

## Aerobik Egzersizin Beyin Sağlığının Korunması ve Geliştirilmesi Üzerine Etkisi: Derleme Makalesi

### The Effect of Aerobic Exercise on the Protection and Improvement of Brain Health: Review

Kübra Nur MENENGİÇ<sup>1,2\*</sup>, İpek YELDAN<sup>3</sup>, F. Elif BAHADIR<sup>4</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon ABD, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup> İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

#### Özet

Dünya genelinde yaşlanan nüfusun genel nüfusa oranının artması ile Alzheimer hastalığı gibi yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıkların daha sık ortaya çıktığı görülmektedir. Uzayan insan ömrü, beyin sağlığının korunmasının önemini artırmıştır. Beynin plastik bir yapı olduğu, yetişkinlik dönemi boyunca öğrenme, hafıza, dikkat gibi kognitif fonksiyonların belirli uygulamalarla geliştirilebileceği bilinmektedir. Fiziksel egzersiz, kognitif fonksiyonları geliştirmeye ve sürdürmeye yönelik stratejiler içerisinde, yan etkisinin bulunmaması, etkin maliyetli ve kolay ulaşılabilir olması gibi yönleriyle öne çıkmaktadır. Egzersizin özellikle aerobik formunun beyin sağlığı üzerine olumlu etkileri, birçok bilimsel çalışma ile gösterilmiştir. Araştırmacıların yoğunlukla üzerinde durduğu güncel sorulardan biri, egzersizin beyin yapı ve fonksiyonlarını hangi mekanizma ile etkilediğidir. Egzersizin beyin sağlığı üzerine pozitif etkilerinin, nörogenesis ile yeni nöron üretimi, anjiyogenesis ile serebral dolaşımın artması, kognitif fonksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülen beyin bölgelerindeki hacimsel artış, inflamasyonun baskılanması ve nörotrofin salgılanmasının uyarılması gibi fizyolojik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu derlemede, aerobik egzersizin kognitif fonksiyonları geliştirici etkisine dair mekanizmaların kısaca açıklanması hedeflenmiştir. Ayrıca aerobik egzersiz uygulaması ile sağlıklı kişilerde kognitif fonksiyonları geliştirmeyi amaçlayan bilimsel çalışmalara yer verilmiş, bu çalışmalarda uygulanmış olan egzersiz reçeteleri, nitelikleri bakımından incelenmiştir. Egzersizin beyin sağlığını hangi mekanizma ile etkilediğinin anlaşılması, kognitif sağlığı korumak üzere en iyi egzersiz reçetesinin ne şekilde hazırlanabileceğinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, kognitif fonksiyon, nöroinflamasyon, nörogenesis, serebral dolaşım

#### Abstract

With the aging population worldwide, the incidence of neurodegenerative diseases is increasing. It is important to maintain brain health throughout the extended human life. Plastic changes in brain continue in adulthood and cognitive functions such as learning, memory, and attention can be improved. Exercise as a cost-effective, accessible, and safe method is seen as a promising intervention to improve and maintain cognitive functions. Growing evidence indicates that exercise, especially its aerobic form, has positive effects on brain health. The mechanism by which exercise affects brain health is one of the topics researchers are currently researching. Positive effects of exercise on brain health are thought to occur through physiological mechanisms such as new neuron generation with neurogenesis, increased cerebral circulation with angiogenesis, volumetric changes in brain regions that are thought to be related to cognitive functions, suppression of inflammation, and the stimulation of secretion of neurotrophins. In this review, it is aimed to briefly explain the mechanisms related to the effect of aerobic exercise to improve cognitive functions. Also, scientific

literature aiming to improve cognitive functions with the application of aerobic exercise in healthy people was included, and the exercise prescriptions in these studies were examined in terms of quality. Understanding the mechanism by which exercise affects brain health can be a guide in determining how the best exercise prescriptions can be prepared to protect cognitive health.

**Keywords:** Alzheimer's disease, cerebral circulation, cognitive function, neuroinflammation, neurogenesis

**Atf için (how to cite):** Menengiç, K. N., Yeldan, İ., Bahadır, F. E. (2023). Aerobik egzersizin beyin sağlığının korunması ve geliştirilmesi üzerine etkisi: Derleme makalesi. Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(1), 101-113. DOI: 10.56061/fbujohs.1168312

Gönderi Tarihi: 29.08.2022, Kabul Tarihi: 01.12.2022, Yayın Tarihi: 17.04.2023

## 1. Giriş

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'in 65 yaş ve üzerini yaşlı olarak tanımlayarak yayınladığı verilere göre 2017 yılında ülkemizdeki yaşlıların tüm nüfusa oranı %8,5'tir. 2040 yılında bu oranın %16,3'e, 2060 yılında ise %22,6'ya yükselmesi beklenmektedir (TÜİK, 2018). Yaşlı nüfusun artması ile demansın görülme sıklığı da artmıştır. 2015 yılında dünya genelinde 47 milyon olan demans ile yaşayan kişi sayısının, 2050'de 131 milyona ulaşması beklenmektedir (Prince vd., 2015). Nüfusun yaşlı oranının artması, sağlık politikalarında ilerleyen yaşın tehdit ettiği kognitif sağlığı korumaya ve geliştirmeye yönelik stratejilere daha fazla yer verilmesini gerektirmektedir. Bu stratejiler, kognitif sağlığı etkileyen patolojilerin oluşumuna zemin hazırlayan değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik uygulamaları içermelidir. Demans için belirlenen değiştirilebilir risk faktörleri, diyabet, hipertansiyon, obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı ve düşük eğitim seviyesi şeklinde sıralanabilir (Norton vd., 2014).

