyin hacminin %25'ini kaplar ve en bol bulunan glial hücrelerdir (Guillamón-Vivancos ve ark., 2015). Protoplazmik ve fibröz olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Protoplazmik astrositler gri maddede görülür ve hem sinapslara hem de kan damarlarına temas eden birkaç dala sahiptir. Lifli astrositler beyaz maddede bulunur ve Ranvier düğümlerine ve kan damarlarına temas eden uzun lif benzeri süreçlere sahiptir. Astrositler, sinaptik aktivite tepkilerinde kan akışını ayarlamak için damarlara olan bağlantılarını kullanırlar. Endotel hücreleri ve bazal lamina arasında sıkı bağlantılar oluşturan astrositik uç ayaklar, kan-beyin bariyerinin (BBB) oluşumuna yol açar. Oligodendrositlerin birincil işlevi, elektriksel impuls iletimini sürdürmede ve hızı en üst düzeye çıkarmada kritik bir proteolipid olan miyelin yapmaktır. Miyelin, Ranvier düğümleri ile ayrılmış segmentlerde bulunur ve işlevleri periferik sinir sistemindeki Schwann hücrelerinininkine eşdeğerdir. Merkezi sinir sisteminin makrofaj popülasyonları arasında mikrogliya, perivasküler makrofajlar, meningeal makrofajlar, circumventriküler organların makrofajları (CVO) ve koroid pleksusun mikrogliaları bulunur. Mikrogliya, merkezi sinir sisteminin bağışıklık ve destek sistemini temsil eden fagositik hücrelerdir ve koroid pleksusun en bol bulunan hücreleridir (Maldonado ve ark., 2019).

2.4.2.Beyin Doku Gelişim Süreci

İnsan beyninin gelişimi, embriyonun ektodermik tabakasından nörolasyon süreciyle başlar ve olgunlaşması ortalama 20 ila 25 yıl sürer. Gebeliğin üçüncü veya dördüncü haftasında nöral tüp oluşumu ile başlayarak sıralı ve organize bir şekilde gerçekleşir. Bunu, serebral korteksin boyutunu ve yüzey alanını artırmak için katlanmasına yol açan ve daha karmaşık bir yapı oluşturan hücre göçü ve çoğalması izler. Bu göçün ve proliferasyonun başarısızlığı, lizensefali olarak adlandırılan sulkus veya gri içermeyen pürüzsüz bir beyne yol açar (Jiang ve ark., 2016). Doğumda, beyin genel mimarisi çoğunlukla tamamlanmıştır ve 5 yaşına kadar

toplam beyin hacmi, yetişkin boyutunun yaklaşık %95'i kadardır. Genel olarak, beyaz madde yaşla birlikte artarken gri madde yaşla birlikte azalır.

Beynin en belirgin beyaz cevher yapısı olan korpus kallozum, 3 ila 18 yaşları arasında yılda yaklaşık %1,8 oranında artar. Korpus kallozum, sağ ve sol hemisferlerin aktivitesini birleştirir ve üst düzey bilişsel yeteneklerin ilerlemesine izin verir. Frontal lobdaki gri madde, ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde yavaşlamadan önce 11 ila 12 yaşlarında maksimum hacmine ulaşan sürekli yapısal gelişime uğrar. Temporal lobdaki gri madde benzer bir gelişim modelini takip eder ve daha sonra hafif bir düşüşle 16 ila 17 yaşlarında maksimum boyutuna ulaşır (Maldonado ve ark., 2019).

2.4.3.İlgili Organ Sistemleri

Beyin ve omurilik, merkezi sinir sistemini oluşturur. Periferik sinir sistemi, somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Sempatik sinir sistemi, merkezi sinir sistemine duyuşsal bilgi toplayan periferik sinir liflerinden ve merkezi sinir sisteminden iskelet kasına bilgi gönderen motor liflerinden oluşur. Otonom sinir sistemi, iç organların ve bezlerin düz kaslarını kontrol etme işlevi görür ve sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi ve enterik sinir sisteminden oluşur. Beyinden gelen sinirler, başın ve vücudun birçok bölümüyle bağlantı kurarak çeşitli istemli ve istemsiz işlevlere yol açar. Otonom sinir sistemi, solunum, sindirim, terleme ve titreme gibi bilinçsiz aktiviteleri kontrol eden temel işlevleri çalıştırır. Enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistemin içsel innervasyonunu sağlar ve Periferik sinir sisteminin nörokimyasal olarak en çeşitli dalıdır. Norepinefrin, epinefrin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterler, bağırsak kan akışını, hareketliliğini ve emilimini düzenlemeye yardımcı oldukları için bağırsak fizyolojisi ve merkezi sinir sistemi patofizyolojisindeki rolleri nedeniyle son zamanlarda ilgi konusu olmuştur (Mittal ve ark., 2017).

2.4.4.Beyin Fonksiyonu

Serebrum

Serebrum; motor ve duyuşsal bilgileri, bilinçli ve bilinçsiz davranışları, duyguları, zekayı ve hafızayı kontrol eder. Sol yarımküre konuşmayı ve soyut düşünmeyi (mevcut olmayan şeyler hakkında düşünme yeteneği) kontrol eder. Buna karşılık, sağ yarımküre uzamsal düşünmeyi kontrol eder (şekil, boyut, yönelim, konum vb). Beyinden inen motor ve duyuşsal nöronlar beyin sapında karşı tarafa geçerler. Bu geçiş, beyin sağ tarafının vücudun sol tarafının motor ve duyuşsal fonksiyonlarını kontrol ettiği ve beyin sol tarafının vücudun sağ tarafının motor ve duyuşsal fonksiyonlarını kontrol ettiği anlamına gelir. Bu nedenle, örneğin sol beyin

Beyincik, istemli hareketin koordinasyonunu kontrol eder ve motor aktivitenin hassasiyetini ve doğruluğunu ince ayar yapmak için beyinden ve omurilikten duyuşsal bilgi alır. Beyincik ayrıca dikkat, dil, zevk tepkisi ve korku hafızası gibi çeşitli bilişsel işlevlere de yardımcı olur (Jimsheleishvili ve ark., 2019).

Beyin sapı

Beyin sapı, beyin ve beyinciğı omuriliğı bağlayan bir köprü görevi görür. Beyin sapı; solunum, sıcaklık regülasyonu, solunum, kalp atış hızı, uyanıklık-uyku döngüleri, öksürme, hapşırma, sindirim, kusma ve yutma gibi otonomik işlevleri yerine getiren başlıca merkezleri barındırır. Beyin sapı hem beyaz hem de gri madde içerir. Beyaz madde, istemli motor fonksiyon için serebral korteksten aşağı ve omurilik ve periferik sinirlerden yukarı doğru hareket eden ve somatosensoriyel bilginin beynin en yüksek kısımlarına gitmesine izin veren lif yollarından (nöronal hücre aksonları) oluşur (Fernández-Gil ve ark., 2010).

2.4.5.Beyin Yapı ve İşlevleri

Beyin, insan vücut ağırlığının %2'sini temsil eder ve kalp debisinin %15'ini ve toplam vücut oksijeninin %20'sini tüketir. Dinlenen beyin, vücudun enerji kaynağının %20'sini tüketir. Beyin bir görevi yerine getirdiğinde enerji tüketimi %5 daha artar ve beynin enerji tüketiminin çoğunun içsel işlevler için kullanıldığını kanıtlar. Beyin, temel enerji kaynağı olarak glikozu kullanır. Düşük glikoz durumları sırasında beyin, birincil enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanır. Egzersiz sırasında beyin laktatı bir enerji kaynağı olarak kullanabilir. Gelişmekte olan beyinde nöronlar; yerlerini, salgılayacakları nörotransmitter türünü ve hangi nöronlarla iletişim kuracaklarını belirlemek için astrositler gibi düzenleyici hücrelerden gelen moleküler sinyalleri takip eder ve bu da nöronlar arasında bir devre oluşumuna yol açar. Yetişkin beyinde gelişmiş nöronlar karşılık gelen yerlerine sığar ve komşu nöronlarla bağlantı kurmak için aksonlar ve dendritler geliştirir (Maldonado ve ark., 2019).

Nöronlar, nöronlar arasında 20 ila 50 nanometrelik bir alan olan sinaptik boşluğı salınan nörotransmitterler aracılığıyla iletişim kurar. Nörotransmitteri sinaptik boşluğı bırakan nörona presinaptik nöron, nörotransmitteri alan nörona postsinaptik nöron denir. Presinaptik nörondaki bir aksiyon potansiyeli, kalsiyum akışına ve ardından nörotransmitterlerin depolama veziküllerinden sinaptik boşluğı salınmasına yol açar. Nörotransmitter daha sonra postsinaptik nörona gider ve aktivitesini etkilemek için reseptörlere bağlanır. Nörotransmitterler, enzimler tarafından sinaptik boşluktan hızla uzaklaştırılır (Bradl ve Lassmann, 2010)

Merkezi sinir sistemindeki oligodendrositler miyelin üretir. Miyelin, elektriksel uyarıların aksonlar boyunca hızlı bir şekilde hareket etmesini sağlamak için aksonların etrafında yalıtkan kılıflar oluşturur. Ranvier düğümleri, aksonların miyelin kılıfındaki boşluklardır ve akson boyunca hareket eden elektriksel impulsun hızının korunmasına yardımcı olmak için aksone sodyum akışına izin verir. Bu iletime, elektriksel uyarıların bir düğümden diğerine "sıçraması" olan tuzlu sinir iletimi denir. Elektrik sinyallerinin hızlarını kaybetmemelerini ve sinyal bozulması olmadan uzun mesafelere yayılabilmelerini sağlar (Maldonado ve ark., 2019).

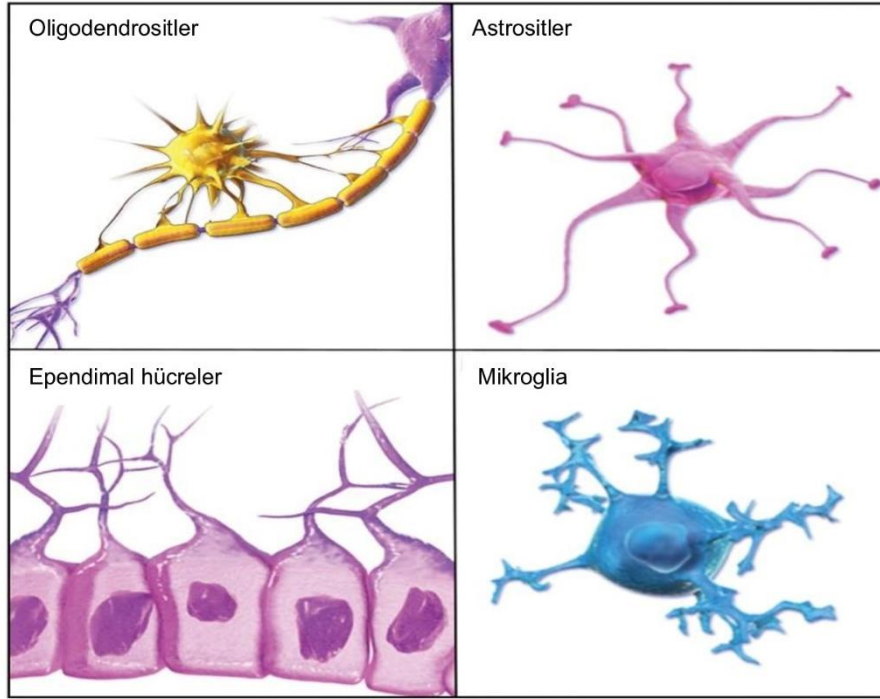
2.4.6. Patofizyolojisi

Beynin yaralanması, "reaktif glioz" adı verilen nörodejeneratif bozukluklara immünolojik bir yanıt olan astrositlerin çoğalmasını uyarır (Pekny ve ark., 2016). Nöral dokudaki hasar, moleküler ve morfolojik değişiklikleri teşvik eder ve glial fibriler asidik proteinin (GFAP) yukarı regülasyonunda esastır. Öte yandan, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), reaktif olmayan astrositlerden reaktif astrositlere geçişe izin verir ve inhibisyonu aksonal rejenerasyonu ve hızlı iyileşmeyi iyileştirir. Bu, astrositler reaktif olduklarında çoğaldıkları ve hipertrofi geçirerek glial skar oluşumuna yol açtıkları anlamına gelir (Maldonado ve ark., 2019).

Mikroglia, merkezi sinir sisteminin bağışıklık ve destek sistemini temsil eder. Genç beyinde nöroprotektiftirler, ancak yaşlı beyindeki uyarılara anormal tepki verebilirler, nörotoksik ve yıkıcı hale gelerek nörodejenerasyona yol açabilirler (Luo ve ark., 2010). Beyin yaşlandıkça mikroglia giderek daha inflamatuvar ve sitotoksik bir fenotip kazanır ve nöronlar için tehlikeli bir ortam oluşturur (Cornejo ve ark., 2016). Bu nedenle yaşlanma, nörodejeneratif hastalıkların gelişimi için en kritik risk faktörüdür.

Beyin, omurilik sıvısı ile çevrilidir ve kan-beyin bariyeri tarafından kan dolaşımından izole edilir. Enfeksiyöz menenjit ve meningoensefalit gibi durumlarda, akut inflamasyon kan-beyin bariyerinin parçalanmasına neden olarak kan yoluyla bulaşan bağışıklık hücrelerinin merkezi sinir sistemine akmasına neden olur. Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), Huntington hastalığı (HD) veya X'e bağlı adrenolökodistrofi gibi diğer inflamatuvar beyin bozukluklarında, birincil hakaret dejeneratif veya metabolik süreçlerden kaynaklanır (Maldonado ve ark., 2019).

Oligodendrosit kaybı, reaktif oksijen türlerinin üretimi veya inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu nedeniyle ortaya çıkarak miyelin üretiminin azalmasına neden olabilir ve multipl skleroz (MS) gibi durumlara yol açabilir (Bradl ve Lassmann, 2010).



Şekil 5 Glial hücrelerin dört ana sınıfı

Makroglial hücreler, beyindeki aksonların etrafında miyelin kılıfları oluşturan oligodendrositler, nöral yolların oluşumunda ve sürdürülmesinde çeşitli işlevlerin yanı sıra temizlik fonksiyonlarını da yerine getiren astrositler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) üretiminde önemli rol oynayan ependimal hücrelerdir. Makroglial hücreler, nöral progenitör hücre hattından türetilir. Mikroglia, atıkları temizlemeye yarayan fagositlerdir, ancak aynı zamanda nöral devrelerin olgunlaşmasında da önemli roller oynarlar (Jernigan ve ark., 2017).

Nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklar, bu maddelerin üretimi, salınımı, geri alımı veya reseptör bozuklukları ile ilgilidir ve nörolojik veya psikiyatrik bozukluklara neden olabilir. Glutamat beyin en bol uyarıcı nörotransmitterdir, GABA ise birincil inhibitör transmittir. Glisin, beyin arka kısımlarında benzer bir inhibitör etkiye sahiptir. Asetilkolin, nöromusküler kavşakta (NMJ) kas stimülasyonu, sindirim, uyarılma, tükürük salgısı ve dikkat düzeyi gibi süreçlere yardımcı olur. Dopamin, ödül ve motivasyon bileşeni, motor kontrol ve prolaktin salınımının düzenlenmesinde rol oynar. Serotonin ruh halini, mutluluk duygularını ve kaygıyı etkiler. Norepinefrin, uyarılma, uyanıklık ve dikkat ile ilgilidir (Maldonado ve ark., 2019).

Serebral oksijen iletim ve tüketim oranları, küresel vücut değerlerinden on kat daha yüksektir (Grüne ve ark., 2017). Kan şekeri, beyin için birincil enerji kaynağını temsil eder ve kan beyin bariyeri buna karşı oldukça geçirgendir. Düşük glikoz durumları sırasında, vücut kan şekerini normal aralıkta tutmak için birçok yol geliştirmiştir. Seviye 80 mg / dL'nin altına

düşüşünde, pankreas beta hücreleri daha fazla glikoz düşüşünü önlemek için insülin sekresyonunu azaltır. Glikoz daha da düşerse, pankreas alfa hücreleri glukagon salgılar ve adrenal medulla epinefrin salgılar. Glukagon ve epinefrin kan şekeri seviyelerini yükseltir. Kortizol ve büyüme hormonu da glikozu arttırmaya yarar, ancak çalışmak için glukagon ve epinefrin varlığına bağlıdırlar (Maldonado ve ark., 2019).

2.4.7.Klinik Önemi

Serebrumda Hasar

Frontal Lob

Frontal lobun hasar görmesi; sosyal davranış, planlama, motivasyon ve konuşma üretimi dahil olmak üzere daha yüksek işleyen beyin süreçlerinin kesintiye uğramasına neden olur. Frontal lob hasarı olan bireyler duygularını düzenleyemeyebilir, anlamlı veya uygun sosyal etkileşimlere sahip olamayabilir, geçmiş kişilik özelliklerini koruyamayabilir veya zor kararlar veremeyebilir (Davis ve ark., 2021).

Temporal Lob

Wernicke bölgesi, insanların %95'i için sol yarımküre olan bireyin baskın yarımküresindeki üst temporal girusta bulunur. Sol (baskın) temporal lobun hasar görmesi Wernicke afazisine yol açabilir. Bu tipik olarak hastanın akıcı bir şekilde konuşacağı, ancak kelimelerinin ve cümlelerinin anlamsız olacağı belirtiler gösterir. Sağ (baskın olmayan) temporal lobun hasar görmesi; sürekli konuşmaya ve sözel olmayan bellekte, sesin veya müziğin belirli yönlerinin işlenmesinde (ton, ritim, perde) ve yüz tanımada (prosopagnozi) eksikliklere yol açabilir (Javed ve ark., 2023).

Parietal Lob

Parietal lobun frontal yönüne zarar vermek, vücudun karşı tarafında duyu bozukluğuna ve uyuşukluğa neden olabilir. Bir birey doku ve şekli tanımakta güçlük çekebilir ve bir hissi ve vücudundaki yerini tanımlayamayabilir. Parietal lobun orta yönünün hasar görmesi, sağ-sol oryantasyon bozukluğuna ve propriyosepsiyon zorluğuna yol açabilir. Baskın olmayan (sağ) parietal lobun hasar görmesi, apraksiye (saç taramak veya diş fırçalamak gibi amaçlı hareketleri gerçekleştirmede zorluk) ve uzamsal oryantasyon ve gezinme zorluğuna (bir zamanlar tanıdık bir alanda kaybolabilirler) yol açabilir. Genellikle orta serebral arter felcinden baskın olmayan parietal lob hasarı olan hastalar beyin hasarının karşısındaki tarafı (genellikle sol tarafı) ihmal

edebilir, bu da sadece yüzlerinin sağ tarafını tıraş etmek veya dairenin sağ tarafındaki tüm sayılarla bir saat çizmek olarak ortaya çıkabilir (Li ve ark., 2015).

Oksipital Lob

Oksipital lobun hasar görmesi görsel kusurlara, renk agnozisine (renkleri tanımlayamama), hareket agnozisine (nesne hareketlerini tanımada zorluk), halüsinasyonlara, yanılsamalara ve yazılı kelimeleri tanıyamamaya (kelime körlüğü) yol açabilir (Maldonado ve ark., 2019).

Beyincik Hasarı

Beyincik hasarı ataksi, dismetri, dizatri, tarama konuşması, disdiadokokinezi, titreme, nistagmus ve hipotoniye yol açabilir. Olası serebellar disfonksiyonu test etmek için yatak başı nörolojik muayene genellikle ilk adımdır. Bu sınav; Romberg testi, topuktan kaval kemiğine testi, parmağın burna testi ve hızlı alternatif hareket testini içerebilir (Gudlavalleti ve ark., 2022).

Beyin Sapında Hasar

Beyin sapındaki hasar; kas güçsüzlüğü, görsel değişiklikler, yutma güçlüğü, baş dönmesi, konuşma bozukluğu, göz bebeği anormallikleri, uykusuzluk, solunum depresyonu veya ölüm olarak ortaya çıkabilir (Maldonado ve ark., 2019).

Nörodejeneratif Hastalıklar

Nöronal dejenerasyon yaşla birlikte kötüleşir ve beynin farklı bölgelerini etkileyerek hareket, hafıza ve biliş sorunlarına yol açabilir. Parkinson hastalığı (PH), dopamin sentezleyen nöronların dejenerasyonu nedeniyle ortaya çıkar ve motor fonksiyon eksikliklerine yol açar. Alzheimer hastalığı (AD), beyinde nöronal dejenerasyona yol açan anormal şekilde katlanmış protein birikimi nedeniyle oluşur. Huntington hastalığı, nörotransmitter glutamat üretimini artıran genetik bir mutasyon nedeniyle ortaya çıkar. Aşırı miktarda glutamat, bazal gangliyonlardaki nöronların hareket, bilişsel ve psikiyatrik eksiklikler üreten ölümüne yol açar. Vasküler demans, kan akışının kesilmesinden kaynaklanan nöronların ölümü nedeniyle oluşur. Nörodejeneratif hastalıklar klasik olarak bozulmuş metabolizmadan kaynaklanmasa da araştırmalar Alzheimer hastalığında glukoz metabolizmasında azalma olduğunu göstermiştir (Maldonado ve ark., 2019).

2.5.Yaşlanma Fizyolojisi ve Beyin

Yaşlanma, ilerleyen yaşla birlikte hücre ve doku düzeyinde istenmeyen ve zararlı değişikliklerin birikmesiyle gelişir ve bu da canlılarda hastalık ve ölüm riskini artırır. Gelişimsel ve genetik bozukluklar, kazanılmış hastalıklar, çevresel faktörler ve organizmanın doğal fizyolojik süreçleri de yaşlanmada gözlenen hasarın birikmesine katkıda bulunabilir (Harman, 2001).

Beyin yaşlanmadan en çok etkilenen organlardan biridir. Bu etki hem nöral hem de glial seviyelerde görülebilir. Nöral düzeyde, yaşlanma nöron sayısında bir azalmaya ve nöronlar arasındaki sinaps (bağlantıların) sayısında bir azalmaya neden olabilir. Bu; hafıza, dikkat ve yürütücü işlev de dahil olmak üzere bilişsel işlevlerde bir düşüşe yol açabilir. Glial seviyede yaşlanma, beyindeki önemli destekleyici hücreler olan astrositlerin ve oligodendrositlerin sayısında bir azalmaya neden olabilir. Bu, beynin kendini onarma ve yenileme yeteneğinde bir düşüşe yol açabilir (DeCarli ve ark., 2005; Fiell ve ark., 2010; Kramer ve ark., 2007; Peters ve ark., 2006; Verghese ve ark., 2003).

Araştırmalar, korteks, subikulum, dentat gyrusun hilusu ve CA1 gibi kortikal ve hipokampal bölgelerdeki hücresel kayıplar da dahil olmak üzere beyinde yaşlanma ile ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğunu göstermiştir. Örneğin karar verme ve problem çözme gibi yürütücü işlevlerde yer alan prefrontal korteksin, yaşla birlikte önemli nöronal kayba uğradığı bulunmuştur. Benzer şekilde hafıza oluşumu ve geri kazanımı için önemli olan hipokampus da yaşlanma ile hücre kaybı ve plastisite azalması yaşar. Bununla birlikte tüm bireylerin aynı derecede hücresel kayıp yaşamadığını ve egzersiz, diyet ve sosyal katılım gibi yaşam tarzı faktörlerinin yaşlılıkta beyin sağlığını etkilediği bulunmuştur. Ek olarak bilişsel eğitim ve beyin stimülasyon teknikleri gibi yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi hafifletmek için stratejiler hakkında devam eden araştırmalar vardır (Burke ve ark., 2006; Dickstein ve ark., 2013; Morrison ve ark., 2012; Erickson ve ark., 2011; Lövdén ve ark., 2010).

Peters (2002a), yaşlanmada görülen beyin atrofisinin, frontal korteks ve hipokampus gibi beynin belirli bölgelerinde daha belirgin olduğunu, ancak daha önce önerildiği gibi büyük nöronal kayıptan kaynaklanmadığını belirtmektedir. Yaşlanma ile birlikte önemli bir nöron kaybı olmasa bile bilişsel performansı etkileyen beyin yapısında ve işlevinde hala değişiklikler olabileceğini belirtmek önemlidir. Örneğin dendritik omurga yoğunluğu ve morfolojisindeki yaşa bağlı değişiklikler, bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilecek sinaptik iletimi ve plastisiteyi

etkileyebilir (Dickstein ve ark., 2013). Ek olarak beyaz madde bütünlüğündeki yaşa bağlı değişiklikler sinirsel iletişimi ve işlem hızını etkileyebilir (Burzynska ve ark., 2015).

Yaşlanmaya bağlı neokorteksteki en belirgin değişiklikler neokorteksin ilk tabakasında izlenir. Yaşlanma ile piramidal hücrelerin apikal uçlarındaki dallanmalar ve sinaptik bağlantılarındaki kayıplar ile kortikal 1. tabakanın incelmeye yol açar. Neokorteksin alt tabakalarındaki dentritlerin ve sinaptik bağlantıların yaşlanmadan nasıl etkilendiği net olmamakla birlikte beyin genelinde reseptör ve nörotransmitter (asetilkolin, serotonin, dopamin vb) seviyeleri düşer ve miyelinizasyonda yer yer bozulmalar görülür (Peters, 2002a; Satoh ve ark., 2017). Yaşlanmaya bağlı olarak prefrontal korteksin daha alt katmanlarında (örn. layer II/III) ve diğer kortikal alanlarda da sinaptik yoğunlukta, sinaptik terminal sayısında ve nörotransmitter salınımında azalma gibi sinaptik bölge değişiklikleri gözlenir ve bu değişikliklere bellek ve kognisyondaki bozukluklar eşlik edebilir (Petrulia ve ark., 2014). Bu nedenle beyindeki yaşa bağlı değişikliklerin kesin doğası aktif bir araştırma alanı olmaya devam ederken yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan ve yaşlılıkta bilişsel sağlığın korunması için önemli etkileri olabilecek yapısal ve işlevsel değişikliklerin olduğu açıktır.

Hipokampusta yaşlanmayla birlikte önemli nöronal kayıp olmasa da bilişsel işlevi etkileyen sinaptik bağlantılarda ve sinirsel iletimde değişikliklerden kaynaklıdır. Örneğin, bazı nörotransmitterlerin ve reseptörlerin ekspresyonundaki yaşa bağlı değişikliklerin yanı sıra dendritlerin ve sinapsların yapı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilir (Burke ve Barnes, 2010). Bununla birlikte Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif durumların erken evrelerinde görülen nöronların kademeli kaybı, hipokampus ve kortikal alanlar da dahil olmak üzere beyinde daha belirgin atrofiye yol açabilir (Risacher ve ark., 2017). Bu, beyindeki yaşa bağlı değişikliklerin altında yatan mekanizmaların yanı sıra nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilecek faktörleri anlamının önemini vurgulamaktadır. Genel olarak yaşlanma ile hipokampusteki hücresel değişikliklerin kesin doğası tartışma konusu olmaya devam ederken bu bölgede bilişsel performansı etkileyebilecek ve nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilecek yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olduğu açıktır.

Yaşlanan beyinde glial hücrelerinden astrositlerde ve oligodendrositlerde anormal bir artış meydana gelebilir, bu da miyelinasyon ve fagositik aktivitedeki değişikliklere katkıda bulunabilir. Yaşlanma ile birlikte oligodendrositler myelin oluşum alanlarında yer yer kabartılar şeklinde yoğun inklüzyonlar oluşturur, mikrogial hücreler ve astrositler çok miktarda fagositik

materyal biriktirmeye başlarlar. Yaşlanmada myelinizasyondaki azalma/bozulma gibi değişikliklerin yanı sıra NGF (nerve growth factor) konsantrasyonunda da azalma gözlenir (Peters, 2002). Bu yapısal değişikliklere ek olarak yaşlanma beyinde bilişsel ve zihinsel yetenekleri, uyku ve sirkadiyen ritimleri etkileyen fonksiyonel değişikliklere de yol açabilir. Örneğin; işlem hızı, dikkat ve hafızadaki yaşa bağlı düşüşler bildirilmiştir, bu da günlük işleyişi etkileyebilir (Satoh ve ark., 2017). Bu değişiklikler, nörotransmitter sistemlerdeki değişikliklerin yanı sıra sinapsların ve sinir ağlarının yapı ve işlevindeki değişikliklerle de ilişkili olabilir.

2.6. Beyin Disfonksiyonuna Neden Olan Faktörler

Beyindeki nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklik ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler, dendritlerde dallanmanın azalması veya artması, dendritlerde kırılma, dendrit boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması), yeni nöron oluşumu (nörogenез), nöron ölümü (apoptoz), temel beyin metabolitlerinde değişiklikler, mevcut nöronların sağkalım sürelerinde meydana gelen değişiklikler, mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması, mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler, nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler olarak sıralanabilir. Ayrıca beyin disfonksiyonu bilinç kaybı, yönelim bozukluğu, felç, dikkat bozuklukları ve diğerlerini içerebilmektedir. Beyin disfonksiyonuna neden olan etmenler beyne doğrudan zarar veren yaralanma ve hastalıklar, beyne verilen hasarın vücuttaki diğer sistemlere genel bir hasarın belirtisi olduğunda ya da beyne yetersiz kan gitmesi sebebiyle gelişebilir. Lokalize beyin disfonksiyonu, beyin tümörü, beyin apseleri, inme gibi belirli bir bölgeye kan akışını ve oksijen kaynağını azaltan bozukluklar, kafa yaralanmaları gibi beynin belirli bir bölgesinde meydana gelen bozukluklardan kaynaklanır. Çoğu durumda, akıl hastalığının temel nedenleri izlenemez ve basitçe "işlevsel" sorunlar olarak ortaya çıkar. Fonksiyonel bozukluklar, beyin fonksiyonundaki anomalilerle belirtilebilir, ancak bunların durumun nedeni veya etkisi olup olmadığı genellikle net değildir (Eken, 2021).

2.7. Moleküler Yaşlanma ve Fiziksel Aktivite

Günümüzde yaşlanma, yaşamın ve hastalığın moleküler ve hücresel temelleri hakkında sürekli genişleyen bilgiye dayanan bilimsel incelemeye tabi tutulmaktadır. Hücresel hasarın

zamana bağlı birikimi yaygın olarak yaşlanmanın genel nedeni olarak kabul edilir (Gems and Partridge, 2013; López-Otín ve ark., 2013). Eşzamanlı hücrel hasar, bazen belirli hücrelerin normalde kontrol altında olan büyüme ve çoğalma süreçlerinin bozulmasına neden olabilir. Bu bozulma sonucunda hücreler, alışılmadık derecede hızlı ve düzensiz bir şekilde büyüme ve çoğalma eğiliminde olabilirler, bu da nihayetinde kanser gelişimine yol açabilir. Ek olarak ateroskleroz ve inflamasyon gibi yaşlanma ile ilişkili patolojilerin birçoğu kontrolsüz hücrel aşırı büyüme veya hiperaktivite içerir (Blagosklonny, 2008). Bu kavramsal çerçeveye dayanarak yaşlanmaya neden olan hasarın fizyolojik kaynakları, homeostazı yeniden kurmaya çalışan telafi edici tepkiler, farklı hasar türleri ile telafi edici tepkiler arasındaki bağlantı ve yaşlanmayı geciktirmek için dışsal olarak müdahale etme olanakları ile ilgili yaşlanma alanında bir dizi kritik soru ortaya çıkmıştır. Genel olarak yaşlanma sürecine katkıda bulunduğu düşünülen ve birlikte yaşlanma fenotipini belirleyen dokuz faktör ayırt edici özellik vardır (Şekil 6) (López-Otín ve ark., 2013).



Şekil 6 Yaşlanma faktörleri

Moleküllerin yaşlanmadaki rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve şimdi hücrelerdeki moleküllerin işlevindeki ve düzenlenmesindeki değişikliklerin yaşlanma sürecine katkıda bulunabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu; nörodejeneratif bozukluklar,

kardiyovasküler hastalık ve kanser dahil olmak üzere yaşa bağlı çok çeşitli hastalıklara yol açabilir. Oksidatif stres, telomer kısalması, DNA hasarı, epigenetik değişiklikler ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere yaşlanmaya katkıda bulunduğu öne sürülen çeşitli moleküler mekanizmalar vardır. Bu mekanizmaların her biri, hücrelerdeki spesifik moleküllerin düzenlenmesinde veya işlevinde değişiklikler içerir ve hepsi yaşlanma sürecine dahil edilmiştir (López-Otín ve ark., 2013; Kennedy ve ark., 2014; Liguori ve ark., 2018). Yaşlanmayı açıklamak için önerilen farklı yaşlanma teorileri aşağıda verilmiştir (Jin, 2010).

1) Aşınma ve yıpranma teorisi. Aşınma ve yıpranma teorisi, ilk olarak 1882 yılında Alman biyolog Dr. August Weismann tarafından ortaya konmuştur. Bu teoriye göre, hücreler ve dokular, yaşlanmanın nedenlerinden biri olarak kabul edilen yıpranmış yaşamsal bileşenlere sahiptir. Tıpkı yaşlanan bir arabanın parçalarının zamanla aşınması gibi, vücudun bazı kısımları da sürekli kullanım sonucunda yıpranır ve bu süreç sonunda vücudun işlevini kaybetmesine ve ölümüne yol açar.

2) Yaşam hızı teorisi. Bir organizmanın oksijen bazal metabolizma hızı ne kadar büyük olursa ömrü o kadar kısa olur. Yararlı olsa da yaşlanmanın yaşam hızı teorisi, maksimum yaşam süresini açıklamada tamamen yeterli değildir. Dr. Rollo, Pearl'ün yaşam hızı teorisinin, büyümenin (TOR) ve stres direncinin (FOXO) kablolu antagonizmasını vurgulayan değiştirilmiş bir versiyonunu önermektedir.

3) Çapraz bağlama teorisi. Yaşlanmanın çapraz bağlama teorisi 1942'de Johan Bjorksten tarafından önerilmiştir. Bu teoriye göre çapraz bağlı proteinlerin birikmesi hücrelere, dokulara zarar verir ve yaşlanmaya neden olan bedensel süreçleri yavaşlatır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, çapraz bağlama reaksiyonlarının çalışılan proteinlerdeki yaşa bağlı değişikliklerde rol oynadığını göstermektedir.

4) Serbest radikaller teorisi. İlk olarak 1954 yılında Dr. Gerschman tarafından tanıtılan, ancak Dr. Denham Harman tarafından geliştirilen bu teori, süperoksit ve diğer serbest radikallerin hücrenin makromoleküler bileşenlerine zarar verdiğini, hücrelerin ve nihayetinde organların çalışmayı durdurmasına neden olan birikmiş hasara yol açtığını öne sürmektedir. Nükleik asitler, lipitler, şekerler ve proteinler gibi makromoleküller serbest radikal saldırısına karşı hassastır. Nükleik asitler ek baz veya şeker grubu alabilir; omurgada tek ve çift iplikçikli bir şekilde kırılır ve diğer moleküllere çapraz bağlanır. Vücut, bu serbest radikallerin tehlikeli birikimini engellemeye yardımcı olan enzimler şeklinde bazı doğal antioksidanlara sahiptir, bu da hücresel ölüm oranlarının büyük ölçüde artacağı ve sonraki yaşam beklentilerinin azalacağı anlamına gelir. Bu teori, antioksidanlarla beslenen kemirgenlerin daha uzun ömürlü olduğu deneylerle desteklenmiştir. Bununla birlikte şu anda, bu erken öneriyle aynı fikirde olmayan

bazı deneysel bulgular vardır. Igor Afanas'ev tarafından yapılan derleme, reaktif oksijen türleri (ROS) sinyalizasyonunun muhtemelen hücre yaşlanması ve organizma yaşlanmasının gelişiminden sorumlu en önemli enzim / gen yolu olduğunu ve ROS sinyallemesinin yaşlanmanın serbest radikal teorisinin daha da geliştirilmesi olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

5) Somatik DNA hasarı teorisi. DNA hasarları, canlı organizmaların hücrelerinde sürekli olarak meydana gelir. Bu hasarların çoğu onarılırken, DNA Polimerazları ve diğer onarım mekanizmaları kusurları görünüşte üretildikleri kadar hızlı düzeltilmediğinden, bazıları birikir. Özellikle, memelilerin bölünmeyen hücrelerinde DNA hasarı birikimine dair kanıtlar vardır. Genetik mutasyonlar ortaya çıkar ve artan yaşla birlikte birikir, hücrelerin bozulmasına ve arızalanmasına neden olur. Özellikle mitokondriyal DNA'ya verilen hasar mitokondriyal disfonksiyona yol açabilir. Bu nedenle, yaşlanma vücudun hücrelerinin genetik bütünlüğüne verilen zarardan kaynaklanır (Jin, 2010).

