



**FARKLI EGZERSİZ MODALİTELERİNİN BEYİN  
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**Özgür EKEN**

**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. MUHAMMED EMİN KAFKAS**

**Doktora Tezi - 2021**

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARKLI EGZERSİZ MODALİTELERİNİN BEYİN FONKSİYONLARI  
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**ÖZGÜR EKEN**

**Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Muhammed Emin KAFKAS**

Bu araştırma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2020-2001 proje numarası ile desteklendi.

**MALATYA  
2021**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vi
ABSTRACT .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ. ....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ. ....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Beyin Morfolojisi ve Fonksiyonları .....	7
2.1.1. Beyin Morfolojisi ve Fonksiyonları Hakkında Temelde Nöral Aktivitenin Oluşumu .....	7
2.1.2. Nöral Aktiviteyi Etkileyen Plastisite Fenomeninin Rasyonel Mekanizmaları .....	11
2.1.3. Beyin Disfonksiyonuna Neden Olan Faktörler .....	14
2.2. Sedantizm ve Beyin Disfonksiyon Bağlantı Modeli .....	15
2.2.1. Fiziksel İnaktivitenin Beyin Fonksiyonları Üzerine Rasyonel Etkisi .....	15
2.2.2. ‘Ya Kullan Ya Kaybet’ Paradigmasının Beyin İçin Anlamı ve Sağlık İle İlişkisi .....	16
2.3. Fiziksel Aktivite ve Beyin Fonksiyonları İlişkisi.....	18
2.3.1. Fiziksel Aktivite ve Beyin Fonksiyonlarını Etkileyen Unsurlar .....	18
2.3.2. BDNF, TrkB, VEGF, PGC-1 $\alpha$ ve İrisinin Beyin Fonksiyonlarıyla İlişkisi.....	19
2.4. Egzersiz Uygulamaları Açısından Beyin Fonksiyonu Kazanımları.....	20
2.4.1. Literatür Açısından Egzersiz Modalitelerinin Araştırma Parametrelerine Etkisi .....	20
2.5. Mitokondria Morfolojisi ve Fonksiyonları .....	24
2.5.1. Mitokondria Morfolojisi, Fonksiyonları ve Temelde Mitokondriyal Etkinliğin Oluşumu .....	24
2.5.2. Mitokondrial Rejenerasyon Fenomeninin Rasyonel Mekanizmaları .....	25
2.5.3. Mitokondrial Bozulmaya Neden Olan Faktörler.....	26
2.6. Mitokondrial Yaşlanma ve Fiziksel Aktivite.....	26
2.6.1. Hücrenin Yaşlanma Modeli Açısından Mitokondrial Etkinin Varlığı, Mitokondriyal Yaşlanmanın Muhtemel Nedenleri ve Rasyonel Mekanizmaları .....	26
2.6.2. PGC1- $\alpha$ ‘nın Mitokondriyal Yaşlanmadaki Yeri .....	28
2.6.3. Fiziksel Aktif Olmanın Mitokondrial Restorasyon Üzerine Etkileri .....	28
2.7. Egzersiz Farklılığı ve Mitokondrial Restorasyon .....	29
3. MATERYAL VE METOT .....	31
3.1. Araştırma İzni .....	31

3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi .....	31
3.3. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri.....	31
3.4. Araştırmadan Dışlanma ve Çıkarılma Kriterleri.....	31
3.5. Örneklemenin Belirlenmesi.....	32
3.6. Deneysel Dizayn (Tasarım-prosedür) .....	32
3.7. Farklı Egzersiz Modalitelerinin Uygulanması.....	34
3.7.1. Egzersiz Protokollerine Alışma Seanslarının Uygulanması.....	34
3.7.2. Egzersiz Protokollerinin Uygulanması.....	34
3.8. Katılımcıların Uyguladıkları Egzersizler.....	36
3.9. Veri Toplama Araçları.....	40
3.9.1. Boy Uzunluğu, Bel Çevresi ve Vücut Ağırlığı Ölçümleri.....	40
3.9.2. Vücut Kütle İndeksi ve Vücut Yağ Oranı.....	41
3.9.3. Yo Yo Aralıklı Toparlanma Testi 1 .....	41
3.10. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi .....	42
3.11. Biyokimyasal Analizler .....	43
3.11.1. BDNF Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü .....	43
3.11.2. VEGF-A Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü .....	43
3.11.3. PGC1- $\alpha$ Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü.....	44
3.11.4. İrisin Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü .....	44
3.11.5. TRKB Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü .....	45
3.12. İstatistiksel Analizler .....	45
4. BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA .....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR .....	64
EKLER .....	84
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	84
EK-2. ETİK KURUL ONAYI.....	85
EK-3 FAKÜLTE İZİN YAZISI .....	88
EK-4 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU .....	89

## TEŐEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen her konuda destek olan, akademik konuda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer danıőman hocam Prof. Dr. Muhammed Emin KAFKAS'a çok teőekkür ederim.

Biyokimyasal ölçümlerin sağlıklı bir şekilde yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen, kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŐKAPAN' a,

Araştırmanın planlama evresinde ve sonraki süreçlerinde bilimsel görüşlerini aktaran ve eşsiz katkılarını sunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ercan GÜR, Doç. Dr. Hayriye ÇAKIR ATABEK, Doç. Dr. Serkan DÜZ' e, Doç. Dr. Faruk AKÇINAR'a en içten dileklerle şükranlarımı sunarım.

Ölçüm prosedürleri ve veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arő. Gör. Fahri Safa ÇINARLI ve Ilgın Ali COŐKUN'a,

Araştırmaya gönüllü olarak katılan ve samimiyet göstererek en zor zamanlarda devamlılık sağlayan çok kıymetli öğrenci arkadaşlarıma,

TDK-2020/2001 proje numarası ile araştırmada kullanılan sarf ve demirbaş malzemelerin teminini sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teőekkür ederim.

Sonsuz sevgi ve anlayıő göstererek her zaman destek olan sevgili anneme, babama ve kardeşime gönülden teőekkür ederim.

Fazlasıyla desteğini hissettiğim, varlığıyla huzur bulduğum sevdiğim ve eşim İsmihan EKEN'e çok teőekkür ederim.

## ÖZET

### Farklı Egzersiz Modalitelerinin Beyin Fonksiyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonları üzerine etkisinin incelenmesidir.

**Materyal ve Metot:** Gönüllüler “kontrol (KNT)” (n:12, yaş: 22.00±1.65 yıl; boy: 178.83±6.32cm; vücut ağırlığı: 70.08±8.92kg), “Düşük Yoğunluklu Aralıklı Antrenman (LIIT)” (VO<sub>2</sub>maks= %57-64) grubu (n:12, yaş: 22.66±2.74 yıl; boy 176.41±6.22 cm; vücut ağırlığı: 68.14±7.38 kg) ve “Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman (HIIT)” (VO<sub>2</sub>maks= %85-90) grubu (n:12, yaş: 20.83±2.32 yıl; boy 177.08±5.26 cm; vücut ağırlığı: 72.40±11.34 kg) olmak üzere oluşturuldu. LIIT ve HIIT egzersiz gruplarındakiler 8 egzersizi, antrenman birimlerinde 3 set, setler arası dinlenme aralıkları 3 dakika ve egzersizlerden her biri 20 saniye yüklenme 20 saniye dinlenme şeklinde 4 hafta boyunca haftada 2 birim yineledi. VO<sub>2</sub>maks, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), tirozin kinaz reseptör B (TrKB), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama koaktivatörü (PGC-1 $\alpha$ ) ve İrisin değerleri, yapılan egzersiz öncesi (istirahat seviyesi), egzersizin hemen sonrası (egzersizin akut etkisi), tüm egzersizlerin bitiminden sonra belirlendi.