Literatürde bulunan birçok sistematik derlemede egzersizin kognitif fonksiyonları geliştirmek için etkili bir yöntem olduğu belirtilmektedir (Northey vd., 2018; Etnier vd., 2006; Kramer ve Colcombe, 2018; Zheng vd., 2016). Elwood ve ark. (2013) tarafından yapılan, sağlıklı erkeklerde yaşam tarzının kognitif sağlık üzerine etkisini inceleyen uzun dönemli bir çalışmada, düzenli olarak egzersiz yapan erkeklerde demans riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yaffe ve ark. (2001) tarafından mental problemi olmayan 65 yaş üstü kadınlar ile yaptığı çalışmada ise fiziksel olarak aktif olan katılımcıların uzun dönemde kognitif fonksiyonlarındaki düşüşün daha az olduğu belirtilmiştir. Erken dönemde kardiyovasküler sağlığın geliştirilmesi ile kognitif düşüş geciktirilebilir ve yüksek kardiyorespiratuar uygunluk, kognisyonun gerilemesine karşı koruyucu olabilir (Qiu ve Fratiglioni, 2015; Barnes vd., 2003; Stillman vd., 2020).

Egzersizin aerobik formu, yaşla beraber beynin yapısında meydana gelen değişimlere karşı etkili bir müdahale olabilir. Ayrıca aerobik egzersizin hafıza, dikkat ve algı gibi kognitif fonksiyonları geliştirmedeki etkilerinin kanıt değeri giderek artmaktadır. Bu etkilerden, nörogenezis ile beyinde öğrenmeye duyarlı yeni nöron üretimi, anjiyogenezis sonucu beynin perfüzyonunun artması, anti-inflamatuar etkilerle nöroinflamasyonun önlenmesi ve beynin hafıza, öğrenme gibi kognitif fonksiyonlar ile ilişkili bölgelerindeki hacimsel artış gibi fizyolojik mekanizmalar sorumlu olabilir. BDNF, VEGF ve

IGF-1 gibi nörotrofinlerin salgılanmasının nörogenesis, anjiyogenezis ve hacimsel değişikliklerle ilişkili olduğu düşünölmektedir.

### 1.1. Nörogenesis

İnsan beyninde hipokampüsün dentat gyrus bölgesinde yetişkinlik dönemi boyunca yeni nöron üretimi, bir diğer adıyla hipokampal nörogenesis devam eder (Boldrini vd., 2018). Yaşlanma ile beraber hipokampal nörogenesisin azalması kognitif fonksiyonlarda düşüş ile ilişkilidir (Villeda vd., 2011). Egzersiz, nöronların proliferasyonunu, farklılaşmasını, hayatta kalımını, maturasyonunu ve fonksiyonunu geliştiren yetişkin hipokampal nörogenesisini destekler. Nörogenesis sonucu yeni doğan nöronların uyarılara daha duyarlı olduğu ve sinaptik plastisiteyi fasilite ettiği düşünölmektedir. Bu süreç, bilgi işleme sürecinin daha etkili olmasını sağlayarak yeni hafıza oluşturma gibi hipokampüs fonksiyonlarının gelişmesine katkı sağlar (Schmidt-Hieber vd., 2004; Ma vd., 2017; Erickson vd., 2011). Egzersiz; ilaçsız, invaziv girişim olmadan, düşük maliyetli ve yüksek teknoloji gerektirmeksizin hipokampüsteki nörogenesis tetikleyen, ulaşılabilir terapötik bir metottur (Ma vd., 2017).

### 1.2. Serebral Dolaşım ve Anjiyogenezis

Serebral kan akımı ve nöral aktivite arasında kuvvetli bir bağlantı söz konusudur. Nörovasküler eşleşme mekanizmasına göre aktive olan beyin bölgelerindeki nöronların enerji ihtiyacını karşılamak üzere, oksijen ihtiyacı bulunan bölgenin serebral kan akımında artış meydana gelir. Normal beyin fonksiyonu için serebral kan akımının ayarlanması gerekir (Kisler vd., 2017). Dentat gyrus'un hacmi bölgenin perfüzyon değişimlerinden doğru orantılı olarak etkilenir. Egzersizin akut etkisi beyinde hemodinamik değişimlere neden olur, düzenli egzersiz ile beyindeki vaskülaritede fonksiyonel adaptasyonlar oluşur (Nishijima vd., 2016; Bliss vd., 2021; Olivo vd., 2021). Fiziksel uygunluk seviyesi hipokampal perfüzyon ile güçlü bir şekilde ilişkili görünmektedir (Maass vd., 2015).