Fiziksel aktivitenin moleküler yaşlanma üzerinde yararlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Picca ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2019). Çalışmalar, düzenli egzersizin mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebileceğini, oksidatif stresi azaltabileceğini ve hücrel onarım mekanizmalarını teşvik edebileceğini bulmuştur; bunların hepsi moleküler düzeyde yaşlanma sürecini yavaşlatmaya yardımcı olabilir (Radak ve ark., 2019). Ek olarak, fiziksel aktivite, gelişmiş bilişsel işlev ve genel sağlık ile bağlantılı olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerinin üretimini de uyarabilir (Phillips ve ark., 2014). Buna karşılık, hareketsiz bir yaşam tarzı, özellikle kısaltılmış telomerler şeklinde hızlandırılmış moleküler yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir, kromozomların sonundaki koruyucu kapaklar yaşlandıkça kısalır. Daha kısa telomerler, kanser, kardiyovasküler hastalık ve demans gibi yaşa bağlı hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Puterman ve ark., 2010).

2.8. Sedanterizmin Beyin Doku Üzerine Etkisi

Fiziksel hareketsiz yaşam, yalnızca genel sağlık için olmayıp aynı zamanda beyin içinde sağlıksız bir durum olup özellikle hafıza ve yürütücü işlev gibi bilişsel işlevler için önemli olan bölgelerde beyin hacminin azalmasına ve serebral kan akışının azalmasına yol açabilmektedir (Voss ve ark., 2014; Doi ve ark., 2015; Arnardottir ve ark., 2016; Falck ve ark., 2017). Ek olarak fiziksel hareketsizlik ve sedanter yaşam Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Bherer ve ark., 2013; Chen ve ark., 2023). Öte yandan fiziksel aktivitenin bilişsel işlevi geliştirdiği, beyin hacmini arttırdığı ve serebral kan

akışını iyileştirdiği gösterilmiştir (Voss ve ark., 2014; Erickson ve ark., 2011; Chen ve ark., 2023). Bununla birlikte fiziksel aktivitenin beyin fonksiyonunu etkilediği kesin mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. Landman ve ark. (2021), beyaz cevher hiperintensiteleri ve lakunar enfarktların varlığı ile karakterize edilen fiziksel aktivite ile serebral küçük damar hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yürütmüştür. Düşük fiziksel aktivitenin yaşlı bireylerde artmış serebral küçük damar hastalığı riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde Maasackers ve ark. (2022), hareketsiz davranışın orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde artmış serebral küçük damar hastalığı riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, Vergoossen ve ark. (2021), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanarak fiziksel aktivite ile erken geri dönüşümlü beyin değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yürütmüştür. Daha yüksek fiziksel aktivite seviyelerinin artan serebral kan akışı ve gri madde hacmi ile ilişkili olduğunu ve beyin fonksiyonu üzerinde koruyucu bir etki olduğunu düşündürdüğünü bulmuşlardır. Fiziksel hareketsizlik, yapısal beyin değişiklikleri ve bilişsel gerileme de dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, hareketsiz davranışın fiziksel aktiviteden bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve bilişsel gerilemeye ve beyin atrofisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte erken geri dönüşümlü beyin değişikliklerinin yeni belirteçleri, fiziksel hareketsizliğe giren bireylerde de mevcut olabilir. Ek olarak fiziksel hareketsizlik, dünya çapında morbidite, mortalite ve sağlık hizmeti kullanımının önde gelen nedenleri olan tip II diyabet, osteoporoz, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik durumların riskini artıran önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Hareketsiz davranışların azaltılmasının, bulaşıcı olmayan hastalıkların yükünü dünya çapında % 6 ile % 10 oranında azaltacağı ve yaşam beklentisini iyileştirmede önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Landman ve ark., 2021; Vergoossen ve ark., 2021; Maasackers ve ark., 2022).

Fiziksel aktivitenin sadece miyelinasyon sürecini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda nöroplastisiteyi (beynin yapısal veya fizyolojik değişikliklere uğrama yeteneği), beynin yeni deneyimlere yanıt olarak değişme ve uyum sağlama yeteneğini de arttırdığını belirtmek önemlidir. Çalışmalar, fiziksel aktivitenin, öğrenme ve hafızada kritik bir rol oynayan bir beyin bölgesi olan hipokampusta yeni nöronların büyümesini ve aralarındaki bağlantıları artırabileceğini göstermiştir (Voss ve ark., 2017). Miyelin, nöronların aksonlarını saran ve elektrik sinyallerinin merkezi sinir sistemi boyunca verimli bir şekilde iletilmesini sağlayan bir maddedir. Genel olarak beyindeki gri madde arttığında yeni aksonların oluşması nedeniyle miyelinleşme sürecinin başlaması mümkündür (Bechler ve ark., 2018). Bununla birlikte miyelinleşme, aynı zamanda kaç nöronun ateşlendiğiyle de ilgili olan karmaşık bir

mekanizmadır. Başka bir deyişle, bir hareket yapıldığında aksonlar boyunca impulslar gönderilir ve aynı hareketin tekrarları nedeniyle aynı yolda impulslar arttığında daha fazla miyelin oluşur. Bu sayede beyin bölgeleri arasındaki sinyalleşme daha hızlı olur ve beyin bu hareketi gerçekleştirmek için azaltılmış enerjiyi kullanabilir. Ancak birçok sporda hayati bir beceri olan karar verme sürecinde bağlanabilen tüm motor ve bilişsel işlevlerde bu mekanizma mevcuttur. Karar vermede artan verimlilik aynı zamanda bir miyelinleşme mekanizmasından da kaynaklanmaktadır. Beyin bölgeleri arasındaki sinir sinyalleri daha etkili ve hızlıysa sporcular rakiplerine göre daha hızlı karar verebilirler (De Giorgio ve ark., 2018). Ek olarak fiziksel aktivitenin, ruh halini iyileştirebilen ve stres ve kaygıyı azaltabilen dopamin ve serotonin gibi bazı nörotransmitterlerin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Ratey ve Loehr, 2011). Bu nedenle fiziksel aktivite beyin fonksiyonu üzerinde derin bir etkiye sahip olabilir ve dikkat, hafıza ve yürütücü işlev dahil olmak üzere bilişsel yetenekleri geliştirebilir.

Sempatik sinir sisteminin artan aktivitesinin, kardiyovasküler hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Son çalışmalar, fiziksel hareketsizliğe karşı aktivitenin kardiyovasküler düzenleme ile ilişkili beyin bölgelerindeki nöronal yapıyı değiştirdiğini göstermiştir. Araştırmacılar kan damarı aktivitesini, kan basıncını ve kalp hastalığıyla ilgili riskleri etkileyen beynin rostral ventrolateral medullasını inceleyen bir çalışmada fiziksel olarak aktif olmayan durumda nöronların birbirleriyle iletişim kurmasına yardımcı olan dokunaçlar gibi bir dizi ek dalın filizlendiğini rapor etmişlerdir. Bu durum ne kadar olumlu görünse de bu bölümdeki gereksiz nöron dallarının aşırı aktif bir sempatik sinir sistemi oluşturarak yüksek tansiyon ve kalp hastalığına neden olan sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir (Mischel ve ark., 2014; Eken, 2021).

2.9. Egzersiz Uygulamaları Açısından MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İrisin ve Beyin Doku Kazanımları

2.9.1. MDA Metabolizması ve Egzersiz İle İlişkisi

Oksidatif stres, birçok hastalığın nedeni olarak gösterilir ve yaşlanma sürecindeki rolü yadsınamaz. Kimyasal olarak MDA, karbon 1 ve karbon 3 konumlarında iki aldehit grubu bulunan üç karbon molekülünden oluşan küçük ve reaktif bir organik moleküldür. MDA vücutta serbest halde ya da doku içerikleriyle kompleks şekilde bulunur ve lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep oldukları bilinmektedir. Lipitlerin oksidatif stresten en fazla etkilenen dokular arasında yer aldığı bilinmektedir (Özkan, 2023). Antioksidan savunma sistemleri reaktif oksijen türlerini ortadan kaldıramazsa lipit peroksidasyon oluşur ve hücreye zarar verir.

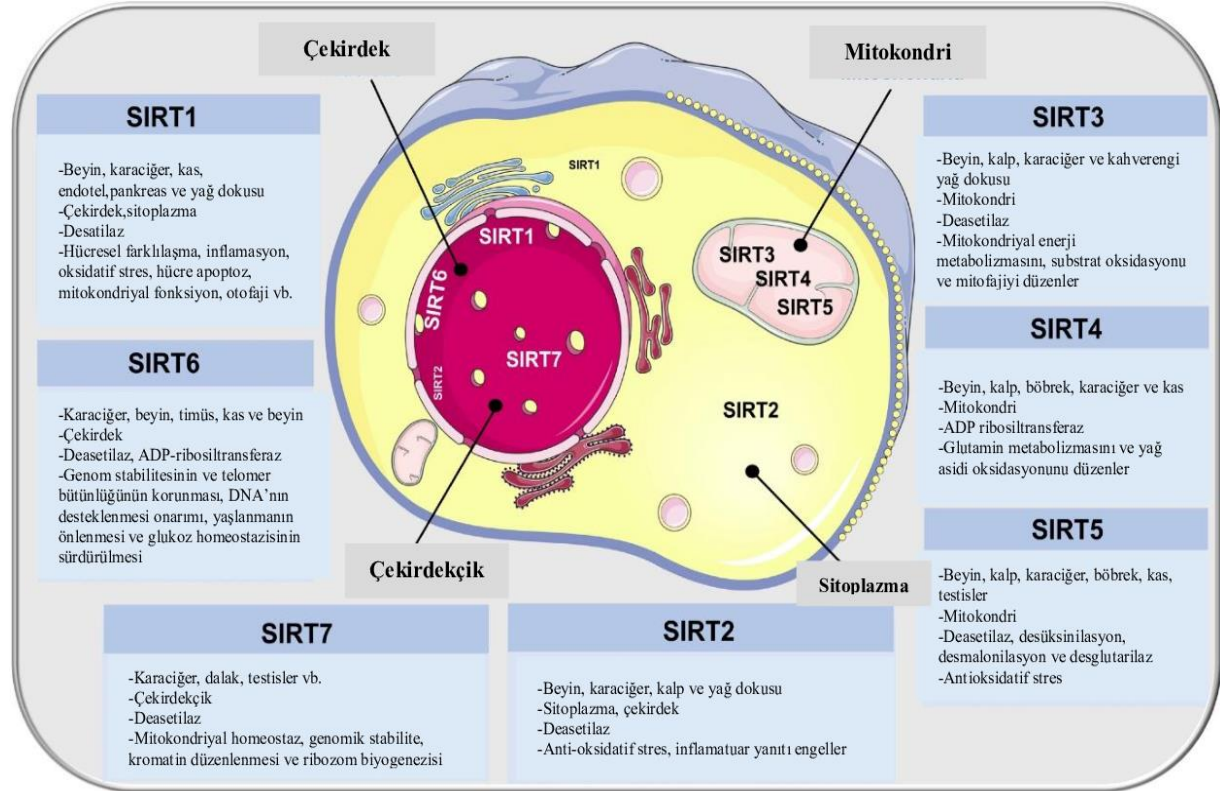
Lipit peroksidasyonu sonucunda meydana gelen son ürünler arasında aldehitler yer alır. Aldehitlerin son ürünü MDA'dır. MDA membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olan toksik bir üründür. MDA, kanda oksidatif stres parametresi olarak kullanılmakta olup plazmada kolaylıkla çözünebilmesinden dolayı idrarda da görülmektedir. MDA elektrofillerin aktif tipi olan bir aldehittir, bunlar hücre içinde toksik strese ve gelişmiş glikasyon son ürünlerine neden olur. LDL oksidasyonu esnasında MDA'nın çoğu linoleik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asitlerden oluşur. Fizyolojik pH'da, serbest MDA anyoniktir ve amino asitlerin ve proteinlerin $-NH_2$ grupları ile reaksiyona girebilmektedir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA oluşur. Oluşan malondialdehit, hücre zarında iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına sebep olur ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA, bu özeliği nedeniyle DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir. Serbest radikallerden etkilenen hücre zarı yapısında çoklu doymamış yağ asitlerinin elektronu kaybetmesi sonucunda gelişen malondialdehit (MDA), oksidatif hasarın, sistematik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı göstergesidir ve oksidatif stresin bir indikatörü olarak kullanılmaktadır. Yağ asitleri peroksidasyonu zincir tepkimeleri şeklinde sürmektedir. Yağ asidi ile birleşen radikal, bir dizi tepkimeyi başlatmaktadır. İlk olarak yağ asidi radikalın oksijenle birleşmesi sonucu lipid peroksid radikali (ROO) meydana gelmektedir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü MDA ve hücre çekirdeğinde başlıca DNA ile tepkimeye girmektedir. Nükleik asit yapısındaki baz değişimleri veya DNA zincir kopması sonucu kromozomal yapıda değişiklikler oluşturarak sitotoksositeye neden olmaktadır. Fiziksel aktiviteye yanıt olarak da MDA sık sık oksidatif stres işaretçisi olarak kullanılmaktadır (Güngörmez, 2019).

Oksidatif stres, ROS oluşumu ile antioksidan savunma sistemleri arasında pro-oksidan süreçler lehine bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar (Nocella ve ark., 2018). Kanda bulunan pro-oksidan belirteçler normal fizyolojik seviyeleri aştığında oksidatif hasara neden olabilmektedir (Andican ve ark., 2012; Halliwell, 2012). Serbest radikallerin neden olduğu biyolojik membranların lipid peroksidasyon reaksiyonu, doymamış yağ asidi peroksit ve MDA'ya neden olabilir, bu da DNA replikasyonunda hatalara ve vücut yaşlanmasına yol açar (Friehoff ve ark., 2015; Lichtenberg ve Pinchuk, 2015). Plazma LPO, H_2O_2 , süperoksit ve diğer oksidanlar dahil olmak üzere çeşitli oksidanlar tarafından başlatılabilir ve azaltılmış antioksidan savunma sisteminin bir sonucu olarak artar. Lipid peroksidasyonunun son ürünü

olan MDA, oksitlenmiş lipid indüksiyonu ile üretilebilir. Bu nedenle MDA, prooksidan belirteçlerin en sık kullanılan göstergelerinden biridir (Ramana ve ark., 2013). Egzersiz, vücudun antioksidan savunma sistemini aktive edebilen ROS üretiminde bir artışa neden olur. Düzenli bir egzersiz döneminden sonra, tekrarlanan egzersizler mitokondriyal biyogenezi uyarır ve ayrıca yeniden yapılanmayı içerir (Perry ve ark., 2010; Little ve Cochran, 2011). Ye ve ark. (2021), düzenli aerobik egzersizin enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinin etkinliğini büyük ölçüde artırdığını ve vücudun pro-oksidanları uzaklaştırma yeteneğini güçlendirdiğini göstermektedir. Benzer olarak önceki araştırmalar düzenli aerobik egzersizin MDA, LPO ve Ox-LDL seviyeleri dahil olmak üzere pro-oksidanları azaltabileceğini de bildirmiştir (Brinkley ve ark., 2011; Rytz ve ark., 2020).

2.9.2. SIRT2 Metabolizması ve Egzersiz İle İlişkisi

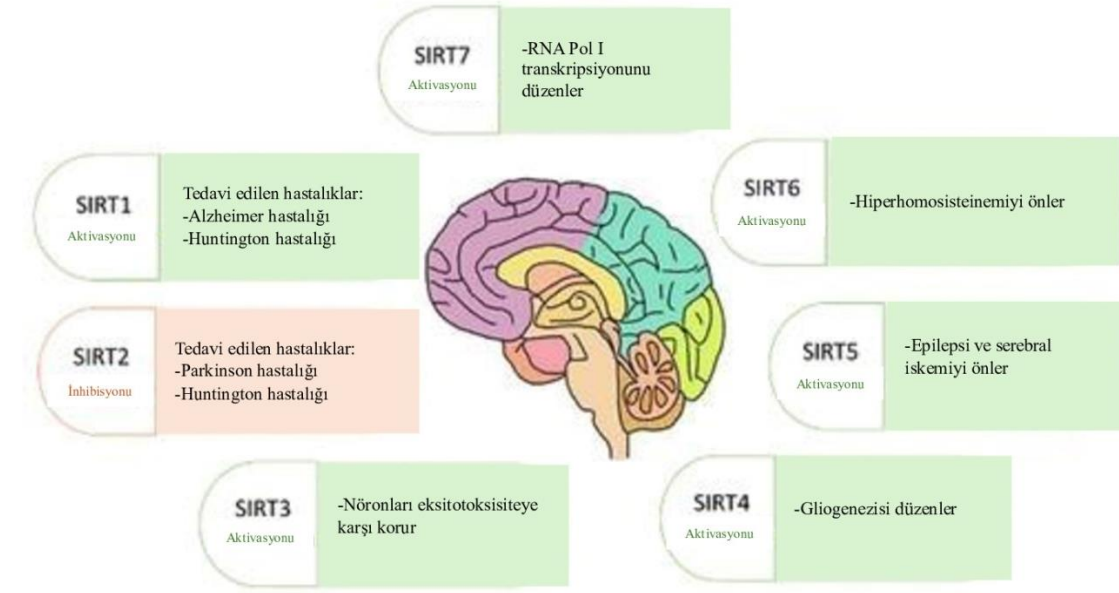
Sirtuinler kromozomal stabilite, transkripsiyonel sessizleşme, hücre döngüsü, apoptoz, enerji metabolizması, otofaji, büyümenin baskılanması, strese yanıt, inflamasyon, tümör oluşumu dahil birçok biyolojik aktivitenin düzenlenmesinde rol almaktadır. Memeli sirtuinleri yedi üyeden oluşmaktadır; SIRT1-7. SIRT1, SIRT6 ve SIRT7 çekirdekte ve SIRT2 nükleus ve sitoplazmada, SIRT3, SIRT4, SIRT5 mitokondride, bulunmaktadır. SIRT1-7'nin hücresel lokalizasyonu, eksprese edildikleri başlıca organlar, enzimatik özellikleri ve fonksiyonları Şekil 2.9'da görülebilir (Kavak, 2023).



Şekil 7 Sirtuin ailesi

SIRT2 sitoplazmada bulunmasına karşı çekirdeğe geçebilme özelliğine sahiptir (Kavak, 2023; Liu ve ark., 2023). SIRT2, memelilerde özellikle korteks, striatum, hipokampus ve omurilik gibi merkezi sinir sistemi bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilir (Liu ve ark., 2020). SIRT1 aktivasyonuna karşılık SIRT2'nin inhibisyonu başta sinir sistemi olmak üzere pek çok dokuda yaşlanmaya karşı koruyucu etkili görünmektedir (Naseer ve ark., 2021). SIRT2, mikrotübül ilişkili proteinler üzerinde deasetilaz aktivitesine sahiptir. Yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi sonucu toksisite gelişerek otofajik ve/veya apoptotik hücre ölüm mekanizmalarının gelişmesinde rol almaktadır (Esteves ve ark., 2018). SIRT2'nin aşırı ekspresyonu nöronlarda tübülünün deasetilasyonun artması sonucu mikrotübül stabilitesini bozarak nörodejenerasyonu başlatır. Sirtuinlerin aşırı ekspresyonu otofaji ilişkili genlerin deasetilasyonunu artırır, protein agregatlarının otofajiye bağlı lizozomal bozunmasını azaltır ve nörodejeneratif hastalıklara yol açar. SIRT2'yi aşırı eksprese eden hücrelerde LC3-II birikimi gözlenmiştir ve bu durum protein agregatlarının lizozomal bozunmasını azaltarak otofajik akışın inhibisyonuna neden olmaktadır. SIRT2'nin inhibisyonunda aksonal nöroprotektif etki izlenirken, SIRT2 nakavt orta yaşlı farelerde aksonal dejenerasyon ve lokomotor disfonksiyon bildirilmiştir (Kavak, 2023; Fourcade ve ark., 2017).

Beyin yaşlanması pek çok organla benzer şekilde oksidatif stres ve inflamasyondaki artışla karakterizedir. Ayrıca yaşlanan beyindeki apoptotik aktivitede artış, bölgesel atrofik değişimlerle, azalan otofaji ise hasarlı hücre ve nörotoksik protein agreagatların birikimiyle gelişen nörodejenerasyonla ilişkilendirilmektedir (Jin ve Cai, 2023). Merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerindeki metabolik hızın ve stres cevaplarının değişken olması, bölgeler arasında oksidatif hasar ve inflamasyon düzeyinde farklılığa yol açar. Dolayısıyla beyin yaşlanmaya bağlı değişikliklerden etkileniminde bölgesel farklılaşma izlenir. Örneğin hipokampus ve serebral korteks gibi beyin farklı bölgelerinde otofajik aktivitenin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Kavak, 2023; Pérez-Rodríguez ve ark., 2015). Yaşlanmaya bağlı olarak rodent beyinde SIRT2 birikiminin arttığı görülmektedir. Doğal yaşlı ratların beyinde, korteks ve hipokampus bölgelerinde, sinir sistemi dışında ise kolonda ve D-galaktozla indüklenmiş yaşlanma modelinde karaciğerde SIRT2 ekspresyonunun arttığını bildirilmiştir. Ayrıca yaşlanma ile beyindeki SIRT2 artışına, oksidatif stres ve apoptoz ilişkili belirteçlerdeki artışın eşlik ettiğini, otofaji ilişkili protein beclin-1 mRNA ekspresyonunun ise kortekste azaldığını bildirmişlerdir (Akbulut ve ark., 2023; Keskin-Aktan ve ark., 2022). SIRT2'nin yaşlanan beyinde ayrıca, Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklardaki artışı, farmakolojik ya da genetik yoldan SIRT2 inhibisyonunun yaşlanma ve yaşla ilişkili nörodejeneratif olgularda koruyucu bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Sirtuinlerin ailesinin tüm üyelerinin beyinde yaygın ekspresyonu vardır. Başta SIRT1 olmak üzere diğer aile üyelerinin aktivasyonuna karşılık SIRT2'nin inhibisyonu beyinde koruyucu etkili görünmektedir (Yeong ve ark., 2020) (Şekil 8). SIRT2 inhibisyonu nörodejeneratif hastalık modellerinde metabolizmanın düzenlenmesi ve hücrelerin hayatta kalması ile ilişkili olarak terapötik etkilere sahiptir (Liu ve ark., 2020). SIRT2 inhibisyonunun beyin atrofisini önlediği, motor defektleri azalttığı ve nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir (Kavak, 2023).



Şekil 8 Sirtuin aile üyelerinin beyindeki etkisi

Salermid aracılı SIRT2 inhibisyonu, rat hipokampüsünde MDA seviyesini ve bcl-2/bax oranını azaltırken, GSH düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Keskin-Aktan ve ark., 2018). Spesifik SIRT2 inhibitörü olan AGK-2'nin yaşlı ratların korteks ve hipokampüs beyin dokularında artan SIRT2 ekspresyonunu baskıladığını, ayrıca yaşlanma ile artan Beclin 1 ekspresyonunu kortekste azalttığını gösterdiler. AGK-2 uygulaması yaşlı ratlarda serebral korteks ve hipokampüste bcl-2/bax oranını da artırmada etkili bulunmuştur (Akbulut ve ark., 2023). Mevcut çalışmalar, SIRT2 inhibisyonunun yaşlanmayla artan oksidatif stresi ve apoptozu baskılamada, azalan otofajiyi ise artırmada etkili olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan 22 aylık yaşlı Wistar ratların dentat girusunda SIRT2 ekspresyonunda önemli bir azalma olduğunu bildiren bir çalışma da mevcuttur (Kireev ve ark., 2013). Ayrıca SIRT2'nin, MnSOD ekspresyonunu artırmak ve ROS seviyelerini azaltmak üzere FOXO aktivitesini uyararak hücrel oksidatif stresi azaltabildiği de bildirilmiştir (Wang ve ark., 2007). Ancak kronik oksidatif stres koşulları SIRT2-FOXO-Bim aracılı apoptozun indüklenmesiyle de sonuçlanabilmektedir. Bu durum SIRT2'nin hücrel stres cevaplarını düzenlemekle birlikte tümör baskılayıcı işleve de sahip olduğunu düşündürmektedir (Wang ve ark., 2007). SIRT2 inhibisyonu, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde yer alan nöroinflamasyonun iyileştirilmesine de aracılık eder. SIRT2 inhibisyonunun, lipopolisakkarit ile indüklenen nöroinflamasyonda TNF- α ve IL-6'yı azaltıp, NF-kB nükleer translokasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2016). Ayrıca SAMP8 farelerde AK-7 aracılı

farmakolojik SIRT-2 inhibisyonu, TNF- α ve IL-1 β ekspresyonunu azaltmada etkili bulunmuştur (Sola-Sevilla ve ark., 2021).

Düzenli egzersizin SIRT'lerin aktivitesini ve ekspresyonunu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir ve biyogenez, mitokondriyal fonksiyon ve antioksidan sistemin korunmasında rol oynayabilir (Vargas-Ortiz ve ark., 2019). Bununla birlikte, akut egzersize bağlı serum SIRT düzeylerindeki değişiklikleri doğrulayan çalışmalar sınırlıdır. Cho ve ark. (2022) akut egzersiz ve egzersiz yoğunluğundaki farklılıklara bağlı SIRT'lerdeki değişiklikleri doğrulamak için serum SIRT-1, SIRT-2 ve SIRT-3 düzeylerini analiz etmiş, SIRT-1 ve SIRT-3'ün egzersiz sonrası hem MI hem de HI gruplarında egzersiz öncesine göre önemli ölçüde arttığını, SIRT-2 seviyelerinin ise değişmediği bulmuştur. Vargas-Ortiz ve ark. (2019), SIRT-1 ve SIRT-3'ün egzersizle değiştirilebileceğini, SIRT-1'in tek bir egzersiz yükünden sonra aktive olduğunu ve bu mekanizmada önemli bir rol oynayan AMPK fosforilasyonunun arttığını bildirmiştir. Özellikle, FOXO3'ün SIRT-3 tarafından aktive edilmesi, hücre içindeki oksidatif stresin azalmasını sağlayan antioksidan enzimler olan SOD2 ve katalazın aktivitesini artırır. Egzersizden hemen sonra SIRT-3 seviyelerinde önemli bir artış gözlemlendiğinde, bu artışın SOD seviyelerindeki benzer bir eğilimle uyumlu olduğu görülmektedir. Bu durum, SIRT-3 seviyelerindeki artışın, egzersize bağlı oksidatif stresi nötralize etme çabasının bir parçası olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir (Cho ve ark., 2022).

2.9.3. BDNF Metabolizması ve Egzersiz İle İlişkisi

BDNF, 13,5 kDa'luk dimerik bir proteindir ve % 50 oranında NGF ile benzerlik göstermektedir. BDNF kognitif fonksiyonlarla ilişkili olan hipokampus, korteks, serebellum, striatum ve amigdalada yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca trombositlerin BDNF depolayıp salgıladıkları da gösterilmiştir. BDNF, kan-beyin bariyerini iki yönlü olarak kolayca geçebilmektedir ve bu nedenle dolaşımdaki seviyelerinin ölçümü beyindeki seviyeleriyle ilişkilidir. BDNF veziküller içerisinde presinaptik ve postsinaptik bölgelerde bulunur ve sinaptik aralığa öncül formu olan proBDNF şeklinde salgılanır daha sonra çeşitli enzimatik reaksiyonlarla BDNF'ye dönüşür. BDNF yüksek affiniteyle tirozin kinaz reseptör (Trk) ailesinden TrkB reseptörüne düşük affiniteyle de p75NTR reseptörüne bağlanır. BDNF aksonda düzenleyici proteinler aracılığıyla hücre gövdesine doğru taşınır ve etkisini çeşitli proteinlerin sentezini sağlayan, fosfotidilinositol-3 kinaz döngüsü ve fosfolipaz C döngüsü ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK) üzerinden gösterir (Yarım ve ark., 2015). BDNF, bellek süreçlerinin farklı moleküler seviyelerinde anahtar bir rol oynar. Aktif nöronlarda BDNF çeşitli

sinaptik proteinlerin sentezini ve sinapsların iletim kapasitesini artırır (Cunha ve ark., 2010). BDNF, nöronların dentritlerinin büyümesini ve dallanmasını sağlar (Lewin ve Carter, 2014).

Bir bütün olarak nörotrofin ailesi polipeptitleri; proliferasyon, farklılaşma, olgunlaşma ve plastisite gibi nörojenezdeki nöral süreçlerin düzenlenmesi için hayati öneme sahiptir. Bu aile içinde BDNF beyinde en yüksek derecede ekspresyon sergiler ve öncelikle egzersiz sırasında orada sentezlenir. BDNF ayrıca kan beyin bariyeri boyunca serbestçe yayılarak beyne girebilir (Liu ve ark., 2018). Ayrıca, egzersiz sırasında, katepsin B ve FNDC5/irisin gibi periferik kaslardan salgılanan proteinler ve bunların metabolik türevleri, hipokampusta BDNF ekspresyonuna ve ardından nörojenez ve hafıza gelişimine aracılık etmek için kan beyin bariyerini de geçer (Wrann ve ark., 2013; Moon ve ark., 2016). Gerçekten de, iskelet kası dayanıklılık faktörleri enjekte edilen fareler, yüksek hipokampal nörojenez seviyelerine ve artan uzamsal hafızaya sahiptir (Kobilo ve ark., 2011).

BDNF, büyük ölçüde hipokampal nöronlarda eksprese edilen tropomiyozin reseptörü kinaz B'ye (TrkB) bağlanarak işlev görür. Bağlandıktan sonra, BDNF-TrkB kompleksi daha sonra nörona içselleştirilir ve çok sayıda sinyal kaskadı, protein fosforilasyon kaskadları ve ikincil sinyal sistemleri için bir kenetlenme alanı görevi görür (Yoshii ve Konstantin-Paton, 2010; Phillips ve ark., 2014). Bu yollar aracılığıyla, BDNF, bir nöronun işlevinin birçok yönü üzerinde önemli bir düzenleyici kontrol uygulayabilir ve böylece bu nöronların hipokampus içinde bir bütün olarak nasıl işlev gördüğünü etkileyebilir.

BDNF'nin çalışabileceği çok çeşitli olası sinyal yolları göz önüne alındığında BDNF ekspresyonunun bilişsel işlevsellik ve nörojenez dahil olmak üzere hipokampusun birçok yönünü etkilemesi şaşırtıcı değildir. Bilişsel süreçler açısından daha yüksek BDNF ekspresyonu seviyeleri; nöronların ve sinaptik plastisitenin uzun süreli güçlendirilmesinde rol oynamıştır, bu da daha yüksek BDNF ekspresyon seviyelerinin neden gelişmiş uzamsal ve sözel hafıza ve tanıma yetenekleriyle ilişkili olduğunu açıklayabilir ve ayrıca kronik stres ve bilişsel gerilemenin etkilerine karşı koyabilir (Wang ve ark., 2015; Liu ve Nusslock, 2018; Karpova, 2014; Leal ve ark., 2015). Gerçekten de farelerde, zenginleştirilmiş bir çevre tarafından teşvik edilen hipokampal nörojenez için BDNF gereklidir ve BDNF'nin hipokampustaki nöronal progenitor hücreler üzerinde antidepresanlarla koordineli etkileri olduğu gösterilmiştir (Sairanen ve ark., 2005; Rossi ve ark., 2006). Ayrıca özellikle yaşlı erişkinlerde azalmış BDNF seviyeleri, Alzheimer hastalığında bulunan zayıf hafızaya, nörodejenerasyona ve diğer çeşitli bilişsel bozukluklara yol açabilir (Zuccato ve Cattaneo, 2009).

BDNF'nin nörojenezdeki rolünü incelemek için araştırmacılar, BDNF ve TrkB knockdown farelerini ve ayrıca BDNF'yi aşırı eksprese etmek için eksojen faktörleri

kullandılar. BDNF yıkım farelerinde subgranüler bölgedeki nöral kök hücrelerin vahşi tip farelere göre önemli ölçüde daha az çoğaldığı gözlemlendi. Ayrıca çoğalan kök hücrelerin önemli ölçüde daha fazlası, tamamen farklılaşmadan ve olgunlaşmadan önce BDNF yıkım farelerinde öldü (Lee ve ark., 2002). Bu sonuçlar en azından, BDNF'nin bazal bir nörojenez seviyesi için gerekli olduğunu göstermektedir. Daha ileri çalışmalar, TrkB knockdown farelerinde, nöral kök hücrelerin hem proliferasyonunun hem de farklılaşmasının önemli ölçüde azaldığını göstererek bu bulguları doğruladı, böylece BDNF ve TrkB'nin işlevsel olarak birbirine bağımlı olduğunu ve TrkB duyarlılığını değiştirmenin nörojenez BDNF ekspresyon seviyelerini değiştirmek kadar eşit şekilde etkilediğini öne sürdü (Bartkowska ve ark., 2007; Li ve ark., 2008). TrkB'nin çıkarılması ayrıca yetişkin farelerde dendritik büyümeyi ve yetişkin progenitörün hipokampusa entegrasyonunu engelledi ve bu da daha belirgin endişeli davranışlara yol açtı (Bergami ve ark., 2008).

Bununla birlikte, vahşi tip TrkB'li farelerde BDNF ekspresyon seviyeleri eksojen olarak arttığında bu etkiler tersine çevrildi ve hatta vurgulandı. Tek bir BDNF enjeksiyonu uygulandığında bile nöronal progenitör hücrelerden önemli ölçüde daha fazla nöron alındı (Benraiss ve ark., 2001). Ve BDNF ekspresyonu ile kronik olarak uyarıldığında dentat girusta net nörojenezde önemli bir artış gözlemlenmiştir (Quesseveur ve ark., 2013). Aslında birçok bireysel çalışma, artmış BDNF ekspresyonunun dentat girustaki nöral kök hücrelerin in vivo proliferasyonunu, farklılaşmanın tetiklenmesini, aksonal yol göçünü ve olgunlaşmasını güçlü bir şekilde desteklediğini bulmuştur (Reichardt, 2006; Nakata ve Nakamura, 2007; Waterhouse ve ark., 2012). BDNF tarafından başlatılan bir otokrin döngü sayesinde bu yeni üretilen nöronlar hücre ölümüne karşı daha iyi korunur (Liu ve ark., 2018).

Bu nedenle hem knockdown hem de overekspresyon çalışmaları birlikte düşünüldüğünde BDNF ile nörojenez arasında yerleşik bir bağlantı vardır. BDNF ayrıca uzun süreli güçlendirme yoluyla nöronal sağkalımı ve gelişmiş sinir iletimini desteklediğinden, nörojenez ve optimize edilmiş nöronal fonksiyonun bu kombinasyonu bilişsel performansı önemli ölçüde iyileştirir ve nörodejeneratif fenomenlere karşı korur (Liu ve ark., 2018).

Şimdiye kadar hem egzersiz hem de BDNF'nin artmış nörojenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha fazla araştırma, farelerde koşu bandı egzersizinin ve insanlarda aerobik egzersizin hipokampusta BDNF gen ekspresyonunu düzenleyerek BDNF ekspresyonunu artırdığını gösterecek şekilde genişletmiştir (Kim ve ark., 2015). Bu sürece büyük ölçüde nörotransmitter ve nöroendokrin sistemler aracılık eder ve asetilkolini (ACh) anahtar bir düzenleyici olarak destekleyen kapsamlı literatür vardır (Liu ve ark., 2018).

Gönüllü olarak tekerlek koşusuna katılmalarına izin verilen farelerde, sadece 3 gün süren egzersiz sonrasında dentat girus bölgesinde BDNF mRNA seviyelerinde bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, birkaç hafta süren egzersiz boyunca devam etmiş ve BDNF protein ekspresyonundaki artışlarla paralellik göstermiştir. Ancak, egzersiz koşulları TrkB'yi bloke eden antikorlarla desteklendiğinde, farelerin hipokampusu içeren öğrenme yeteneklerinde bir zayıflama görülmüştür. Ayrıca, bu fareler hipokampusta sinaptik spesifik proteinlerden de yoksun bulunmuş, bu durum BDNF sinyalinin egzersizin yararlarını ortaya çıkarmak için gerekli olduğunu göstermiştir (Liu ve ark., 2018; Vaynman ve ark., 2006).