**Bulgular:** Protokollerde zamansal etki, egzersiz x zaman etkisi, grup etkisi açısından Yo Yo IR-1, VO<sub>2</sub>maks, serum BDNF, VEGF, PGC1 $\alpha$ , İrisin, TrKB parametrelerinde 3 protokolde de anlamlı fark bulundu (p<0.05). LIIT ve HIIT gruplarında incelenen tüm parametrelerde en fazla artış ön test ile son test arasında belirlendi. Parametreler arasındaki artışların en fazlası HIIT grubunda görüldü.

**Sonuç:** Araştırmada incelenen değerlerde olumlu yönde artış sağlanmak isteniyorsa HIIT ve LIIT egzersizleri önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin fonksiyonu, mitokondri, egzersiz, hücrel restorasyon, nöral gelişim

## ABSTRACT

### Investigation of the Effects of Different Exercise Modalities on Brain Functions

**Aim:** The aim of this study is to examine the effects of different exercise modalities on brain functions

**Material and Method:** Volunteers consist of “control (KNT)” group (n: 12, age:  $22.00 \pm 1.65$  years; height  $178.83 \pm 6.32$ cm; body weight:  $70.08 \pm 8.92$ kg), "Low Intensity Interval Training (LIIT)" group ( $VO_2\max = 57-64\%$ ) (n: 12, age:  $22.66 \pm 2.74$  years; height  $176.41 \pm 6.22$  cm; body weight:  $68.14 \pm 7.38$  kg) and "High Intensity Interval Training (HIIT)" group ( $VO_2\max = 85-90\%$ ) (n: 12, age:  $20.83 \pm 2.32$  years; height:  $177.08 \pm 5.26$  cm; body weight:  $72.40 \pm 11.34$  kg). LIIT and HIIT exercise groups consisted 8 exercises in 3 sets in training units, 3 minutes rest in each sets, 20 seconds of work and 20 seconds of rest in each exercise, 2 units per week for 4 weeks.  $VO_2\max$ , brain derived neurotrophic factor (BDNF), tyrosine kinase receptor B (TrkB), vascular endothelial growth factor (VEGF), peroxisome proliferator activated receptor-gamma coactivator (PGC-1 $\alpha$ ), Irisin values were determined before exercise (resting level), just after exercise (acute effect of exercise), after the end of all exercises.

**Results:** There was a significant difference in the parameters of YoYo IR-1,  $VO_2\max$ , serum BDNF, VEGF, PGC1 $\alpha$ , irisin, TrkB in all 3 protocols ( $p < 0.05$ ) in terms of time effect, exercise x time effect, group effect. The highest increase in all parameters examined in the LIIT and HIIT groups was determined between the pre-test and the post-test. The highest increases among parameters were seen in the HIIT group.

**Conclusion:** HIIT and LIIT exercises can be recommended if it is desired to achieve a positive increase in the values examined in the study.

**Key Words:** Brain function, mitochondria, exercise, cellular restoration, neural development

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokorikotropik hormon
<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>AMPK</b>	: Amp ile aktive olan kinaz
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BDNF</b>	: Beyinden türetilen nörotrofik faktör
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	: Kalsiyum iyonu
<b>CaMK</b>	: Ca <sup>2+</sup> / kalmodulin bağımlı protein kinaz
<b>DSÖ</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>FA</b>	: Fiziksel aktivite
<b>FGF-2</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>FNDC5</b>	: Protein 5 içeren fibronektin tip III alanı
<b>FSH</b>	: Folikül uyarıcı hormon
<b>GABA</b>	: Gama aminobütirik asit
<b>GH</b>	: Büyüme hormon
<b>HIIT</b>	: Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum iyonu
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>LIIT</b>	: Düşük yoğunluklu aralıklı antrenman
<b>MAPK</b>	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
<b>MKAS</b>	: Maksimal kalp atım sayısı
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribo nükleik asit
<b>MSH</b>	: Melanosit uyarıcı hormon
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum iyonu
<b>NAD<sup>+</sup>/ NADH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NGF</b>	: Sinir büyüme faktörü
<b>NTF3</b>	: Nörotrofin-3



<b>NTRK2</b>	:	Nörotrofik tirozin reseptör kinaz-2
<b>p38</b>	:	Mitojenle aktive olan protein kinaz p38
<b>PGC-1<math>\alpha</math></b>	:	Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama koaktivatör 1-alfa
<b>PSS</b>	:	Periferik sinir sistemi
<b>ROS</b>	:	Reaktif oksijen türleri
<b>SIRT1</b>	:	Sirtuin 1
<b>SIT</b>	:	Sprint interval antrenman
<b>TRKB</b>	:	Tropomiyosin ile ilişkili kinaz b
<b>TSH</b>	:	Tiroid uyarıcı hormon
<b>UCP2</b>	:	Ayrıştırıcı protein-2
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Nöron hücresi.....	8
Şekil 2.2. Sodyum potasyum pompası.....	10
Şekil 3.1. Araştırmadaki uygulamaların akış şeması.....	34
Şekil 3.2. Skuat jump.....	36
Şekil 3.3. Inchworm.....	37
Şekil 3.4. Plank get ups.....	37
Şekil 3.5. Walk down-shoulder tap.....	38
Şekil 3.6. Goblet skuat.....	38
Şekil 3.7. Jackknife crunch.....	39
Şekil 3.8. Burpee.....	40
Şekil 3.9. Mountain climbing.....	40
Şekil 3.10. Yoyo IR-1 Testi (temsili).....	42
Şekil 4.1. Gruplarda egzersize bağlı YoYo IR-1 mesafesi.....	48
Şekil 4.2. Gruplarda egzersize bağlı VO <sub>2</sub> maks değerleri.....	49
Şekil 4.3. Gruplarda egzersize bağlı irisin (pg/ml) değişimi.....	50
Şekil 4.4. Gruplardaki egzersize bağlı BDNF (pg/ml) değişimi.....	52
Şekil 4.5. Gruplarda egzersize bağlı PGC-1 $\alpha$ (ng/ml) değişimi.....	53
Şekil 4.6. Gruplarda egzersize bağlı TrkB (pg/ml) değişimi.....	54
Şekil 4.7. Gruplarda egzersize bağlı VEGF (pg/ml) değişimi.....	56