Serebral hipoperfüzyon genel popölasyonda kognitif düşüş ve artmış demans riski ile ilişkilidir. Wolters ve ark. (2017) tarafından yapılan 7 yıl takipli bir çalışmanın sonucunda, ilk ölçümde düşük serebral perfüzyona sahip olan katılımcılarda 7 yıl sonra daha yüksek kognitif düşüş oranı ve demans gelişme riski bulunmuştur. Yaşlanma ile beraber serebral arterlerde oluşan değişimin sebep olduğu, arteryel basıncın artması gibi olumsuz hemodinamik etkilerden korunmak kognitif hasarın oluşma riskini azaltır (Tarumi vd., 2014). Maass ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmada egzersiz ile serebral perfüzyonda sağlanan gelişmelerin ilerleyen yaşla beraber daha az olduğu gösterilmiş ve vasküler hipokampal plastisitenin kapasitesinin yaşa bağımlı olabileceği belirtilmiştir. Aynı zamanda aerobik egzersiz insanda özellikle dentat gyrus bölgesindeki serebral kan akımını artırır ve bu bölgedeki kan volümünün artması nörogenesis ile ilişkilidir. Özetle nörogenesis anjiyogenezise, anjiyogenezis serebral kan volümüne bağlıdır denebilir (Pereira vd., 2007). Önemli nörotrofik faktörlerden biri olan VEGF, hipokampal perfüzyonu destekleyerek nörogenesis artırır ve bu yolla kognitif fayda sağlar (Licht vd., 2011). Gittikçe sayısı artan çalışmalar egzersizin serebral vasküler fonksiyonu geliştirdiğini desteklemektedir (Barnes vd., 2021).

### 1.3. Sinir Sisteminde Oluşan Yapısal Değişiklikler

Hipokampal hacmin azalması, kognitif düşüş açısından bir risk faktörüdür (Elcombe vd., 2014). Mikrovasküler iskemi, inflamasyon, glikoz taşıma sisteminin değişimi ve yüksek insülin seviyeleri gibi faktörler hipokampal hacmi etkiler (Fotuhi ve Jack, 2012). Hipokampüsün özellikle subikulum bölümünün hacminin küçük olmasının demans görülme riski ile kuvvetli şekilde bağlantılı olduğu bulunmuştur (Evans vd., 2018). Hipokampal hacmin düşük olması demans diagnozundan çok önce, hafıza ile ilişkili performansta düşüş ile kendini gösterebilir (den Heijer vd., 2012). Hipokampal atrofi ile karakterize demans ve Alzheimer Hastalığı gibi klinik tablolarda, erken dönemde değiştirilebilir risk faktörleri açısından girişimde bulunmak kognitif düşüşü önleyebilir (Elcombe vd., 2015).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile elde edilen sonuçlara bakıldığında aerobik egzersiz, yeni hücre üretiminin gerçekleştiği dentat gyrus'u içeren anterior hipokampüste hacim artışına neden olur. Artan hipokampal hacim, hafıza gibi kognitif fonksiyonların gelişmişlik düzeyi ile ilişkili görünmektedir (Erickson vd., 2011). Aynı zamanda egzersiz, hücresele düzeyde dentrit üzerindeki granül hücrelerinin total uzunluğunu artırarak, sinaptik fonksiyonu etkileyen değişimler oluşturur. Bu değişimler sayesinde her bir nöronun bir diğeriyle etkileşime geçebileceği yüzey alanı artar (Redila ve Christie, 2006).

Fiziksel uygunluk seviyesi yüksek olan çocukların düşük olanlara göre hipokampal hacimlerinin daha büyük olduğu gösterilmiştir (Chaddock vd., 2010). 2018 yılında yapılan bir sistematik derlemede ise, egzersizin total hipokampal volümde değişikliğe yol açmadığı, ancak sol hipokampüs hacminin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bulgular, yaşla ilişkili nörolojik hasarın azaltılmasında egzersizin kullanılmasının umut vadeden bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Egzersiz, hipokampal atrofi sürecini geriye çevirebilecek girişimlerden biridir. Hipokampüsün dinamik bir yapı olduğu unutulmamalı, kognitif fonksiyon açısından riskli bireylerde hipokampal atrofiyi yavaşlatmak için aerobik egzersiz programlarına katılmanın önemi vurgulanmalıdır (Firth vd., 2018).

### 1.4. Anti-inflamatuar Etkiler

Yaşlanan beyinde inflamasyona neden olan pro-inflamatuar sitokinlerin miktarı artmaktadır. Bu artış, IGF-1'in etki mekanizmasına ve hafızanın güçlendirilmesinin temelindeki hipokampal LTP sürecine zarar verir (Strle vd., 2004; O'Donnell vd., 2000). Pro-inflamatuar sitokinler aynı zamanda nöronların beyin kaynaklı nörotrofik faktöre (Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF) karşı duyarlılığını azaltarak 'nörotrofik faktör direnci' denilen bir klinik tablonun oluşmasına neden olur (Tong vd., 2008). Merkezi sinir sistemindeki inflamasyon aynı zamanda hipokampüste nörogenezisi inhibe eder (Ekdahl vd., 2003).