Araştırmalar ayrıca, insanlarda genel sağlık kalitesi ölçümlerinin, egzersizin süresi ve yoğunluğu ile doza bağlı bir ilişki izlediğini ve en iyi sonuçların orta derecede egzersizle bağlantılı olduğunu göstermiştir (Larson ve ark., 2006). Daha ileri çalışmalar, farelerin daha kısa egzersiz rejimlerinden ziyade uzun süreli egzersizi takiben hipokampusa bağlı görevlerde edinme ve elde tutma temelli öğrenmede daha fazla gelişme gösterdiğini göstermektedir (Handschin ve Spiegelman, 2008; Parachikova ve ark., 2008; Ploeger ve ark., 2009). Farelerde sadece bir egzersiz seansının bile BDNF seviyelerini arttırdığı bulundu. Bununla birlikte bu etki, düzenli olarak egzersiz yapan farelerde bir egzersiz döneminden sonra, sadece tek bir egzersiz seansından sonra farelere göre BDNF seviyelerinde artış sağlamıştır (Liu ve ark., 2018; Rasmussen ve ark., 2009). Bu bulgular tutarlı olarak çeşitli egzersiz uygulamalarında BDNF ekspresyon düzeylerini analiz eden 1.111 insan katılımcıyı kapsayan 29 çalışmanın meta-analizidir. Bununla birlikte çalışmaların çoğu sadece orta derecede egzersizi inceledi ve birkaç çalışma yoğunluk seviyesini bildirmedi. İlginç bir şekilde bu meta-analizden elde edilen önemli kanıtlar, insanların ayrıca her egzersiz seansının bir doz artmış BDNF ekspresyonuna karşılık geldiği bir doz-yanıt ilişkisi yaşadığını göstermektedir. Ayrıca ılımlı miktarlarda düzenli egzersizin bireysel egzersiz seanslarını takiben BDNF ekspresyonunun büyüklüğünü arttırdığı gösterilmiştir (Szuhanı ve ark., 2015).

Bununla birlikte egzersizin miktarı ve yoğunluğu ile BDNF ekspresyon seviyeleri ve sonraki sağlık yararları arasında her zaman güçlü bir pozitif ilişki bulunmamaktadır. Aşırı egzersizin, çeşitli metabolik ve fizyolojik süreçleri bozarak insanlarda bilişsel performansın düşmesine neden olabileceği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2018). Oksijen, fiziksel efor sırasında hızla metabolize edildiğinden reaktif oksijen türleri (ROS) doğal olarak metabolik bir yan ürün olarak üretilir. Yoğun egzersiz nöbetleri gibi yüksek seviyelerde üretildiğinde, ROS hem kemirgenlerde hem de insanlarda oksidatif hasara ve hücrel mortalitenin artmasına neden olabilir (Radak ve ark., 2016). Orta düzeyde egzersiz, insan vücudunun antioksidan savunma sistemini güçlendirir, ancak aşırı egzersiz seviyeleri, antioksidan sistemin savunabileceğinden

daha fazla ROS üretilmesine yol açar ve böylece oksidatif stres olarak birikmelerine izin verir (Liu ve ark., 2018). Aslında, güçlü bir ROS olan hidrojen peroksit ile muamele edildiğinde kemirgenlerden alınan hipokampal hücre kültürleri, BDNF ekspresyon seviyeleri ile hidrojen peroksit konsantrasyonu arasında ters bir ilişki göstermiştir (Kwon ve ark., 2013). Bununla birlikte, ROS üretiminin bir fonksiyonu olarak BDNF'nin in vivo üretimi daha az açıktır ve daha fazla çalışmayı garanti eder.

2.9.4. PGC-1 α Metabolizması ve Egzersiz İle İlişkisi

Metabolik homeostaz, karmaşık bir transkripsiyonel programlar ağı gerektirir. PGC-1 (peroksizom-proliferatör ile aktive olan reseptör- γ koaktivatör-1) alfa, çok sayıda nükleer kodlanmış geni düzenleyen ve bu da çok sayıda metabolik süreci modüle eden güçlü bir transkripsiyonel koaktivatördür. Çoğu hücre ve dokuda, enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkan PGC-1alfa mitokondriyal biyogenezin aktivasyonunu sağlar (Gu ve ark., 2019). Ek olarak, PGC-1alfa kahverengi yağ farklılaşmasını ve uyarlanabilir termojenezi (vücudun ısı ürettiği süreç/vücut sıcaklığının sabit tutulması), mitokondriyal biyogenez, glikoz / yağ asidi metabolizması, iskelet kasında lif tipi kodlama, kardiyak homeostazi ve beyinde aksonal bütünlüğü destekler (Liang ve Ward, 2006; Yang ve ark., 2020).

PGC-1 α geni, insanlarda 4. Kromozom, farelerde ise 5. Kromozom üzerinde yer alır. 798 amino asitten (farelerde 797) oluşan bir protein kodlaması yapar. Oksidatif metabolizmanın aktif olduğu dokularda (mitokondrinin yoğun olduğu kahverengi yağ dokusu, kalp, iskelet kası) yüksek seviyede bulunur. Bu seviye beyin ve böbrekte de yüksektir. Fakat karaciğerde düşük, beyaz yağ dokusunda ise çok daha düşük seviyede eksprese olur (Tetik Dünder, 2023).

PGC-1alpha ayrıca iskelet kasında da geniş çapta çalışılmıştır. Egzersiz hem insanlarda hem de kemirgenlerde kas PGC-1alfa'yı güçlü bir şekilde indükler ve iskelet kasında PGC-1alfa'nın aşırı ekspresyonu mitokondriyal oksidatif metabolizmayı aktive eder, bu da dayanıklılığın belirgin şekilde artmasına neden olur. İskelet kası PGC-1alfa ayrıca neovaskülarizasyonu indükler ve egzersize bağlı anjiyogenez için gereklidir (Rowe ve ark., 2014) ve iyi anlaşılmayan şekillerde kas distrofisine karşı korur (Yang ve ark., 2020).

PGC-1 α 'nın iskelet kası kompozisyonunun yeniden şekillenmesine neden olduğu bilinmektedir. Kemirgenler ve insanlar üzerinde yapılan hem kısa süreli hem de dayanıklılık içerikli antrenmanlarda PGC-1 α iskelet kasında kolaylıkla uyarılabilir (Baar ve ark., 2002; Goto ve ark., 2000; Norrbom ve ark., 2004; Russell ve ark., 2003). PGC-1 α kasta yüksek oranda eksprese edilir. Ayrıca kas lif tiplerinin glikolitik (tip II) kas lifinden oksidatif (tip I) kas liflerine dönüşümünü sağlar (Gu ve ark., 2019). PGC-1 α , kas kreatin kinaz (MCK) desteğinin kontrolü

altında, iskelet kasına özgü bir şekilde aşırı eksprese edilir. Bu doğrultuda yapılan çalışmada, MCKPGC-1 α genetiği değiştirilmiş fareden, elektrikle uyarılan izole kasların yorgunluğa karşı artan direnç gösterdiği belirtilmiştir (Lin ve ark., 2002). Bunun aksine farklı düzeylerde PGC-1 α eksprese edilen farelerin yavaş kasılan kasında mitokondri oranı, solunum kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve yorgunluğa karşı direnç düzeyinde azalmalar görülmüştür (Leone ve ark., 2005).

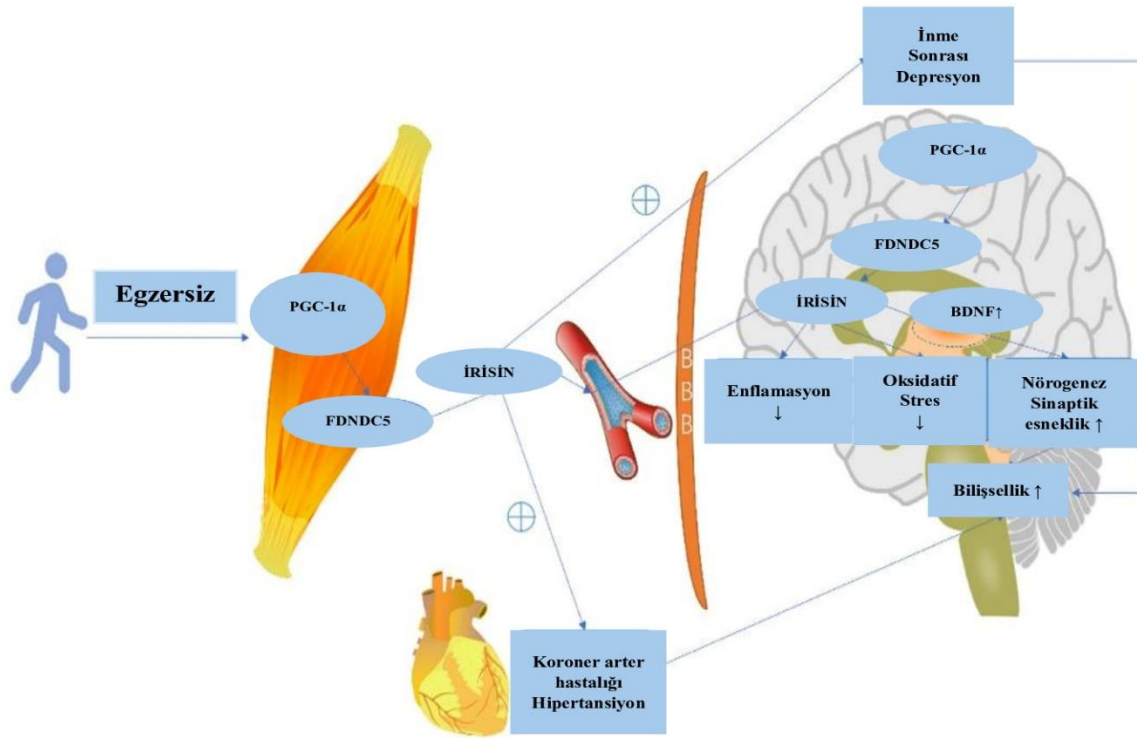
Yapılan bir araştırmada, MCK promotörünü (transkripsiyonu başlatan DNA parçası) kullanarak fare kasına aşırı PGC-1 α eksprese edilmiştir. Bunun neticesinde gastrocnemius kasında bazı kızarıklıklar gözlenmiştir. Aynı zamanda Miyoglobin ve MyHC-1 (miyozin ağır zinciri) gibi oksidatif lif genlerini önemli ölçüde artırdığı ve bu işleme kalsinörin sinyalleşmesinin de dahil olduğu tespit edilmiştir (Lin ve ark., 2002). Bir başka çalışmada PGC-1 α geni değiştirilmiş domuzlar ve vahşi tip domuzlarda yapılan karşılaştırma sonucu oksidatif kas lifi sayısının arttığını ve glikolitik kas lifi oranında azalma olduğu belirlenmiştir (Ying ve ark., 2016).

Egzersiz sırasında, artan sinir-kas (nöromusküler) uyarısı ve artan kasılma durumu, miyosit (kas hücresi) artırıcı faktör-2 (MEF-2) gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır. MEF-2 ekspresyonunun artması, PGC-1 α geninin promotör bölgesine daha fazla MEF-2 bağlanmasına yol açarak PGC-1 α ekspresyonunu artırır (Czubryt ve ark., 2003; Handschin ve ark., 2003; Lin ve ark., 2005). NAD⁺ a (nikotinamid adenin dinükleotit) bağlı deasetilaz Sirtuin-1 olarak bilinen, insanlarda SIRT1 geni tarafından kodlanan protein olan SIRT1'in glikoz metabolizması ve oksidatif stresteki rolünü incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada yüksek konsantrasyonda glikoza (33mM) maruz kalan, kültürlenmiş rat neonatal kardiyomiyositleri kullanılmıştır. Glikoz seviyelerindeki yükselmenin, hücrel ROS (reaktif O₂ türleri) üretiminin artmasına ve PGC-1 α protein seviyelerinde azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (Waldman ve ark., 2018).

2.9.5. İrisin Metabolizması ve Egzersiz İle İlişkisi

İrisin, iskelet kasından salgılanan yeni bir peptit olarak 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (Mahgoub ve ark., 2018). İrisin, 112 amino asitten oluşan bir peptittir. Fiziksel aktivite sonrasında oluşan PGC-1 α adlı transkripsiyon faktörü tarafından uyarılan miyokin olarak isimlendirilmektedir. Aynı zamanda irisin, fibronektin genini içeren tip III bağlanma bölgesi (domain) 5 (FNDC5) tarafından kodlanan tip I zar (membran) protein bölünmesinin ürünüdür. FNDC5 yapısı itibarıyla fibronektin III bölgesi, hidrofobik C terminal bölgesini ve sinyal peptidi içermekte ve ismini bu yapılardan almıştır. PGC-1 α ise birbirinden

ayrı protein 1 (UCP-1) vasıtasıyla kahverengi yağ (adipoz) dokudaki termogenez ekspresyonunu düzenleyen peroksizom proliferatör-aktivite reseptör (PPAR) etkinliğini gerçekleştirmek vb. enerji metabolizmasıyla ilişkili etkilere sahiptir (Panati ve ark., 2016; Martinez Munoz ve ark., 2018; Elizondo-Montemayor ve ark., 2018).



Şekil 9 İrisin hormonunun beyindeki mekanizması ve etkilediği alanlar

FNDC5 geninin ekspresyonu ve irisin hormonu, çeşitli dokulardaki işlevleriyle ilişkilidir. İnsanlarda yüksek kas miktarına sahip olan iskelet kası gibi organlarda FNDC5 ekspresyonu yoğun olarak gerçekleşirken, glukoz homeostazında rol oynamaktadır ayrıca, karaciğer ve pankreas gibi organlarda düşük seviyelerde bulunur. Ek olarak adipoz (yağ) dokusunun önemli bir irisin kaynağı olduğu bilinmektedir (Perakakis ve ark., 2017).

İrisin hormonu çoğu organ ve dokuda salgılanmakta olup ve salgılandığı bölgelerde çok farklı görevleri yerine getirmektedir. Bu görevlerin başında metabolik hastalıklar, iltihaplanma, yaşlanma ve nöroinflamasyon süreciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kandaki irisin hormon seviyelerini etkileyen etmenler arasında ilaç egzersiz, patolojik sonuçlar ve diyet bulguları yer almaktadır.

İrisin kritik bir rolü, beyaz adipoz dokusundaki adipositlerin (yağ hücreleri) enerji harcamasını artırarak ve termogenezisi uyarak kahverengi adipoz dokusuna dönüşmesini sağlamaktır. Bu süreç, genellikle egzersizle tetiklenir. (Perakakis ve ark., 2017; Mahgoub ve ark., 2018; Colaianni ve ark., 2017). Şekil 9'da egzersize bağlı kastan salınan irisin hormonunun beyindeki mekanizması ve etkilediği alanlar gösterilmiştir.

FNDC5/irisin'in yaşlılarda demans ve biliş üzerindeki etkileri, egzersizin PGC-1 α 'yi teşvik etmesi sonucunda FNDC5'in irisin'e parçalanmasını içerir. İrisin, kana salınarak tüm vücutta dolaşır ve kan-beyin bariyerini geçer. İrisin, muhtemelen beyinden türetilen sinir büyüme faktörlerinin ifadesini artırabilir; bu da sinaptik plastisiteyi, nöronal sağkalımı, nöronal farklılaşmayı ve nöronal sağlığı geliştirerek biliş iyileştirir (Severinsen ve ark., 2020).

FNDC5, özellikle hipokampüste yüksek düzeyde ifade edilmekte olup PPAR γ 'ın PGC-1 α tarafından uyarılarak irisin'e bölünmektedir. Ek olarak irisin, anti enflamatuvar ve anti-oksidatif etkileriyle bilişsel bozukluklara karşı savunma oluşturur. FNDC5/irisin'in ayrıca demansla ilişkilendirilmiş hastalıklar olmak üzere parkinson hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme, hipertansiyon ve depresyon gibi hastalıklarla olumlu bağlantılar sunmaktadır. Ayrıca, demansa karşı olumlu etkiler sunabilir (Santos-Lozano ve ark., 2016).

Düzenli fiziksel aktivitenin sağlık üzerinde bir dizi olumlu etkisi vardır ve bu etkilerin bir kısmı irisin hormonu aracılığıyla gerçekleşebilir. İrisin, özellikle egzersiz sırasında salgılanan bir hormon ve büyüme faktörüdür. Fiziksel aktivitenin metabolizma üzerindeki olumlu etkilerinden biri, irisin hormonunun beyaz adipoz (yağ) dokusundaki adipositleri esmer adipoz dokusuna dönüştürmesiyle ilişkilidir (Hills ve ark., 2015; Warburton ve ark., 2017).

İrisin hormonunun glukoz duyarlılığını arttırması da fiziksel aktivitenin metabolik sağlığa olan katkıları arasında sayılabilir. Glukoz duyarlılığı, vücudun insülini daha etkili bir şekilde kullanma yeteneğini ifade eder ve tip 2 diyabetin önlenmesine yardımcı olabilir. (Young ve ark., 2019). Aerobik egzersiz, genellikle kalp atış hızını artıran ve uzun süreli düşük yoğunluklu aktiviteleri içeren egzersiz türüdür. Aerobik egzersiz yapan bireylerde sedanter (hareketsiz) yaşayanlara göre dolaşımdaki irisin seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Bu durum, aerobik egzersizin irisin salınımını artırabileceğini göstermektedir (Fiuza-Luces ve ark., 2018). Dayanıklılık egzersizi, genellikle kas dayanıklılığını arttırmaya yönelik egzersizleri içerir. Dayanıklılık egzersizi yapanlarda, PGC-1 α ekspresyonundaki artışa bağlı olarak iskelet kasında ve beyaz adipoz dokuda FNDC5 ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir. FNDC5, irisinin prekürsörüdür ve bu artış, dolaşımdaki irisin seviyelerinin yükselmesine yol açabilir (Zhang ve ark., 2017).

2.9.6. Beyin Doku ve Egzersiz İle İlişkisi

Birkaç kanıt, fiziksel aktivitenin geç yetişkinlikte meydana gelen bilişsel gerilemeyi dengelediği fikrini desteklemektedir (Intlekofer ve ark., 2013; Raz ve ark., 2005). Örneğin, epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, yüksek fiziksel aktivitenin yaşlı bireylerde gelişmiş bilişsel işlevsellik ile ilişkili olduğunu ortaya koymada oldukça tutarlıdır (Ahlskog ve ark., 2011; Colcombe ve Kramer, 2003; Smith ve ark., 2010). Bu gelişme beyindeki yapısal değişikliklerle ilişkili olabilir, çünkü daha fazla miktarda fiziksel aktivite, sağlıklı yaşlı bireylerde daha büyük hipokampal hacimlerin habercisidir (Erickson ve ark., 2009). Benzer şekilde, düzenli fiziksel aktivite yapan yaşlı bireylerde daha fazla medial temporal lob hacmine sahipken, bu bölge sedanter bireylerde yaşa bağlı önemli atrofi göstermektedir (Bugg ve Head, 2011). Bu epidemiyolojik bulgular, büyük yapısal değişikliklerin, bilişsel gerilemenin yörüngesini değiştirmek için fiziksel aktivitenin biyolojik bir temelini yansıttığını göstermektedir. Bu görüş, yaşlılarda 6 veya 12 aylık egzersiz müdahalelerinin hipokampal hacmi %2'ye kadar artırdığını ve mekansal (Erickson ve ark., 2011) ve epizodik bellek görevlerinde (Klusmann ve ark., 2010; Ruscheweyh ve ark., 2011) performansı iyileştirdiğini gösteren randomize klinik çalışmalarla desteklenmektedir.

Egzersiz, yaşlılar arasında korunmuş beyin sağlığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Örneğin, fiziksel aktivite, bilişsel bozulma ve bunamaya karşı koruyucu bir faktör olarak tanımlanmıştır (Larson ve ark., 2006) ve demansın en yaygın şekli Alzheimer hastalığıdır (Scarmeas ve ark., 2009). Epidemiyolojik çalışmaların meta-analizleri, kendi bildirdiği fiziksel aktivite düzeylerinin bilişsel gerileme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Sofi ve ark., 2011). Bu ilişki, aktivite enerji harcamasının objektif ölçümleri kullanılarak doğrulanmıştır (Middleton ve ark., 2011). Ayrıca Alzheimer hastalığı riski, öz bildirim (Hamer ve Chida, 2009) ve toplam günlük fiziksel aktivitenin objektif ölçümleri (Buchman ve ark., 2012) ile değerlendirilen günlük egzersiz seviyeleri ile ters orantılıdır. Alzheimer hastalığı için risk azalması, yaşlılarda günde yaklaşık bir mil yürümeye (Erickson ve ark., 2010) veya haftada iki kez yavaş fiziksel aktiviteye (Rovio ve ark., 2005) eşdeğer orta düzeyde aktivite ile bile gözlenir. Bu bulgular doğrultusunda Amerika Birleşik Devletleri'nde Alzheimer hastalığı için önde gelen değiştirilebilir risk faktörü, Alzheimer hastalığının göreceli riskini neredeyse iki kat artıran fiziksel hareketsizliktir (Barnes ve Yaffe, 2011).

Fiziksel aktivitenin bilişsel faydaları, belirgin bilişsel gerilemesi olan bireyler arasında bile elde edilebilir. Örneğin; randomize çalışmaların meta-analizleri, bilişsel bozukluğu olanlar arasında egzersizin bilişsel performansı (Heyn ve ark., 2004), hafızayı ve dikkati (Valenzuela

ve Sachdev, 2009) önemli ölçüde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu popülasyonda, randomize klinik çalışmalar, bilişsel gerileme oranını azaltmak için altı aylık bir egzersiz müdahalesinin yeterli olduğunu göstermiştir (Baker ve ark., 2010; Lautenschlager ve ark., 2008). Son olarak bilişsel engelli bireyler için mortalite riski, egzersize yanıt olarak bir doz-yanıt eğrisi gösterir, öyle ki en yüksek fiziksel aktivite seviyeleri en yüksek sağkalım oranları ile ilişkilidir (Middleton ve ark., 2010). Bu, Alzheimer tanısı konanlar arasındaki bulgulara benzerdir. Çünkü daha fazla fiziksel aktivite uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir (Scarmeas ve ark., 2011). Bu veriler egzersizin bilişsel gerilemenin gidişatını değiştirmek için güçlü bir strateji olduğu fikrinin altını çizmektedir.

Uzun süreli fiziksel aktivitenin faydaları yaşam boyu devam eden ve beyin nöropatoloji geliştirdiğinde bile olumlu sağlık sonuçları verebilir. Bu patoloji, amiloid- β (A β) in vivo olarak saptanmasına ve miktarının belirlenmesine izin veren PET ligandlarının (örneğin PiB) yakın zamanda geliştirilmesini takiben ölçülebilir (Klunk ve ark., 2004; Vallabhajosula, 2011). 11C-PiB PET, serebral A β miktarının, kişinin düzenli olarak katıldığı egzersiz miktarı ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur (Liang ve ark., 2010), bu da fiziksel aktivitenin A β klirens oranlarını arttırdığını veya birikimi azalttığını düşündürmektedir. Alzheimer hastalarında yapılan görüntüleme çalışmaları, daha yüksek kardiyorespiratuar uygunluk düzeylerinin, daha önce bahsedilen sağlıklı yaşlı bireylerdeki bulgulara benzer şekilde, azalmış beyin atrofisi (Burns ve ark., 2008) ve korunmuş parietal ve medial temporal lob hacmi (Honea ve ark., 2009) ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Intlekofer ve ark., 2013). Beyin kütesinin korunması, düzenli egzersize katılan Alzheimer hastalarında gözlenen fonksiyonel faydaların yanında bazı kanıtlar, geç aşama egzersizin bile bilişsel faydalar sağlayabileceğini göstermektedir. Örneğin, 5 ile 12 haftalık orta derecede egzersiz yapan Alzheimer hastaları, nöropsikolojik testlerde gelişmiş hafıza ve performans gösterir (Yaguez ve ark., 2011). Bu çalışmalar fiziksel aktivitenin beyin sağlığını desteklediğini göstermektedir ve bulguları genişletmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Egzersizin doğasında sürekli bulunan oksidatif stresin, beynin metabolik kapasitesini destekleyen nöroprotektif adaptasyonları teşvik eder. Artan enerji talepleri; VEGF ve IGF-1'in etkileri yoluyla vasküler plastisiteyi indükler ve gelişmiş anjiyogenez, daha fazla besin, atık ve solunum gazı alışverişine izin verir. Egzersizle ortaya çıkan metabolik adaptasyonların, hipokampal glikoz kullanımında ve endotel hücre proliferasyonunda bir artış içerdiğini göstermiştir. Bu da artan metabolik yüke nörovasküler bir adaptasyon olduğunu düşündürmektedir (Intlekofer ve ark., 2013). Ayrıca bir aylık egzersiz, hipokampal kılcak damar yoğunluğunu ve dallanmayı artırır, yaşlı hayvanlarda gözlenen anjiyojenik potansiyeldeki

eksikliklere katkıda bulunan gen ekspresyonundaki eğilimleri tersine çevirir (Murugesan ve ark., 2012). Bu, fiziksel aktivite ile artmış dentat girus kan hacmi (Pereira ve ark., 2007) ve yaşlı beyinde daha fazla sayıda küçük kan damarı (Bullitt ve ark., 2009) arasında bir ilişki olduğunu gösteren insan çalışmalarıyla tutarlıdır. Bu tür adaptasyonların daha fazla hipokampal kan akışının yaşlı bireylerde artan hafıza performansı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlarla desteklenen bir fikir olan yaş ve Alzheimer ile ilişkili hipokampal bozukluğa karşı koyması muhtemeldir (Heo ve ark., 2010).

Hipokampusta egzersize bağlı nöral aktivasyon, glikozun oksidatif fosforilasyonundan ATP üretmek için gelişmiş mitokondriyal kapasite gerektirir. Bu oksidatif olayların bir sonucu, nöronlara zarar verebilecek reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesidir. Bununla birlikte egzersiz, mitokondriyal fonksiyonu artıran ve ROS kaynaklı nörotoksiteyi azaltan bir dizi karşı aktif mekanizmayı aktive eder. Egzersizin ROS'a karşı koruyucu etkisi önemlidir çünkü hipokampus oksidatif strese özellikle duyarlı bir beyin bölgesidir (Intlekofer ve ark., 2013). İlerleyen yaş ve Alzheimer ile hipokampal nöronlar; nükleik asitlerin, lipidlerin ve proteinlerin oksidasyonunu destekleyen ROS biriktirir ve bu modifikasyonlar hipokampal bozuklukla ilişkilidir (Butterfield ve ark., 2006; Perluigi ve ark., 2010). Buna göre yaşa bağlı oksidatif hasarın inhibisyonu, hayvan çalışmalarında hipokampal bağımlı görevlerdeki performansı artırır (Dias ve ark., 2007).

Literatürdeki çalışmalar, egzersizin oksidatif strese karşı nöral savunmayı artırdığını göstermektedir. Ancak, bu koruma mekanizmalarının tam olarak nasıl işlediği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Hayvan çalışmalarında, egzersizin özellikle hipokampus içinde reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyen antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (Brocardo ve ark., 2012; Navarro ve ark., 2004; Devi ve Kiran, 2004). Buna karşın bazı çalışmalar enzim aktivitelerinde değişiklik tespit etmemiş, egzersizin protein oksidatif stresinin bir belirteci olan reaktif karbonil türevlerinin yaşa bağlı birikimini azalttığını bildirmiştir (Ogonovszky ve ark., 2005; Radak ve ark., 2001). Bu bulguların Alzheimer için önemli etkileri olabilir, çünkü hipokampus içindeki karbonil türevlerinin artan seviyeleri ile ilişkilidir. Yetişkinlerde aerobik kondisyon, artmış antioksidatif savunma ile ilişkilidir (Falone ve ark., 2009; Franzoni ve ark., 2004). Ancak yaşlanma ve Alzheimerda egzersizin antioksidan kapasite üzerindeki rolünü tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Intlekofer ve ark., 2013).

Hayvan çalışmaları; ROS birikiminin, ROS üretimini sınırlama koruyucu bir işlevi olan iç mitokondriyal membranda (Giardina ve ark., 2008) ayrılmayan protein-2'nin (UCP2) ekspresyonunu artırdığını göstermiştir (Degasperi ve ark., 2008; Lee ve ark., 2009). UCP2,

hipokampustaki fiziksel aktivite tarafından indüklenir (Vaynman ve ark., 2006) ve UCP2 nakavt farelerinin kullanımı, dentat girus ve CA1'de artan omurga sinaps yoğunluğu için UCP2'nin gerekli olduğunu düşündürmektedir. UCP2, mitokondriyal proliferasyon ve solunumun egzersize bağlı olarak arttırılması için gerekli görünmektedir (Dietrich ve ark., 2008). Mitokondriyal biyogenez, metabolik kapasiteyi büyük ölçüde artırır ve hem nükleer hem de mitokondriyal genlerin koordineli ekspresyonunu içerir (Scarpulla, 2008). Mitokondriyal biyogenez ile ilişkili genler arasında SIRT1 ve nükleer ko-aktivatör peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör γ -koaktivatör 1 α (PGC-1 α) bulunur ve egzersiz her ikisini de hipokampusta indükler (Bayod ve ark., 2011; Steiner ve ark., 2011). Bu özellikle önemlidir çünkü yaşlanma ile SIRT1 ve PGC-1 α ekspresyonu azalır (Dönmez ve ark., 2010; Qin ve ark., 2009) ve SIRT2 artar. Ayrıca egzersiz glikoliz, ATP sentezi ve sinaptik plastisitede yer alan hipokampal genleri indükler (Ding ve ark., 2006). Bu nedenle fiziksel aktivitenin biyoenerjetik talepleri, hipokampal fonksiyona fayda sağlayan ve nöronal hasar riskini dengeleyen telafi edici değişiklikleri uyarır.

Mitokondriyal genom yüksek bir mutasyon oranına sahiptir ve sınırlı onarım mekanizmaları birikimlerini önleyebilir. Dikkat çekici bir şekilde fiziksel aktivitenin mitokondriyal DNA (mtDNA) delesyonlarını ve yaşlanma ile azalan mitokondriyal fonksiyonla ilişkili nokta mutasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (Coşkun ve ark., 2004). Mitokondriyal biyogenez ve hücresel proliferasyonda egzersize bağlı gelişmelere maruz kalan bir doku olan kastaki bulgular ilgi çekici bir mekanizma önermiştir. Kas progenitör hücre proliferasyonunu uyaran fiziksel aktivite, mtDNA mutasyon yükünü azaltır, çünkü progenitör hücreler olgun hücrelerden daha az mtDNA mutasyonu taşır (Tarnopolsky, 2009). MtDNA mutasyon yükünde bir azalmanın kasta olduğu gibi beyinde de meydana gelebileceği tahmin edilmektedir ancak bu olasılık test edilmemiştir. Bununla birlikte egzersizin kompleks I verimliliğinde BDNF'ye bağlı artışlar yoluyla mitokondriyal solunum eşleşmesini iyileştirdiği bulgusu da dahil olmak üzere enerji metabolizmasını artıran beyne özgü birkaç mekanizma tanımlanmıştır (Markham ve ark., 2004; Navarro ve ark., 2004). Bu önemlidir, çünkü kompleks I aktivitesinin ilerleyen yaşla (Manczak ve ark., 2004) azaldığı iyi bilinmektedir. Sonuç olarak mitokondriyal fonksiyonun ayarlanması, egzersizin bilişsel gerilemeye karşı koruduğu merkezî bir mekanizmanın bir örneği olabilir.

BÖLÜM 3

YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yöntemi

Araştırmada nicel yöntem kullanılmıştır. Araştırma, son test kontrol gruplu deney desenli bir modeldir.

3.2. Deney Hayvanları

Bu deneysel çalışmada Van yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden erkek Wistar Albino ratları (3 aylık, 220-350 gr vücut ağırlığı) temin edilmiştir ve kullanılmıştır. Ratlar standart bir laboratuvar ortamında tutulmuştur (sıcaklık: 22 ± 2 °C, bağıl nem: $\%55 \pm 5$ ve 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsü). Deney, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Protokol No: 2022/11-07 Tarih: 03/11/2022) tarafından onay alınıp, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2023-2-TP3-4927 numaralı proje ile desteklenmiştir. Tüm deneyler, Avrupa topluluk yönergelerinde (24 Kasım 1986 tarihli 86/609/EEC sayılı AET Direktifi) açıklandığı gibi laboratuvar hayvanlarının kullanımı ve bakımı için uluslararası kabul görmüş standart etik yönergelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney gruplarının atanması için elde edilen sonuçların genellemesi ve yeterli sayıda örneklem elde edilmesi için güç analizi yapılmıştır. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için Pancar ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışma referans alınarak (%5 hata payı, %95 güç) G*Power analizi yapılmış olup örneklem büyüklüğü her biri 7 üyeden oluşan gruplarla en az 56 sıçan olarak belirlenmiştir. Güç analizi, her biri 7 üyeden oluşan gruplarla sonuçlanmıştır. Deney süresince olası hayvan kayıplarının gerçekleşmesi durumuna karşı çalışma sonuçlarının etkilenmemesi için her bir grup bir rat fazla tutularak önlem alınmış olup her biri 8 üyeden oluşan gruplar oluşturulmuştur. 64 erkek Wistar Albino rat (3 aylık, 220-350 gr vücut ağırlığı) çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşlı ratların temin edilmesinin hem zaman hem de maddi yükünün fazla olması sebebiyle 3 aylık ratlara indüklenmiş yaşlanma modeli oluşturulmuştur.

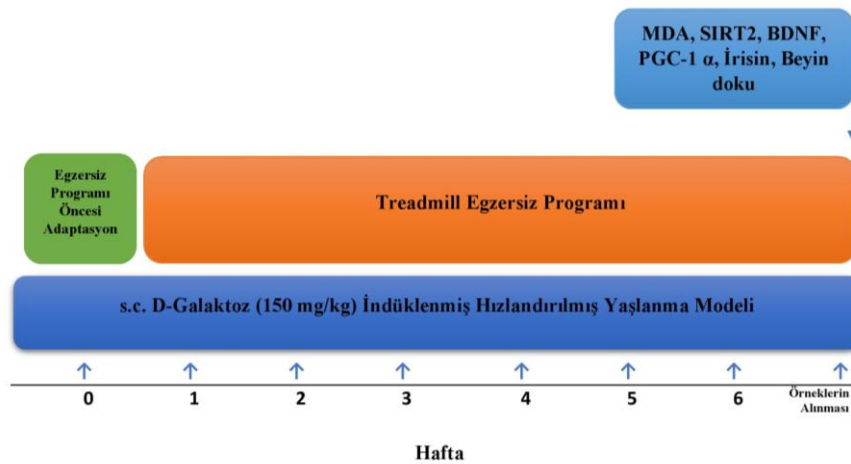
Bu çalışmayı sekiz farklı grup oluşturmuştur (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1 *Deney grupları ve gruplardaki rat sayıları*

Deney grupları	Rat adedi
Grup 1: Genç-Kontrol	8
Grup 2: Genç-Düşük şiddetli egzersiz	8
Grup 3: Genç-Orta şiddetli egzersiz	8
Grup 4: Genç-Yüksek şiddetli egzersiz	8
Grup 5: Yaşlı-Kontrol	8
Grup 6: Yaşlı-Düşük şiddetli egzersiz	8
Grup 7: Yaşlı-Orta şiddetli egzersiz	8
Grup 8: Yaşlı-Yüksek şiddetli egzersiz	8

Tablo 2 *Deneyssel desen*

Grup	Yaş	Antrenman şiddeti	İncelenecek değişkenler (Bağımlı değişkenler)-(Son-test)				
			MDA	SIRT2	BDNF	PGC-1 α	İrisin
Deney	Genç	Düşük					
		Orta					
		Yüksek					
Deney	Yaşlı	Düşük					
		Orta					
		Yüksek					
Kontrol	Genç	-					
	Yaşlı	-					



Şekil 10 *Deneyin akış şeması.*

D-galaktoz enjeksiyonları ve egzersiz programı öncesinde adaptasyon süreci tamamlandıktan sonra düzenli olarak 6 haftalık treadmill egzersizleri uygulanmıştır. 6. hafta sonrasında biyokimyasal ve histolojik analizler için örnekler toplanmıştır.