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
<b>Tablo 3.1.</b> FITTVP prensipleri.....	<b>35</b>
<b>Tablo 4.3.</b> Gruplarda Egzersize Bağlı VO <sub>2</sub> maks Değerleri.....	<b>48</b>
<b>Tablo 4.4.</b> Gruplardaki Egzersize Bağlı İrisin (pg/ml) Değişimi.....	<b>49</b>
<b>Tablo 4.5.</b> Gruplardaki Egzersize Bağlı BDNF (pg/ml) Değişimi.....	<b>51</b>
<b>Tablo 4.6.</b> Gruplardaki Egzersize Bağlı PGC-1 $\alpha$ (ng/ml) Değişimi.....	<b>52</b>
<b>Tablo 4.7.</b> Gruplardaki Egzersize Bağlı TrkB (pg/ml) Değişimi.....	<b>53</b>
<b>Tablo 4.8.</b> Gruplardaki Egzersize Bağlı VEGF (pg/mL) Değişimi.....	<b>55</b>

# 1. GİRİŞ

Fiziksel inaktivite dünya çapında bir sağlık sorunu olarak nitelendirilmektedir ve küresel ölüm sıralamasında dördüncü önde gelen davranışsal risk faktörü olarak belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yetişkinlerin haftada en az 150 dakika orta veya 75 dakika şiddetli fiziksel aktivite (FA) ya da egzersiz uygulamaları yapmasını tavsiye etmektedir. Diğer tavsiye edilen konu ise haftada iki kez kas kuvvetlendirme aktivitelerinin yapılması ve inaktif olarak harcanan zamanın en aza indirilmesidir. Düzenli FA ya da egzersiz uygulamalarının, koroner kalp hastalığı, felç, tip 2 diyabet, bazı kanser türleri, obezite, depresyon gibi zihinsel sağlık sorunlarını ve bunama dahil bazı nörolojik durumlar dahil olmak üzere 20'den fazla kronik durum riskini azaltabileceği bildirilmektedir. Ayrıca önemli bir şekilde hastalık riskini azaltmanın yanı sıra, refahı ve yaşam kalitesini de arttırabileceği öne sürülmektedir (1-3).

Egzersiz uygulamaları planlanırken, yoğunluğun organizma üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bilinmekte ve birçok antrenman dizaynının en önemli unsurlarından bir tanesinin antrenmanın yoğunluğunu belirleme süreci olduğu bildirilmektedir (4). Çünkü dış yüklenmelere karşı vücut, endokronolojik olarak birtakım fizyolojik adaptasyonlar geliştirmektedir (5). Bu gelişen adaptasyonlar çoğu zaman performansı doğrudan etkileyebilmektedir. Literatürde “Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman (HIIT)” ve “Düşük Yoğunluklu Aralıklı Antrenman (LIIT)” uygulamalarının yoğunluk farklılığının performans üzerindeki etkisini inceleyen birçok araştırma bulunmaktadır (6-9). Egzersiz katılımcıları tarafından uygulanan HIIT, popüleritesini sürekli olarak güncel tutmakta ve spor bilimleri açısından önemli bir araştırma sorunsalı olarak yerini korumaktadır. HIIT uygulamaları, “Maksimal Kalp Atım Sayısının (MKAS)” %80-95 seviyesinde sürdürüldüğü yüksek yoğunluklu egzersizler olarak ifade edilebilir (10). Araştırmacılar, HIIT uygulamalarının toplam süresi, kalp atım hızına göre belirlenen yüklenme yoğunluğu vb. parametreleri üzerinde sürekli olarak klinik araştırmalar yapmaktadır. Bu araştırmaların temel amacı, özellikle hormonal sürecin, yoğunluk farklılıklarından etkilenme mekanizmalarının incelenmesidir. Çünkü hormonal değişimler ile optimal antrenman seviyesi arasında ilişki olduğu ifade edilmektedir (11, 12). Literatürde HIIT'lerde egzersizin sürekli aynı eylemle yinelenmesi, yapılan egzersizin rutin hale gelmesi, aşırı yorucu olması ve tüm bunların katılımcıların egzersizden keyif almasını azaltan olumsuz bir his yaratması negatif bir durum olarak

nitelendirilmektedir (13-15). Bu etkiler HIIT uygulamaları sonrasında egzersiz katılımcılarında anksiyete, öfke, depresyonu arttırdığı ve olumsuz ruh hali oluşturabileceği sonucuna varılabilir (16-18). Ayrıca egzersiz katılımcılarının patolojik rahatsızlıklarının olduğu durumlarda HIIT uygulamaları öncesinde dikkatli bir değerlendirme yapılmalı, programlama ve kontrolün sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinden kaçınılmasına özen gösterilmelidir. HIIT uygulamaları sağlıklı egzersiz katılımcılarına uygulandığında dikkat edilmesi gereken husus, doğru bir periyodizasyon hazırlanmalı, aşırı yükün kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi, endokrin ve bağışıklık sistemleri üzerindeki olumsuz sonuçlarından kaçınılmasına özen gösterilmesi gerekmektedir (8, 19, 20). Literatür incelendiğinde, HIIT uygulamalarının sadece olumsuz bir sonuç ortaya koymadığı, aynı zamanda genel sağlık ve sportif performans gelişimi açısından olumlu etkilerinin de olduğu rapor edilmiştir (21, 22). HIIT'in olumlu yönlerinden bahsedilecek olursa, zaman ve motivasyon eksikliği gibi engelleri aşma kabiliyeti nedeniyle popülerlik kazanan, birçok egzersiz katılımcısı için güvenli, etkili, umut verici ve uzun vadeli bağlılığı olan bir egzersiz modalitesi olduğudur (23, 24). Düşük zaman gereksinimlerine rağmen HIIT, geleneksel uzun süreli, düşük ile orta yoğunluklu egzersizle karşılaştırıldığında kardiyovasküler, metabolik sağlık ve beyin fonksiyonları üzerinde benzer veya daha güçlü fizyolojik etkiler sunmaktadır (25-27). Alanyazında VO<sub>2</sub>maks'ın yüksek yoğunluklu lipoproteinler, adiponektin insülin, PGC-1 $\alpha$ , yaşam kalitesi ve kardiyak fonksiyonlarda artışa neden olduğu bildirilmiştir (28). Diğer yandan yoğunluğun azaltıldığı LIIT uygulamaları ise MKAH seviyesinin %57-64 aralığında sürdürüldüğü egzersizler olarak tanımlanabilir (29). LIIT uygulamaları için en büyük sorunsal organizmada beklenen etkinin elde edilmemesi olabilir. Uygulanan antrenman programının yeterli stres seviyesine çıkamaması ve beklenen değişimin sağlanamaması ise hedeflenen başarının elde edilememesine yol açabilir. Ancak sürdürülebilir egzersiz ve sağlıklı yaşam konsepti düşünüldüğünde, LIIT uygulamalarının bazı avantajlara sahip olduğu ifade edilebilir. Uygulama sırasında hareketin formu, geniş yaş aralığı ve metabolik açıdan katabolik sürecin fazla olmaması, LIIT uygulamalarının sürdürülebilir özelliğine katkı sağlayabilir. Bu bağlamda benzer antrenman hacimlerinin dizayn edildiği iki farklı yoğunluğa sahip uygulamaların karşılaştırılması ile egzersiz katılımcısı açısından optimal seviyenin belirlenebileceği bilimsel bazı çıkarımlar yapılabilir.