Beyin sağlığı ve kognitif fonksiyonun etkilendiği faktörlerden biri de sistemik inflamasyondur. Sistemik inflamasyon, santral sinir sistemindeki inflamasyonu alevlendirebilir (Perry vd., 2004). Egzersiz, vücuttaki inflamasyonu etkileyerek anti-inflamatuar ve nöroprotektif etki gösterir (Svensson vd., 2015); sistemik inflamasyonu tetikleyen ve kognitif düşüşe neden olan hipertansiyon ve diyabet gibi periferik risk faktörlerini azaltarak dolaylı yoldan beyin sağlığını geliştirir (Cotman vd., 2007). 10 günlük aerobik egzersiz programının yaşlı ratlarda hipokampal bölgede proinflamatuar sitokinleri azalttığı

gösterilmiştir (da Silva vd., 2013). Özellikle aerobik egzersiz ile salınan IL-6'nın, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak akut ve kronik inflamasyonun azalmasını sağlayabileceği belirtilmektedir (Kennedy vd., 2017).

Kortizol hormonunun kronik stres nedeni ile salgılanmasının öğrenme gibi kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kortizol hormonunun salınımı aynı zamanda düzenli egzersiz ile artar ve egzersizin etkisi ile artan kortizol salınımı kognisyonu ve beyin sağlığını geliştirir (Chen vd., 2017). Kortizol salınımını uyarmada kas kaynaklı IL-6'nın etkili olduğu düşünülmektedir (Kennedy vd., 2017). Egzersiz ile kortizol hormonunun salınımının artması, bu hormonun immün baskılayıcı özelliği nedeniyle egzersizin anti-inflamatuvar etkisine katkıda bulunur (Svensson vd., 2015).

### 1.5. Nörotrofinler

Nörotrofinler, nöronların canlılığının devamını ve gelişimsel farklılıklarının oluşmasını sağlayan proteinlerdir. Bu proteinlerin, nöronların yetişkinlik döneminde varlığını sürdürmesi ve yaşlanma veya yaralanmayla oluşan hasarın iyileşmesini sağladıkları gösterilmiştir (Ploughman vd., 2008).

#### 1.5.1. BDNF

Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF, santral sinir sisteminde yüksek miktarda bulunan bir proteindir (Murer vd., 2001). Bu protein, LTP (long term potentiation)'de önemli rol oynar. LTP, sinapsta aktivite ile uyarılan kalıcı değişimdir. Sinaptik plastisitenin bir formu olan bu olay, öğrenme ve hafızayı geliştirir (Cunha vd., 2010). Serebrospinal sıvının BDNF seviyesi, kognitif fonksiyonun belirleyicilerinden kabul edilmektedir. İlerleyen yaş, düşük BDNF seviyesi ile ilişkilidir (Erickson vd., 2012).

Aerobik egzersizin hipokampus ve diğer beyin bölgelerinde BDNF seviyesini artırdığı, insan beyni üzerine yapılan deneyler ile gösterilmiştir (Erickson vd., 2012). Her bir egzersiz seansı serum BDNF düzeyine etki eder ve düzenli egzersiz ile bu etki artırılabilir (Szuhanly vd., 2015). Literatürdeki çalışmalar, istirahat serum BDNF seviyesinin aerobik egzersiz ile arttığını dirençli egzersizle değişmediğini göstermektedir (Huang vd., 2014; Dinoff vd., 2016). 1 yıllık aerobik egzersiz ile artan serum BDNF seviyesi, hipokampal hacmin artması ile ilişkili bulunmuştur (Erickson vd., 2011).

#### 1.5.2. VEGF

Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor-VEGF), anjiyogenezi sağlayan ve bunun yanında bir nörotrofik faktör gibi fonksiyon gösteren bir proteindir (During ve Cao, 2006). Hipokampüsteki VEGF ekspresyonu, nöroenezis ile ilişkilidir ve öğrenmeyi geliştirir. VEGF, hipokampal nöronlardaki LTP'yi uyararak sinaptik plastisiteye katkıda bulunur. Aynı zamanda santral ve periferik sinir sistemi üzerinde nöroprotektif etkisi vardır (Ruiz de Almodovar vd., 2009). Yeni hücre üretilmesine katkısının yanı sıra VEGF'nin, hücre ölümünü de inhibe ettiği düşünülmektedir. Serebral iske mi sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı bilinmektedir; VEGF bu süreçte nöroenezis ve anjiyogenezi koordine ederek beyindeki hasarın onarımı ve iyileşme sürecine destek olur (Jin vd., 2002).

Egzersiz ile beyinde, akciğerlerde ve iskelet kaslarında VEGF ekspresyonu gerçekleşir (Tang vd., 2010). Bir aerobik egzersizi türü olan koşu, periferik VEGF seviyelerini artırır ve bu nörogenezis için önemlidir. Egzersizin yokluğunda eksojen olarak verilen VEGF ile de nörogenezis uyarılabilir (Fabel vd., 2003). Dişi ratlarda istemli aerobik egzersizin, erkek ratlarda ise aerobik egzersizin istemli veya istemsiz yapılan her iki formunun prefrontal kortekste VEGF seviyesini artırdığı gösterilmiştir (Uysal vd., 2015). Aerobik egzersizle artan VEGF seviyesi, intraserebral mikro damarları beslenmesine yardımcı olarak anjiyogenezisi destekler (Morland vd., 2017).