3.4. D-Galaktoz ile İndüklenmiş Yaşlanma Modeli

D-galaktoz ratlarda kronik olarak uygulanmasının doğal yaşlanma sürecine benzer bir model oluşturduğu belirtilmiştir (Cui ve ark., 2006). Kronik D-galaktoz uygulamasının bilişsel bozukluğa (Shen ve ark., 2002; Wei ve ark., 2005; Xu ve Zhao, 2002), nörodejenerasyona (Zhang ve ark., 2005) yol açtığı, ileri glikasyon ürünlerini (AGE) (Tian ve ark., 2005), beyinde serbest radikal üretimini ve oksidatif stresi arttırdığı bildirilmiştir (Lei ve ark., 2008). Son yıllarda bu modele gösterilen bilimsel ilgi giderek artmakta ve D-galaktoz ile indüklenen yaşlanma modeli oluşturulmuş Science Citation Index (SCI) kapsamındaki yayınların sayısı ve impact faktörü giderek artmaktadır. D-galaktozun yüksek dozdaki kısa süreli etkisinin ratlarda doğal yaşlanmaya benzer etkiler göstermesi, grup içi standardizasyonun sağlanabilmesi ve doğal yaşlanma sürecinde oluşabilecek ek kombinasyonların elimine edilmesi doğal yaşlanmış gruplara göre avantajlarını oluşturmaktadır (Ho ve ark., 2003).

Çalışmada D-galaktoz 3 aylık ratlara 7 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 1 kez ve her gün aynı saatte olacak şekilde intraperitoneal uygulama yolu ile (150 mg/kg/gün) uygulanarak indüklenmiştir (Gao ve ark., 2015; Yu ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2015).

D-galaktoz uygulamasının ilk haftasından itibaren, ratların tüy yapılarında gözle görülür değişiklikler meydana gelmiş ve bu değişiklikler yaşlanma belirtileri olarak değerlendirilmiştir. Deney sonunda elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik parametreler incelendiğinde, yaşlanma sürecini destekleyen bulgular elde edilmiştir. Tüylerdeki bu dışsal değişimlerin yanı sıra, biyokimyasal analizlerde oksidatif stres seviyelerinin yükselmesi ve histopatolojik incelemelerde doku hasarlarının tespit edilmesi, yaşlanmanın başarıyla indüklendiğini doğrulayan önemli göstergeler olarak kabul edilmiştir.



Şekil 11 *D-galaktozun Sıvı hale getirilme süreci*

3.5. Treadmill Egzersiz Programı

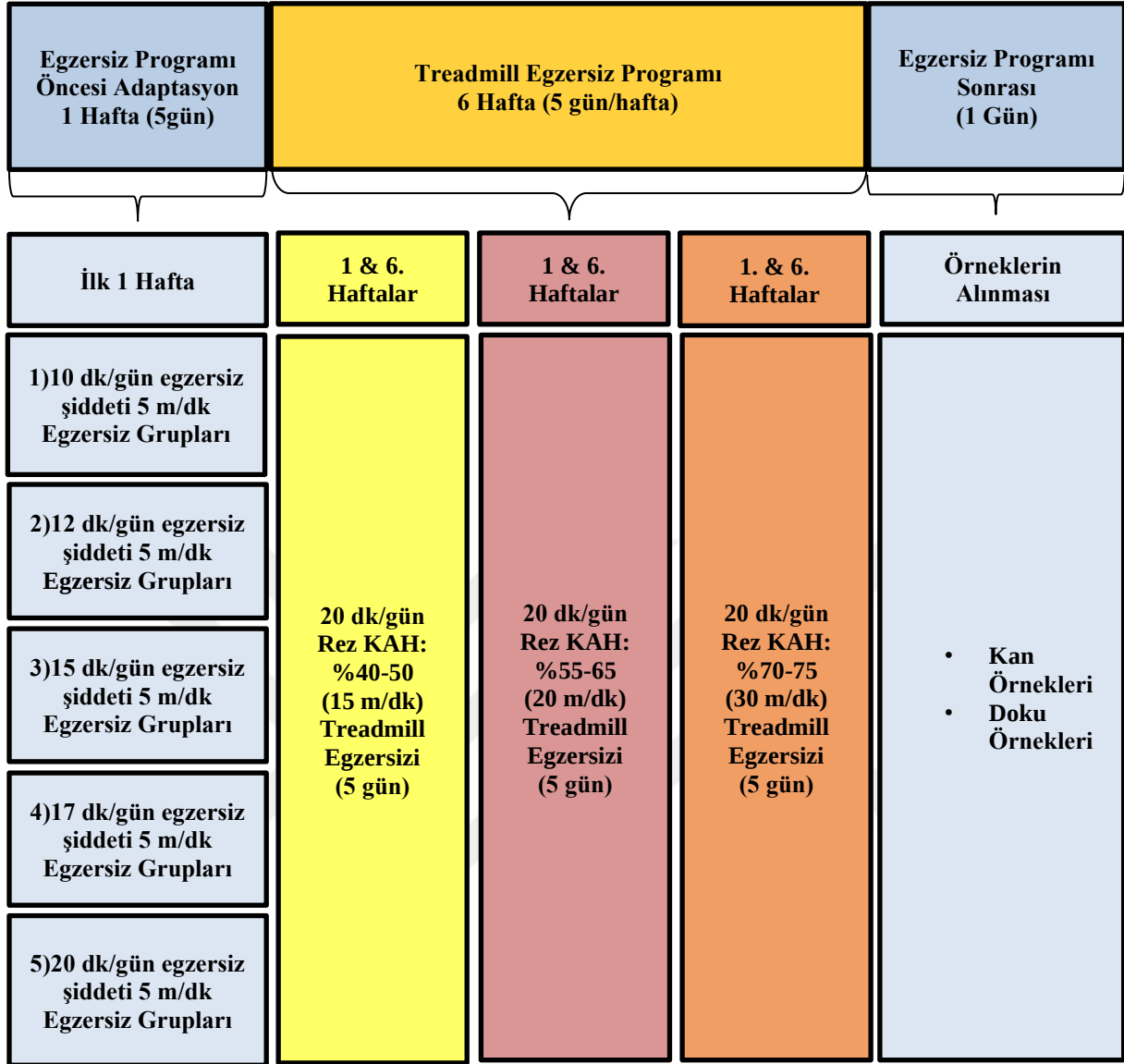
Koşu grubundaki ratlar için özel koşu bandında 6 hafta boyunca, haftada 5 gün egzersiz yaptırılmıştır. Egzersize tabi tutulan ratlar, (MAT-TIME 0804, Commat Limited) marka 6 band kapasiteli koşu bandında başlangıçta 5 m/dk hızla koşturulmaya başlanıp egzersize adaptasyonu sağlamak için egzersiz protokolünde önce; 1.gün 10 dk, 2.gün 12 dk, 3.gün 15 dk, 4.gün 17 dk ve 5.gün 20 dk olmak üzere 1 haftada 5 gün boyunca koşu egzersizi uygulanmıştır. Bir haftalık adaptasyon sürecinin ardından ratlar egzersiz günlerinde koşu hızları, Wang ve ark. (2016) çalışmasındaki egzersiz şiddeti aralıklarına göre ayarlanmıştır. Bu doğrultuda, düşük şiddetli egzersiz grubu (%40-50 VO₂max) için 15 m/dk, orta şiddetli egzersiz grubu (%55-65 VO₂max) için 20 m/dk, yüksek şiddetli egzersiz grubu (%70-75 VO₂max) için ise 30 m/dk hızında koşu

yaptırılmıştır. Wang ve ark. (2016) çalışmasında kullanılan bu hızlar, Bedford ve ark. (1979) çalışmaları temel alınarak belirlenmiştir. Araştırmada düşük, orta ve yüksek şiddet gruplarının egzersiz yoğunlukları sırasıyla sıçanların maksimum oksijen alım kapasitelerinin (%VO₂ max) %40-50, %60 ve %75 seviyelerine denk olacak şekilde ayarlanmıştır. Egzersizler her gün 08:00-12:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 12 MAT-TIME 0804, Commat Limited marka 6 band kapasiteli treadmill cihazı

- Grup I (Genç Kontrol Grubu): Herhangi bir takviye veya egzersiz uygulanmamıştır.
- Grup II (Düşük Şiddetli Egzersiz Grubu): Genç ratlara 6 hafta boyunca uzun dönem % 40-50 şiddet aralığında (15 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.
- Grup III (Orta Şiddetli Egzersiz Grubu): Genç ratlara 6 hafta boyunca uzun dönem % 55-65 şiddet aralığında (20 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.
- Grup IV (Yüksek Şiddetli Egzersiz Grubu): Genç ratlara 6 hafta boyunca uzun dönem % 70-75 şiddet aralığında (30 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.
- Grup V (Yaşlı Kontrol Grubu): Herhangi bir takviye veya egzersiz uygulanmamıştır.
- Grup VI (Düşük Şiddetli Egzersiz Grubu): Yaşlı ratlara 6 hafta boyunca uzun dönem % 40-50 şiddet aralığında (15 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.
- Grup VII (Orta Şiddetli Egzersiz Grubu): Yaşlı ratlara 6 hafta boyunca uzun dönem % 55-65 şiddet aralığında (20 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.
- Grup VIII (Yüksek Şiddetli Egzersiz Grubu): Yaşlı ratlara 6 hafta boyunca uzun dönem % 70-75 şiddet aralığında (30 m/dk) egzersiz programı uygulanmıştır.



Şekil 13 Çalışma dizaynı

3.6. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması

Ratlara intraperitoneal olarak 20 ml ketamin ve 0.5 ml ksilazin uygulandıktan sonra anestezi altına alınmıştır. 6 haftalık deney periyodu sonunda ratlar steril bir ortamda sakrifiye edilerek ve intrakardiyak yöntem kullanılarak 5 ml kan alınmıştır. Kan örnekleri için sarı kapaklı edtalı tüpler, dokular için doku poşetleri ve formaldehit hazırlanmıştır. Kan örnekleri sarı kapaklı edtalı tüplere alınıp serumu ayırmak için 4.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. İçerikler önceden atanmış ve numaralandırılmış eppendorf tüplerine aktarılmış ve analiz gününe kadar kan numuneleri Sanyo marka dolapta -80 °C'de bekletilmiştir. Sonrasında

elde edilen serum numunelerindeki biyokimyasal parametreleri (MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α ve İrisin) ölçmek için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında otoanalizatörde çalışılmıştır.



Şekil 14 Labarotuvlar Süreci

3.7. Biyokimyasal Değerlendirme

Elde edilen örneklerde MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α ve İrisin düzeylerini değerlendirmek amacıyla ticari ELISA kiti (Rat ELISA Kit, Wuhan Fine Biological Tech., Wuhan, CHINA) kullanılmıştır.

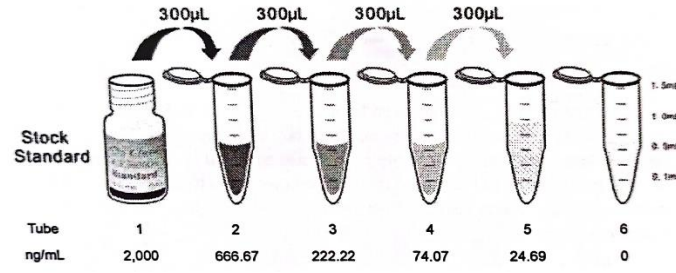
3.7.1. MDA Ölçümü

USCN Rat MDA (Malondialdehyde) ELISA Kiti

Katalog No: CEA597Ge 96 Test

Lot No: L240331725

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 15 MDA Dilüsyon Aşaması

1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 5 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış, talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 50 µl standart tampon, numuneler ve Detection Reagent A uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kapanıp 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için 3 defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

3. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.

4. Aspirasyon yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi)

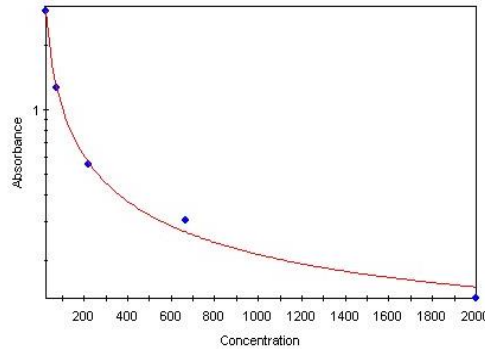
5. Her kuyucuğa 90 µl Substrat solüsyonu eklenip yeni bir kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C’de 10-20 dakika inkübe edilmiştir. Substrat solüsyonu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

6. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür.

7. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olunduktan sonra mikropilaka okuyucu ile hemen 450 nm’de ölçüm yapılmıştır.

8. Sonuçlar konsatrasyonları 2000 ng/mL, 666.67 ng/mL, 222.22 ng/mL, 74.07 ng/mL ve 24.69 ng/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

MDA



Şekil 16 MDA standart eğrisi

Tüm deneklerin serum örnekleri kullanılarak standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile MDA standart grafiği çizilmiştir. Standart grafiği yardımıyla, hesaplanan MDA konsantrasyonları ng/mL olarak verilmiştir (Şekil 12).

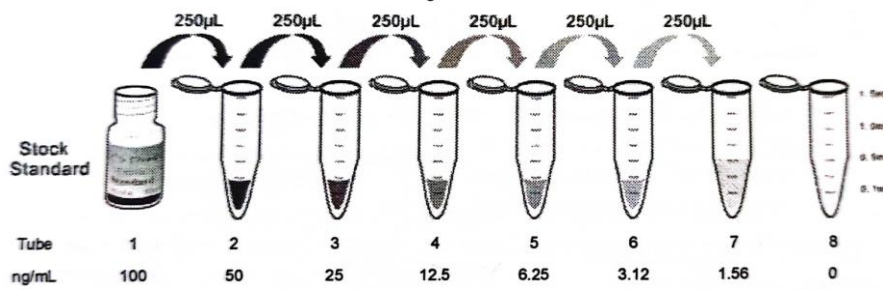
3.7.2. SIRT2 Ölçümü

USCN Rat SIRT2 (Sirtuin 2) ELISA Kiti

Katalog No: SEA430Ra 96 Test

Lot No: L240331727

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 17 SIRT2 Dilüsyon Aşaması

1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 7 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış, talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 100 µl standart tampon ve numuneler uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kapanıp 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent A solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

3. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için 3 defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

4. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.

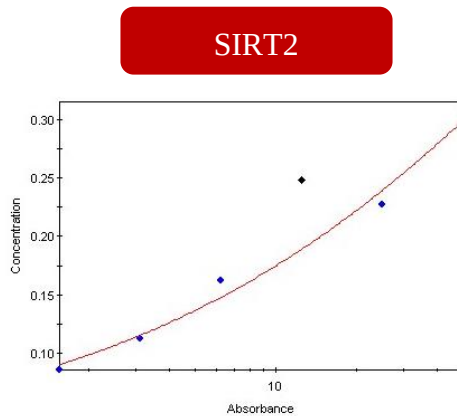
5. Aspirasyon yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır (üçüncü adımdaki gibi)

6. Her kuyucuğa 90 µl Substrat solüsyonu eklenip yeni bir kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C’de 10-20 dakika inkübe edilmiştir. Substrat solüsyonu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür.

8. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olunduktan sonra mikropilaka okuyucu ile hemen 450 nm’de ölçüm yapılmıştır.

9. Sonuçlar konsantrasyonları 100 ng/mL, 50 ng/mL, 25 ng/mL, 12.5 ng/mL, 6.25 ng/mL, 3.12 ng/mL ve 1.56 ng/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.



Şekil 18 SIRT2 standart eğrisi

Tüm deneklerin serum örnekleri kullanılarak standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile SIRT2 standart grafiği çizilmiştir. Standart grafiği yardımıyla, hesaplanan SIRT2 konsantrasyonları ng/mL olarak verilmiştir (Şekil 13).

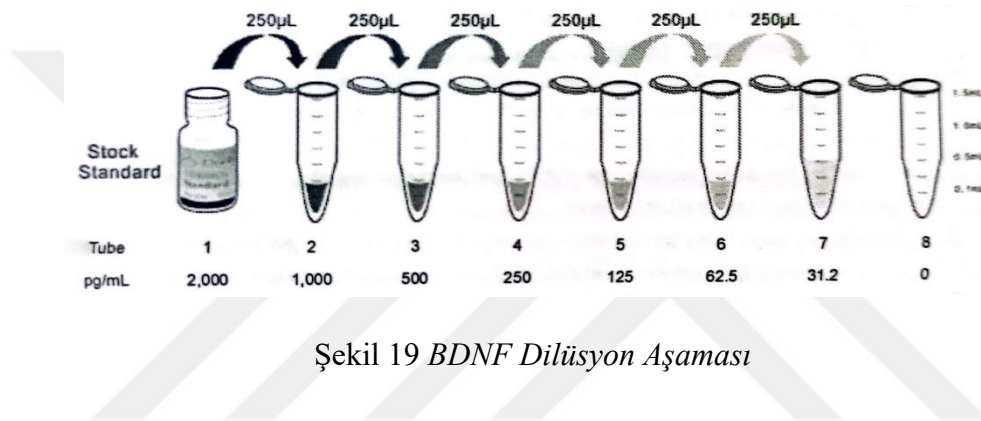
3.7.3. BDNF Ölçümü

USCN Rat BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kiti

Katalog No: SEA011Ra 96 Test

Lot No: L240331681

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.



1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 7 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış, talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 100 µl standart tampon ve numuneler uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kapanıp 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent A solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

3. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için 3 defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

4. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.

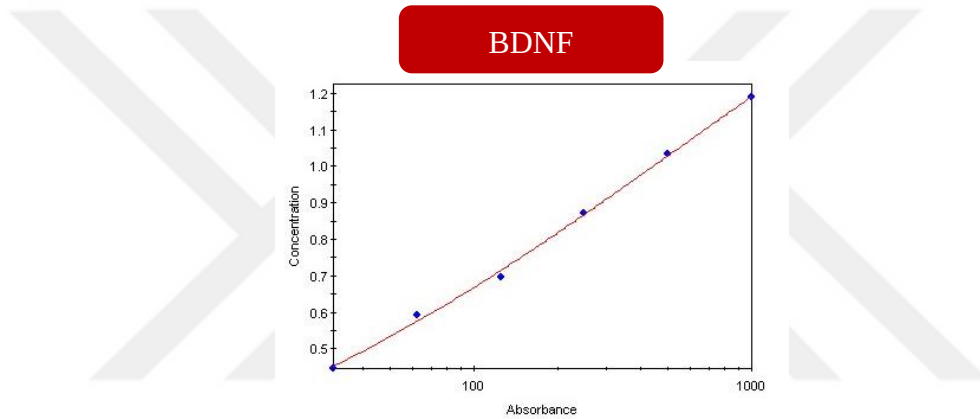
5. Aspirasyon yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır (üçüncü adımdaki gibi)

6. Her kuyucuğa 90 µl Substrat solüsyonu eklenip yeni bir kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C’de 10-20 dakika inkübe edilmiştir. Substrat solüsyonu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür.

8. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olunduktan sonra mikropipla okuyucu ile hemen 450 nm’de ölçüm yapılmıştır.

9. Sonuçlar konsantrasyonları 2000 pg/mL, 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL ve 31.2 pg/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.



Şekil 20 BDNF standart eğrisi

Tüm deneklerin serum örnekleri kullanılarak standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile BDNF standart grafiği çizilmiştir. Standart grafiği yardımıyla, hesaplanan BDNF konsantrasyonları pg/mL olarak verilmiştir (Şekil 14).

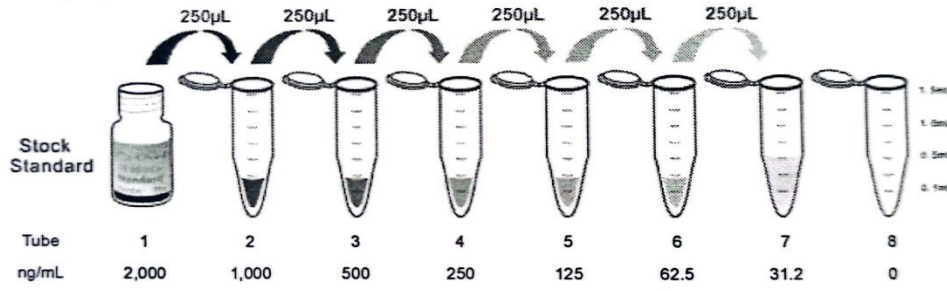
3.7.4. İrisin Ölçümü

USCN Rat FNDC5 (Fibronectin Type III Domain Containing Protein 5) ELISA Kiti

Katalog No: SEN576Ra 96 Test

Lot No: 240331707

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.

Şekil 21 *İrisin Dilüsyon Aşaması*

1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 7 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış, talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 100 µl standart tampon ve numuneler uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kapanıp 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent A solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

3. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için 3 defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

4. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.

5. Aspirasyon yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır (üçüncü adımdaki gibi)

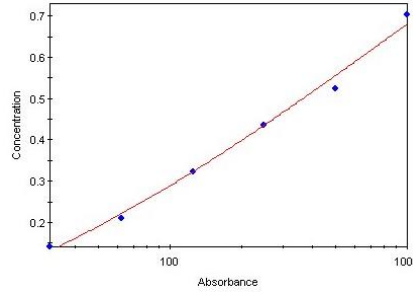
6. Her kuyucuğa 90 µl Substrat solüsyonu eklenip yeni bir kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C’de 10-20 dakika inkübe edilmiştir. Substrat solüsyonu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür.

8. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olunduktan sonra mikropilaka okuyucu ile hemen 450 nm’de ölçüm yapılmıştır.

9. Sonuçlar konsantrasyonları 2000 ng/mL, 1000 ng/mL, 500 ng/mL, 250 ng/mL, 125 ng/mL, 62.5 ng/mL ve 31.2 ng/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

İrisin



Şekil 22 İrisin standart eğrisi

Tüm deneklerin serum örnekleri kullanılarak standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorban değerleri ile İrisin standart grafiği çizilmiştir. Standart grafiği yardımıyla, hesaplanan İrisin konsantrasyonları ng/mL olarak verilmiştir (Şekil 15).

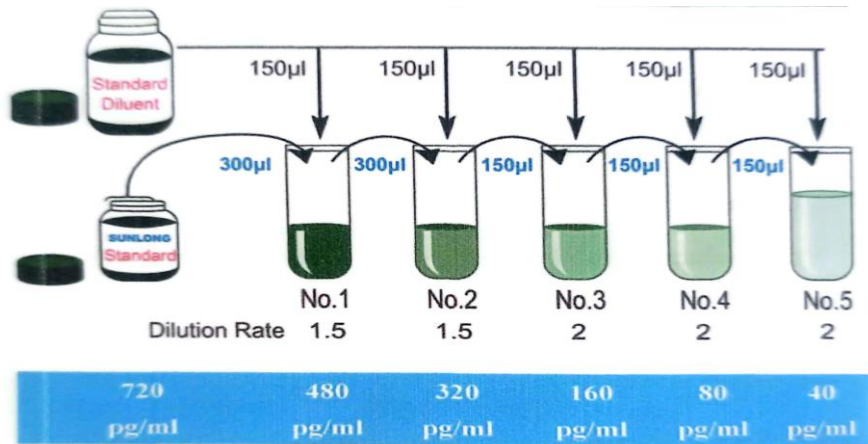
3.7.5. PGC-1 α Ölçümü

SUNLONG BIOTECH Rat PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha) ELISA Kiti

Katalog No: SL0828Ra 96 Test

Lot No: L20240306

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 23 PGC-1 α Dilüsyon Aşaması

1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 5 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış, numune kuyucuklarına talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 40 µl standart tampon ve 10 µl numune uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kapanıp 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için 5 defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

3. Her kuyucuğa 50 µl HRP-Conjugate solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.

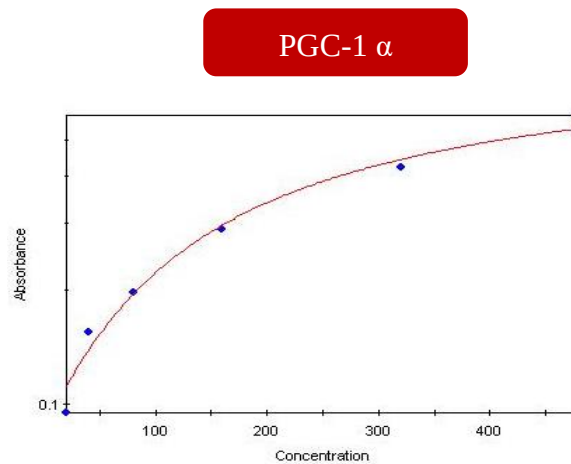
5. Aspirasyon yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi)

6. Her kuyucuğa 50 µl Chromogen A solüsyonu ve 50 µl Chromogen B solüsyonu eklenip yeni bir kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C’de 15 dakika inkübe edilmiştir. Substrat solüsyonu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür.

8. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olunduktan sonra mikroparka okuyucu ile hemen 450 nm’de ölçüm yapılmıştır.

9. Sonuçlar konsatrasyonları 480 pg/mL, 320 pg/mL, 160 pg/mL, 80 pg/mL ve 40 pg/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.



Şekil 24 PGC-1α standart eğrisi

Tüm deneklerin serum örnekleri kullanılarak standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile PGC-1 α standart grafiği çizilmiştir. Standart grafiği yardımıyla, hesaplanan PGC-1 α konsantrasyonları pg/mL olarak verilmiştir (Şekil 16).



Şekil 25 Biyokimyasal Analizler

3.8. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmada histopatolojik değerlendirmeler için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Histoloji Laboratuvarından hizmet alımı yapılmıştır. Deney sonrasında kurban edilen ratların beyinlerinin cornu ammonis bölgesinden doku örnekleri alınmış, %10 nötral tamponlu formalin solusyonunda fiks edilmiştir. Otomatik doku takip işlemi sonrasında parafine gömülüp parafin bloklardan mikrotomda (Leica, 2235) 4 mm kalınlığında kesit alınmıştır. Kesitler hematoxylin-eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelenmiştir ve gözlenen morfolojik değişiklikler fotoğraflanmıştır. Histopatolojik incelemede, beynin cornu ammonis bölgesindeki morfolojik değişiklikler rejenerasyon, yangı (sellüler infiltrasyon, gliyozis) ve dejeneratif-nekrotik değişiklikler bakımından değerlendirilmiştir ve fotoğraflanmıştır.

3.9. Veri Analizi

Bu çalışmanın veri analizi SPSS 25.0 aracılığıyla yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen örneklem büyüklüğünün hesaplanması için GPower (3.1.9.2) programı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için tüm verilerin normallik dağılım analizi Shapiro-wilk testi ile yapılmıştır. Parametrik dağılım gösteren veriler için Tekrarlı Ölçümlerde Repeated-Measures Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Varyansların homojenliğinin incelenmesi için Box M testi kullanılmıştır. Varyanslar homojen olduğunda Wilks' Lambda ve Sphericity Assumed değerleri, varyansların homojen olmadığı değerlendirmelerde ise Pillai's Trace ve Greenhouse-Geisser düzeltme faktörleri kullanılmıştır. Parametrik dağılım gösteren genç gruptaki MDA ve PGC-1 α değişkenleri ile yaşlı gruptaki PGC-1 α değişkeni için grup ortalamaları arasındaki farklar One Way ANOVA testi ile incelenmiştir. Çalışmada sürekli değişkenlere ilişkin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Nonparametrik dağılım gösteren parametreler için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc (Bonferroni), parametreler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testi (De Winter ve ark., 2016) ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak değerlendirilmiştir.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Araştırmanın bu bölümünde çalışmada elde edilen verilerin normallik analizi sonuçları ve istatistiksel analizlere ilişkin varsayımlar verilmiştir. Ayrıca çalışmada ratlardan elde edilen vücut ağırlığı, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelere ait bulgular sunulmuştur.

4.1. Normallik Analizi Sonuçları

Tablo 3 Normallik analizi sonuçları

		Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.
Vücut Ağırlığı (gr) 0.hafta	Genç	0,957	32	0,223
	Yaşlı	0,955	32	0,199
Vücut Ağırlığı (gr) 3.Hafta	Genç	0,956	32	0,219
	Yaşlı	0,976	32	0,665
Vücut Ağırlığı (gr) 6.Hafta	Genç	0,960	32	0,274
	Yaşlı	0,935	32	0,055
MDA (ng/mL)	Genç	0,983	32	0,875
	Yaşlı	0,594	32	0,000
SIRT2 (ng/mL)	Genç	0,896	32	0,005
	Yaşlı	0,679	32	0,000
BDNF (pg/mL)	Genç	0,556	32	0,000
	Yaşlı	0,761	32	0,000
PGC-1 α (pg/mL)	Genç	0,954	32	0,188
	Yaşlı	0,963	32	0,325
İrisin (ng/mL)	Genç	0,890	32	0,004
	Yaşlı	0,458	32	0,000

*p>0,05

Tablo 3'te genç ratların vücut ağırlığı, MDA ve PGC-1 α değişkenleri için verilerin normal dağılım gösterdiği ($p>0,05$), SIRT2, BDNF ve İrisin değişkenleri için ise nonparametrik dağılım gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yaşlı ratlarda ise vücut ağırlığı ve PGC-1 α değişkenleri için verilerin normal dağılım gösterdiği ($p>0,05$), MDA, SIRT2, BDNF ve İrisin değişkenleri için ise nonparametrik dağılım gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Araştırmada vücut ağırlığı için “Zaman” ve “Grup” olmak üzere iki, diğer parametreler için sadece “Grup” bağımsız değişken bulunmaktadır. Zaman değişkeni 0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta olmak üzere üç düzeyli, grup değişkeni ise kontrol, düşük şiddetli, orta şiddetli ve yüksek şiddetli egzersiz olarak dört düzeylidir. Ratların vücut ağırlıkları üç farklı zamanda (0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta) ölçüldüğünden tekrarlı ölçümler söz konusudur. Bu bilgilerden hareketle vücut ağırlığı verilerinin analizinde her bir grup için ayrı ayrı Repeated-Measures (ANOVA) kullanılmıştır. Tekrarlı Ölçümlerde Repeated-Measures Analizi (ANOVA) gerçekleştirilirken $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır. Varyansların homojenliğinin incelenmesi için Box M testi kullanılmıştır. Varyanslar homojen olduğunda Wilks’ Lambda ve Sphericity Assumed değerleri, varyansların homojen olmadığı değerlendirmelerde ise Pillai’s Trace ve Greenhouse-Geisser düzeltme faktörleri kullanılmıştır.

Parametrik dağılım gösteren genç gruptaki MDA ve PGC-1 α değişkenleri ile yaşlı gruptaki PGC-1 α değişkeni için grup ortalamaları arasındaki farklar One Way ANOVA testi ile incelenmiştir. Nonparametrik dağılım gösteren değişkenler için ise Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

4.2. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Vücut Ağırlığı Bulguları

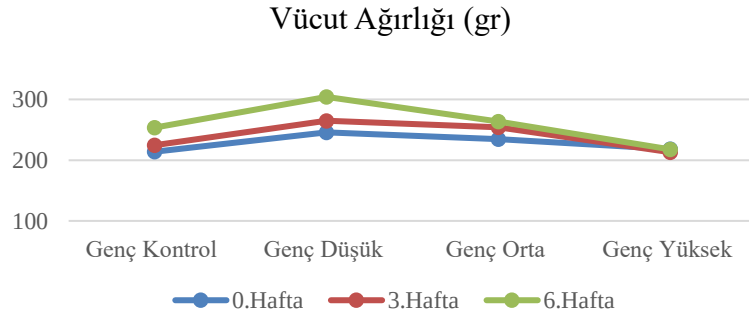
Ratların egzersiz öncesi (0.hafta), arası (3.hafta) ve sonrasında (6.hafta) olarak vücut ağırlıkları kaydedilmiştir ve her grubun vücut ağırlığı ortalaması alınarak 3 haftada bir vücut ağırlığı değişimi incelenmiştir. Buna göre ratların vücut ağırlıkları haftalık olarak anlamlı yükselmiştir ($p<0,05$). Tablo 4’te ve Tablo 5’te ratların haftalık vücut ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4 Genç ratların haftalık ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Genç Kontrol (n=8) Ort.±SS	p	Genç Düşük (n=8) Ort.±SS	p	Genç Orta (n=8) Ort.±SS	p	Genç Yüksek (n=8) Ort.±SS	p	Gruplar arası p
Vücut Ağırlığı (gr) (0.Hafta)	213,88±23,54 ^a		245,75±19,95 ^b		234,38±14,44 ^{abc}		218,25±14,91 ^c		F:5,016 p:0,007
Vücut Ağırlığı (gr) (3.Hafta)	224,62±24,20 ^a	0,00	264,88±19,53 ^b	0,01	253,88±15,57 ^{abc}	0,00	213,13±15,13 ^a _c	0,01	F:13,100 p:0,000
Vücut Ağırlığı (gr) (6.Hafta)	253,75±21,57 ^a		304,13±29,05 ^b		263,75±11,89 ^a		217,75±14,95 ^c		F:24,124 p:0,000

*Aynı sütunda bulunan farklı harfler anlamlılığı ifade etmektedir ($p<0,05$).

Tablo 4'te gruplar arasında genç ratların zamana göre 0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta vücut ağırlıkları değişimlerinde kontrol, düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersiz grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$).



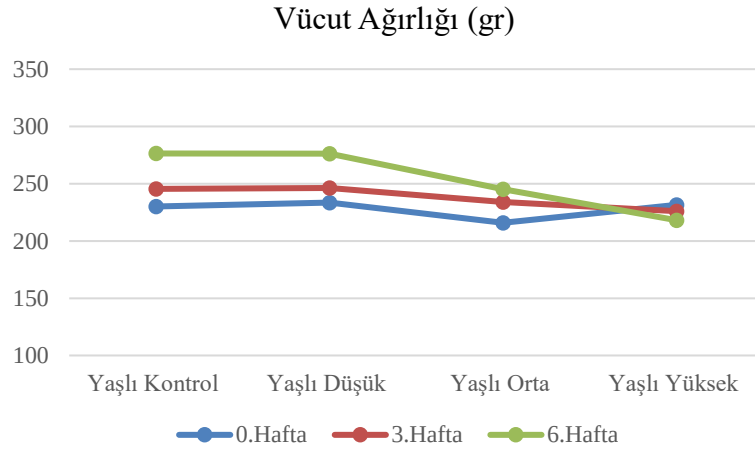
Şekil 26 Genç ratların vücut ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 5 Yaşlı ratların haftalık ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Yaşlı Kontrol (n=8) Ort.±SS	p	Yaşlı Düşük (n=8) Ort.±SS	p	Yaşlı Orta (n=8) Ort.±SS	p	Yaşlı Yüksek (n=8) Ort.±SS	p	Gruplar arası p
Vücut Ağırlığı (gr) (0.Hafta)	230,00±6,41		233,50±15,17		215,87±15,02		231,38±16,83		F:2,630 p:0,070
Vücut Ağırlığı (gr) (3.Hafta)	245,38±8,60 ^a	0,00	246,25±15,99 ^a	0,00	233,88±17,64 ^b	0,00	226,00±14,42 ^c	0,01	F:3,562 p:0,027
Vücut Ağırlığı (gr) (6.Hafta)	276,38±11,25 ^a		276,13±13,22 ^a		245,25±17,90 ^b		218,13±14,00 ^c		F:30,697 p:0,000

* Aynı sütunda bulunan farklı harfler anlamlılığı ifade etmektedir ($p<0,05$).

Tablo 5'te gruplar arasında yaşlı ratların zamana göre 3. ve 6.hafta vücut ağırlıkları değişimlerinde anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$).



Şekil 27 Yaşlı ratların vücut ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırılması

4.3. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Biyokimyasal Bulgular

Tablo 6 Genç ratların MDA ve PGC-1 α seviyelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Genç Kontrol (n=8)	Genç Düşük (n=8)	Genç Orta (n=8)	Genç Yüksek (n=8)	P
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	
MDA (ng/mL)	90,3 $\pm$ 10,4 ^{ab}	90,5 $\pm$ 11,5 ^{ab}	103,2 $\pm$ 10,2 ^a	85,9 $\pm$ 8,5 ^b	F:4,280 p:0,013
PGC-1 α (pg/mL)	47,2 $\pm$ 11,4	54,1 $\pm$ 8,3	53 $\pm$ 14,6	48,5 $\pm$ 23,8	F:0,372 p: 0,774

* Aynı sütunda bulunan farklı harfler anlamlılığı ifade etmektedir ($p < 0,05$). Malondialdehyde (MDA), Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1 α). Sonuçlar “ortalama $\pm$ standart sapma” şeklinde sunulmuştur.

Tablo 6’da verilen bulgular incelendiğinde genç ratların gruplararası MDA seviyelerinde anlamlı farklılığın olduğu ($p < 0,05$), PGC-1 α seviyelerinde ise farklılık olmadığı ($p > 0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 7 Yaşlı ratların PGC-1 α seviyelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Yaşlı Kontrol (n=8)	Yaşlı Düşük (n=8)	Yaşlı Orta (n=8)	Yaşlı Yüksek (n=8)	P
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	
PGC-1 α (pg/mL)	48,9 $\pm$ 17,6	44,7 $\pm$ 18,5	51,4 $\pm$ 13,1	57,8 $\pm$ 20,8	F:0,767 p: 0,522

* $p < 0,05$. Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1 α). Sonuçlar “ortalama $\pm$ standart sapma” şeklinde sunulmuştur.