Egzersiz uygulamalarının beyin fonksiyonlarına etkisi açısından, hipokampusun dentat girusunda meydana gelen nöral ve hafıza gelişimine katkıda bulunabileceği,

öğrenme yeteneklerini arttırabileceği, anti-depresan etkilere sahip olabileceği, Alzheimer veya demans gibi yaşa bağlı zihinsel bozukluklara karşı koyabileceği, beyin bölgesinde yeni nöronların oluşumuna katkıda bulunabileceği literatürde bildirilmiştir (30-33). Egzersiz uygulamaları fiziksel gelişimin sağlanmasına sebep olan sinir-yolak gelişimini etkilemektedir. Nöromüsküler yolaklar hem fizyolojik hem de morfolojik olarak egzersiz ile bağlantılıdır. Egzersiz kaynaklı adaptasyonlar nöromüsküler yolakların hem presinaptik hem de postsinaptik bileşenlerinde meydana gelmektedir. Yapısal olarak, yapılan egzersiz daha fazla sayıda postsinaptik reseptör ile birlikte gelişmiş presinaptik sinir terminal dallanmasına, vezikül sayısına yol açmaktadır (34). Sinir dokularının büyümesi ve hayatta kalmasının teşvik edilmesi mekanik olarak beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) tarafından gerçekleştirilmektedir (35). Beyin, bilişsel aktivite, hastalık ve egzersize yanıt olarak farklı seviyelerde BDNF salınımının gerçekleştiği birincil üretim bölgesidir (36). Spesifik olarak, BDNF kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebildiğinden, egzersiz sırasında beyin periferik BDNF'ye %70 ile 80 oranında katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (37). Bu nedenle, periferik BDNF birikimi beyindeki değişikliklerin göstergesi olarak kabul edilebilir (35). Literatürde HIIT ve BDNF etkileşimini inceleyen araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre BDNF seviyesi antrenman uygulamalarından olumlu yönde etkilenmektedir (38, 39). Ancak, bugüne kadar HIIT ve LIIT uygulamalarının BDNF üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Dolayısıyla, insan metabolizmasında son derece etkin olan HIIT ve LIIT'in, sinir yolaklarını baskın bir şekilde etkileyen BDNF hormon düzeyleri üzerindeki etkisinin incelenmesinin, spor bilimleri açısından önemli olduğu düşünülmektedir. BDNF- tropomiyosin ile ilişkili kinaz B (TrkB) sinyali, egzersizle geliştirilmiş nöron adaptasyonunu ve hafızayı belirlemektedir (40). TrkB reseptörü, nöron sağkalımının, proliferasyonunun, göçünün, farklılaşmasının, sinaps oluşumunun ve plastisitesinin düzenlenmesi yoluyla merkezi ve çevresel sinir sistemlerinin gelişiminde ve olgunlaşmasında rol oynamaktadır. Aynı zamanda BDNF'nin reseptörü olarak kabul edilmektedir. Alternatif olarak, reseptörü aktive etmede daha az etkili olan ancak nörotrofik tirozin reseptör kinaz-2 (NTRK2) aracılığıyla nöronun hayatta kalmasını düzenleyen nörotrofin-3'ü (NTF3) de bağlayabilmektedir (41). Literatürde, farklı yoğunluklara sahip aralıklı antrenman uygulamalarının insan organizmasında TrkB'ye (tirozin reseptör kinaz B) olan etkisini araştıran bugüne kadar herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bundan dolayı, TrkB reseptör aktivitesi ile egzersiz yoğunluğu etkileşimini belirlemeye çalışmak literatüre değerli katkılar sunabilecektir. Ayrıca, uygun

egzersiz yoğunluğunun ve egzersiz modalitelerinin belirlenebilmesinin TrkB reseptörü ve BDNF'yi olumlu yönde etkileyebileceği ve beyinde meydana gelebilecek alzheimer, parkinson, motor nöron hastalığı gibi sorunsalların önlenmesine katkı sağlayabilmesi son derece önemli bir bulgu olacaktır. Beyin fonksiyonları üzerinde peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama koaktivatör 1-alfanın (PGC-1 $\alpha$ ) önemli bir rol oynadığını belirtilmektedir. Beyinde PGC-1 $\alpha$  eksikliğinin, nörodejenerasyon (42, 43), GABAerjik işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca PGC-1  $\alpha$ 'nın nöronal dendritik filizlerinin oluşumunda ve korunmasında rol oynadığı bildirilmiştir (44). PGC-1 $\alpha$  egzersizle uyarılan mitokondriyal biyojenezin anahtar düzenleyicisidir (45). Literatürde organizmanın HIIT uygulamaları sonrasında PGC-1 $\alpha$  'ya olan etkisine dair kısıtlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır (46-49). Aynı zamanda LIIT uygulamalarının PGC-1 $\alpha$  üzerindeki etkilerine dair araştırmalara rastlanılmamıştır. Dolayısıyla LIIT uygulamalarının PGC-1 $\alpha$  üzerinde nasıl bir etki yaratacağının araştırılması literatüre katkı sağlayabilir. Çünkü yaşam kalitesinin yükselmesinde, telomer kısalmasının engellenmesinde ve yaşlanmanın geciktirilmesinde PGC-1 $\alpha$  önemli bir anahtar olabilir. Egzersizin uygulamalarının iskelet kasında mitokondriyal tepkileri ve adaptasyonları düzenleyen adenosin difosfat (ADP) ve adenosin monofosfat (AMP), kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>), reaktif oksijen türleri (ROS), laktat konsantrasyonları, sinyal iletiminin aktivasyonu için kinazlar, Ca<sup>2+</sup>/ kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMK), AMP ile aktive olan kinaz (AMPK) ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (p38) tetikleyici gibi bir dizi hücre içi sinyal yolunu etkilediği bilinmektedir (50). Kas kasılma aktivitesi, mitokondriyal fonksiyonu kontrol eden en az 4 hücre içi sinyal yolunu eşzamanlı olarak aktif hale getirmektedir. Bu sinyal yolları, esas olarak sarkoplazmik retikulumdan türetilen hücre içi kalsiyumda artış, ATP döngüsünde meydana gelen artış, hücre içi AMP'de artış, nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD<sup>+</sup>/ NADH) indirgenmiş formundaki NADH'ye (NAD<sup>+</sup> / NADH) oranındaki artışlar ve ROS üretimindeki artışlarla birlikte mitokondrial restorasyon ve gelişime neden olabilmektedir (51, 52). PGC-1 $\alpha$  ayrıca “Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)” üzerindeki etkileriyle egzersize bağlı anjiyogeneze aracılık etmede önemli bir düzenleyici rol oynamaktadır (53). VEGF, damar oluşumunu, anjiyogenezi ve kılcal damarların artan geçirgenliğini uyarılmasını sağlamaktadır (54). Literatürde VEGF'nin egzersizle ilişkili olduğu çalışmalar mevcuttur (55, 56). Fakat organizmanın HIIT ve LIIT uygulamaları sonrasında insanlarda VEGF'ye olan etkisini belirleyen herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu parametrenin ölçülmesinin getireceği katkı kalp-damar sağlığı açısından önem arz etmektedir. “Protein 5 içeren