### 1.5.3. IGF-1

İnsülin benzeri büyüme faktörü (İnsülin Growth Factor-IGF-1) glikoz metabolizmasının ve serebrovasküler fonksiyonun temel yapıtaşıdır. IGF-1 aynı zamanda beyindeki sinaptogenezis ve anjiyogeneziste düzenleyici rol oynar, BDNF ekspresyonunu artırır ve nöral aktivitede uzun süreli değişikliklere neden olur (Sonntag vd., 2000; Carro vd., 2000). IGF-1 yetişkin beyinde hem kök hücre proliferasyonunu artırarak hem de hücre göçünü organize ederek nörogenezisi destekler (Wrigley vd., 2017). Öğrenme için gerekli nöral mekanizmalara ve sinaptik plastisiteye katkıda bulunan IGF-1'in az salgılanmasının merkezi sinir sisteminde yaşla ilişkili vasküler yetersizliğe neden olduğunu ve kognitif hasar için bir risk faktörü olarak görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (Sonntag vd., 2000; Carro vd., 2000). Ancak yaşlanmayla beraber IGF-1 sinyallerinin azalmasının mı yoksa artan sinyallere oluşan direncin mi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu net değildir (Wrigley vd., 2017).

Aerobik egzersiz ile beyinde IGF-1 seviyeleri artar ve hipokampal nörogenezis desteklenir (Trejo vd., 2001). Bunun yanında aerobik egzersiz, sistemik IGF-1'in beyinde nöronlar tarafından kullanımını artırır (Carro vd., 2000). Aerobik egzersiz ile aerobik olmayan egzersiz tiplerinin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, aerobik egzersizin IGF-1, VEGF ve BDNF düzeylerinin artırarak beyinde farklı bölgelerin birbiriyle olan bağlantısını artırdığı ve fonksiyonel plastisiteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Voss vd., 2013). 2018 yılında yapılan bir sistematik derlemeye göre, orta dereceli aerobik egzersiz yaşlılarda dolaşımdaki IGF-1 düzeyini ve kognisyonu artırabilir (Stein vd., 2018). Egzersizin periferik IGF-1 seviyesini artırarak sağladığı bir diğer etki, insülin duyarlılığını artırmaktır. İnsülin duyarlılığının artması beyin sağlığını ve kognitif fonksiyonu geliştirir (Castro vd., 2016).

### 1.6. Kognitif Sağlık için Egzersiz Reçetesi Nasıl Olmalı?

Aerobik egzersiz kognitif fonksiyonu geliştirmede etkilidir (Gates vd., 2013; Young vd., 2015; Smith vd., 2010; Hillman vd., 2008). Kardiyovasküler uygunluk seviyesini artıran aerobik egzersizin kognitif fonksiyon üzerine kuvvetlendirme eğitimine göre daha önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Colcombe vd., 2004). Ancak egzersizin kognitif performansı geliştirici etkisini sadece kardiyovasküler uygunluk seviyesinin artırılması ile açıklamak yeterli olmayabilir. Kombine girişimler ile aerobik egzersizin kardiyovasküler uygunluğu artırıcı etkisiyle, kuvvetlendirme egzersizinin serebrovasküler risk faktörlerini azaltıcı etkisi birleştirilebilir (Etnier vd., 2006). Bu bakış açısıyla, tek başına aerobik egzersiz ile elde edilenden daha büyük kognitif faydalar elde edilebilir (Northey vd., 2018; Smith vd., 2010). Tai chi, aerobik egzersiz ve meditasyon gibi bileşenleri ve sosyalleşmeye sağladığı katkı ile sağlıklı yaşlılarda kognitif fonksiyonu geliştirmek için kullanılabilir (Wayne vd., 2014).

Orta ve şiddetli yoğunluktaki ( $\approx$ %40-%80 VO<sub>2</sub>max aralığında) egzersizin kognitif sağlığı geliştirmede etkili olduğu belirtilmektedir (Northey vd., 2018; Brisswalter vd., 2002). Bunun yanında Ploughman ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada yüksek şiddetli aerobik egzersizin orta seviyeli aerobik egzersize göre nörotransmitter seviyelerini artırmada ve yürütücü işlevi geliştirmede daha etkili olduğunu gösterilmiştir.

Uzun egzersiz seanslarının ve yüksek dozların daha büyük kognitif fayda sağladığını belirten çalışmaların yanı sıra (Smith vd., 2010; Kirk-Sanchez vd., 2014), bu görüşün aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Chang ve arkadaşları (2015) yaptıkları çalışmada 20 dakikalık egzersiz seansı ile kognitif performansta sağlanan gelişmelerin daha kısa veya daha uzun süren seanslarla sağlanamayacağını göstermişlerdir. Northey ve arkadaşları (2018) ise yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde, 50 yaş üstü sağlıklı yetişkinlerde 45-60 dakika süreli egzersiz uygulamasının frekanstan ve uygulamanın kaç hafta sürdüğünden bağımsız olarak kognitif fonksiyonu geliştirmede etkili olduğunu belirtmektedir. Öte yandan Vidoni ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmada, haftalık 75 dakika aerobik egzersizin kognitif sağlığı geliştirmek için yeterli olduğu ve daha yüksek sürelerin gerekli olmadığı belirtilmiştir. Mevcut araştırmalardaki heterojenlik nedeniyle sağlıklı kişilerde kognisyon ve egzersizin doz yanıt ilişkisi konusunda genel bir kaniya varmanın mümkün olmadığı belirtilmektedir (Sanders vd., 2019).