Tablo 7’de verilen bulgular incelendiğinde yaşlı ratların gruplararası PGC-1 α seviyelerinde farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir.



Tablo 8 Genç ratların SIRT2, BDNF ve İrisin seviyelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Genç Kontrol (n=8)				Genç Düşük (n=8)				Genç Orta (n=8)				Genç Yüksek (n=8)				p
	Medyan	P25	P75	IQR	Medyan	P25	P75	IQR	Medyan	P25	P75	IQR	Medyan	P25	P75	IQR	
SIRT2 (ng/mL)	9,42	7,64	14,81	7,17	12,14	7,26	20,05	12,89	19,43	9,49	24,8	15,3	27,52	17,9	34,55	16,62	X ² :8,224 p:0,042
BDNF (pg/mL)	94,48	62,9	165,4	102,47	134,75	80,44	201,9	121,5	132,03	99,2	143,4	44,23	118,3	61,6	201,2	139,59	X ² :1,274 p:0,735
İrisin (ng/mL)	87,36	74,4	113,6	39,21	93,39	68,5	124,5	55,97	84,61	66,2	140,1	73,91	97,05	80,2	106,1	25,93	X ² :0,218 p:0,975

* $p < 0.05$. Malondialdehyde (MDA), Sirtuin (SIRT2), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Sonuçlar “medyan, percentile 25, percentile 75 ve IQR” şeklinde sunulmuştur.

Tablo 8’de görüldüğü gibi genç ratların gruplararası SIRT2 seviyelerinde anlamlı farklılığın olduğu ($p < 0,05$), BDNF ve İrisin seviyelerinde ise farklılık olmadığı ($p > 0,05$) belirlenmiştir. Genç yüksek şiddetli egzersiz grubunun SIRT2 değerleri, diğer gruplardan anlamlı derecede büyüktür.

Tablo 9 Yaşlı ratların MDA, SIRT2, BDNF ve İrisin seviyelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Yaşlı Kontrol (n=8)				Yaşlı Düşük (n=8)				Yaşlı Orta (n=8)				Yaşlı Yüksek (n=8)				p
	Medyan	P25	P75	IQR	Medyan	P25	P75	IQR	Medyan	P25	P75	IQR	Medyan	P25	P75	IQR	
MDA (ng/mL)	90,88	85	107,5	22,49	86,86	77,79	94,77	16,98	81,16	75,1	86,25	11,18	86,05	81,1	88,78	7,71	X ² :6,699 p:0,082
SIRT2 (ng/mL)	7,52	6,2	11,58	5,38	6,32	5,39	8,96	3,57	6,05	4,17	8,95	4,78	10,74	7,22	29,42	22,19	X ² :6,356 p:0,096
BDNF (pg/mL)	79,92	62,5	187,7	125,15	136,2	100,3	177,4	77,03	90,77	53,3	135,8	82,52	92,38	59,2	153,8	94,60	X ² :2,950 p:0,399
İrisin (ng/mL)	82,19	61,3	101,3	40,04	90,02	75,85	105,4	29,58	84,82	75,6	143,3	67,69	96,73	61,5	106,2	44,66	X ² :0,828 p:0,843

* $p < 0.05$. Malondialdehyde (MDA), Sirtuin (SIRT2), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Sonuçlar “medyan, percentile 25, percentile 75 ve IQR” şeklinde sunulmuştur.

Tablo 9’da yaşlı ratların gruplararası MDA, SIRT2, BDNF ve İrisin seviyelerinde farklılık olmadığı ($p > 0,05$) belirlenmiştir.

4.4. Biyokimyasal Parametreler İle İlişkili Korelasyon Analizleri

Tablo 10 *Vücut ağırlığı ve biyokimyasal parametrelerle ilişkili pearson korelasyon test sonuçları*

Değişkenler			MDA	SIRT2	PGC-1 α	BDNF	İrisin
Vücut Ağırlığı (6.hafta) (gr)	Genç (n=32)	Korelasyon	0,138	-0,325	0,236	0,004	-0,027
		p	0,451	0,069	0,193	0,984	0,884
	Yaşlı (n=32)	Korelasyon	0,269	-0,434**	-0,277	0,078	-0,269
		p	0,136	0,013	0,126	0,672	0,137
MDA (ng/mL)	Genç (n=32)	Korelasyon		-0,210	0,111	0,010	-0,148
		p		0,248	0,545	0,958	0,419
	Yaşlı (n=32)	Korelasyon		-0,091	0,203	0,478*	0,005
		p		0,621	0,265	0,006	0,978
SIRT2 (ng/mL)	Genç (n=32)	Korelasyon	-0,210		0,267	0,388*	0,177
		p	0,248		0,139	0,028	0,332
	Yaşlı (n=32)	Korelasyon	-0,091		0,213	0,122	0,399*
		p	0,621		0,243	0,505	0,024
PGC-1 α (pg/mL)	Genç (n=32)	Korelasyon	0,111	0,267		-0,005	0,369*
		p	0,545	0,139		0,980	0,038
	Yaşlı (n=32)	Korelasyon	0,203	0,213		0,137	0,392*
		p	0,265	0,243		0,453	0,026
BDNF (pg/mL)	Genç (n=32)	Korelasyon	0,010	0,388*	-0,005		0,025
		p	0,96	0,03	0,98		0,89
	Yaşlı (n=32)	Korelasyon	0,478*	0,122	0,137		0,175
		p	0,006	0,505	0,453		0,339
İrisin (ng/mL)	Genç (n=32)	Korelasyon	-0,148	0,177	0,369*	0,025	
		p	0,419	0,332	0,038	0,890	
	Yaşlı (n=32)	Korelasyon	0,005	0,399*	0,392*	0,175	
		p	0,978	0,024	0,026	0,339	

*p<0,05; **p<0,01

Tablo 10'da vücut ağırlığı ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, yaşlı grubun SIRT2 düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında -0,434 olarak bulunan

korelasyon katsayısının, düşük seviyede negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir ($p<0,01$). Bu da vücut ağırlığındaki düşüşün SIRT2 düzeylerini arttırdığını gösterir.

Aynı tabloda, MDA ile BDNF arasındaki ilişki incelendiğinde, yaşlı grubun MDA düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısının 0,478 olduğu ve bunun düşük seviyede pozitif yönlü bir anlamlılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu da MDA düzeylerindeki artışla birlikte BDNF düzeylerinde artışın olduğunu gösterir.

SIRT2 ile BDNF arasındaki ilişki incelendiğinde SIRT2 ile genç grubun BDNF düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısının 0,388 olduğu, bunda $p<0,05$ düzeyinde pozitif yönlü anlamlılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu da genç grupta SIRT2'deki artışın BDNF düzeylerini arttırdığını gösterir.

SIRT2 ile İrisin arasındaki ilişki incelendiğinde SIRT2 ile yaşlı grubun İrisin düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısının 0,399 olduğu bunun da $p<0,05$ düzeyinde pozitif yönlü anlamlılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu da yaşlı grupta SIRT2'deki artışın İrisin düzeylerini arttırdığını gösterir.

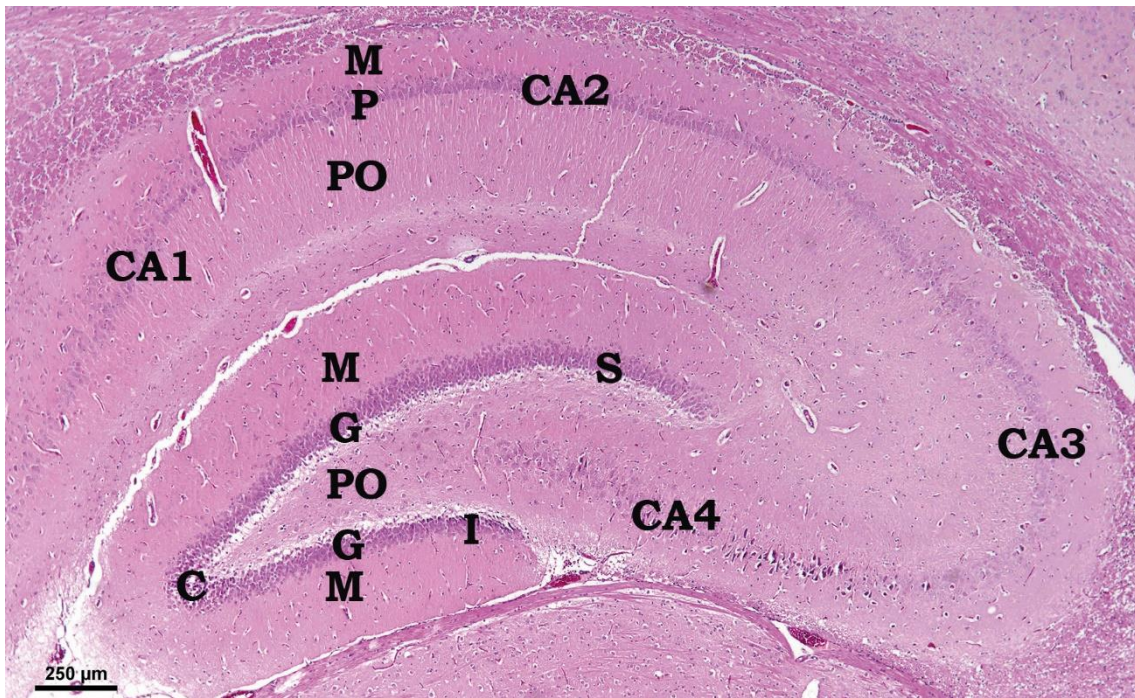
İrisin ile PGC-1 α arasındaki ilişki incelendiğinde İrisin ile genç ve yaşlı grubun PGC-1 α düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısının sırasıyla 0,369 ve 0,392 olduğu bunun da $p<0,05$ düzeyinde pozitif yönlü anlamlılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu da genç ve yaşlı grupta İrisindeki artışın PGC-1 α düzeylerini arttırdığını gösterir.

4.5. Histopatolojik Bulgular

Genç kontrol grup: Kontrol grubu ratların beyin kesitlerinin ışık mikroskobu incelemesinde cornu ammonis (CA) ve dentat girus'un (DG) normal histolojik yapıda olduğu gözlenmiştir. Cornu ammonis'in dört bölgesinden (CA1, CA2, CA3, CA4), CA1 ve CA2 üç ila dört sıra halinde dizilmiş veziküler çekirdekli küçük piramidal hücrelerden oluşurken CA3 ve CA4 veziküler çekirdekli büyük piramidal hücrelerden oluşmuştur. Cornu ammonis dıştan içe doğru; moleküler tabaka (M), piramidal tabaka (P) ve polimorf (PO) tabakadan oluşmaktadır. Cornu ammonisin moleküler tabakası düzenli nöronal yapılar, dağınık glial ve sinir hücrelerinden oluşmaktadır. Dentat girus; moleküler hücre tabakası (M), granül hücre tabakası (G), CA4 alanının her iki tarafında gözlenen polimorfik hücre tabakası (PO) ve supra piramidal kanat (S) ile infrapiramidal kanat (I) tabakalarından oluşmaktaydı (Şekil 19, 20). DG'un açık kısmı, CA4 alanını çevreleyen koyu V şeklinde bir yapı sergilemiştir. Kesitlerin hiçbirinde yangısal hücre infiltrasyonu, gliyozis ve dejeneratif-nekrotik değişiklikler gözlenmemiştir.¹

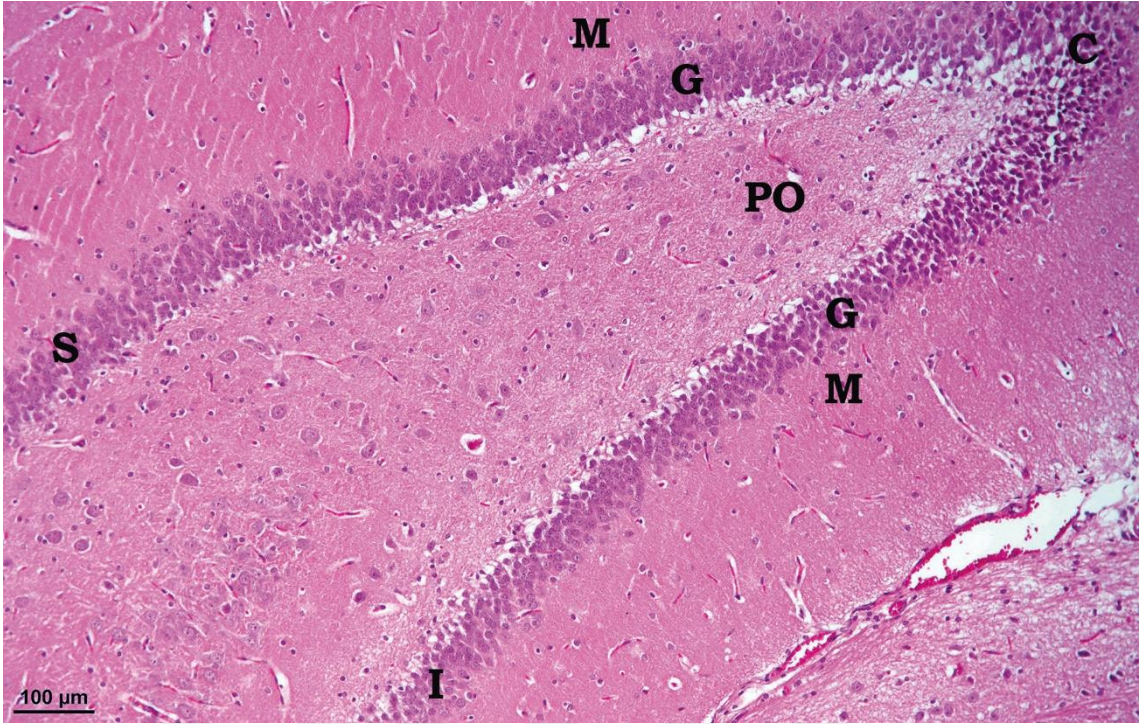
Genç egzersiz gruplar (düşük, orta, yüksek): Bu grupların beyin kesitlerinin ışık mikroskopik görünümü, genç kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmemiştir (Şekil 21, 22, 23).

Yaşlı kontrol grup: Bu grup ratların beyin kesitlerinin ışık mikroskobu incelemesinde; cornu ammonis CA1, CA2, CA3 ve CA4 bölgeleri ile, moleküler tabaka, piramidal tabaka ve polimorf tabakalarında anlamlı morfolojik değişiklik saptanmadı. Ancak dentat girusun granüler tabaka hücrelerinde yer yer azalmalar dikkati çekti (Şekil 24). Egzersiz gruplarında (yaşlı düşük, orta, yüksek) ise dentat girusun granüler tabaka hücrelerindeki azalmaların egzersiz yoğunluğuyla doğru orantılı olarak artış gösterdiği dikkati çekti (Şekil 25, 26, 27).

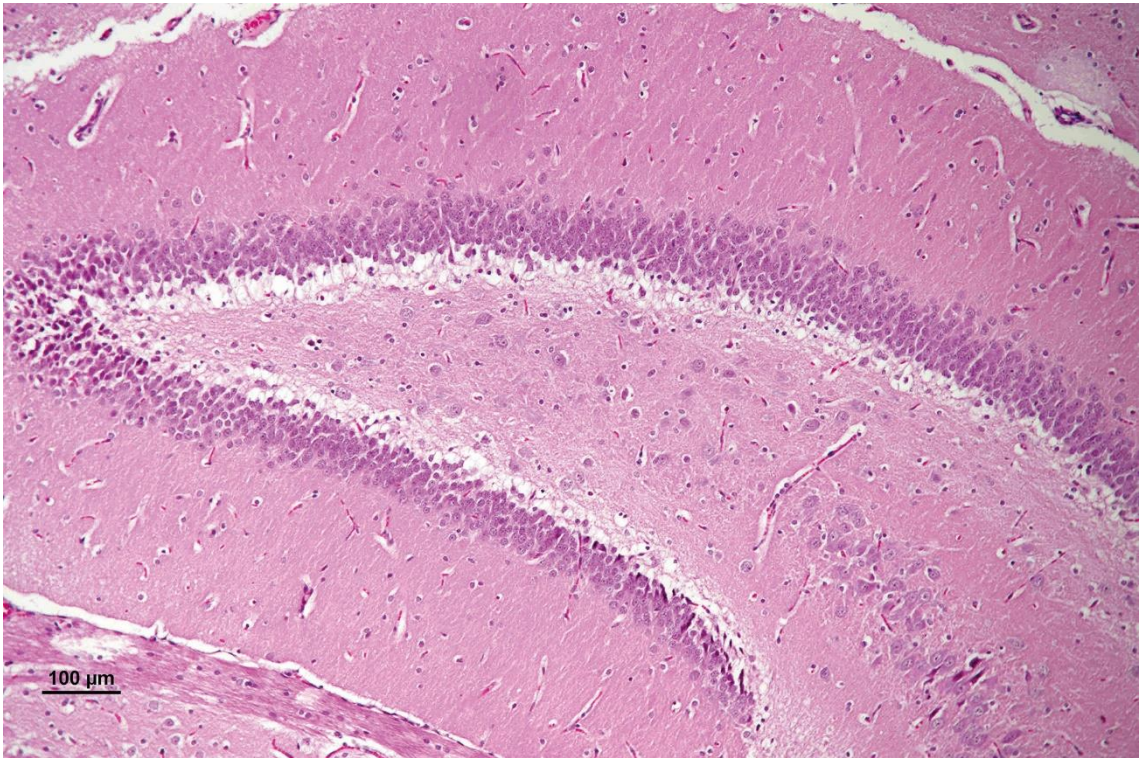


Şekil 28 Genç kontrol grup: hipokampus ve dentat girusun normal histolojik görünümü.

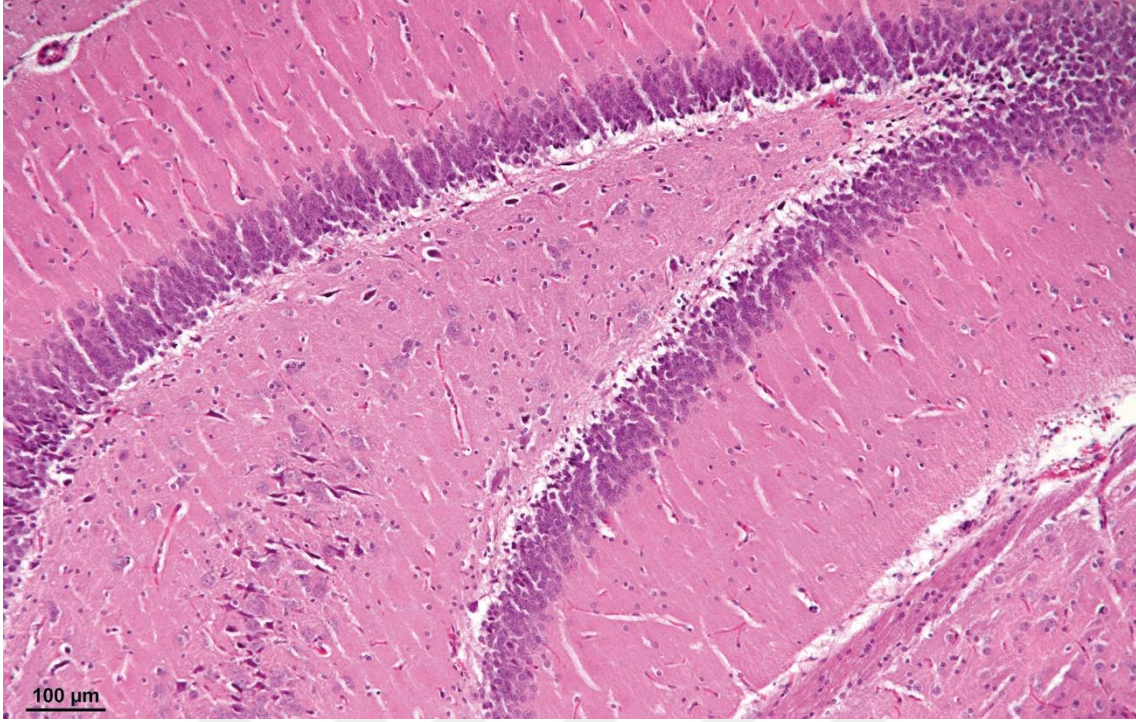
Hipokampus; cornu ammonis'in dört bölgesinden (CA1, CA2, CA3, CA4) oluşur. Bunların her biri üç katmandan oluşur; moleküler (M), piramidal (P) ve polimorf katmanlar (PO). Dentat girus, açık kısmı hipokampusün CA4 alanını çevreleyen koyu V şeklinde bir yapı olarak görünür. Dentat girus üç tabakadan oluşur; Granül hücre tabakası (G), moleküler tabaka (M) ve polimorfik tabaka (PO). Dentat girusun supra-piramidal kanadı (S) ve infra-piramidal kanadı (I) gösterilmektedir. Dentat girusun tepesi (C) her iki kanadın buluşmasını temsil eder. H&E., Bar=250 μm.



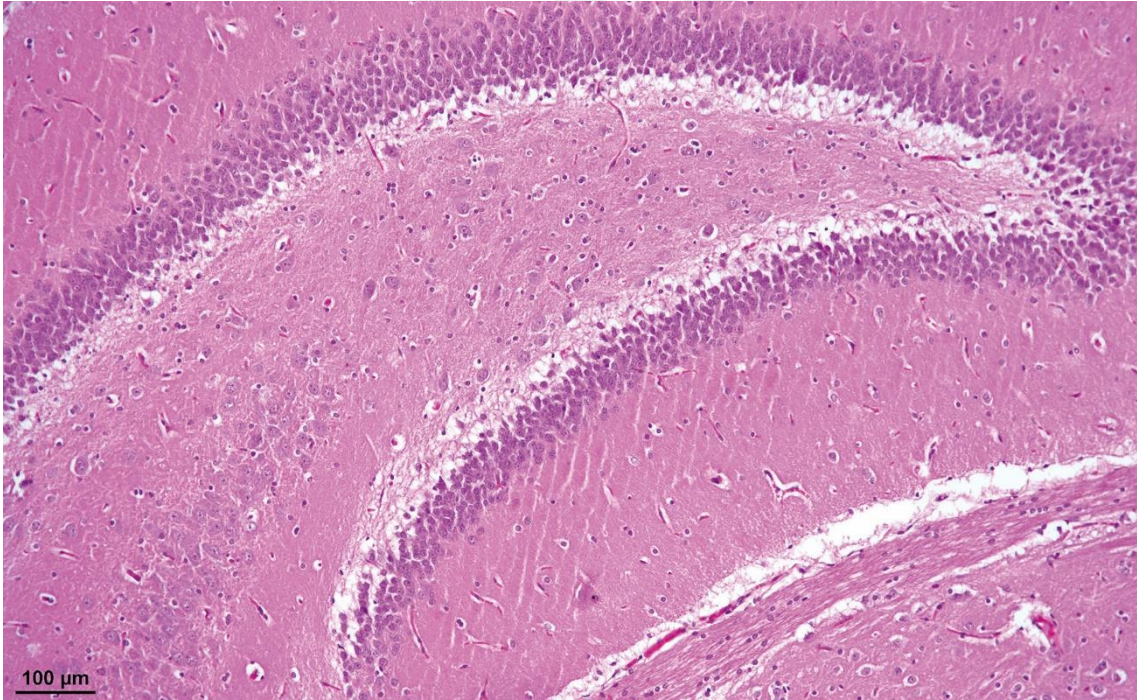
Şekil 29 Genç kontrol grup: dentat girus üç tabakadan oluşur; Granül hücre tabakası (G), moleküler tabaka (M) ve polimorfik tabaka (PO). Dentat girusun supra-piramidal kanadı (S) ve infra-piramidal kanadı (I) gösterilmektedir. Dentat girusun tepesi (C) her iki kanadın buluşmasını temsil eder. H&E., Bar=100 µm.



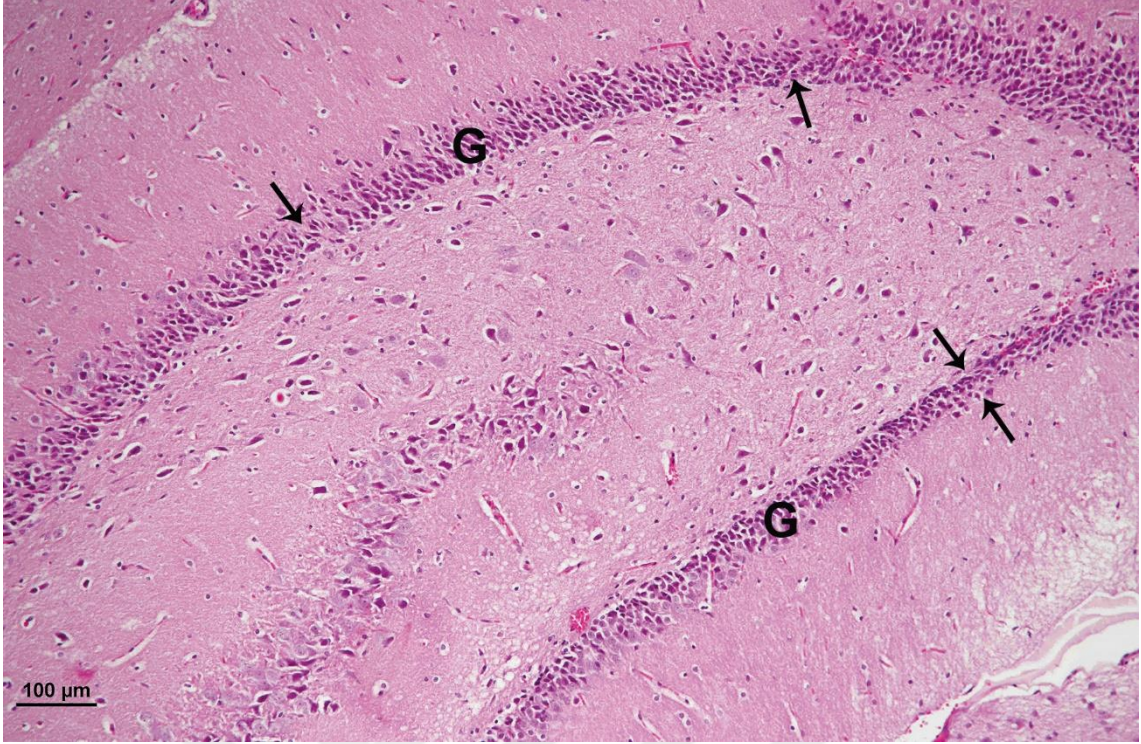
Şekil 30 Genç düşük. H&E., Bar=100 µm.



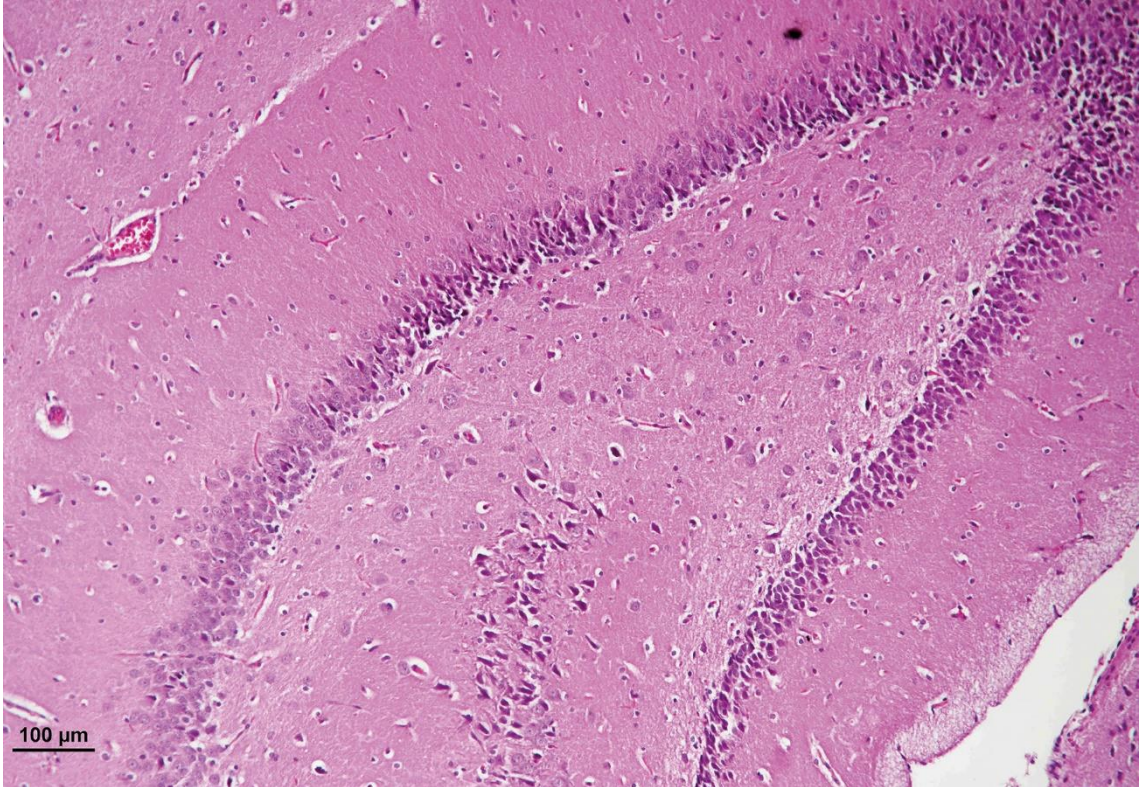
Şekil 31 Genç orta. H&E., Bar=100 µm.



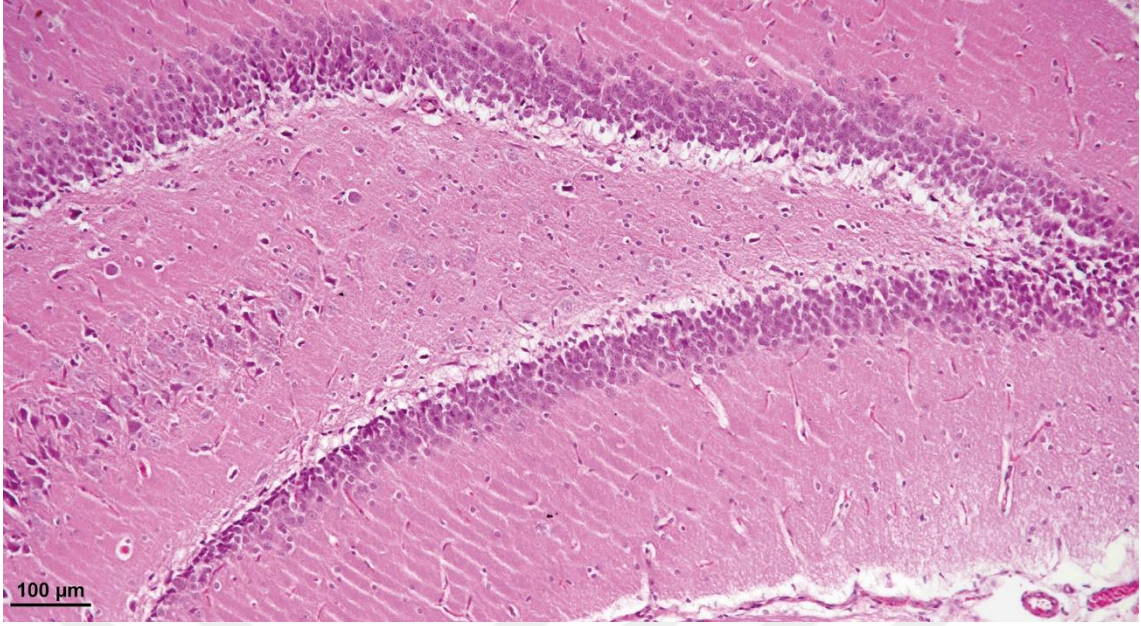
Şekil 32 Genç yüksek. H&E., Bar=100 µm.



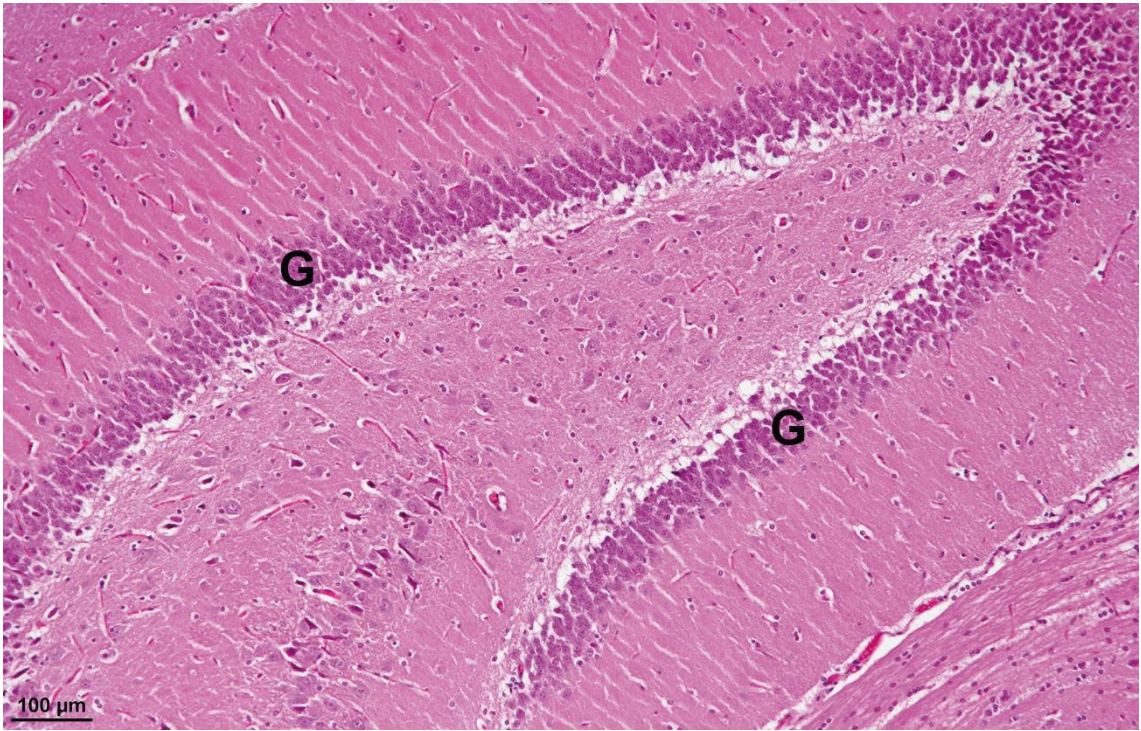
Şekil 33 Yaşlı kontrol. Dentat girusun granüler tabaka (G) hücrelerinde yer yer azalmalar (oklar). H&E., Bar=100 µm.



Şekil 34 Yaşlı düşük. H&E., Bar=100 µm.



Şekil 35 Yaşlı orta. H&E., Bar=100 µm.



Şekil 36 Yaşlı yüksek. Granüler tabakada hücresel yoğunlukta belirgin artış izlenmekte.

H&E., Bar=100 µm.

Kontrol grubu ratlarının morfolojik bulgularıyla genç egzersiz gruplarının bulguları kıyaslandığında dikkati çeken bir farklılık saptanmamış, dolayısıyla egzersizin genç egzersiz gruplarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte yaşlı

kontrol grubunda yaşlanmayla birlikte azalan dentat girus granüler tabaka hücrelerinin egzersizle birlikte artış (rejenerasyon) gösterdiği dikkati çekmiştir.



BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Sağlıklı yaş alma; yaşlılıkta bağımsızlığı ve yaşam kalitesini etkileyen önemli hastalıkların bulunmaması, fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan aktif bir yaşam sürdürmek şeklinde tanımlanmaktadır (Fernández-Ballesteros, 2019). Sağlıklı yaş almanın temelini ise gençlik döneminde sağlıklı bir hayat sürme oluşturmaktadır. Sağlıklı yaşlanmaya katkı sağlayacak en önemli bileşenlerden birisi, insanoğlunun en temel özelliği olan hareket fonksiyonu ve fiziksel aktivitedir. Bu bağlamda yaşlanma mekanizmalarının aydınlatılması, bu süreci geciktirmeye yönelik hedefler belirlenerek ortaya çıkabilecek hastalıkların etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaşlandıkça kendimizi sağlıklı ve tatmin edici bir hayata daha iyi hazırlamak için bu alandaki en son araştırmaları incelemek ve yeni çalışmalar üretmek adına önemlidir. Dünyada ve ülkemizde her yıl yaşlı nüfusun artması, araştırmacıların bu konuya odaklanmasına neden olmaktadır. Bu kapsamda genç ve yaşlı ratlarda farklı egzersiz şiddetlerinin yaşlanma mekanizmalarını etkilediği düşünülen beyin dokusu, gen ve kan parametreleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Ratlara D-galaktoz uygulanarak oluşturulan hızlandırılmış yaşlanma modeli; uygulama kolaylığı, yan etkilerin düşük olması ve hayatta kalma oranının yüksek olması gibi avantajları nedeniyle en çok tercih edilen yaşlanma modellerinden biridir (Kavak, 2023; Cebe ve ark., 2014). D-galaktoz uygulaması yapılan ratlar ile 16-24 aylık doğal yaşlı ratların hücresel stres yanıtları, inflamasyon, hücre ölümü, nörodejenerasyon ve bilişsel işlev açısından benzer fizyolojik ve patolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek dozda D-galaktozun kronik olarak uygulanmasının doğal yaşlanmaya benzer etkilere sahip olduğu kabul edilmektedir (Singh ve ark., 2018; Azman ve Zakaria, 2019). Beyin, yüksek metabolik aktivitesi ve stres faktörlerine karşı sınırlı düzeyde savunma reaksiyonu oluşturabilmesi nedeniyle yaşlanmadan en fazla etkilenen organlardan biridir (Kavak, 2023). Yaşlanmayla birlikte artan inflamasyona yanıt olarak otofajik aktivitenin azalması, hasarlı hücrelerin ve nörotoksik proteinlerin birikmesine yol açmaktadır. Bu, yaşlanmanın yanı sıra yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların patogenezi açıklayan ana faktörlerden biridir (Jin ve Cai, 2023). Bu bağlamda çalışmada genç ve D-galaktoz uygulamasıyla oluşturulan hızlandırılmış yaşlanma modeliyle yaşlandırılmış yaşlı ratlarda düşük, orta ve yüksek şiddet aralıklarında yapılan treadmill egzersizlerinin MDA, SIRT2, BDNF, PGC-1 α , İrisin düzeylerine ve beyin

doku üzerine etkisi araştırılmıştır. Literatürde çalışmayla benzer ve farklı sonuçların bulunduğu bilimsel çalışmalar ile tartışılmıştır.

5.1. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Vücut Ağırlığı Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada yer alan ratların vücut ağırlığı ölçümlerinin zamana göre (0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta) değişimlerinde genç ratların 0.hafta, 3.hafta ve 6.hafta; yaşlı ratların 3.hafta ve 6.hafta ölçümlerinde anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 4, Tablo 5). Farhat ve ark. (2017), orta düzeyde bir egzersiz protokolüne yanıt olarak rat iskelet kasındaki mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif streste cinsiyete bağlı farklılıkları incelemiş, hem erkek hem de dişi Wistar Albino ratların egzersiz sonrası vücut ağırlıklarının azaldığını bulmuştur. Erkek Wistar Albino ratlarında egzersizin kolesterol metabolizması üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışma, egzersiz grubuyla hareketsiz kontrol grubu karşılaştırıldığında vücut ağırlığında dikkate değer bir azalma olduğunu bildirmiştir (Hirota ve ark., 1986). Bu bulgular, çeşitli yoğunluk seviyelerinde treadmill egzersizinin genç ve yaşlı ratlarda vücut ağırlığının azalmasına yol açabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, orta yoğunlukta bile olsa treadmill egzersizinin genç ve yaşlı ratlarda vücut ağırlığında azalmalara neden olabileceğini göstermektedir. Ancak egzersizin türü, süresi ve yoğunluğu ile ratların yaşı ve cinsiyeti gibi bu etkilerin derecesini ve yönünü etkileyebilecek çeşitli faktörleri dikkate almak önemlidir (Dishman ve ark., 2006). Literatür (Seo ve ark., 2016; Farhat ve ark., 2017), farklı şiddet seviyelerindeki egzersizlerin hem genç hem de yaşlı ratlarda vücut ağırlığında azalmaya yol açabileceğini göstermektedir. Literatür, çalışmayı destekler niteliktedir. Hem genç hem de yaşlı ratlarda treadmill egzersiziyle gözlenen vücut ağırlığındaki azalmaların altında yatan mekanizmalar muhtemelen egzersizin mitokondriyal içerik ve işlev üzerindeki etkilerini içerir. Farklı şiddette uygulanan treadmill egzersizi mitokondriyal verimliliği artırabilir ve oksidatif stresi azaltabilir, bu da enerji metabolizmasında iyileşmelere ve nihayetinde vücut ağırlığında azalmaya yol açabilir.

Antonucci ve ark. (2012), kronik egzersizin genç ve yaşlı popülasyonlarda vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkisi olmayabileceğini öne sürmüştür. Yaşlanma, genellikle fiziksel aktivite seviyelerinde ve mitokondriyal fonksiyonda bir düşüşle birlikte görülür ve bu da kilo alımına ve diğer sağlık sorunlarına yol açabilir. Kronik egzersize verilen yanıt yaşlı bireylerde farklılık gösterse de aktif bir yaşam tarzını sürdürmenin genel faydaları vücut ağırlığı üzerindeki potansiyel etki eksikliğinden daha ağır basmaktadır (Menshikova ve ark., 2006; Antonucci ve ark., 2012). Sonuç olarak mevcut literatür (Cox, 2017; Iaccarino ve ark., 2021) kronik egzersizin hem genç hem de yaşlı ratlarda vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip

olmayabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca kronik egzersizin tek başına genç veya yaşlı rat popülasyonlarında vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Egzersizin metabolik profil ve yaşam kalitesinde iyileşmeler gibi diğer sağlık yararları sağladığı gösterilmiş olsa da kilo kaybı ve kilo korumasındaki rolü sınırlı görünmektedir. Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde kronik egzersizin genç veya yaşlı ratlarda vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar çalışma ile farklılık göstermektedir. Bunun nedeni ise yapılan çalışmada düşük, orta ve yüksek şiddet olmak üzere üç farklı egzersiz şiddetinin kullanılması ve beslenmenin tüm gruplarda aynı devam ettirilmesidir. Ratlara beslenme konusunda herhangi bir kısıtlama getirilmemiş ve istedikleri kadar yem tüketmelerine izin verilmiştir. Yüksek şiddetli egzersiz grubu dışındaki tüm gruplarda vücut ağırlığında artış gözlenirken, yüksek şiddetli egzersiz uygulanan ratlarda belirgin vücut ağırlığı kayıpları gözlemlenmiştir. Bu durum, genç veya yaşlı fark etmeksizin, beslenme kısıtlanmadığında düşük ve orta şiddette yapılan egzersizin vücut ağırlığı artışını engellemediğini ortaya koymaktadır. Yüksek şiddetli egzersizin metabolizmayı daha fazla hızlandırdığı (Adıgüzel, 2023) dikkate alındığında, bu şiddette egzersiz yıkım süreçlerini artırmış olabilir. Sonuç olarak, genç ratlar 6. haftada yüksek şiddetli egzersize adapte olup vücut ağırlığı kayıplarını dengelerken, yaşlı ratların bu adaptasyonu sağlayamadığı görülmektedir.

5.2. Genç ve Yaşlı Ratlara Ait Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgulara bakıldığında: PGC-1 α değişkenine bağlı olarak elde edilen verilere göre genç ve yaşlı ratlarda gruplararası farklılık yoktur (Tablo 6, Tablo 7). Kronik egzersiz, kısmen yaşla birlikte gözlenen mitokondriyal düşüşleri kurtarabilir. Birçok çalışmada anlamlı farklılık saptanmamış olsa da egzersizin, mitokondriyal içeriği genç bireylerde gözlenen seviyelere geri yüklediği (Carter ve ark., 2015; Carter ve ark., 2018a) ve aynı zamanda mitokondriyal olarak üretilen ROS ve apoptotik sinyalleme azalttığı gösterilmiştir (Ljubicic ve ark., 2009). Egzersiz ayrıca yaşla birlikte gözlenen PGC-1 α transkripsiyonundaki düşüşü tersine çevirirken, mRNA ve protein seviyesinde koaktivatörün ekspresyonunu artırır (Carter ve ark., 2018b; Koltai ve ark., 2012). Egzersiz, yaşlanan kaslarda mitokondriyal sağlığın geri kazanılmasına yardımcı olur. Literatür (Oliveira ve Hood, 2019; Bayod ve ark., 2012; Leick ve ark., 2010; Adhihetty ve ark., 2009), farklı şiddet seviyelerindeki egzersizlerin hem genç hem de yaşlı ratlarda PGC-1 α seviyelerinde anlamlı farklılık görülmesine de artışa yol açabileceğini göstermektedir. Literatür, çalışmayı destekler niteliktedir. Hem genç hem de yaşlı ratlarda treadmill egzersiziyle gözlenen PGC-1 α seviyelerindeki artışın altında yatan mekanizmalar muhtemelen mitokondriyal biyogenezin uyarılması yoluyla kas

dayanıklılığı üzerindeki faydalarından kaynaklıdır. Daha az bilinen, egzersizin hastalık koşulları altında veya mitokondriyal fonksiyonun tehlikeye girdiği yaşla birlikte kas sağlığını ve metabolizmasını iyileştirmek için oynayabileceği roldür. Ayrıca mitokondriyal fonksiyonu eski haline getirmek, metabolik ve genetik bozuklukları tedavi etmek için "reçete" olarak egzersizin bu potansiyel faydasının moleküler temeli bulunmaktadır. Egzersizin mitokondriyal disfonksiyonu tam olarak karakterize edilmemiş çoklu telafi edici yollarla iyileştirdiğini ve egzersizin, kas ve mitokondriyal sağlığı ve nihayetinde yaşam kalitesini iyileştirebilen terapötik bir yöntem olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir.

Mitokondriyal biyogeneze PGC-1 α indüksiyonunun önemi çeşitli dokularda açıkça ortaya konmuştur (Arany ve ark., 2005; Kelly ve ark., 2004; Scarpulla ve ark., 2008). Bununla birlikte azalmış seviyelerin ve PGC-1 α ekspresyonunun ablasyonunun mitokondriyal içerik ve fonksiyon üzerindeki etkisi daha az belgelenmiştir (Adhihetty ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise PGC-1 α 'nın indirgenmesinin mitokondriyal morfolojide, kardiyak ve iskelet kası dokusunun hacminde sadece ince değişikliklerle sonuçlandığını göstermiştir (Arany ve ark., 2005). PGC-1 α fonksiyon kazanımı çalışmalarında meydana gelen derin fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler göz önüne alındığında PGC-1 α 'nın tam kaybının, özellikle kaslarda mitokondriyal içeriği ve fonksiyonu önemli ölçüde baskılaması beklenmektedir (Arany ve ark., 2005; Leone ve ark., 2005). Ancak bu sonuçlar farklı egzersiz şiddetini içeren çalışma ile farklılık göstermektedir. Bunun nedeni, PGC-1 α mRNA içeriğinin yukarı regülasyonu egzersiz şiddetine bağlı bir şekilde düzenlemesidir. Egzersiz şiddetinin birincil öneme sahip olmasa da PGC-1 α tarafından yönlendirilen egzersize bağlı mitokondriyal biyogenezi etkileyen bir faktör olabileceğini düşünülmektedir.

MDA değişkenine bağlı olarak elde edilen verilere göre genç ratlarda gruplararası anlamlı farklılığın olduğu belirlenmiştir (Tablo 8). Farhat ve ark.,(2017), iskelet kasında egzersize karşı mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif stres tepkisinde cinsiyet farklılıklarını incelemiştir. Dişi ratlar genellikle erkeklere kıyasla daha düşük seviyelerde oksidatif hasar sergiler ve bu da egzersiz kaynaklı oksidatif stresin düzenlenmesinde cinsiyetin potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Oliveira ve Hood (2019), farklı egzersiz protokollerinin genç ratlarda oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Orta yoğunluklu sürekli antrenmanın genç ratların iskelet kaslarında mitokondriyal işlevi iyileştirdiği, antioksidan kapasitesini artırdığı ve oksidatif hasarı azalttığını bulmuşlardır. Bir çalışma orta yoğunluklu sürekli antrenmanın genç ratlarda serum malondialdehit seviyelerini azalttığını (Abdillah vd., 2022) bulurken başka bir çalışma yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın genç ratlarda serum malondialdehit seviyelerini artırdığını (Khan ve ark., 2018; Trofin ve ark., 2014) göstermiştir.

İncelenen çalışmaların çoğu, farklı şiddet seviyelerindeki egzersizlerin genç ratlarda serum MDA seviyelerinde azalmaya yol açabileceğini göstermektedir. Literatür çalışmayı destekler niteliktedir. Bu bulgular, egzersiz şiddetinin oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisinin kullanılan spesifik egzersiz protokolüne ve şiddet seviyelerine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir.

MDA değişkenine bağlı olarak elde edilen verilere göre yaşlı ratlarda gruplararası anlamlı farklılığın olmadığı belirlenmiştir (Tablo 9). Yaşlı ratlarda egzersiz ile serum malondialdehit düzeyleri arasındaki ilişki, devam eden bir araştırma konusudur. Bir dizi çalışma, bu popülasyonda egzersizin oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisini karışık sonuçlarla araştırmıştır (Gao ve ark., 2020; Li ve ark., 2018; Trofin ve ark., 2014). Bazı çalışmalar, orta yoğunlukta bile akut egzersizin, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan serum malondialdehit düzeylerinde artışa yol açabileceğini bulmuştur (Trofin ve ark., 2014). Bu sonuç çalışma bulgularımızla farklılık göstermekle birlikte, tek bir egzersiz seansının vücutta geçici bir oksidatif stres durumuna neden olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, diğer araştırmalar uzun süreli veya yaşam boyu egzersizin aslında oksidatif stres belirteçlerinde yaşa bağlı artışlara karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (Gao ve ark., 2020). Li ve ark. (2018), yaşlı ratlarda uzun süreli yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) ve orta yoğunluklu sürekli antrenman (MICT) protokollerinin serumdaki adipositokinlerdeki değişiklikleri ve ayrıca oksidatif parametreler ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeylerini diferansiyel olarak modüle edip edemeyeceğini belirlemek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda 26-m HIIT grubunda serum ve iskelet kası malonilaldehit, iskelet kası 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri, serum ve iskelet kası 4-hidroksinonenal ve serum 8-OHdG'de benzer düşüşler ve iskelet kası süperoksit dismutazında artışlar olmasına rağmen 26-m MICT grubundakilere göre daha düşük seviyeler bulunmuştur. Literatür çalışmayı destekler niteliktedir. Bu bulgular, egzersizin oksidatif hasarı azaltabildiğini göstermektedir. Kasların yaşlanması ile mitokondri sayısı ve işlevleri de azalmaktadır. Mitokondriyal DNA mutasyonları ve oksidatif stres, yaşlı bireylerde mitokondri fonksiyonlarının azalmasına neden olabilir. Ayrıca, yaşlı bireylerde kas protein sentezindeki azalma da kas metabolik kapasitesini etkileyebilir. Bu bağlamda, yaşlı bireylerde düzenli egzersiz yapmanın oksidatif hasarı azaltarak mitokondri fonksiyonlarını korumaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

SIRT2 değişkenine bağlı olarak elde edilen verilere göre genç ratlarda gruplararası anlamlı farklılığın olduğu (Tablo 8); yaşlı ratlarda ise farklılığın olmadığı belirlenmiştir (Tablo 9). Brenmoehl ve ark. (2021), 2 aylık ratlara uyguladıkları 3 haftalık, haftada 5 gün, 30 dakika

(DUhTP) ve 15 dakika (DUC) bilgisayar kontrollü bir dayanıklılık egzersizi (treadmill) sonrası egzersiz ve kontrol gruplarını karşılaştırmışlardır. Egzersize yanıt olarak DUhTP farelerinin kaslarında Igfbp3, Igfbp 4 ve Igfbp 6 ve Stc2 mRNA ekspresyonu artmıştır. Egzersiz grubunda hormona bağımlı mTORC1 ve mTORC2 yolları baskılanırken yüksek sirtuin 2 ila 6 mRNA ekspresyonu gözlenmiştir. Sonuçlar, egzersiz grubunda hipofiz bezi ve kas etkileşimi yoluyla somatotropik yolun koordineli aşağı regülasyonuna dayandırılmaktadır. Bu sonuçlar çalışmayı destekler niteliktedir. Bu bulgular, egzersiz sırasında artan enerji gereksiniminin SIRT2 aktivitesini tetikleyebileceğini göstermektedir. SIRT2, NAD⁺-bağımlı bir enzim olarak hücre içi NAD⁺ seviyeleriyle doğrudan ilişkilidir. Egzersiz, mitokondriyal aktiviteyi artırır ve bu da SIRT2'nin artan enerji ihtiyacına yanıt olarak ekspresyonunu artırabilir.

Sirtuinler, hücrel homeostazi, enerji metabolizması ve yaşam süresini düzenlemede önemli roller oynayan, oldukça korunan NAD⁺-bağımlı enzimler sınıfıdır (Kupis ve ark., 2016). Tanımlanan yedi adet sirtuin arasında SIRT1 ve SIRT6 kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur ve giderek artan sayıda kanıt, bunların egzersizin faydalı etkilerine dahil olduğunu göstermektedir (Koltai ve ark., 2010). Ancak, SIRT2'nin yaşlanma ve egzersiz bağlamındaki özel rolü, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan bir alan olmaya devam etmektedir. SIRT2 de dahil olmak üzere sirtuinlerin katalitik aktivitesi, kosubstrat NAD⁺'nin mevcudiyetine bağlıdır (Satoh ve ark., 2011). Egzersizin yaşlı ratların iskelet kaslarında NAD⁺ ve NAD⁺'nin biyosentezinden sorumlu olan enzim NAMPT seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Koltai ve ark., 2010). Bu bulgular, egzersizle tetiklenen NAD⁺ metabolizmasındaki değişikliklerin, SIRT2 ve diğer sirtuinlerin aktive edildiği ve yaşlanan popülasyonda kas sağlığının ve işlevinin korunmasına yol açan önemli bir mekanizma olabileceğini göstermektedir. Dahası SIRT2 ile enerji sensörü AMPK ve transkripsiyonel düzenleyici PGC-1 α gibi diğer hücrel yollar arasındaki etkileşim, egzersizin yaşlanma üzerindeki faydalı etkilerine katkıda bulunabilir (Bayod ve ark., 2012). Bu birbirine bağlı sinyalleme kaskadlarını düzenleyerek SIRT2, mitokondriyal biyogenezi teşvik etmede, antioksidan savunmaları iyileştirmede ve iskelet kasında metabolik esnekliği artırmada rol oynayabilir; egzersizin kas fonksiyonunda ve metabolik homeostazda yaşa bağlı düşüşü hafifletme yeteneğinde önemli bir bileşen olabilir. Bunların hepsi genel sağlık ve uzun ömürlülüğü korumak için çok önemlidir.

BDNF değişkenine bağlı olarak elde edilen verilere göre genç ve yaşlı ratlarda gruplararası farklılık bulunmamıştır (Tablo 8, Tablo 9). Çok sayıda çalışma, fiziksel egzersiz ile nöroenez, sinaptik plastisite ve nöroproteksiyon dahil olmak üzere çeşitli nörolojik süreçlerde yer alan kritik bir nörotrofin olan Beyin Türevi Nörotrofik Faktör arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (Griffin ve ark., 2009; Kirk-Sanchez ve McGough, 2014; Voss ve ark., 2013).

Mevcut kanıtlar, egzersizin potansiyel olarak BDNF ile ilişkili bir mekanizma aracılığıyla hipokampüse bağlı öğrenme ve bilişi artırabileceğini göstermektedir (Griffin ve ark., 2009). Hayvan çalışmaları, egzersizin beyindeki BDNF seviyeleri üzerindeki etkilerine ilişkin değerli içgörüler sağlamıştır. Kemirgen çalışmaları, artan fiziksel aktivitenin hipokampus ve kortikal alanlardaki yüksek BDNF ekspresyonuna eşlik ettiğini göstermiştir (Kirk-Sanchez ve McGough, 2014; Voss ve ark., 2013). Hayvanların koştuğu mesafenin ayrıca hipokampüsteki BDNF seviyeleriyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Kirk-Sanchez ve McGough, 2014). Literatür, egzersiz şiddetinden bağımsız olarak egzersizin BDNF'nin yukarı düzenlenmesi yoluyla bilişsel işlevi ve nöroproteksiyonu artırma potansiyeline sahip olduğunu gösteriyor (Griffin vd., 2009; Kirk-Sanchez ve McGough, 2014; Voss vd., 2013). Baranowski ve ark. (2018) 8 haftalık erkek Wistar albino ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada treadmillle alıştırılmışlardır (5 dk/gün, 15 m/dk, 3 gün boyunca %5); Akut seans (120 dakika, hız 15 m/dak, eğim %5) adaptasyondan 72 saat sonra başlatılmıştır. Obez glukoz intoleransı farelerin (yüksek yağlı diyetle beslenen), prefrontal kortekste azalmış BDNF seviyelerinin yanı sıra azalmış TrkB fosforilasyonu ve CREB aktivasyonu sergiledikleri gösterilmiştir; Akut TR seansından 2 saat sonra, TrkB ve CREB fosforilasyon seviyeleri, aynı yüksek yağlı diyetle beslenen hareketsiz farelere kıyasla önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır. Benzer şekilde diğer hayvan araştırmaları fiziksel aktivitenin hipokampusun dentat girusundaki hücrelerin çoğalmasını, olgunlaşmasını ve hayatta kalmasını teşvik ettiğini ve yetişkin hipokampus nörogenezi sürecine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Vecchio ve ark., 2018). Hipokampusun yapısındaki ve işlevindeki bu değişiklikler gelişmiş mekansal öğrenme ve hafıza ile ilişkilidir ve egzersizin bilişsel performansı destekleme potansiyelini vurgular (Voss ve ark., 2013). Mekanik olarak egzersiz hipokampus ve kortikal bölgelerdeki BDNF ve diğer nörotrofik faktörlerin seviyelerini yükselterek beyin boyunca nörotransmisyonu ve nöral esnekliği kolaylaştırır (Vecchio ve ark., 2018). Bu, "aktif bir yaşam tarzının" yetişkin nörogenezindeki azalma da dahil olmak üzere beyin fonksiyonundaki yaşa bağlı düşüşleri iyileştirme kapasitesine sahip olabileceğini düşündürmektedir (Kirk-Sanchez ve McGough, 2014). Egzersiz şiddeti ve BDNF seviyeleri arasındaki ilişkinin altında yatan belirli mekanizmalar değişebilse de genel kanıtlar, farklı yoğunluklarda bile egzersizin BDNF aracılı nöroplastisite ve bilişsel işlev üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini öne sürmektedir. Literatür, farklı yoğunluklarda bile egzersizin BDNF ekspresyonunu olumlu yönde etkileyebileceğini ve beyin fonksiyonu ve bilişsel performansın iyileştirilmesine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Literatür, yapılan çalışmayı destekler mahiyettedir. BDNF düzeylerindeki artışın nedeni, farklı şiddetlerde bile olsa egzersizin BDNF ekspresyonunu olumlu yönde etkileyebilmesi, beyin fonksiyonlarının ve

bilişsel performansın iyileşmesine katkıda bulunabilmesidir. Ayrıca egzersizin sinaps korunumu ve gelişimi, büyümeyi ve sinaptik esnekliği destekleyen önemli bir nörotrofik faktör olan BDNF seviyelerindeki artışa sebep olduğu düşünülmektedir.

İrisin değişkenine bağlı olarak elde edilen verilere göre genç ve yaşlı ratlarda gruplararası farklılık bulunamamıştır (Tablo 8, Tablo 9). Hegazy ve ark. (2022) çalışmada, 5 hafta boyunca düzenli yüzme egzersizi ve karnosin takviyesi uygulamış, STZ enjekte edilen ratlara kıyasla hipokampusta artmış FNDC5 / irisin ile ilişkili olan insülin sinyal kaskadını (yani p-IR ve p-PI3K proteinlerinin ekspresyonu) eşit derecede iyileştirdiğini bulmuş ve bunu da FNDC5 / irisin ekspresyonunun yukarı regülasyonu, düzenli egzersiz veya karnosin alımının nöroprotektif mekanizmalarına bağlamışlardır. Wrann ve ark. (2013), irisin seviyelerini hipokampal fonksiyonlarla ilişkilendirdi ve ex vivo insan yetişkin kortikal dilimlerinin FNDC5 / irisin eksprese ettiğini gösterdi, bu da FNDC5 / irisin'in hafıza oluşumu ve beyin fonksiyonunda fizyolojik bir rolünü vurgulamıştır (Lourenco ve ark., 2019). Son zamanlarda, araştırmalar AD hastalarında ve A β ile zehirlenmiş hayvanlarda BOS ve beyin irisin seviyelerinin azaldığını göstermiştir (Azimi ve ark., 2018; Lourenco ve ark., 2019). Artan kanıtlar egzersizin beynin sağlığını olumlu yönde etkileyen hücresel, moleküler ve sistemik seviyelerde adaptasyonlara neden olduğunu göstermektedir (Stranahan ve ark., 2009; Wrann ve ark., 2013). Uysal ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, yetişkin farelerde 6 haftalık gönüllü egzersiz programından sonra egzersiz grubunun anksiyete seviyelerinde azalma ve beyin irisin konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir. Bu çalışmada egzersiz, D galaktoz enjekte edilen ratlarda önceki çalışmalarla tutarlı olarak anlamlı olmamasının yanında serum İrisin seviyelerinde bir artışı tetiklemiştir. Egzersiz, genel sağlık ve refahı korumada önemli bir bileşen olarak yaygın olarak kabul edilmiştir ve çeşitli fizyolojik süreçler üzerindeki etkisi kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur. İlgi duyulan özel bir alan, egzersiz ile enerji metabolizmasının ve insülin duyarlılığının düzenlenmesindeki potansiyel rolü nedeniyle önemli ilgi gören hormon benzeri bir protein olan irisin seviyeleri arasındaki ilişkidir (Robbins & Gerszten, 2023). İrisin, egzersiz sırasında iskelet kasları tarafından salgılanan bir protein olan yakın zamanda keşfedilen bir miyokindir. İrisin öncüsünü kodlayan Fndc5 geni, mitokondriyal biyogenez ve işlevin önemli bir düzenleyicisi olan transkripsiyonel koaktivatör PGC-1 α tarafından indüklenir. Egzersiz, PGC-1 α 'nın aktivasyonu yoluyla irisin üretimini ve salınımını uyardığı ve bunun da beyaz yağ dokusunun "esmerleşmesini" tetikleyebildiği, enerji harcamasını ve termojenezi artıran bir süreç olduğu gösterilmiştir (Boström ve ark., 2012). Çalışmalar, düzenli egzersizin insülin sinyallemesini ve glikoz taşınmasını artırabileceğini ve iskelet kası kasılması ile insülinin birleşiminin GLUT4 translokasyonu yoluyla glikoz

taşınmasını ek olarak artırabileceğini göstermiştir. Bu, egzersizle aracılık edilen irisin seviyelerindeki artışın genellikle tip 2 diyabet, prediyabet ve metabolik sendromla ilişkilendirilen bir durum olan insülin direncini iyileştirmede önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Gandhi ve ark., 2019). Egzersizle tetiklenen irisin seviyelerindeki artış; enerji harcamasını, termojenezi ve gelişmiş insülin duyarlılığını teşvik ederek bu yararlı etkilere katkıda bulunabilir. Egzersizle gözlenen irisin seviyelerindeki artışın egzersizin insülin duyarlılığı, enerji metabolizması ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki yararlı etkilerini gösterdiği temel bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

5.3. Biyokimyasal Parametreler ile İlişkili Korelasyon Analizlerine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen ratların vücut ağırlığı ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde vücut ağırlığındaki düşüşün yaşlı grubun SIRT2 düzeylerini arttırdığını gösterir. Ayrıca MDA düzeylerindeki artış, yaşlı grubun BDNF düzeylerini; SIRT2 düzeylerindeki artış, genç grubun BDNF ve yaşlı grubun İrisin düzeylerini; İrisin'deki artış, genç ve yaşlı grupta PGC-1 α düzeylerini arttırdığını gösterir (Tablo 10).

Vücut ağırlığı azalmış yaşlı ratlarda gözlemlenen SIRT2 seviyelerindeki artış, yakından ilişkili bir sirtuin olan SIRT1'in rolüdür. SIRT1'in insülin salgılanması, yağ asidi oksidasyonu ve yağ depolamasının baskılanması gibi önemli metabolik süreçleri düzenlediğini gösterilmiştir (Lee, 2010). Egzersizin yaşlı ratlarda SIRT1 aktivitesini artırdığı bulunmuştur ve bu durum, yaşla ilgili değişimlere bağlı olan siklin D2'nin azalmasına ve GADD45a mRNA ifadesinin artmasına da neden olabilir (Ferrara ve ark., 2008). Vücut ağırlığındaki azalma, enerji metabolizması ve hücrel stres yanıtlarıyla ilişkili biyokimyasal yolların yeniden düzenlenmesini tetikleyebilir, bu da SIRT2'nin artan ekspresyonuna yol açabilir.

BDNF'nin serum seviyeleri ile oksidatif stresin bir biyobelirteci olan malondialdehit arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Cunha ve ark., 2010; Konishi ve ark., 2020). Bu ilişkinin altında yatan mekanizma çok yönlü görülmektedir. Mitokondriyal fonksiyon, nöronal sağlığı ve aktiviteyi desteklemede çok önemli olduğu için kritik bir bileşendir. BDNF'nin mitokondriyal solunumu ve ATP üretimini artırdığı ve böylece nöronal aktiviteyi metabolik taleplerle birleştirdiği gösterilmiştir (Markham ve ark., 2014). Sonuç olarak bu durum reaktif oksijen türlerinin artan üretimine yol açabilir ve bu da yüksek MDA seviyeleriyle sonuçlanabilir (Sleiman ve Chao, 2015). BDNF hem merkezi hem de çevresel olarak glikoz ve enerji homeostazını düzenlemede önemli bir rol oynar. BDNF, insülin duyarlılığını ve parasempatik tonu artırarak metabolik süreçleri düzenleyebilir ve bu da MDA

gibi oksidatif stres belirteçlerini etkileyebilir. Ayrıca genetik yatkınlık, hareketsiz yaşam tarzı ve kronik stres gibi BDNF sinyallemesini bozan faktörler de metabolik bozuklukların gelişimi ve artan oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (Marosi ve Mattson, 2014). Oksidatif stresin artmasıyla MDA seviyeleri yükseldiğinde vücut bu duruma karşı nöroprotektif mekanizmaları harekete geçirebilir. BDNF, bu süreçte sinir hücrelerini oksidatif hasardan korumak ve beyin fonksiyonlarını desteklemek için artırılabilir. Yani artan MDA seviyeleri, BDNF üretimini tetikleyerek beyin hücrelerini koruma amacıyla bir yanıt oluşturabilir. Bu mekanizma, vücudun stres yanıtları ve hücrel koruma mekanizmaları arasındaki dinamik dengeyi göstermektedir. Artan oksidatif stres, nörotrofik faktörlerin (BDNF gibi) yükselmesine yol açarak hücreleri koruma ve yenileme süreçlerini destekleyebilir.

SIRT2, mitokondriyal işlevi destekleyerek ve oksidatif stresi azaltarak BDNF aracılı nöronal sağkalım ve sinaptik plastisite için uygun bir hücrel ortam yaratabilir (Hershberger ve ark., 2017; Imai ve Guarente, 2014). Tersine, BDNF'nin SIRT2'nin ifadesini ve aktivitesini artırdığı bildirilmiştir ve bu ikisi arasında karşılıklı bir düzenleme olduğunu göstermektedir (Cunha ve ark., 2010). Güçlü ve ark. (2022) çalışmasında Sirtuin 2 inhibitörü AK-7, CREB1, BDNF ve NTRK2 yollarının yukarı regülasyonu yoluyla farelerde antidepresan benzeri bir etkiye yol açtığını bulmuşlardır. SIRT2, sinir hücrelerinde oksidatif hasarı azaltarak hücrel bütünlüğü korur ve bu da nörodejenerasyon riskini düşürebilir. BDNF ise, sinir hücrelerinin gelişimi, hayatta kalması, ve fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir nörotrofik faktördür. BDNF'nin artışı, sinaptik plastisiteyi, öğrenme yeteneklerini, ve hafıza süreçlerini destekleyerek sinir sisteminin esnekliğini artırır. Serum SIRT2 ve serum BDNF arasındaki pozitif yönlü ilişki, hem hücrel düzeyde koruyucu mekanizmalar hem de sinir hücrelerinin sağlığını destekleyen adaptif yanıtlar üzerinden açıklanabilir. SIRT2'nin hücrel stres yanıtlarını ve homeostazı desteklemesi, BDNF ekspresyonunun artmasına yol açabilir ve bu da sinir hücrelerinin hayatta kalmasını, gelişimini ve işlevselliğini artırabilir.

Mohammadi ve ark. (2022), 12 hafta boyunca koşu bandında koşarak eğitilen diyabetik ratların soleus kas dokusunda irisin ve sirtuin-1 mRNA'sı araştırmış, şeker hastalarında oksidatif stresi azaltmak ve semptomları iyileştirmek için telafi edici bir mekanizma olabilen bu genlerin ekspresyonunda önemli bir artış bulmuşlardır. Wrann ve ark. (2013), dayanıklılık egzersizinin hipokampusta PGC1 α /Fndc5 yolu aracılığıyla BDNF indüksiyonu ile elde edildiğini göstermiştir. Sirtuinler, PGC1- α 'in aktivitesini kontrol eder ve birlikte metabolik homeostazın düzenleyici ağında önemli bir bağlantı belirlerler. Bu nedenle PGC1- α 'deki artış, FNDC5'in artan ekspresyonunu ve sonuç olarak irisin salınımını belirler. Bununla birlikte irisin birçok dokuda SIRT2 yolunu da aktive edebilir. SIRT2, PGC1-

α ve irisin birbirlerini güçlendirebildiği ve aralarındaki ilişkinin egzersiz ile ilgili koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

5.4. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Kontrol grubu ratlarının morfolojik bulgularıyla genç egzersiz gruplarının bulguları kıyaslandığında dikkati çeken bir farklılık saptanmamış, dolayısıyla egzersizin genç egzersiz gruplarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte yaşlı kontrol grubunda yaşlanmayla birlikte azalan dentat girus granüler tabaka hücrelerinin, egzersizle birlikte artış (rejenerasyon) gösterdiği dikkati çekmiştir. So ve ark. (2017) çalışmasında, kronik orta dereceli treadmill egzersizinin hücre proliferasyonu, sağkalım, nöronal farklılaşma ve göçün artmasına yol açtığını bulmuşlardır. Buna karşılık yoğun koşu sadece vasküler endotelial büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve eritropoietin daha düşük ekspresyonları ile eşlik eden nöronal farklılaşma ve göçü teşvik ettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca daha yoğun fiziksel aktivitenin daha yüksek nörojenез seviyelerini teşvik ettiğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise yeni nöronların oluşumunun ötesinde, egzersizin dentat girusun beyin kan hacmini artırdığı da gösterilmiştir; bu da nörojenезin in vivo bir korelasyonu olarak kabul edilmiştir (Chieffi ve ark., 2017). Egzersiz, özellikle aerobik egzersiz, dentat girusta nörojenez (yeni nöronların oluşumu) teşvik eder. Nörojenez, dentat girus granüler hücre tabakasının yenilenmesi ve artışı için temel bir süreçtir. Beyin kök hücrelerinin bölünmesini ve olgun granüler hücrelere farklılaşmasını artırır. Bu süreç, granüler hücre tabakasındaki hücre sayısının artmasına neden olur. Egzersiz, nöroplastisiteyi artırarak ve beyin sağlığını genel olarak iyileştirerek bu bölgedeki hücrelerin rejenerasyonunu sağlar.