fibronektin tip III alanı (FNDC5)’’ PGC1 $\alpha$ 'ya bağımlı bir miyokini kodlamaktadır ve irisin olarak salgılanmaktadır. Bu da artan ayırıcı protein 1 (UCP1) ekspresyonu ile beyaz adipoz dokusunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü sağlamaktır (57). Literatürde, FNDC5'in enerji metabolizması, proliferasyon, metastaz ve sinirsel farklılaşma gibi çeşitli süreçlerde önemli rollere sahip olduğu belirtilmektedir (58). Ayrıca HIIT uygulamalarının irisine olan etkisine dair çalışmalar da bulunmaktadır (7, 9, 59, 60). LIIT uygulamalarının irisine olan etkisinin belirlenmesi literatüre katkı sağlayabilir. Bu şekilde egzersiz modaliteleri çeşitlendirilip egzersiz katılımcısı açısından en uygun modalitenin tespit edilmesi durumunda termojenik, metabolik hız artışı, obezite ve diyabet kontrolü gibi unsurlar pozitif yönde geliştirilebilir.

### **Araştırmanın Amacı ve Katma Değeri**

Çalışmanın amacı farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemektir. Bu amaç doğrultusunda nöron adaptasyonun, sinaps oluşumunun ve plastisitesinin düzenlenmesinde etkin rol oynayan BDNF ve TrkB; mitokondriyal biyogenez ve organizmanın yaşlanmamasında önemli bir rol oynayan PGC-1  $\alpha$ ; damar oluşumunu, anjiyogenezi ve kılcal damarların artan geçirgenliğinin uyarılmasını sağlayan VEGF ve proliferasyon, metastaz ve sinirsel farklılaşma gibi organizmada çeşitli rolleri olan irisinin HIIT, LIIT ve kontrol gruplarındaki etkisi incelendi. HIIT ve LIIT'in araştırma öncesi (istirahat seviyesi), egzersizlerden hemen sonra (egzersizin akut etkisi), ve araştırma bittikten 4 hafta sonraki etkilerinin belirlenmesinin literatüre yenilik kazandırması amaçlandı.

### **Araştırma Sorusunun Önemi**

- HIIT maksimal oksijen tüketimini artırabilir mi?
- LIIT maksimal oksijen tüketimi kapasitesini geliştirebilir mi?
- BDNF, irisin, PGC-1  $\alpha$ , VEGF ve TrkB; HIIT yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açabilir mi?
- BDNF, irisin, PGC-1  $\alpha$ , VEGF ve TrkB; LIIT yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açabilir mi?

### **Araştırmanın Hipotezleri**

- HIIT maksimal oksijen tüketimini artırır.
- LIIT maksimal oksijen tüketimi kapasitesini geliştirir.



- HIIT egzersizleri BDNF, irisin, PGC-1  $\alpha$ , VEGF ve TrkB' nin yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açar.
- LIIT egzersizleri BDNF, irisin, PGC-1  $\alpha$ , VEGF ve TrkB yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açar.

#### **Araştırmadaki Sınırlılıklar**

- Kas biyopsi örneklerinin alınamamış olması.
- Küçük örneklem büyüklüğü ve cinsiyet araştırmamızın kısıtlılığı olarak öngörülebilir.
- İrisin seviyelerinin daha ileri analizi için Western blot veya kütle spektroskopisi gibi spesifik test yöntemlerinin kullanılamamış olması.
- Covid-19 pandemisi sebebiyle çalışmanın kısa sürmesi.

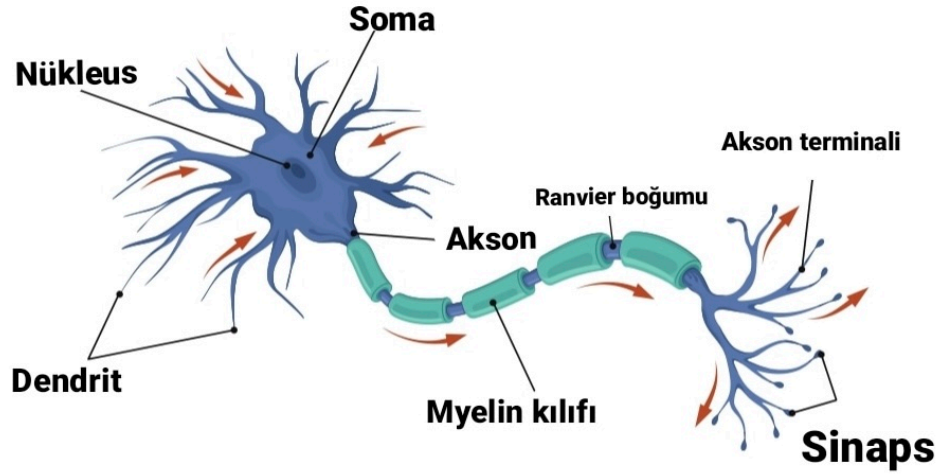
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin Morfolojisi ve Fonksiyonları

#### 2.1.1. Beyin Morfolojisi ve Fonksiyonları Hakkında Temelde Nöral Aktivitenin Oluşumu

Beyin morfolojisi temel olarak beyincik, beyin zarı, talamus, pons, medulla, korpus kallozum, hipotalamus ve hipofiz bezinden oluşmaktadır. Bu yapıların hepsi farklı görevlerden sorumludur. Beyincik denge ve duruştan sorumlu bir yapıdır. Her serebral yarım kürenin ince grimsi örtüsüne beyin zarı (serebral korteks) denir. Görevi merkezi sinir sistemini korumaktır. Talamus duyuşal bilgileri işler ve daha yüksek beyin bölgelerine göndermekle sorumludur. Koku duyusu haricinde, tüm sistemlerden gelen afferent sinyaller için bir geçiş olarak kabul edilmektedir. Ayrıca istemli davranışlardan sorumludur. Pons, beyinciğin iki yarım küresi arasındaki impuls iletimini sağlayan ana geçiş noktası olarak bilinmektedir. Medulla, kandaki kimyasalları algılayan kemoreseptörler sayesinde kalp atışı ve solunum gibi hayati fonksiyonları düzenlemektedir. Korpus kallozum, sol ve sağ serebral hemisferler arasındaki ana bağlantıdır. Hareketsel, duyuşal ve bilişsel bilgiyi, 200 milyondan fazla sinir lifleri sayesinde yarıküreler arasında aktarmaktadır. Hipotalamus, talamusun altında, adından da anlaşılacağı gibi ("hipo", "altı" anlamına gelir), şeker küpü büyüklüğündeki hipotalamusun, sıcaklık kontrolü ve temel davranışsal dürtüler, homeostaz gibi görevleri bulunmaktadır. Genellikle vücudun "ana hormon bezi" olarak adlandırılan bezelye büyüklüğündeki hipofizin iki ayrı lobu vardır. Ön lob (adenohipofiz), tiroid gibi vücudun etrafındaki diğer endokrin bezlerini düzenlemek için kan dolaşımına salınan birkaç hormon üretmektedir. Arka lob (nörohipofiz), hipotalamustan aksonlar boyunca iki hormon alır. Tüm vücudu ve yaşamı kontrol eden, Melanosit uyarıcı hormon (MSH), Adrenokorikotropik hormon (ACTH), Tiroid uyarıcı hormon (TSH), Folikül uyarıcı hormon (FSH), Lüteinizan hormon (LH), Büyüme hormonu (GH) Oksitosin, Antidiüretik hormon (ADH) ve Prolaktin gibi hormon salınımı gerçekleşmektedir (61, 62). Beyin fonksiyonlarının gerçekleşmesi için temel olarak sinir iletim mekanizmasının kaynağı olan nöronlar, hücrenin zarından geçen sodyum ve potasyum iyonlarının oluşturduğu bir elektrik dalgası olan aksiyon potansiyeli oluşturarak sinyal vermektedirler. Bilginin alınması, bütünleştirilmesi, dönüştürülmesi ve iletilmesi konusunda uzmanlaşmışlardır. Nöronlardaki sinyaller benzerdir. Yaklaşık 20 farklı nöron türü olmasına rağmen, yapıları