Tek seans egzersizin akut etkisi ile, seans bitimini takip eden dakikalar içerisinde kognitif performansta artış sağlanabileceği belirtilmiştir (McSween vd., 2019). Tek bir seans aerobik egzersizin nöral mekanizmaları harekete geçirerek kognitif ve motor öğrenme bakımından hazırlayıcı bir akut etkisinin olduğu düşünülmektedir (Moriarty vd., 2019). Uygulamaların toplam süresine bakıldığında, 3-12 aylık aerobik egzersiz eğitimi ile kognisyonda gelişmenin elde edilebileceği gösterilmiştir (Chapman vd., 2013). Egzersiz durasyonu ile kognitif performans arasındaki ilişki ise net bir şekilde açıklanamamaktadır (Brisswalter vd., 2002).

## 2. Sonuç

Aerobik egzersizin beyin sağlığı açısından faydalı olduğunu destekleyen kanıtların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Toplum temelli uygulamalarda ve klinikte beyin sağlığının geliştirilmesi amacıyla aerobik egzersizin kanıta dayalı etkilerinden faydalanılabilir. Egzersizin beyin sağlığını geliştiren etkisinde, nörojenesis ve anjiyogenezis sayesinde nöroplastisitenin ve serebral perfüzyonun desteklenmesi, ayrıca nöroinflamasyonun baskılanması, serebral hacmin korunması gibi pek çok farklı mekanizmanın rol oynadığı söylenebilir. Ancak bu etkinin altında yatan mekanizmaların şimdiye kadar elde edilen kanıtlardan yola çıkılarak net ve kesin bir yol ile anlaşılmasının mümkün olmadığı görülmektedir.

Gelecek çalışmalarda egzersiz ile sağlanan nöroprotektif etkinin altındaki fizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışma dizaynlarının oluşturulması önemlidir. Uygulamalarda zaman-maliyet odaklı düşünülerek performansın artırılması için amaca yönelik en etkin dozun, frekansın ve durasyonun belirlenmesi için doz-yanıt ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanında literatürün kognitif sağlığın geliştirilmesi amacıyla egzersiz reçetelerinin oluşturulmasına ışık

tutabilmesi için gelecek çalışmalarda standardize ölçeklerin kullanımı, egzersiz şiddetinin objektif yöntemlerle ölçülmesi ve uzun dönem takipli çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

### Yazarların Katkısı

Konu seçimi: KNM, İY; Tasarım: KNM, İY; Planlama: KNM, İY; Makalenin yazımı: KNM; Eleştirel gözden geçirme: FEB, İY.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı beyan edilmiştir.

### Kaynakça

Barnes, D. E., Yaffe, K., Satariano, W. A., & Tager, I. B. (2003). A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(4), 459-465. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51153.x>

Barnes, J. N., Pearson, A. G., Corkery, A. T., Eisenmann, N. A., & Miller, K. B. (2021). Exercise, arterial stiffness, and cerebral vascular function: potential impact on brain health. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(8), 761-775. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000394>

Bliss, E. S., Wong, R. H., Howe, P. R., & Mills, D. E. (2021). Benefits of exercise training on cerebrovascular and cognitive function in ageing. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 41(3), 447-470. <https://doi.org/10.1177/0271678X20957807>

Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., ... & Mann, J. J. (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell*, 22(4), 589-599. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>

Brisswalter, J., Collardeau, M., & René, A. (2002). Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Medicine*, 32(9), 555-566. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232090-00002>

Carro, E., Nuñez, A., Busiguina, S., & Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *Journal of Neuroscience*, 20(8), 2926-2933. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-08-02926.2000>

Castro, M. G., Venutolo, C., Yau, P. L., & Convit, A. (2016). Fitness, insulin sensitivity, and frontal lobe integrity in adults with overweight and obesity. *Obesity*, 24(6), 1283-1289. <https://doi.org/10.1002/oby.21500>

Chaddock, L., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Kim, J. S., Voss, M. W., VanPatter, M., ... & Kramer, A. F. (2010). A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Research*, 1358, 172-183. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.049>

Chang, Y. K., Chu, C. H., Wang, C. C., Wang, Y. C., Song, T. F., Tsai, C. L., & Etnier, J. L. (2015). Dose-response relation between exercise duration and cognition. *Med. Sci. Sports Exerc*, 47, 159-165. [10.1249/MSS.0000000000000383](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000383)

Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., DeFina, L. F., Keebler, M. W., Didehbani, N., & Lu, H. (2013). Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 75. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00075>

Chen, C., Nakagawa, S., An, Y., Ito, K., Kitaichi, Y., & Kusumi, I. (2017). The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 44, 83-102. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.12.001>

Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., ... & Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(9), 3316-3321. <https://doi.org/10.1073/pnas.040026610>



Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>

Cunha, C., Brambilla, R., & Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in molecular neuroscience*, 3, 1-14. <https://doi.org/10.3389/neuro.02.001.2010>

Gomes da Silva, S., Simões, P. S. R., Mortara, R. A., Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A., da Graça Naffah-Mazzacoratti, M., & Arida, R. M. (2013). Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-61>

den Heijer, T., van der Lijn, F., Vernooij, M. W., de Groot, M., Koudstaal, P. J., van der Lugt, A., ... & Breteler, M. M. (2012). Structural and diffusion MRI measures of the hippocampus and memory performance. *Neuroimage*, 63(4), 1782-1789. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.067>

Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, C. S., Sherman, C., Chan, S., & Lanctot, K. L. (2016). The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. *PloS One*, 11(9), e0163037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163037>

During, M. J., & Cao, L. (2006). VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Current Alzheimer Research*, 3(1), 29-33. <https://doi.org/10.2174/156720506775697133>

Ekdahl, C. T., Claassen, J. H., Bonde, S., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2003). Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(23), 13632-13637. <https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100>

Elcombe, E. L., Lagopoulos, J., Mowszowski, L., Diamond, K., Paradise, M., Hickie, I. B., ... & Naismith, S. L. (2014). Clinical and cognitive correlates of structural hippocampal change in "at-risk" older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(2), 67-76. <https://doi.org/10.1177/0891988713509137>

Elcombe, E. L., Lagopoulos, J., Duffy, S. L., Lewis, S. J., Norrie, L., Hickie, I. B., & Naismith, S. L. (2015). Hippocampal volume in older adults at risk of cognitive decline: the role of sleep, vascular risk, and depression. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(4), 1279-1290. <https://doi.org/10.3233/JAD-142016>

Elwood, P., Galante, J., Pickering, J., Palmer, S., Bayer, A., Ben-Shlomo, Y., ... & Gallacher, J. (2013). Healthy lifestyles reduce the incidence of chronic diseases and dementia: evidence from the Caerphilly Cohort Study. *PloS one*, 8(12), e81877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081877>

Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*, 108(7), 3017-3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>

Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist*, 18(1), 82-97. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>

Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M., & Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Research Reviews*, 52(1), 119-130. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.002>

Evans, T. E., Adams, H. H., Licher, S., Wolters, F. J., van der Lugt, A., Ikram, M. K., ... & Ikram, M. A. (2018). Subregional volumes of the hippocampus in relation to cognitive function and risk of dementia. *Neuroimage*, 178, 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.041>

Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., ... & Palmer, T. D. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 18(10), 2803-2812. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03041.x>

Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., & Ward, P. B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage*, 166, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>

Fotuhi, M., Do, D., & Jack, C. (2012). Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nature Reviews Neurology*, 8(4), 189-202. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.27>

- Gates, N., Singh, M. A. F., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. (2013). The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1086-1097. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.02.018>
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 58-65. <https://doi.org/10.1038/nrn2298>
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/sms.12069>
- Jin, K., Zhu, Y., Sun, Y., Mao, X. O., Xie, L., & Greenberg, D. A. (2002). Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(18), 11946-11950. <https://doi.org/10.1073/pnas.182296499>
- Kennedy, G., Hardman, R. J., Macpherson, H., Scholey, A. B., & Pipingas, A. (2017). How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(1), 1-18. <https://doi.org/10.3233/JAD-160665>
- Kirk-Sanchez, N. J., & McGough, E. L. (2014). Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 51. <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S39506>
- Kisler, K., Nelson, A. R., Montagne, A., & Zlokovic, B. V. (2017). Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 419-434. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.48>
- Kramer, A. F., & Colcombe, S. (2018). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study—revisited. *Perspectives on Psychological Science*, 13(2), 213-217. <https://doi.org/10.1177/1745691617707316>
- Licht, T., Goshen, I., Avital, A., Kreisel, T., Zuberdat, S., Eavri, R., ... & Keshet, E. (2011). Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(12), 5081-5086. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007640108>
- Ma, C. L., Ma, X. T., Wang, J. J., Liu, H., Chen, Y. F., & Yang, Y. (2017). Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behavioural Brain Research*, 317, 332-339. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.067>
- Maass, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., ... & Düzel, E. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular Psychiatry*, 20(5), 585-593. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.114>
- McSween, M. P., Coombes, J. S., MacKay, C. P., Rodriguez, A. D., Erickson, K. I., Copland, D. A., & McMahon, K. L. (2019). The immediate effects of acute aerobic exercise on cognition in healthy older adults: a systematic review. *Sports Medicine*, 49(1), 67-82. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-01039-9>
- Moriarty, T. A., Mermier, C., Kravitz, L., Gibson, A., Beltz, N., & Zuhl, M. (2019). Acute aerobic exercise based cognitive and motor priming: practical applications and mechanisms. *Frontiers in psychology*, 10, 2790. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02790>
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., ... & Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature Communications*, 8(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/ncomms15557>
- Murer, M. G., Yan, Q., & Raisman-Vozari, R. (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 63(1), 71-124. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00014-9)
- Nishijima, T., Torres-Aleman, I., & Soya, H. (2016). Exercise and cerebrovascular plasticity. *Progress in Brain Research*, 225, 243-268. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.03.010>
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13(8), 788-794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)

- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *British Journal Of Sports Medicine*, 52(3), 154-160. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>
- O'Donnell, E., Vereker, E., & Lynch, M. A. (2000). Age-related impairment in LTP is accompanied by enhanced activity of stress-activated protein kinases: analysis of underlying mechanisms. *European Journal of Neuroscience*, 12(1), 345-352. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00900.x>
- Olivo, G., Nilsson, J., Garzón, B., Lebedev, A., Wåhlin, A., Tarassova, O., ... & Lövdén, M. (2021). Immediate effects of a single session of physical exercise on cognition and cerebral blood flow: A randomized controlled study of older adults. *Neuroimage*, 225, 117500. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117500>
- Perry, V. H. (2004). The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 18(5), 407-413. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.01.004>
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., ... & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13), 5638-5643. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104>
- Ploughman, M. (2008). Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. *Developmental Neurorehabilitation*, 11(3), 236-240. <https://doi.org/10.1080/17518420801997007>
- Prince, M. J., Wu, F., Guo, Y., Robledo, L. M. G., O'Donnell, M., Sullivan, R., & Yusuf, S. (2015). The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *The Lancet*, 385(9967), 549-562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61347-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61347-7)
- Qiu, C., & Fratiglioni, L. (2015). A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nature Reviews Cardiology*, 12(5), 267-277. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.223>
- Redila, V. A., & Christie, B. R. (2006). Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*, 137(4), 1299-1307. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.050>
- Ruiz de Almodovar, C., Lambrechts, D., Mazzone, M., & Carmeliet, P. (2009). Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiological Reviews*, 89(2), 607-648. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2008>
- Sanders, L. M., Hortobagyi, T., la Bastide-van Gemert, S., van der Zee, E. A., & van Heuvelen, M. J. (2019). Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 14(1), e0210036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210036>
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., & Bischofberger, J. (2004). Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature*, 429(6988), 184-187. <https://doi.org/10.1038/nature02553>
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., ... & Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 72(3), 239. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d14633>
- Sonntag, W. E., Lynch, C., Thornton, P., Khan, A., Bennett, S., & Ingram, R. (2000). The effects of growth hormone and IGF-1 deficiency on cerebrovascular and brain ageing. *The Journal of Anatomy*, 197(4), 575-585. <https://doi.org/10.1017/S002187829900713X>
- Stein, A. M., Silva, T. M. V., Coelho, F. G. D. M., Arantes, F. J., Costa, J. L. R., Teodoro, E., & Santos-Galduróz, R. F. (2018). Physical exercise, IGF-1 and cognition A systematic review of experimental studies in the elderly. *Dementia & Neuropsychologia*, 12, 114-122. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020003>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010>

- Strle, K., Broussard, S. R., McCusker, R. H., Shen, W. H., Johnson, R. W., Freund, G. G., ... & Kelley, K. W. (2004). Proinflammatory cytokine impairment of insulin-like growth factor I-induced protein synthesis in skeletal muscle myoblasts requires ceramide. *Endocrinology*, 145(10), 4592-4602. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1749>
- Svensson, M., Lexell, J., & Deierborg, T. (2015). Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior: what we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(6), 577-589. <https://doi.org/10.1177/1545968314562108>
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
- Tarumi, T., Khan, M. A., Liu, J., Tseng, B. M., Parker, R., Riley, J., ... & Zhang, R. (2014). Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(6), 971-978. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.44>
- Tang, K., Xia, F. C., Wagner, P. D., & Breen, E. C. (2010). Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 170(1), 16-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.10.007>
- Tong, L., Balazs, R., Soiampornkul, R., Thangnipon, W., & Cotman, C. W. (2008). Interleukin-1 $\beta$  impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction. *Neurobiology of Aging*, 29(9), 1380-1393. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.027>
- Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Aleman, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 21(5), 1628-1634. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-05-01628.2001>
- TÜİK. (2018, Mart), Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar, 2017, Sayı: 27595.
- Uysal, N., Kiray, M., Sisman, A. R., Camsari, U. M., Gencoglu, C., Baykara, B., Aksu, I. (2015). Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 90(1), 55-68. <https://doi.org/10.3109/10520295.2014.946968>
- Wayne, P. M., Walsh, J. N., Taylor-Piliae, R. E., Wells, R. E., Papp, K. V., Donovan, N. J., & Yeh, G. Y. (2014). Effect of Tai Chi on cognitive performance in older adults: Systematic review and meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 25-39. <https://doi.org/10.1111/jgs.12611>
- Wolters, F. J., Zonneveld, H. I., Hofman, A., Van Der Lugt, A., Koudstaal, P. J., Vernooij, M. W., & Ikram, M. A. (2017). Cerebral perfusion and the risk of dementia: a population-based study. *Circulation*, 136(8), 719-728. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448>
- Wrigley, S., Arafa, D., & Tropea, D. (2017). Insulin-like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00014>
- Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Morris, J. K., Van Sciver, A., Greer, C. S., Billinger, S. A., ... & Burns, J. M. (2015). Dose-response of aerobic exercise on cognition: a community-based, pilot randomized controlled trial. *PLoS One*, 10(7), e0131647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131647>
- Villeda, S. A., Luo, J., Mosher, K. I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., ... & Wyss-Coray, T. (2011). The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*, 477(7362), 90-94. <https://doi.org/10.1038/nature10357>
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., ... & Kramer, A. F. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.021>
- Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L. Y., & Covinsky, K. (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Archives of Internal Medicine*, 161(14), 1703-1708. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.14.1703>
- Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub4>

Zheng, G., Xia, R., Zhou, W., Tao, J., & Chen, L. (2016). Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 50(23), 1443-1450. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2015-095699>