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada, egzersizin genç ve yaşlı ratlarda vücut ağırlığını azaltarak mitokondriyal biyogenez, oksidatif stres, enerji metabolizması ve nöroprotektif mekanizmalar üzerinde olumlu etkiler yarattığını, özellikle genç ratlarda düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin PGC-1 α , SIRT2 ve BDNF düzeylerini artırarak kas ve beyin sağlığını olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Ayrıca, düşük ve yüksek şiddetli egzersizlerin İrisin düzeylerini yükselttiği ve MDA seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir. Yaşlı ratlarda ise düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin BDNF ve İrisin düzeylerinde artışa yol açarken, MDA seviyelerinde azalma sağladığı belirlenmiştir. Orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin PGC-1 α düzeylerini artırdığı, düşük ve orta şiddetli egzersizin ise SIRT2 seviyelerinde düşüşe neden olduğu ve düşük, orta, yüksek şiddetli egzersizlerin yaşlı ratlarda dentat girus granüler hücre tabakasının rejenerasyonunu teşvik ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Farklı şiddet aralıklarında yapılan egzersizlerin, kas fonksiyonu ve metabolik homeostazdaki yaşa bağlı düşüşü hafifletmede önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında bu tür egzersiz modellerinin beyin sağlığı başta olmak üzere genel sağlık ve uzun ömürlülüğü koruma amacıyla kullanılabileceği söylenebilir. Kronik aerobik egzersizler, hem kas hem de metabolik sistemler üzerinde olumlu etkiler yaratırken, beyin fonksiyonlarını destekleyerek yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi de yavaşlatabilir.

Ayrıca çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Hem genç hem de yaşlı ratların 3 ve 6 haftalık zaman noktalarında vücut ağırlığındaki değişikliklerde önemli farklılıklar sergilediği gözlemlenmiştir.
- Genç ve yaşlı rat grupları arasında PGC-1 α seviyelerinde önemli bir fark görülmediği ancak; genç rat gruplarının MDA ve SIRT2 seviyelerinde önemli farklılıklar görüldüğünü, genç orta yoğunluklu egzersiz grubunun daha yüksek MDA değerlerine ve genç yüksek yoğunluklu egzersiz grubunun diğer gruplara kıyasla daha yüksek SIRT2 değerlerine sahip olduğu görülmüştür.
- Buna karşılık, yaşlı rat grupları MDA, SIRT2, BDNF ve iris in seviyelerinde herhangi bir önemli farklılık göstermemiştir. Yaşlı grupta vücut ağırlığındaki azalmanın SIRT2 seviyelerinde bir artışla ilişkili olduğu, MDA seviyelerindeki artışın yaşlı grupta BDNF seviyelerinde bir artışla birlikte olduğunu, SIRT2 ve iris in seviyelerindeki artışın

sırasıyla genç ve yaşlı gruplarda BDNF ve irisin seviyelerinde bir artışla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

- Ayrıca histopatolojik bulgular, kontrol grubu ile genç egzersiz grupları arasında dikkate değer bir fark olmasa da yaşlı kontrol grubunun dentat girusun granüler tabaka hücrelerinde azalma gösterdiğini ve bunun egzersizle tersine döndüğünü, bunun da potansiyel bir rejeneratif etkiyi gösterdiği belirlenmiştir.
- Genç ve yaşlı gruplarda düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersiz yapan grupların inaktif kontrol gruplarına göre beyin sağlığı ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin gelişimi açısından daha uygun olduğu tespit edilmiştir.
- Yaşlı egzersiz gruplarında, egzersiz şiddeti arttıkça dentat girus granüler tabaka hücrelerinin artış gösterdiği dikkati çekmiştir.

Genç ratlarda yapılan çalışma, farklı egzersiz şiddetlerinin kas ve beyin sağlığı üzerinde olumlu etkiler yarattığını göstermiştir. Özellikle PGC-1 α , SIRT2 ve BDNF düzeylerindeki artışlar, mitokondriyal biyogenez, nöroproteksiyon ve enerji metabolizmasını desteklemiştir. Bu bağlamda:

-Düşük şiddetli egzersiz (Yavaş Tempolu Koşu, Yürüyüş); BDNF ve İrisin düzeylerini artırırken, MDA seviyelerinde azalma sağlamıştır. Bu tür egzersizler, kas sağlığına ek olarak beyin fonksiyonlarını desteklemek isteyen genç bireyler için uygun olabilir. Ayrıca, nöroprotektif etkiler göstererek uzun vadede beyin sağlığını korumaya yardımcı olur. Genç bireylerin haftada en az 4-5 gün, günde 30-45 dakika yürüyüş veya düşük tempolu koşu yapmaları önerilir.

-Orta şiddetli egzersiz (Orta Tempolu Koşu, Bisiklet); PGC-1 α , SIRT2 ve BDNF seviyelerini artırarak kas sağlığını ve enerji metabolizmasını desteklemektedir. Bu egzersiz tipi, beyin ve kas fonksiyonları için idealdir. Genç bireylerin haftada 3-4 gün, 45-60 dakika orta tempolu koşu, bisiklet gibi aktiviteleri içeren bir program uygulamaları beyin ve kas sağlığını koruyacaktır.

-Yüksek şiddetli egzersiz (Sprint, Yüksek Yoğunluklu İnterval Antrenmanı); BDNF, PGC-1 α seviyelerini maksimum düzeyde artırırken, aynı zamanda İrisin düzeylerini yükselterek nöroprotektif ve metabolik avantajlar sağlamaktadır. Genç bireylerin haftada 2-3 gün, 20-30 dakika yüksek yoğunluklu interval antrenman yapmaları hem beyin hem de kas sağlığı için etkili olacaktır.

Yaşlı ratlarda ise özellikle BDNF ve İrisin düzeylerinin artışı, nöroprotektif etkiler göstermiştir. Orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin PGC-1 α düzeylerini artırdığı ve dentat girus granüler hücre tabakasının rejenerasyonunu teşvik ettiği görülmüştür. Bu doğrultuda:

-Düşük şiddetli egzersiz (Yavaş Tempolu Yürüyüş, Hafif Fiziksel Aktiviteler); yaşlı bireylerde BDNF ve İrisin seviyelerini artırırken, MDA düzeylerini azaltarak oksidatif stresi hafifletir ve beyin sağlığını destekler. Ayrıca kas fonksiyonlarını korumada da etkilidir. Yaşlı bireylerin haftada en az 5 gün, günde 30-45 dakika yürüyüş gibi düşük şiddetli aktiviteleri tercih etmeleri beyin ve vücut sağlığı için faydalıdır.

-Orta şiddetli egzersiz (Orta Tempolu Yürüyüş, Hafif Koşu, Bisiklet); yaşlı bireylerde hem BDNF, PGC-1 α hem de İrisin düzeylerinde önemli artışlara neden olarak beyin ve kas sağlığını güçlendirir. Bu egzersiz, metabolik fonksiyonları düzenleyerek genel sağlığı korur. Yaşlı bireyler haftada 3-4 gün, 30-45 dakika orta tempolu yürüyüş veya bisiklet gibi aktiviteler yaparak hem fiziksel hem de bilişsel sağlık korunabilir.

-Yüksek şiddetli egzersiz (Tempolu Yürüyüş, Hafif Sprint, Interval Antrenmanları); yaşlı bireylerde BDNF seviyelerini artırırken, MDA düzeylerini azaltır ve aynı zamanda PGC-1 α ve İrisin seviyelerinde artış sağlar. Bu egzersiz tipi, yaşla birlikte azalan kas fonksiyonlarını geri kazanmada ve beyin sağlığını korumada kritik rol oynar. Yaşlı bireyler haftada 2-3 gün, 20-30 dakika daha yüksek şiddetli yürüyüş, interval antrenmanları gibi egzersizlerle kas ve beyin sağlığını destekleyebilirler.

Sonuç olarak, hem genç hem de yaşlı bireylerde düşük, orta ve yüksek şiddetli egzersizler kas ve beyin sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır. Egzersizin yoğunluğu ve süresi yaşa göre değişiklik gösterse de, düzenli fiziksel aktivite genel sağlık ve bilişsel fonksiyonları koruma amacıyla etkili bir strateji olarak önerilmektedir.

Araştırmacılara Öneriler;

- Özel popülasyonlarla (obezite, Tip-2 diyabet, metabolik hastalıklar, çeşitli engel grupları, motor nöron hastalığı, Parkinson, Alzheimer, kalp damar hastalıkları gibi) yapılacak çalışmalarda, yüksek şiddetli egzersizler yerine düşük ve/veya orta şiddetli egzersizlerin tercih edilmesinin katılımcıların sağlığı ve egzersizden en yüksek verimi sağlamaları açısından daha faydalı olabileceği düşünülmektedir. Obezite, Tip-2 diyabet, metabolik hastalıklar, motor nöron hastalığı, Parkinson, Alzheimer ve kalp damar hastalıkları gibi durumlar, bireylerin fiziksel kapasitelerini ve egzersize yanıtlarını sınırlayabilir. Yüksek şiddetli egzersizler, bu gruplarda kalp krizi, kas-iskelet yaralanmaları, aşırı yorgunluk veya metabolik dengesizlikler gibi riskleri artırabilir. Bu yüzden, düşük ve

orta şiddetli egzersizler daha güvenli ve sürdürülebilir olabilir. Düşük ve orta şiddetli egzersizler, vücut üzerindeki yüklenmeyi daha yavaş ve kademeli olarak artırarak, adaptasyon süreçlerini kolaylaştırır. Özellikle metabolik hastalıklar veya nörolojik bozukluklar yaşayan bireylerde, yüksek şiddetli egzersiz adaptasyonu zorlayabilir ve aşırı yüklenme sendromlarına yol açabilir. Ayrıca yüksek şiddetli egzersiz, enerji tüketimini ve kas yıkımını artırabilir, bu da metabolik dengesizliklere yol açabilir. Bu gruplarda düşük ve orta şiddetli egzersizler, enerji dengesini daha sürdürülebilir bir şekilde koruyarak, daha uzun süreli egzersiz yapılmasına olanak tanır. Parkinson, motor nöron hastalığı ve Alzheimer gibi durumlarda, kas ve sinir sisteminin hassasiyeti göz önüne alındığında, yüksek şiddetli egzersizler kas spazmları veya aşırı stres yaratabilir. Düşük ve orta şiddetli egzersizler ise bu sistemleri daha güvenli bir şekilde aktive eder. Bu nedenlerle, düşük ve orta şiddetli egzersizler, bu popülasyonlarda daha güvenli ve sağlığı destekleyen bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

- Bu çalışma hayvan modeli kullanılarak gerçekleştirilen deneysel bir araştırmadır. Devamında, benzer bir çalışmanın insanlar üzerinde yapılması mümkündür.
- Egzersiz ve beyin sağlığı ile ilişkili hormonlar arasındaki ilişkiyi farklı örneklem gruplarında (kadın, erkek) inceleyen çalışmaların çoğaltılması, egzersiz ve beyin arasındaki hormonal bağlantının altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayarak literatüre daha net bilgiler sunabilir.
- Bu çalışmada, yaşlı gruba gençleştirme amacıyla herhangi bir takviye uygulanmamıştır. Gelecekteki çalışmalarda, egzersize ek olarak bu tür takviyelerin dâhil edilmesi değerlendirilebilir.

KAYNAKÇA

- Abdillah, F. A., Kinanti, R. G., Andiana, O., & Abdullah, A. (2022). Pengaruh latihan high intensity interval training (hiit) dengan 2 menit berlari dan 2 menit berjalan terhadap kadar mda (malondialdehyde) pada atlet lari jarak jauh pasi Kota Malang. *Sport Science and Health*, 4(11), 1015-1020.
- Adhihetty, P. J., Uguccioni, G., Leick, L., Hidalgo, J., Pilegaard, H., & Hood, D. A. (2009). The role of PGC-1 α on mitochondrial function and apoptotic susceptibility in muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 297(1), C217-C225.
- Adıgüzel, S. (2023). *Yüksek şiddetli ve yüksek hacimli antrenmanların antioksidan enzimleri ve performans cevapları üzerine etkisi* [Doktora tezi]. Manisa Celal Bayar Üniversitesi.
- 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.
- Akbulut, K. G., Keskin-Aktan, A., Abgarmi, S. A., & Akbulut, H. (2023). The role of SIRT2 inhibition on the aging process of brain in male rats. *Aging Brain*, 4, 100087.
- Andican, G., Konukoglu, D., Bozluolcay, M., Bayülkem, K., Firtina, S., & Burcak, G. (2012). Plasma oxidative and inflammatory markers in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*, 112, 155-159.
- Antonucci, T. C., Ashton-Miller, J. A., Brant, J., Falk, E. B., Halter, J. B., Hamdemir, L., Konrath, S., Lee, J. M., McCullough, W. R., Persad, C., Seydel, R., Smith, J., & Webster, N. J. (2012). The right to move: A multidisciplinary lifespan conceptual framework. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2012(1), 873937.
- Arany, Z., He, H., Lin, J., Hoyer, K., Handschin, C., Toka, O., & Spiegelman, B. M. (2005). Transcriptional coactivator PGC-1 α controls the energy state and contractile function of cardiac muscle. *Cell metabolism*, 1(4), 259-271.
- Archer, T. (2014). Health benefits of physical exercise for children and adolescents. *Journal of Novel Physiotherapies*, 4(2), 203.
- Arnardottir, N. Y., Koster, A., Van Domelen, D. R., Brychta, R. J., Caserotti, P., Eiriksdottir, G., Sverrisdottir, J. E., Sigurdsson, S., Johannsson E., Chen, K. Y., Gudnason, Harris, T.B., Launer L. J., & Sveinsson, T. (2016). Association of change in brain structure to objectively measured physical activity and sedentary behavior in older adults: Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Behavioural brain research*, 296, 118-124.
- Arun, Ö. (2014). 'Que Vadis' Türkiye? 2050'ye Doğru Yaşlanan Türkiye'yi Bekleyen Riskler. *Selçuk University Journal of Institute of Social Sciences*, 32, 1-12.
- Azimi, M., Gharakhanlou, R., Naghdi, N., Khodadadi, D., & Heysieattalab, S. (2018). Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid- β -induced learning and memory impairment, possibly via increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-1 α /FND5/BDNF pathway. *Peptides*, 102, 78-88.
- Azman, K. F., & Zakaria, R. (2019). D-Galactose-induced accelerated aging model: An overview. *Biogerontology*, 20(6), 763-782.

- Baar, K., Wende, A. R., Jones, T. E., Marison, M., Nolte, L. A., Chen, M. A., Kelly, D. P., & Holloszy, J. O. (2002). Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *The FASEB journal*, 16(14), 1879-1886.
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Plymate, S. R., Fishel, M. A., Watson, G. S., Cholerton, B. A., Duncan, G. E., Mehta, P. D., & Craft, S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology*, 67(1), 71-79.
- Ballesteros, R. F. (2019). The concept of successful aging and related terms. In *The Cambridge handbook of successful aging* (pp. 6-22). Cambridge University Press.
- Baranowski, B. J., & MacPherson, R. E. (2018). Acute exercise induced BDNF-TrkB signalling is intact in the prefrontal cortex of obese, glucose-intolerant male mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 43(10), 1083-1089.
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828.
- 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. *Development* 134, 4369–4380.
- Bayod, S., Del Valle, J., Canudas, A. M., Lalanza, J. F., Sanchez-Roigé, S., Camins, A., Escorihuela, R. M., & Pallas, M. (2011). Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *Journal of Applied Physiology*, 111(5), 1380-1390.
- Bayod, S., Del Valle, J., Lalanza, J. F., Sanchez-Roigé, S., de Luxan-Delgado, B., Coto-Montes, A., Canudas, A. M., Camins, A., Escorihuela, R. M., & Pallas, M. (2012). Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. *Experimental gerontology*, 47(12), 925-935.
- Bechler, M. E., Swire, M., & French-Constant, C. (2018). Intrinsic and adaptive myelination—A sequential mechanism for smart wiring in the brain. *Developmental neurobiology*, 78(2), 68-79.
- Beckmann, M., Bruun-Olsen, V., Pripp, A. H., Bergland, A., Smith, T., & Heiberg, K. E. (2020). Effect of exercise interventions in the early phase to improve physical function after hip fracture—a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 108, 90-97.
- Bedford, T. G., Tipton, C. M., Wilson, N. C., Oppliger, R. A., & Gisolfi, C. V. (1979). Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*, 47(6), 1278-1283.
- Benraiss, A., Chmielnicki, E., Lerner, K., Roh, D., & Goldman, S. A. (2001). Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *Journal of Neuroscience*, 21(17), 6718-6731.
- Berchtold, N. C., Prieto, G. A., Phelan, M., Gillen, D. L., Baldi, P., Bennett, D. A. Buchman, A. S., & Cotman, C. W. (2019). Hippocampal gene expression patterns linked to late-life physical activity oppose age and AD-related transcriptional decline. *Neurobiol Aging*, 78, 142–54.
- Bergami, M., Rimondini, R., Santi, S., Blum, R., Götz, M., & Canossa, M. (2008). Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(40), 15570-15575.
- 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.

- Blagosklonny, M. V. (2008). Aging: Ros or tor. *Cell cycle*, 7(21), 3344-3354.
- 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.
- Bradl, M., & Lassmann, H. (2010). Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 119, 37-53.
- Brenmoehl, J., Walz, C., Caffier, C., Brosig, E., Walz, M., Ohde, D., & Hoeflich, A. (2021). Central suppression of the GH/IGF axis and abrogation of exercise-related mTORC1/2 activation in the muscle of phenotype-selected male Marathon mice (DUhTP). *Cells*, 10(12), 3418.
- Brinkley, T. E., Wang, X., Kume, N., Mitsuoka, H., & Nicklas, B. J. (2011). Caloric restriction, aerobic exercise training and soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 levels in overweight and obese post-menopausal women. *International journal of obesity*, 35(6), 793-799.
- Brocardo, P. S., Boehme, F., Patten, A., Cox, A., Gil-Mohapel, J., & Christie, B. R. (2012). Anxiety- and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: Protective effects of voluntary physical exercise. *Neuropharmacology*, 62(4), 1607-1618.
- Buchman, A. S., Boyle, P. A., Yu, L., Shah, R. C., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 78(17), 1323-1329.
- Bugg, J. M., & Head, D. (2011). Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiology of aging*, 32(3), 506-514.
- Bullitt, E., Rahman, F. N., Smith, J. K., Kim, E., Zeng, D., Katz, L. M., & Marks, B. L. (2009). The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. *American Journal of Neuroradiology*, 30(10), 1857-1863.
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature reviews neuroscience*, 7(1), 30-40.
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2010). Senescent synapses and hippocampal circuit dynamics. *Trends in neurosciences*, 33(3), 153-161.
- Burns, J. M., Cronk, B. B., Anderson, H. S., Donnelly, J. E., Thomas, G. P., Harsha, A., Brooks, W. M., & Swerdlow, R. H. (2008). Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*, 71(3), 210-216.
- Burzynska, A. Z., Wong, C. N., Voss, M. W., Cooke, G. E., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2015). White matter integrity supports BOLD signal variability and cognitive performance in the aging human brain. *PLoS One*, 10(4), e0120315.
- Butterfield, D. A., Perluigi, M., & Sultana, R. (2006). Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *European journal of pharmacology*, 545(1), 39-50.
- Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., & Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 571(7764), 183-192.
- Carter, H. N., Chen, C. C., & Hood, D. A. (2015). Mitochondria, muscle health, and exercise with advancing age. *Physiology*, 30(3), 208-223.

- Carter, H. N., Kim, Y., Erlich, A. T., Zarrin-khat, D., & Hood, D. A. (2018a). Autophagy and mitophagy flux in young and aged skeletal muscle following chronic contractile activity. *The Journal of physiology*, 596(16), 3567-3584.
- Carter, H. N., Pauly, M., Tryon, L. D., & Hood, D. A. (2018b). Effect of contractile activity on PGC-1 α transcription in young and aged skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 124(6), 1605-1615.
- Cebe, T., Atukeren, P., Yanar, K., Kuruç, A. I., Ozan, T., Kunbaz, A., Sitar, M. E., Mirmaroufizibandeh, R., Aydin, S., & Çakatay, U. (2014). Oxidation scrutiny in persuaded aging and chronological aging at systemic redox homeostasis level. *Experimental Gerontology*, 57, 132–140.
- Chen, C., & Nakagawa, S. (2023). Physical activity for cognitive health promotion: An overview of the underlying neurobiological mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 86, 101868.
- Chen, F. T., Hopman, R. J., Huang, C. J., Chu, C. H., Hillman, C. H., Hung, T. M., & Chang, Y. K. (2020). The effect of exercise training on brain structure and function in older adults: a systematic review based on evidence from randomized control trials. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 914.
- Chen, R. L., Balami, J. S., Esiri, M. M., Chen, L. K., & Buchan, A. M. (2010). Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neuro*, 6, 256-265.
- Chen, S. T., Volle, D., Jalil, J., Wu, P., & Small, G. W. (2019). Health-promoting strategies for the aging brain. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(3), 213-236.
- Chieffi, S., Messina, G., Villano, I., Messina, A., Esposito, M., Monda, V., Valenzano, A., Moscatelli, F., Esposito, T., Carotenuto, M., Viggiano, A., Cibelli, G., & Monda, M. (2017). Exercise influence on hippocampal function: possible involvement of orexin-A. *Frontiers in physiology*, 8, 85.
- Cho, S. Y., Chung, Y. S., Yoon, H. K., & Roh, H. T. (2022). Impact of exercise intensity on systemic oxidative stress, inflammatory responses, and Sirtuin levels in healthy male volunteers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(18), 11292.
- Colaianne, G., Cinti, S., Colucci, S., & Grano, M. (2017). Irisin and musculoskeletal health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1402(1), 5-9.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 14(2), 125-130.
- Cornejo, F., & Von Bernhardt, R. (2016). Age-dependent changes in the activation and regulation of microglia. *Glial Cells in Health and Disease of the CNS*, 205-226.
- Coşkun, P. E., Beal, M. F., & Wallace, D. C. (2004). Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(29), 10726-10731.
- Cox, C. E. (2017). Role of physical activity for weight loss and weight maintenance. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*, 30(3), 157.
- Cui, X., Zuo, P., Zhang, Q., Li, X., Hu, Y., Long, J., Packer, L., & Liu, J. (2006). Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. *J Neurosci Res*, 84, 647-54.
- Cunha, C., Brambilla, R., & Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory?. *Frontiers in molecular neuroscience*, 3, 865.

- Czubryt, M. P., McAnally, J., Fishman, G. I., & Olson, E. N. (2003). Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) and mitochondrial function by MEF2 and HDAC5. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 1711-1716.
- Davis, S., Gupta, N., Samudra, M., & Javadekar, A. (2021). A case of frontal lobe syndrome. *Industrial Psychiatry Journal*, 30(Suppl 1), S360-S361.
- De Giorgio, A., Kuvačić, G., Milić, M., & Padulo, J. (2018). The brain and movement: How physical activity affects the brain. *Montenegrin journal of sports science and medicine*, 7(2), 63-68.
- De Winter, J. C., Gosling, S. D., & Potter, J. (2016). Comparing the Pearson and Spearman correlation coefficients across distributions and sample sizes: A tutorial using simulations and empirical data. *Psychological methods*, 21(3), 273.
- DeCarli, C., Fletcher, E., Ramey, V., Harvey, D., & Jagust, W. J. (2005). Anatomical mapping of white matter hyperintensities (wmh) exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke*, 36(1), 50-55.
- Degasperi, G. R., Romanatto, T., Denis, R. G., Araújo, E. P., Moraes, J. C., Inada, N. M., Vercesi, A. E., & Velloso, L. A. (2008). UCP2 protects hypothalamic cells from TNF- α -induced damage. *FEBS letters*, 582(20), 3103-3110.
- Devi, S. A., & Kiran, T. R. (2004). Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary vitamin E in aging rat brain. *Neurobiology of aging*, 25(4), 501-508.
- Dias, C. P., De Lima, M. M., Presti-Torres, J., Dornelles, A., Garcia, V. A., Scalco, F. S., Guimaraes, M. R., Constantino, L., Budni, P., Dal-Pizzol, F., & Schröder, N. (2007). Memantine reduces oxidative damage and enhances long-term recognition memory in aged rats. *Neuroscience*, 146(4), 1719-1725.
- Dickstein, D. L., Weaver, C. M., Luebke, J. I., & Hof, P. R. (2013). Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience*, 251, 21-32.
- Dietrich, M. O., Andrews, Z. B., & Horvath, T. L. (2008). Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *Journal of Neuroscience*, 28(42), 10766-10771.
- Ding, Q., Vaynman, S., Souda, P., Whitelegge, J. P., & Gomez-Pinilla, F. (2006). Exercise affects energy metabolism and neural plasticity-related proteins in the hippocampus as revealed by proteomic analysis. *European Journal of Neuroscience*, 24(5), 1265-1276.
- Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., Gandevia, S. C., Gómez-Pinilla, F., Greenwood, B. N., Hillman, C. H., Kramer, A. F., Levin, B. E., Moran, T. H., Russo-Neustadt, A., Salamone, J. D., Hoomissen, J. D. V., Wade, C. E., York, D. A., & Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity*, 14(3), 345-356.
- Doi, T., Shimada, H., Park, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Uemura, K., Nakakubo, S., Hotta, R., & Suzuki, T. (2015). Cognitive function and falling among older adults with mild cognitive impairment and slow gait. *Geriatrics & gerontology international*, 15(8), 1073-1078.
- Downey, A., Stroud, C., Landis, S., & Leshner, A. I. (Eds.). (2017). *Preventing cognitive decline and dementia: A way forward*. Washington (DC)
- Dönmez, G., Wang, D., Cohen, D. E., & Guarente, L. (2010). RETRACTED: SIRT1 suppresses β -Amyloid production by activating the α -Secretase gene ADAM10. *Cell*, 142(2), 320-332.

- Duncan, L. R., Hall, C. R., Wilson, P. M., & Jenny, O. (2010). Exercise motivation: a cross-sectional analysis examining its relationships with frequency, intensity, and duration of exercise. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 7, 1-9.
- Eken, Ö. (2021). *Farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonları üzerine etkisinin incelenmesi* [Doktora Tezi]. İnönü Üniversitesi.
- El, Burns J. M., Swerdlow, R. H. (2014). Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiol Aging*, 35(11), 2574–83.
- Elizondo-Montemayor, L., Mendoza-Lara, G., Gutierrez-DelBosque, G., Peschard-Franco, M., Nieblas, B., & Garcia-Rivas, G. (2018). Relationship of circulating irisin with body composition, physical activity, and cardiovascular and metabolic disorders in the pediatric population. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 3727.
- Elshazzly, M., Lopez, M. J., Reddy, V., & Caban, O. (2018). Embryology, central nervous system.
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., Macko, R., Marquez, D. X., Petruzzello, S. J., & Powell, K. E. (2019). Physical activity, cognition, and brain outcomes: a review of the 2018 physical activity guidelines. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(6), 1242.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., White, S. M., Wojcicki, T. R., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030-1039.
- Erickson, K. I., Raji, C. A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., Gach, H. M., Thompson, P. M., Ho, A. J. & Kuller, L. H. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 75(16), 1415-1422.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*, 108(7), 3017-3022.
- Esteves, A. R., Arduíno, D. M., Silva, D. F., Viana, S. D., Pereira, F. C., & Cardoso, S. M. (2018). Mitochondrial metabolism regulates microtubule acetylation and autophagy through sirtuin-2: impact for Parkinson's disease. *Molecular neurobiology*, 55, 1440-1462.
- Falck, R. S., Landry, G. J., Best, J. R., Davis, J. C., Chiu, B. K., & Liu-Ambrose, T. (2017). Cross-sectional relationships of physical activity and sedentary behavior with cognitive function in older adults with probable mild cognitive impairment. *Physical therapy*, 97(10), 975-984.
- Falone, S., Mirabilio, A., Passerini, A., Izzicupo, P., Cacchio, M., Gallina, S., Baldassarre, A. D., & Amicarelli, F. (2009). Aerobic performance and antioxidant protection in runners. *International journal of sports medicine*, 782-788.
- Farhat, F., Amérand, A., Simon, B., Guegueniat, N., & Moisan, C. (2017). Gender-dependent differences of mitochondrial function and oxidative stress in rat skeletal muscle at rest and after exercise training. *Redox Report*, 22(6), 508-514.
- Fernández-Ballesteros, R., & Sánchez-Izquierdo, M. (2019). Are psycho-behavioral factors accounting for longevity?. *Frontiers in psychology*, 10, 2516.
- Fernández-Gil, M. A., Palacios-Bote, R., Leo-Barahona, M., & Mora-Encinas, J. P. (2010, June). Anatomy of the brainstem: a gaze into the stem of life. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 31, No. 3, pp. 196-219). WB Saunders.

- Ferrara, N., Rinaldi, B., Corbi, G., Conti, V., Stiuso, P., Boccuti, S., Rengo, G., Rossi, F., & Filippelli, A. (2008). Exercise training promotes SIRT1 activity in aged rats. *Rejuvenation research*, 11(1), 139-150.
- Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Joyner, M., Carrera-Bastos, P., Picazo, O., Zugaza, J. L., Izquierdo, M., Ruilope, L. M., & Lucia, A. (2018). Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nature Reviews Cardiology*, 15(12), 731-743.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 21(3), 187-222.
- Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V. D. (2010). Dietary restriction, growth factors and aging: from yeast to humans. *Science (New York, NY)*, 328(5976), 321.
- Fourcade, S., Morató, L., Parameswaran, J., Ruiz, M., Ruiz-Cortés, T., Jové, M., Naudí, A., Martínez-Redondo, P., Dierssen, M., Ferrer, I., Villarroya, F., Pamplona, R., Vaquero, A., Portero-Otín, M., & Pujol, A. (2017). Loss of SIRT2 leads to axonal degeneration and locomotor disability associated with redox and energy imbalance. *Aging Cell*, 16(6), 1404–1413.
- Franceschi, C., Valensin, S., Bonafe, M., Paolisso, G., Yashin, A. I., Monti, D., & De Benedictis, G. (2000). The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Experimental gerontology*, 35(6-7), 879-896.
- Franzoni, F., Plantinga, Y., Femia, F. R., Bartolomucci, F., Gaudio, C., Regoli, F., Carpi, A., Santoro, G., & Galetta, F. (2004). Plasma antioxidant activity and cutaneous microvascular endothelial function in athletes and sedentary controls. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 58(8), 432-436.
- Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., Knight, A. R., Taylor, E. L., Oettrich, J., Ruskovska, T., Gasparovic, A. C., Cuadrado, A., Weber, D., Poulsen, H. E., Grune, T., Schmidt, H. H. H. W., & Ghezzi, P. (2015). Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 23(14), 1144-1170.
- Gandhi, S. M., Nylen, E. S., & Sen, S. (2019). The Role of Physical Activity on Insulin Resistance-Associated Endothelial Dysfunction. *Vascular Biology-Selection of Mechanisms and Clinical Applications*.
- Gao, J., He, H., Jiang, W., Chang, X., Zhu, L., Luo, F., Zhou, R., Ma, C., & Yan T. (2015). Salidroside ameliorates cognitive impairment in a d-galactose-induced rat model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 293, 27–33.
- Gao, H. E., Wu, D. S., Sun, L., Yang, L. D., Qiao, Y. B., Ma, S., & Li, F. H. (2020). Effects of lifelong exercise on age-related body composition, oxidative stress, inflammatory cytokines, and skeletal muscle proteome in rats. *Mechanisms of ageing and development*, 189, 111262.
- Gao, X., Wang, L., Shen, F., Ma, Y., Fan, Y., & Niu, H. (2019). Dynamic walking stability of elderly people with various BMIs. *Gait & Posture*, 68, 168-173.
- Garatachea, N., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Santos-Lozano, A., Fiuza-Luces, C., Moran, M., & Lucia, A. (2015). Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation research*, 18(1), 57-89.
- Garcia-Mesa, Y., Colie, S., Corpas, R., Cristofol, R., Comellas, F., Nebreda, A. R., Gimenez-Llort, L., & Sanfeliu, C. (2016). Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71(1), 40-49.
- Gems, D., & Partridge, L. (2013). Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annual review of physiology*, 75(1), 621-644.

- Ghezzi, A. C., Cambri, L. T., de Araújo, G. G., Botezelli, J. D., Ribeiro, C., & De Mello, M. A. R. (2018). Aerobic capacity of wistar rats: the effects of training and physical detraining at middle-aged. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 32(1), 85-93.
- Giardina, T. M., Steer, J. H., Lo, S. Z., & Joyce, D. A. (2008). Uncoupling protein-2 accumulates rapidly in the inner mitochondrial membrane during mitochondrial reactive oxygen stress in macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1777(2), 118-129.
- Gonzalez-Freire, M., Diaz-Ruiz, A., Hauser, D., Martinez-Romero, J., Ferrucci, L., Bernier, M., & De Cabo, R. (2020). The road ahead for health and lifespan interventions. *Ageing research reviews*, 59, 101037.
- Goto, M., Terada, S., Kato, M., Katoh, M., Yokozeki, T., Tabata, I., & Shimokawa, T. (2000). cDNA cloning and mRNA analysis of PGC-1 in epitrochlearis muscle in swimming-exercised rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 274(2), 350-354.
- Griffin, É. W., Bechara, R. G., Birch, A. M., & Kelly, Á. M. (2009). Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: evidence for a BDNF-related mechanism. *Hippocampus*, 19(10), 973-980.
- Grüne, F., & Klimek, M. (2017). Cerebral blood flow and its autoregulation-when will there be some light in the black box?. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 119(6), 1077-1079.
- Gu, H., Li, J., Ying, F., Zuo, B., & Xu, Z. (2019). Analysis of differential gene expression of the transgenic pig with overexpression of PGC1 α in muscle. *Molecular biology reports*, 46, 3427-3435.
- Guarente, L., & Picard, F. (2005). Calorie restriction the SIR2 connection. *Cell*, 120(4), 473-482.
- Gudlavalleti, A., & Tenny, S. (2022). Cerebellar neurological signs. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Guillamón-Vivancos, T., Gómez-Pinedo, U., & Matías-Guiu, J. (2015). Astrocytes in neurodegenerative diseases (I): function and molecular description. *Neurologia (English Edition)*, 30(2), 119-129.
- Güçlü, E., Inan, S. Y., & Vural, H. C. (2022). The sirtuin 2 inhibitor AK-7 leads to an antidepressant-like effect in mice via upregulation of CREB1, BDNF, and NTRK2 pathways. *Molecular neurobiology*, 59(11), 7036-7044.
- Güneş Gencer, GY. (Ed.). (2021). Yaşlılarda Rehabilitasyon. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.
- Güngörmez, Y. (2019). *Muay thai sporcularının antioksidan sistem mekanizmaları ve enzim düzeylerinin (Cat, gsh, mda) incelenmesi* [Yüksek lisans tezi]. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi.
- Halliwell, B. (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition reviews*, 70(5), 257-265.
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological medicine*, 39(1), 3-11.
- Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454(7203), 463-469.
- Handschin, C., Rhee, J., Lin, J., Tarr, P. T., & Spiegelman, B. M. (2003). An autoregulatory loop controls peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α expression in muscle. *Proceedings of the national academy of sciences*, 100(12), 7111-7116.

- Harman, D. (2001). Aging: overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928, 1–21.
- Hegazy, M. A., Abdelmonsif, D. A., Zeitoun, T. M., El-Sayed, N. S., & Samy, D. M. (2022). Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer's dementia in rats: Implication of circulating and hippocampal FND5/irisin. *Journal of physiology and biochemistry*, 78(1), 109-124.
- Heo, S., Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I., Ouyang, C., Sutton, B. P., & Kramer, A. F. (2010). Resting hippocampal blood flow, spatial memory and aging. *Brain research*, 1315, 119-127.
- Hershberger, K. A., Martin, A. S., & Hirschey, M. D. (2017). Role of NAD⁺ and mitochondrial sirtuins in cardiac and renal diseases. *Nature Reviews Nephrology*, 13(4), 213-225.
- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(10), 1694-1704.
- Hills, A. P., Street, S. J., & Byrne, N. M. (2015). Physical activity and health: "what is old is new again". *Advances in food and nutrition research*, 75, 77-95.
- Hirota, K., Sakamoto, T., Takei, N., & Higashi, T. (1986). Effect of physical training period on cholesterol metabolism. *Japan Society of Physical Education, Health and Sport Sciences*, 30(4), 273-279.
- Ho, S. C., Liu, J. H., & Wu, R. (2003). Establishment of the mimetic aging effect in mice caused by D-galactose. *Biogerontology*, 4, 15-8.
- Honea, R. A., Thomas, G. P., Harsha, A., Anderson, H. S., Donnelly, J. E., Brooks, W. M., & Burns, J. M. (2009). Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(3), 188-197.
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(10), 565-581.
- Huang, J., Wang, X., Zhu, Y., Li, Z., Zhu, Y. T., Wu, J. C., Qin, Z. H., Xiang, M., & Lin, F. (2019). Exercise activates lysosomal function in the brain through AMPK-SIRT1-TFEB pathway. *CNS neuroscience & therapeutics*, 25(6), 796-807.
- Huang, W., Cao, J., Liu, X., Meng, F., Li, M., Chen, B., & Zhang, J. (2015). AMPK plays a dual role in regulation of CREB/BDNF pathway in mouse primary hippocampal cells. *Journal of Molecular Neuroscience*, 56, 782-788.
- Iaccarino, G., Franco, D., Sorriento, D., Strisciuglio, T., Barbato, E., & Morisco, C. (2021). Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *Journal of cardiovascular translational research*, 14, 256-270.
- Imai, S. I., & Guarente, L. (2014). NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends in cell biology*, 24(8), 464-471.
- Inoue, D. S., Monteiro, P. A., Gerosa-Neto, J., Santana, P. R., Peres, F. P., Edwards, K. M., & Lira, F. S. (2020). Acute increases in brain-derived neurotrophic factor following high or moderate-intensity exercise is accompanied with better cognition performance in obese adults. *Scientific reports*, 10(1), 13493.
- Intlekofer, K. A., & Cotman, C. W. (2013). Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 57, 47-55.