temelde aynıdır. Bir nöron yapısal olarak soma (hücre gövdeleri), sıklıkla ağaç benzeri bir yapı oluşturan dendrit ve sonunda dallanan aksondan oluşmaktadır (62). Soma merkezi sinir sisteminin (MSS) gri maddesinde bulunmaktadır. Periferik sinir sistemine (PSS) gangliya ve MSS'ye çekirdek (nükleus) adı verilir. Somada hücrenin organelleri bulunur ve bir çekirdeği vardır. Dendritler (dendron "ağaç" anlamına gelir) genellikle kısadır ve oldukça dallıdır. Aksona doğru uyarılar taşınır. Aksonlar genellikle tek ve uzundur, daha az dalı vardır ve uyarıları hücre gövdesinden uzaklaştırırlar. Aksonun etrafında myelin kılıf üreten Schwann hücreleri bulunur. Myelinli nöronda impuls iletim hızı myelinsiz nörona göre 10 kat daha fazladır. Myelin kılıflarının arasında ranvier boğumları vardır. Ranvier boğumlarında Schwann hücreleri myelin kılıf üretmemektedir. Hücrenin gövdesinden çıkan uzantılara dendrit, aksonun ucundaki dallanmalara akson ucu denmektedir (61, 63).



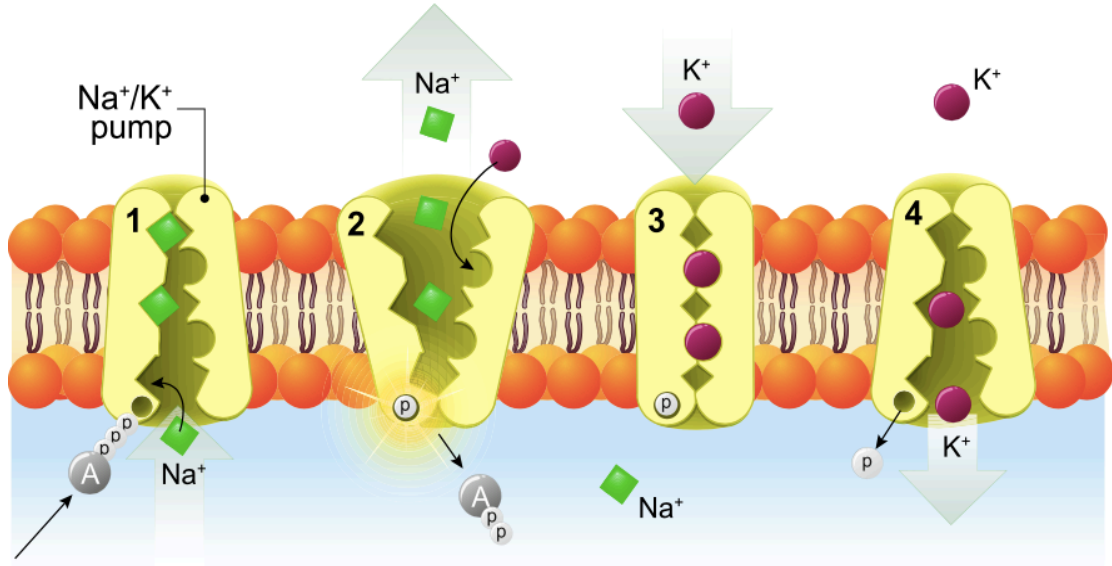
Şekil 2.1. Nöron hücresi

Nöronlar görevlerine göre; duyu nöronları, ara nöronlar ve motor nöronlar olarak sınıflandırılmaktadır. Duyu nöronları, reseptör organlardan aldığı uyarıyı sinir merkezlerine (beyin ve omurilik) iletmektedir. Ara nöronlar sinir merkezlerinde duyu nöronlarından gelen uyarıları (impuls) alıp değerlendiren ve cevap hazırlayan nöronlardır. Motor nöronlar ise sinir merkezlerinden aldıkları cevabı kas salgı bezi gibi efektör organa götürmektedir (61). Nöron aktivasyonundaki temel işleyiş uyarı, reseptör organ, duyu

nöronu, ara nöron, motor nöronu, efektör organ şeklindedir. Duyu nöronlarının yapısında dendritleri yoktur ve duyu nöronlarının hücre gövdesinde bir tane akson (unipolar nöron) bulunmaktadır. MSS'ye giren her duyu nöron için MSS'de 200 ara nöron ve gelen bilgiye cevap vermek için cevabı götüren 10 tane motor nöron bulunmaktadır. Uzantılarına (şekillerine) göre nöronlar, hücre gövdesinden tek bir uzantı çıkan (unipolar), hücre gövdesinden çift uzantı çıkan (bipolar), hücre gövdesinden çok sayıda uzantı çıkan nöronlar (multipolar nöronlar) olarak gruplandırılmaktadır (64).