- Javed, K., Reddy, V., Das, J. M., & Wroten, M. (2023). Neuroanatomy, wernicke area. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Jeftic, I., Furzer, B. J., Dimmock, J. A., Wright, K., Boyd, C., Budden, T., Rosenberg, M., Kramer, B., Buist, B., Fitzpatrick, I., Sabiston, C., Jonge, M., & Jackson, B. (2023). Structured exercise programs for higher education students experiencing mental health challenges: background, significance, and implementation. *Frontiers in Public Health*, 11, 1104918.
- Jernigan, T. L., & Stiles, J. (2017). Construction of the human forebrain. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 8(1-2), e1409.
- Jiang, X., & Nardelli, J. (2016). Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiology of disease*, 92, 3-17.
- Jimshelishvili, S., & Dididze, M. (2019). Neuroanatomy, cerebellum.
- Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72.
- Jin, M., & Cai, S. Q. (2023). Mechanisms underlying brain aging under normal and pathological conditions. *Neuroscience Bulletin*, 39(2), 303-314.
- Kaeberlein, M., Rabinovitch, P. S., & Martin, G. M. (2015). Healthy aging: the ultimate preventative medicine. *Science*, 350(6265), 1191-1193.
- Karpova, N. N. (2014). Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology*, 76, 709-718.
- Kavak H. (2023). *D-galaktoza bağlı yaşlanma modelinde farklı beyin bölgelerinde sirt-2 inhibisyonunun otofaji üzerine etkisi* [Yüksek lisans tezi]. Gazi Üniversitesi.
- Kelly, D. P., & Scarpulla, R. C. (2004). Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes & development*, 18(4), 357-368.
- Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., Franceschi, C., Lithgow, G. J., Morimoto, R. I., Pessin, J. E., Rando, T. A., Richardson, A., Schadt, E. E., Wyss-Coray, T., & Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.
- Keskin-Aktan, A., Akbulut, K. G., Abdi, S., & Akbulut, H. (2022). SIRT2 and FOXO3a expressions in the cerebral cortex and hippocampus of young and aged male rats: antioxidant and anti-apoptotic effects of melatonin. *Biologia Futura*, 73(1), 71-85.
- Keskin-Aktan, A., Akbulut, K. G., Yazici-Mutlu, Ç., Sonugur, G., Ocal, M., & Akbulut, H. (2018). The effects of melatonin and curcumin on the expression of SIRT2, Bcl-2 and Bax in the hippocampus of adult rats. *Brain Research Bulletin*, 137, 306-310.
- Khan, A., Bai, H., Shu, M., Chen, M., Khan, A., & Bai, Z. (2018). Antioxidative and antiphotaging activities of neferine upon UV-A irradiation in human dermal fibroblasts. *Bioscience reports*, 38(6), BSR20181414.
- 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.
- Kireev, R. A., Vara, E., & Tresguerres, J. A. F. (2013). Growth hormone and melatonin prevent age-related alteration in apoptosis processes in the dentate gyrus of male rats. *Biogerontology*, 14, 431-442.

- Kirk-Sanchez, N. J., & McGough, E. L. (2014). Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical interventions in aging*, 51-62.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G., Estrada, S., Ausen, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., & Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 55(3), 306-319.
- 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.
- Kobilo, T., Yuan, C., & van Praag, H. (2011). Endurance factors improve hippocampal neurogenesis and spatial memory in mice. *Learning & memory*, 18(2), 103-107.
- Koltai, E., Hart, N., Taylor, A. W., Goto, S., Ngo, J. K., Davies, K. J., & Radak, Z. (2012). Age-associated declines in mitochondrial biogenesis and protein quality control factors are minimized by exercise training. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 303(2), R127-R134.
- Koltai, E., Szabo, Z., Atalay, M., Boldogh, I., Naito, H., Goto, S., & Radak, Z. (2010). Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mechanisms of ageing and development*, 131(1), 21-28.
- Konishi, K., Cherkerzian, S., Aroner, S., Jacobs, E. G., Rentz, D. M., Remington, A., Aizley, H., Hornig, M., Klibanski, A., & Goldstein, J. M. (2020). Impact of BDNF and sex on maintaining intact memory function in early midlife. *Neurobiology of aging*, 88, 137-149.
- Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends in cognitive sciences*, 11(8), 342-348.
- Kupis, W., Pałyga, J., Tomal, E., & Niewiadomska, E. (2016). The role of sirtuins in cellular homeostasis. *Journal of physiology and biochemistry*, 72(3), 371-380.
- 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.
- Lackman, J., Smith, M. L., & McNeill, E. B. (2015). Freshman college students' reasons for enrolling in and anticipated benefits from a basic college physical education activity course. *Frontiers in Public Health*, 3, 162.
- Landman, T. R., Thijssen, D. H., Tuladhar, A. M., & De Leeuw, F. E. (2021). Relation between physical activity and cerebral small vessel disease: A nine-year prospective cohort study. *International Journal of Stroke*, 16(8), 962-971.
- Larson, E. B., Wang, L. I., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of internal medicine*, 144(2), 73-81.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., Van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R., & 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.

- Leal, G., Afonso, P. M., Salazar, I. L., & Duarte, C. B. (2015). Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain research*, 1621, 82-101.
- Lee, D. H. (2010). Sirt1 as a new therapeutic target in metabolic and age-related diseases. *Chonnam Medical Journal*, 46(2), 67-73.
- Lee, J., Duan, W., & Mattson, M. P. (2002). Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of neurochemistry*, 82(6), 1367-1375.
- Lee, S. C., Robson-Doucette, C. A., & Wheeler, M. B. (2009). Uncoupling protein 2 regulates reactive oxygen species formation in islets and influences susceptibility to diabetogenic action of streptozotocin. *Journal of Endocrinology*, 203(1), 33
- Lei, M., Hua, X., Xiao, M., Ding, J., Han, Q. & Hu, G. (2008). Impairments of astrocytes are involved in the D-galactose-induced brain aging. *Biochem Biophys Res Commun*, 369, 1082-7.
- Leick, L., Lyngby, S. S., Wojtasewski, J. F., & Pilegaard, H. (2010). PGC-1 α is required for training-induced prevention of age-associated decline in mitochondrial enzymes in mouse skeletal muscle. *Experimental gerontology*, 45(5), 336-342.
- Leone, T. C., Lehman, J. J., Finck, B. N., Schaeffer, P. J., Wende, A. R., Boudina, S., Courtois, M, Wozniak, D. F., Sambandam, N., Bernal-Mizrachi, C., Chen, Z., Holloszy, J. O., Medeiros, D. M., Schmidt, R. E., Saffitz, J. E., Abel, E. D., Semenkovich, C. F., & Kelly, D. P. (2005). PGC-1 α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS biology*, 3(4), e101.
- Lewin, G. R., & Carter, B. D. (Eds.). (2014). *Neurotrophic factors*. Springer.
- Li, F. H., Sun, L., Zhu, M., Li, T., Gao, H. E., Wu, D. S., & Liu, T. C. Y. (2018). Beneficial alterations in body composition, physical performance, oxidative stress, inflammatory markers, and adipocytokines induced by long-term high-intensity interval training in an aged rat model. *Experimental gerontology*, 113, 150-162.
- Li, K., & Malhotra, P. A. (2015). Spatial neglect. *Practical neurology*, 15(5), 333-339.
- Li, Y., Luikart, B. W., Birnbaum, S., Chen, J., Kwon, C. H., Kernie, S. G., & Parada, L. F. (2008). TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron*, 59(3), 399-412.
- Liang, H., & Ward, W. F. (2006). PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Advances in physiology education*.
- Liang, K. Y., Mintun, M. A., Fagan, A. M., Goate, A. M., Bugg, J. M., Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Head, D. (2010). Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Annals of neurology*, 68(3), 311-318.
- Lichtenberg, D., & Pinchuk, I. (2015). Oxidative stress, the term and the concept. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 461(3), 441-444.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 757-772.
- Lin, J., Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell metabolism*, 1(6), 361-370.

- Lin, J., Wu, H., Tarr, P. T., Zhang, C. Y., Wu, Z., Boss, O., Michael, L. F., Puigserver, P., Isotani, E., Olson, E. N., Lowell, B. B., Bassel-Duby, R., & Spiegelman, B. M. (2002). Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*, 418(6899), 797-801.
- Little, J. P., & Cochran, A. J. (2011). Regulating the regulators: the role of transcriptional regulatory proteins in the adaptive response to exercise in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 589(7), 1511.
- Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Frontiers in neuroscience*, 12, 332010.
- Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). How stress gets under the skin: early life adversity and glucocorticoid receptor epigenetic regulation. *Current genomics*, 19(8), 653-664.
- Liu, Y., Wang, L., Yang, G., Chi, X., Liang, X., & Zhang, Y. (2023). Sirtuins: promising therapeutic targets to treat ischemic stroke. *Biomolecules*, 13(8), 1210.
- Liu, Y., Zhang, Y., Zhu, K., Chi, S., Wang, C., & Xie, A. (2020). Emerging role of sirtuin 2 in Parkinson's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 372.
- Ljubcic, V., Joseph, A. M., Adhihetty, P. J., Huang, J. H., Saleem, A., Uguccioni, G., & Hood, D. A. (2009). Molecular basis for an attenuated mitochondrial adaptive plasticity in aged skeletal muscle. *Aging (Albany NY)*, 1(9), 818.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- 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.
- 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.
- Luo, X. G., Ding, J. Q., & Chen, S. D. (2010). Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. *Molecular neurodegeneration*, 5, 1-9.
- Maasackers, C. M., Weijs, R. W., Dekkers, C., Gardiner, P. A., Ottens, R., Rikkers, M. G. O., Melis, R., Thijssen, D., & Claassen, J. A. (2022). Sedentary behaviour and brain health in middle-aged and older adults: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 140, 104802.
- Mahgoub, M. O., D'Souza, C., Al Darmaki, R. S., Baniyas, M. M., & Adeghate, E. (2018). An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*, 104, 15-23.
- Maldonado, K. A., & Alsayouri, K. (2019). *Physiology, brain*.
- Manczak, M., Park, B. S., Jung, Y., & Reddy, P. H. (2004). Differential expression of oxidative phosphorylation genes in patients with Alzheimer's disease: implications for early mitochondrial dysfunction and oxidative damage. *Neuromolecular medicine*, 5, 147-162.
- Markham, A., Bains, R., Franklin, P., & Spedding, M. (2014). Changes in mitochondrial function are pivotal in neurodegenerative and psychiatric disorders: how important is BDNF?. *British journal of pharmacology*, 171(8), 2206-2229.

- Markham, A., Cameron, I., Franklin, P., & Spedding, M. (2004). BDNF increases rat brain mitochondrial respiratory coupling at complex I, but not complex II. *European Journal of Neuroscience*, 20(5), 1189-1196.
- Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(2), 89-98.
- Marques-Aleixo, I., Santos-Alves, E., Balça, M. M., Rizo-Roca, D., Moreira, P. I., Oliveira, P. J., ... & Ascensão, A. (2015). Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto (mito) phagy markers. *Neuroscience*, 301, 480-495.
- Martinez Munoz, I. Y., Camarillo Romero, E. D. S., & Garduno Garcia, J. D. J. (2018). Irisin a novel metabolic biomarker: present knowledge and future directions. *International journal of endocrinology*, 2018(1), 7816806.
- Mason, J. O., & Price, D. J. (2016). Building brains in a dish: Prospects for growing cerebral organoids from stem cells. *Neuroscience*, 334, 105-118.
- Mattson, M. P., & Arumugam, T. V. (2018). Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell metabolism*, 27(6), 1176-1199.
- McAuley, E., Mullen, S. P., & Hillman, C. H. (2013). Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cognition across the lifespan. In *Social neuroscience and public health: Foundations for the science of chronic disease prevention* (pp. 235-252). Springer.
- Menshikova, E. V., Ritov, V. B., Fairfull, L., Ferrell, R. E., Kelley, D. E., & Goodpaster, B. H. (2006). Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 534-540.
- Middleton, L. E., Kirkland, S. A., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2010). Proxy reports of physical activity were valid in older people with and without cognitive impairment. *Journal of clinical epidemiology*, 63(4), 435-440.
- Middleton, L. E., Manini, T. M., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Barnes, D. E., Tylavsky, F., Brach, J. S., Everhart, J. E., & Yaffe, K. (2011). Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Archives of internal medicine*, 171(14), 1251-1257.
- Mischel, N. A., Llewellyn-Smith, I. J., & Mueller, P. J. (2014). Physical (in) activity-dependent structural plasticity in bulbospinal catecholaminergic neurons of rat rostral ventrolateral medulla. *Journal of Comparative Neurology*, 522(3), 499-513.
- Mittal, R., Debs, L. H., Patel, A. P., Nguyen, D., Patel, K., O'Connor, G., Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, & Liu, X. Z. (2017). Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut–brain axis. *Journal of cellular physiology*, 232(9), 2359-2372.
- Mohammadi, A., & Roozbayani, M. (2022). The long-term effect of moderate-intensity exercise on the expression of the genes irisin and sirtuin-1 in the skeletal muscle of diabetic rats with streptozotocin. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*, 2(1), 1-7.
- 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.
- Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(4), 240-250.

- Murugesan, N., Demarest, T. G., Madri, J. A., & Pachter, J. S. (2012). Brain regional angiogenic potential at the neurovascular unit during normal aging. *Neurobiology of aging*, 33(5), 1004-e1.
- Nakata, H., & Nakamura, S. (2007). Brain-derived neurotrophic factor regulates AMPA receptor trafficking to post-synaptic densities via IP3R and TRPC calcium signaling. *FEBS letters*, 581(10), 2047-2054.
- Naseer, A., Mir, S. S., Takacs-Vellai, K., & Nazir, A. (2021). Sirtuins and autophagy in age-associated neurodegenerative diseases: lessons from the *C. elegans* model. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12263.
- Navarro, A., Gomez, C., López-Cepero, J. M., & Boveris, A. (2004). Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. *American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology*, 286(3), R505-R511.
- Nay, K., Smiles, W. J., Kaiser, J., McAloon, L. M., Loh, K., Galic, S., & Scott, J. W. (2021). Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4052.
- Nocella, C., Cammisotto, V., Fianchini, L., D'Amico, A., Novo, M., Castellani, V., & Carnevale, R. (2018). Extra virgin olive oil and cardiovascular diseases: Benefits for human health. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 18(1), 4-13.
- Norrbom, J., Sundberg, C. J., Ameln, H., Kraus, W. E., Jansson, E., & Gustafsson, T. (2004). PGC-1 α mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, 96(1), 189-194.
- Ogonovszky, H., Berkes, I., Kumagai, S., Kaneko, T., Tahara, S., Goto, S., & Radák, Z. (2005). The effects of moderate-, strenuous-and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochemistry International*, 46(8), 635-640.
- Oliveira, A. N., & Hood, D. A. (2019). Exercise is mitochondrial medicine for muscle. *Sports medicine and health science*, 1(1), 11-18.
- Özkan, M. (2023). *Parkinson hastalarında MDA, TOS, TAS, İMA belirteçlerinin tespiti ve oksidatif stres durumu* [Yüksek lisans tezi]. Balıkesir Üniversitesi.
- Özmen, T., & Contarlı, N. (2023). Yaşlılarda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz. *Unika Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 452-459.
- Pahor, M., Guralnik, J. M., Ambrosius, W. T., Blair, S., Bonds, D. E., Church, T. S., Espeland, M. A., Fielding, R. A., Gill, T. A., Groessl, E. J., King, A. C., Kritchevsky, S. B., Manini, T. M., McDermott, M. M., Miller, M. E., Newman, A. B., Rejeski, W. J., Sink, K. M., & Williamson, J. D. (2014). Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *Jama*, 311(23), 2387-2396.
- Panati, K., Suneetha, Y., & Narala, V. R. (2016). Irisin/FNDC5-An updated review. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 20(4).
- Pancar, Z., Cinar, V., Akbulut, T., Kuloglu, T., Sahin, I., & Aydin, S. (2022). Irisin, Angptl8, Elabela and antioxidants alteration in rats with and without energy drink and treadmill exercise. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 26(11).
- 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.

- Pekny, M., & Pekna, M. (2016). Reactive gliosis in the pathogenesis of CNS diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1862(3), 483-491.
- Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews endocrinology*, 13(6), 324-337.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., Sloan, R., Gage, F. H., Brown, T. R., & 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.
- Pérez-Rodríguez, D., Anuncibay-Soto, B., Llorente, I. L., Pérez-García, C. C., & Fernández-López, A. (2015). Hippocampus and cerebral cortex present a different autophagic response after oxygen and glucose deprivation in an ex vivo rat brain slice model. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 41(4), e68-e79.
- Perluigi, M., Di Domenico, F., Giorgi, A., Schinina, M. E., Coccia, R., Cini, C., Cambria, M. T., Cornelius, C., Butterfield, D. A., & Calabrese, V. (2010). Redox proteomics in aging rat brain: involvement of mitochondrial reduced glutathione status and mitochondrial protein oxidation in the aging process. *Journal of neuroscience research*, 88(16), 3498-3507.
- Perry, C. G., Lally, J., Holloway, G. P., Heigenhauser, G. J., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2010). Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 588(23), 4795-4810.
- Peters, A. (2002). Structural changes that occur during normal aging of primate cerebral hemispheres. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 733-741.
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain: This article is part of a series on ageing edited by Professor Chris Bulpitt. *Postgraduate medical journal*, 82(964), 84-88.
- Petralia, R. S., Mattson, M. P. & Yao, P. J. (2014). Communication breakdown: The impact of ageing on synapse structure. *Ageing Research Reviews*, 14(1), 31-42.
- Phillips, C., Baktir, M. A., Srivatsan, M., & Salehi, A. (2014). Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 170.
- Picca, A., Lezza, A. M. S., Leeuwenburgh, C., Pesce, V., Calvani, R., Landi, F., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2017). Fueling inflamm-aging through mitochondrial dysfunction: mechanisms and molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 933.
- Pilling, L. C., Kuo, C. L., Sicinski, K., Tamosauskaite, J., Kuchel, G. A., Harries, L. W., Herd, P., Wallace, R., Ferrucci, L., & Melzer, D. (2017). Human longevity: 25 genetic loci associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging (Albany NY)*, 9(12), 2504.
- 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.
- Puterman, E., Lin, J., Blackburn, E., O'donovan, A., Adler, N., & Epel, E. (2010). The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PloS one*, 5(5), e10837.
- Qin, W., Haroutunian, V., Katsel, P., Cardozo, C. P., Ho, L., Buxbaum, J. D., & Pasinetti, G. M. (2009). PGC-1 α expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia. *Archives of neurology*, 66(3), 352-361.

- Quesseveur, G., David, D. J., Gaillard, M. C., Pla, P., Wu, M. V., Nguyen, H. T., & Guiard, B. P. (2013). BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Translational psychiatry*, 3(4), e253-e253.
- Quigley, A., MacKay-Lyons, M., & Eskes, G. (2020). Effects of exercise on cognitive performance in older adults: a narrative review of the evidence, possible biological mechanisms, and recommendations for exercise prescription. *Journal of aging research*, 2020(1), 1407896.
- Radák, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucsok, J., Sasvári, M., Nyakas, C., & Goto, S. (2001). Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochemistry international*, 38(1), 17-23.
- 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.
- Radak, Z., Torma, F., Berkes, I., Goto, S., Mimura, T., Posa, A., Balogh, L., Boldogh, I., Suzuki, K., Higuchi, M., & Koltai, E. (2019). Exercise effects on physiological function during aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 132, 33-41.
- Ramana, K. V., Srivastava, S., & Singhal, S. S. (2013). Lipid peroxidation products in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.
- 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.
- Ratey, J. J., & Loehr, J. E. (2011). The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: a review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. *Rev Neurosci*, 22(2), 171-85.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*, 15(11), 1676-1689.
- Reichardt, L. F. (2006). Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1473), 1545-1564.
- Risacher, S. L., Anderson, W. H., Charil, A., Castelluccio, P. F., Shcherbinin, S., Saykin, A. J. & Schwarz, A. J. (2017). Alzheimer disease brain atrophy subtypes are associated with cognition and rate of decline. *Neurology*, 89(21), 2176-2186.
- Robbins, J. M., & Gerszten, R. E. (2023). Exercise, exerkines, and cardiometabolic health: from individual players to a team sport. *The Journal of clinical investigation*, 133(11).
- Rossi, C., Angelucci, A., Costantin, L., Braschi, C., Mazzantini, M., Babbini, F., & Caleo, M. (2006). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *European Journal of Neuroscience*, 24(7), 1850-1856.
- Rovio, S., Kåreholt, I., Helkala, E. L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., & Kivipelto, M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 4(11), 705-711.
- Rowe, G. C., Raghuram, S., Jang, C., Nagy, J. A., Patten, I. S., Goyal, A., Chan, M. C., Liu, L. X., Jiang, A., Spokes, K. C., Beeler, D., Dvorak, H., Aird, W., & Arany, Z. (2014). PGC-1 α induces SPP1 to activate macrophages and orchestrate functional angiogenesis in skeletal muscle. *Circulation research*, 115(5), 504-517.

- Ruscheweyh, R., Willemer, C., Krüger, K., Duning, T., Warnecke, T., Sommer, J., Völker, K., Ho, H. V., Mooren, F., Knecht, S., & Flöel, A. (2011). Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiology of aging*, 32(7), 1304-1319.
- Russell, A. P., Feilchenfeldt, J., Schreiber, S., Praz, M., Crettenand, A., Gobelet, C., Meier, C. A., Bell, D. R., Kralli, A., Giacobino, J., & Dériaz, O. (2003). Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor- α in skeletal muscle. *Diabetes*, 52(12), 2874-2881.
- Rytz, C. L., Pialoux, V., Mura, M., Martin, A., Hogan, D. B., Hill, M. D., & Poulin, M. J. (2020). Impact of aerobic exercise, sex, and metabolic syndrome on markers of oxidative stress: results from the Brain in Motion study. *Journal of Applied Physiology*, 128(4), 748-756.
- Sairanen, M., Lucas, G., Ernfors, P., Castrén, M., & Castrén, E. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*, 25(5), 1089-1094.
- 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.
- Santos-Lozano, A., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Quindós-Rubial, M., Fiuza-Luces, C., Cristi-Montero, C., Emanuele, E., Garatachea, N., & Lucia, A. (2016). Physical activity and Alzheimer disease: a protective association. In *Mayo Clinic Proceedings*, 91(8), 999-1020.
- Satoh, A., Imai, S. & Guarente, L. (2017). The brain, sirtuins, and ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(6), 362–374.
- Satoh, A., Stein, L., & Imai, S. (2011). The role of mammalian sirtuins in the regulation of metabolism, aging, and longevity. *Histone deacetylases: the biology and clinical implication*, 125-162.
- Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Brickman, A. M., Cosentino, S., Schupf, N., Xin-Tang, M., Gu, Y., & Stern, Y. (2011). Physical activity and Alzheimer disease course. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(5), 471-481.
- Scarpulla, R. C. (2008). Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiological reviews*, 88(2), 611-638.
- Seals, D. R., Justice, J. N., & LaRocca, T. J. (2016). Physiological geroscience: targeting function to increase healthspan and achieve optimal longevity. *The Journal of physiology*, 594(8), 2001-2024.
- Seo, D. Y., Lee, S. R., Kwak, H. B., Seo, K. W., McGregor, R. A., Yeo, J. Y., Ko, T H., Bolorderene, S., Kim, N., Ko, K S., Rhee, B D., & Han, J. (2016). Voluntary stand-up physical activity enhances endurance exercise capacity in rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 20(3), 287.
- Sergieiev, P. V., Dontsova, O. A. & Berezkin, G. V. (2015). "Theories of aging: an ever-evolving field". *Acta Naturae*. 7(1), 9-18
- Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocrine reviews*, 41(4), 594-609.

- Shen, Y. X., Xu, S. Y., Wei, W., Sun, X. X., Yang, J. & Liu, L. H. (2002). Melatonin reduces memory changes and neural oxidative damage in mice treated with d-galactose. *J Pineal Re*, 32, 173–8.
- Singh, S., Singh, A. K., Garg, G., & Rizvi, S. I. (2018). Fisetin as a caloric restriction mimetic protects rat brain against aging induced oxidative stress, apoptosis and neurodegeneration. *Life sciences*, 193, 171-179.
- Sleiman, S. F., & Chao, M. V. (2015). Downstream consequences of exercise through the action of BDNF. *Brain Plasticity*, 1(1), 143-148.
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., Browndyke, J. N., & Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*, 72(3), 239-252.
- So, J. H., Huang, C., Ge, M., Cai, G., Zhang, L., Lu, Y., & Mu, Y. (2017). Intense exercise promotes adult hippocampal neurogenesis but not spatial discrimination. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 13.
- 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.
- Sola-Sevilla, N., Ricobaraza, A., Hernandez-Alcoceba, R., Aymerich, M. S., Tordera, R. M., & Puerta, E. (2021). Understanding the Potential Role of Sirtuin 2 on Aging: Consequences of SIRT2.3 Overexpression in Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 1–23.
- Steiner, J. L., Murphy, E. A., McClellan, J. L., Carmichael, M. D., & Davis, J. M. (2011). Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of applied physiology*.
- Stillman, C. M., Esteban-Cornejo, I., Brown, B., Bender, C. M., & Erickson, K. I. (2020). Effects of exercise on brain and cognition across age groups and health states. *Trends in neurosciences*, 43(7), 533-543.
- Stranahan, A. M., Lee, K., Martin, B., Maudsley, S., Golden, E., Cutler, R. G., & Mattson, M. P. (2009). Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. *Hippocampus*, 19(10), 951-961.
- Swain, R. A., Berggren, K. L., Kerr, A. L., Patel, A., Peplinski, C., & Sikorski, A. M. (2012). On aerobic exercise and behavioral and neural plasticity. *Brain sciences*, 2(4), 709-744.
- 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.
- Tarnopolsky, M. A. (2009). Mitochondrial DNA shifting in older adults following resistance exercise training. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 34(3), 348-354.
- Tetik Dünder, S., Kuzucu, M., & Varol, S. (2023). Effect of the aerobic power test performed at low-medium altitude on the myostatin, pgc-1 alpha and klotho levels. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, 182(2).
- Tian, J., Ishibashi, K., Ishibashi, K., Reiser, K., Grebe, R., Biswal, S., Gehlbach, P. & Handa, J. T. (2005). Advanced glycation endproduct-induced aging of the retinal pigment epithelium and choroid: a comprehensive transcriptional response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(33), 11846-11851.

- Trofin, F. P., Ciobica, A., Cojocaru, D., Chirazi, M., Honceriu, C., Trofin, L., Serban, D. N., Timofte, D., Cojocaru, S., & Anton, E. (2014). Increased oxidative stress status in rat serum after five minutes treadmill exercise. *Central European Journal of Medicine*, 9, 722-728.
- Uysal, N., Yuksel, O., Kizildag, S., Yuce, Z., Gumus, H., Karakilic, A., & Ates, M. (2018). Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue. *Neuroscience Letters*, 676, 92-97.
- Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(3), 179-187.
- Vallabhajosula, S. (2011). Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain Beta-amyloid. In *Seminars in nuclear medicine*, 41(4), 283-299.
- Vargas-Ortiz, K., Pérez-Vázquez, V., & Macías-Cervantes, M. H. (2019). Exercise and sirtuins: a way to mitochondrial health in skeletal muscle. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2717.
- Vaynman, S. S., Ying, Z., Yin, D., & Gomez-Pinilla, F. (2006). Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain research*, 1070(1), 124-130.
- Vaynman, S., Ying, Z., Wu, A., & Gomez-Pinilla, F. (2006). Coupling energy metabolism with a mechanism to support brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity. *Neuroscience*, 139(4), 1221-1234.
- Vecchio, L. M., Meng, Y., Xhima, K., Lipsman, N., Hamani, C., & Aubert, I. (2018). The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain plasticity*, 4(1), 17-52.
- Verghese, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., Ambrose A. F., Sliwinski M. J., & Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2508-2516.
- Vergoossen, L. W., Jansen, J. F. A., de Jong, J. J. A., Stehouwer, C. D. A., Schaper, N. C., Savelberg, H. H. C. M., Koster, A., Backes, W. H., & Schram, M. T. (2021). Association of physical activity and sedentary time with structural brain networks—The Maastricht Study. *GeroScience*, 43, 239-252.
- Voss, M. W., Carr, L. J., Clark, R., & Weng, T. (2014). Revenge of the “sit” II: Does lifestyle impact neuronal and cognitive health through distinct mechanisms associated with sedentary behavior and physical activity?. *Mental Health and Physical Activity*, 7(1), 9-24.
- 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.
- Voss, P., Thomas, M. E., Cisneros-Franco, J. M., & De Villers-Sidani, É. (2017). Dynamic brains and the changing rules of neuroplasticity: implications for learning and recovery. *Frontiers in psychology*, 8, 274878.
- Wahl, D., Cavalier, A. N., & LaRocca, T. J. (2021). Novel strategies for healthy brain aging. *Exercise and sport sciences reviews*, 49(2), 126.
- Wahl, D., Solon-Biet, S. M., Cogger, V. C., Fontana, L., Simpson, S. J., Le Couteur, D. G., & Ribeiro, R. V. (2019). Aging, lifestyle and dementia. *Neurobiology of disease*, 130, 104481.
- Waldman, M., Cohen, K., Yadin, D., Nudelman, V., Gorfil, D., Laniado-Schwartzman, M., Kornwoski, R., Aravot, D., Abraham, N. G., Arad, M., & Hochhauser, E. (2018). Regulation of diabetic

- cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1 α '. *Cardiovascular diabetology*, 17, 1-12.
- Wang, F., Nguyen, M., Qin, F. X. F., & Tong, Q. (2007). SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging cell*, 6(4), 505-514.
- Wang, J. M., Yang, L. H., Zhang, Y. Y., Niu, C. L., Cui, Y., Feng, W. S., & Wang, G. F. (2015). BDNF and COX-2 participate in anti-depressive mechanisms of catalpol in rats undergoing chronic unpredictable mild stress. *Physiology & behavior*, 151, 360-368.
- Wang, X. Q., & Wang, G. W. (2016). Effects of treadmill exercise intensity on spatial working memory and long-term memory in rats. *Life sciences*, 149, 96-103.
- Wang, X., Buechler, N. L., Martin, A., Wells, J., Yoza, B., McCall, C. E., & Vachharajani, V. (2016). Sirtuin-2 regulates sepsis inflammation in ob/ob mice. *PLoS One*, 11(8), e0160431.
- Warburton, D. E., & Bredin, S. S. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Current opinion in cardiology*, 32(5), 541-556.
- Waterhouse, E. G., An, J. J., Orefice, L. L., Baydyuk, M., Liao, G. Y., Zheng, K., & Xu, B. (2012). BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission. *Journal of Neuroscience*, 32(41), 14318-14330.
- Wei, H., Li, L., Song, Q., Ai, H., Chu, J. & Li, W. (2005). Behavioural study of the D-galactose induced aging model in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res*, 157, 245-51.
- World Health Organization, T. (2010). *Global recommendations on physical activity for health*. World Health Organization.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., Lin, J. D., Greenberg, M. E., & Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway. *Cell metabolism*, 18(5), 649-659.
- Xu, X. H. & Zhao, T. Q. (2002). Effects of puerarin on d-galactose-induced memory deficits in mice. *Acta Pharmacol Sin*, 23, 587-90.
- Yáguez, L., Shaw, K. N., Morris, R., & Matthews, D. (2011). The effects on cognitive functions of a movement-based intervention in patients with Alzheimer's type dementia: a pilot study. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(2), 173-181.
- Yang, S., Loro, E., Wada, S., Kim, B., Tseng, W. J., Li, K., Khurana, T. S., & Arany, Z. (2020). Functional effects of muscle PGC-1 α in aged animals. *Skeletal Muscle*, 10, 1-8.
- Yarım, G., & Kazak, F. (2015). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10(2), 120-129.
- Ye, Y., Lin, H., Wan, M., Qiu, P., Xia, R., He, J., & Zheng, G. (2021). The effects of aerobic exercise on oxidative stress in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in physiology*, 12, 701151.
- Yeong, K. Y., Berdighaliyev, N., & Chang, Y. (2020). Sirtuins and their implications in neurodegenerative diseases from a drug discovery perspective. *ACS chemical neuroscience*, 11(24), 4073-4091.
- Ying, F., Zhang, L., Bu, G., Xiong, Y., & Zuo, B. (2016). Muscle fiber-type conversion in the transgenic pigs with overexpression of PGC1 α gene in muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 480(4), 669-674.

- Yoshii, A., & Constantine-Paton, M. (2010). Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Developmental neurobiology*, 70(5), 304-322.
- Young, M. F., Valaris, S., & Wrann, C. D. (2019). A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in cardiovascular diseases*, 62(2), 172-178.
- Yu, Y., Bai, F., Wang, W., Liu, Y., Yuan, Q., Qu, S., Zhang, T., Tian, G., Li, S., Li, D., & Ren, G. (2015). Fibroblast growth factor 21 protects mouse brain against d-galactose induced aging via suppression of oxidative stress response and advanced glycation end products formation. *Pharmacol Biochem Behav*, 133, 122–131.
- Zhang, J., Valverde, P., Zhu, X., Murray, D., Wu, Y., Yu, L., Jiang, H., Dard, M. M., Huang, J., Xu, Z., Tu, Q., & Chen, J. (2017). Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone research*, 5(1), 1-14.
- Zhang, Q., Huang, Y., Li, X., Cui, X., Zuo, P., & Li, J. (2005). Gm1 ganglioside prevented the decline of hippocampal neurogenesis associated with D-Galactose. *Neuroreport*, 16, 1297-301.
- Zhou, H., Peng, K., Tiedemann, A., Peng, J., & Sherrington, C. (2019). Risk factors for falls among older community dwellers in Shenzhen, China. *Injury prevention*, 25(1), 31-35.
- Zhou, Y. Y., Ji, X. F., Fu, J. P., Zhu, X. J., Li, R. H., Mu, C. K., Wang, C. L., & Song, W. W. (2015). Gene transcriptional and metabolic profile changes in mimetic aging mice induced by D-galactose. *PloS one*, 10(7), e0132088.
- Zuccato, C., & Cattaneo, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 5(6), 311-322.

EKLER

EK-1 ETİK BEYANI

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi beyan ederim.

30/09/2024

(İmza)

Beyza ERTAN



EK-2 ORJİNALLİK RAPORU

MERSİN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

MERSİN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM BİLİMLER ENSTİTÜSÜ BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANA BİLİM / BİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Tarih: 04/10/2024

Tezin Adı: Genç ve Yaşlı Ratlarda Farklı Şiddet Aralıklarında Yapılan Treadmill Egzersizlerinin Mda, Sirt2, Bdnf, Pgc-1 α , İrisin ve Histopatolojik Değişiklikler Üzerine Etkisi

Yukarıda adı verilen tez çalışmamın tamamının (kapak sayfası, özetler, ana bölümler, kaynakça) aşağıdaki filtreler kullanılarak **Turnitin** adlı intihal programı aracılığı ile kontrol edildiğini beyan ederim. Kontrol sonucu aşağıda sunulmaktadır:

Rapor Tarihi	04/10/2024	Tez Savunma Tarihi	30/09/2024
Sayfa Sayısı	75	Benzerlik Endeksi	%12
Karakter Sayısı	20938	Gönderim Numarası	112128779

Uygulanan filtreler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar dâhil
- 3- 10 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Mersin Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve çalışmamın herhangi bir intihal 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.

İmza

Adı Soyadı: Beyza ERTAN

Öğrenci No: 1901010181002

Ana Bilim Dalı: Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

Programı: Doktora Programı

Statüsü: ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

Doç. Dr. Yıldırım Gökhan GENCER

EK-4 ETİK KURUL BELGESİ