Dışarıdan gelen herhangi bir uyarı sinir hücresinde bir değişiklik meydana getirirse impuls oluşur ve nöronda impuls hızı sabittir. Nöronda iletim yönü dendritten akson ucuna doğru gerçekleşmektedir. İmpuls oluşabilmesi için gerekli minimum uyarı şiddetine eşik değeri denir. Nöron eşik şiddetinden küçük değerdeki uyarılara cevap veremez. Eşik değer ve üzerindeki uyarılara tüm gücüyle cevap verir. Buna ya hep ya hiç prensibi denmektedir (65). Sinapstan impuls geçişi ya da engellenmesini sağlayan maddelere nörotransmitter denir. Asetilkolin, epinefrin, norepinefrin, histamin, serotonin, dopamin nörotransmitter maddelerdir. Nöronlar akson boyunca hareket eder ve komşu hücrelerin dendritleri üzerindeki reseptörleri uyarırlar. Hücreler arasındaki bağlantıya sinaps denir. Birçok nöronda yük, aksonun ucundan salınan nörotransmitterler adı verilen kimyasallar tarafından akson ve dendrit arasındaki bir boşlukta taşınırlar. Dendritler, diğer hücrelerden sinyaller alır ve bunları hücre gövdesine aktarmadan önce yerel olarak işlemeye başlar. Burada gelen sinyaller özetlenir; daha sonra hücre gövdesine yakın ilk akson segmentinde bir yanıt sinyali üretilir ve akson boyunca sinir terminaline doğru yayılır. Sinir uyarıları sinapsı geçemez ve bu nedenle bir uyarı terminale ulaştığında kimyasal bir sinyale dönüştürülür (66-68). Bu bağlantılar kimyasal sinapslar olarak bilinir. Sinyal, komşu nöronun ateşlenmesine neden olabilir veya ateşlenmesini durdurabilir. Nöron bekleme durumundayken, zarın dışında içerisine göre daha fazla pozitif iyon vardır. İçeride potasyum iyonları varken dışarıda sodyum iyonları bulunmaktadır. Sodyum-potasyum pompası nedeniyle hücreden dışarı 3 tane sodyum ( $Na^+$ ) verirken 2 tane potasyum alır ( $K^+$ ). Dışarıya bir artı yük fazla vermektedir. Hücre zarını geçemeyen anyon proteinleri ve hücre dışından sodyumun kloru tutmasından dolayı hücrenin içi negatif olarak kalmaktadır. Bu, dinlenme potansiyeli olarak adlandırılan zar boyunca polarizasyonda veya elektriksel potansiyelde bir farklılığa neden olmaktadır. Fark yaklaşık  $-70$  milivolttur, yani dış kısım pozitifdir. Hücre gövdesindeki kimyasal değişiklikler, pozitif iyonların zardan hücreye akmasına izin vermektedir. Bu, aksonun polarizasyonunu tersine çevirerek potansiyel farkı  $+30$  milivolt oluşturur. Ayrıca

polarizasyonu sağlamak için hücre ATP kullanmaktadır. İmpuls ileildiği sırada  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  kanallarının açılmasıyla  $\text{Na}^+$  geçirgenliği 500 kat artar ve hızla içeriye girer. Bu sırada aksiyon potansiyelinin arttığı görülmektedir. Aksiyon potansiyeli aynı zamanda bir akım meydana getirir ve tüm lif boyunca iletilmektedir. Bu durumda hücrenin dışı negatif (-), içi pozitif olur ve bu duruma depolarizasyon (impuls iletimi) denir. Nöron içerisindeki  $\text{Na}^+$  belli bir konsantrasyona ulaştınca  $\text{Na}^+$  kanalları kapatılır. İçeriye giren  $\text{Na}^+$  kadar  $\text{K}^+$  dışarı çıkmasıyla birlikte potansiyel tekrar dinlenme durumuna getirilir. Buna repolarizasyon denir.  $\text{K}^+$  kanalları yavaş kapandığından dolayı bir miktar daha  $\text{K}^+$  dışarı çıkması durumunda nöron hiperpolarizasyon durumundadır. Sinirden sinire ya da sinirden kasa iletim olduğu noktalarda (kas-sinir kavşağı) aksonun ucunda asetilkolin adı verilen bir kimyasal transmitter salınmakta ve aksiyon potansiyeli diğer sinir ya da kasta yoluna devam etmektedir (61, 62, 69-71).



**Şekil 2.2.** Sodyum potasyum pompası

Aksondan sinapsa doğru gelen tüm uyarılar karşı dentrite ulaşmamaktadır ve seçici direnç sayesinde sadece ilgili organlar uyarılmaktadır. Seçici direncin amacı öğrenme, hafıza ve karışık olayların ayırt edilebilmesine olanak sağlamaktır. Konuyla ilgili diğer önemli anektotlardan birisi engelleme diğeri ise kolaylaştırma. Engelleme ve kolaylaştırma üretilen nörotransmitter türlerine bağlıdır. Engelleme, aynı nöron üzerinde bir uyarının diğeri etkisiz hale getirmesidir. Kolaylaştırma ise aynı nöron üzerinde bir uyarının diğeri gücünü arttırmasıdır. Örneğin bir cisme dokunulduğunda sertliğini öğrenmek istersek koku ve tat ile ilgili uyarılar engellenir. Göze giren ışık incelendiğinde, fotoreseptörlere ulaşmak için saydam hücre katmanlarından geçmektedir.

Daha sonra, gözü gangliyon hücrelerinin optik sinir lifleri aracılığıyla terk eden sinyaller, tüm görebilme yetimiz için girişi sağlamaktadır. Fotoreseptörler bipolar hücrelere bağlanmaktadır. Bipolar hücreler sırayla aksonları optik siniri oluşturan ganglion hücrelerine bağlamaktadır. Yatay hücreler ve amacrin hücreleri ağırlıklı olarak yatay olan bağlantılar oluşturmaktadır. Nöronlar birbirlerine özel bir şekilde bağlıdır. Sinapslarda bilgi hücreden hücreye iletilmektedir. Retinadaki gibi nispeten basit bölgelerde, bağlantıları izlemek ve sinyallerin manasını anlamak mümkündür. Göz ve beyindeki nöronlar, algı için yapı taşları görevi görmektedir (68, 72).

### **2.1.2. Nöral Aktiviteyi Etkileyen Plastisite Fenomeninin Rasyonel Mekanizmaları**

Beynin ağları sabit değildir, ancak zihinsel ve fiziksel süreçlere göre değişmekte ve uyum sağlıyor gibi görünebilmektedir. Bu, beynin dikkatini başkasına vermesi ve diğer hücrelerle yeni bir ağ oluşturması nedeniyle, hafıza veya artık kullanılmayan beceri ile ilişkili eski devrelerin gücünü kaybettiği anlamına gelmektedir. Sinirbilimciler beyin plastik olduğunu, yani hücrelerinin ve aralarındaki bağlantıların gerektiği gibi defalarca yeniden düzenlenebileceğini bildirmektedirler. Nöroplastisite, beyin hasarı nedeniyle kaybedilen yetenekleri geri kazanılması olarak düşünülebilir (62). Farklı bir tanımla, nöroplastisite, fizyolojik veya patolojik bozulmalara yanıt olarak sinir sistemindeki hücrelerin yapısında ve işlevinde meydana gelen bir dizi adaptif değişikliği tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Nöroplastisite terminolojisi adı altında çeşitli süreçler ve mekanizmalar yer almaktadır. Bunlar arasında yeni nöronların ve glial hücrelerin oluşumunun (nörogenez) yanı sıra, çoklu süreçlerin, (örneğin sinaps oluşumu ve eliminasyonu, dendritik yeniden şekillenme, aksonal filizlenme) yeni bağlantıların ve mevcut olanlarda değişikliklerin oluşumunu içermektedir. Glial hücreler schwan hücreleri, oligodendrositler, astrositler, mikroglia ve ependimal hücreler olarak ayrılmaktadır. Schwan hücreleri, periferik sinir sisteminde miyelin kılıf oluşturur; oligodendrositler MSS'deki hücelere miyelin kılıf oluşturur; astrositler kan beyin bariyerini oluşturur; migroglia bağışıklık sistemi hücreleridir bağ dokudaki makrofajlar gibi fagosite etme özelliği vardır; ependimal hücreler beyin omurilik sıvısını oluşturur. Ayrıca, glial hücreler nörit büyümesini, sinaptik plastisiteyi ve hücre sağkalımını etkileyen çözünür ve yüzeye bağlı faktörler üreterek nöroplastisitede önemli roller oynamaktadır (73, 74).

Yaklaşık 120 yıl önce William James, *Principles of Psychology* adlı çalışmasında nöroplastisite teorisini öneren ilk kişiydi (75). Kanadalı bir psikolog olan Donald Hebb, bir nörondaki biyokimyasal süreçlerdeki değişikliklerin, aynı anda aktive olan komşu sinapsları uyarabileceğini ifade ederek, Hebb kuralı oluşturmuştur. Paul Bach-y-Rita, beynin sağlıklı bölgelerinin beynin yaralı kısımlarının işlevlerini üstlenebileceğini iddia ederek, gerçek vakalarda nöroplastisiteyi göstermede öncü olmuştur. Bu, vestibüler hasara uğrayan insanların tedavisinin temeli olarak nitelendirilmiştir (76, 77). Plastisite kendi içinde 2'ye ayrılmaktadır. Yapısal plastisite, beyin gelişimi sırasında fetal nöronların normal bir durumudur. Nörogenез ve nöronal göç dahil olmak üzere gelişimsel plastisite olarak adlandırılır. Nörogenез, yeni nöronların oluşumudur. Son on yılda nörogenез yetişkin beyninde de bulunmasına rağmen, esas olarak beyin gelişimi sırasında gerçekleşen bir süreçtir. Diğer yandan, beyin hasarı veya programlanmış hücre ölümü nedeniyle nöron ölümü yaşam boyunca gerçekleşir. Yapısal nöroplastisitenin diğer biçimleri, manyetik rezonans ile görselleştirilebilen beyaz veya gri madde yoğunluğundaki değişiklikleri içerir. Sinaptogenez, sinapsın veya sinaps grubunun oluşumunu ve bir sinirsel devreye uymasını ifade eder (78). Fonksiyonel nöroplastisite öğrenme ve hafıza olmak üzere iki temel sürece bağlıdır. Ayrıca, sinaptik etkinlikte kalıcı değişikliklere neden olan belirli sinaptik plastisite türlerine dayanan özel bir nöral ve sinaptik plastisite türünü temsil ederler (79). Öğrenme ve hafıza sırasında, yapısal düzenlemeler veya hücre içi biyokimyasal süreçler nedeniyle nöronlar arasındaki sinaptik ilişkilerde kalıcı değişiklikler meydana gelmektedir. Nöroplastisite aktiviteye bağlıdır ve “kullan ya da kaybet” kuralını izlemektedir. Bu fenomende, sık kullanılan sinapslar güçlendirilirken nadiren kullanılan bağlantılar zayıflatılır veya ortadan kaldırılır ve yeni aktiviteler yeni bağlantılar oluşturur. Sinaptik güçteki değişiklikler, sinapsın aldığı sinyalin yoğunluğuna ve tekrar oluşmasına bağlı olarak geçici veya uzun süreli olabilir. Nöronlar, daha fazla nörotransmitter salgılayarak, yeni bir reseptörü etkinleştirerek veya mevcut bir reseptörü değiştirerek bağlantılarını geçici olarak geliştirebilirler. Bu, kısa süreli belleğin temelidir. Uzun süreli bellek, yeni dendritik dallanmanın ve sinaptik bağlantıların büyümesi hatta yeni nöronların oluşumu gibi yapısal değişiklikler üreten güçlü veya sürekli aktiviteler gerektirir (80). Yapısal nöroplastisite ayrıca artan aktivite ile bağlantılı kortikal alanın genişlemesine ve daha az aktivite alan veya hiç aktivite almayan alanların küçülmesine neden olabilir. Örneğin sağ elini kullanan kişilerde sağ eli kontrol eden beynin sol tarafındaki elin motor bölgesi diğer tarafa göre daha büyüktür. Nöroplastisite değişiklikleri de işlevsel olabilir, yani nöronlar yeterince uyarıldıklarında

yeni bir işlev alabilir. Beyin felç gibi yaralanmalardan bu şekilde kurtulur. Sinir sisteminin hücre mimarisi ve fonksiyonel yetenekleri oldukça karmaşık olsa da oluşumu ve uyarlanabilir plastisiteyi kontrol eden sinyalleşme mekanizmalarından birkaçı açıklanmıştır. Nörotransmitterler, nörotrofik faktörler ve hücre adezyon molekülleri, sinir sistemlerinin oluşumunu ve uyarlanabilir plastisitesini düzenleyen üç yüksek düzeyde korunmuş hücreler arası sinyal sınıfıdır (81-83). Bu üç sinyal sınıfının en yoğun çalışılan temsilcileri, uyarıcı nörotransmitter glutamat, BDNF ve NCAM'dır (nöral hücre yapışma molekülü) (84-86).

Plastisiteyi sinirsel iletme bağlamak için kullanılan orijinal terim (*Attivit'a plastica dei neuroni*), İtalyan psikiyatrist Ernesto Lugaro'ya (1870–1940) atfedilmektedir ve sinir sistemi gelişiminin nöronlar arasında yeni bağlantılar oluşturmaya yetişkin yaşamı boyunca devam ettiğini ileri sürmektedir (85). Büyüme BDNF, VEGF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) hücre üretim oranını artırarak, olgunlaşma ve hayatta kalımı sağlayarak nörojenik süreci düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır. BDNF, sinaptogenez, dendritik büyüme ve uzun vadeli potansiyelleşmeyi (güçlendirme) uyarmada sorumlu olan önemli bir molekül olarak belirtilmektedir. BDNF'nin sinir büyüme faktörü (NGF) ailesinde yeni bir nörotrofik faktör olarak Yves Barde ve Hans Thoenen tarafından 1982'de keşfedilmesinden bu yana, BDNF'nin plastisiteyi nasıl uyardığı, öğrenmeyi ve hafızayı nasıl geliştirdiğini ve yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi nasıl önlediğini açıklamak önemli bir meydan okuma haline gelmiştir (86). Birincil odak noktası, tirozin fosforilasyonu yoluyla kanonik mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) fosfoinositol-3-kinaz / Akt ve fosfolipaz C- $\gamma$  enzimatik yollarını aktive eden TrkB yoluyla sinyal iletimi üzerinedir. Bununla birlikte, plastisitede mutlaka değişikliklere neden olmadan aynı reseptör tirozin fosforilasyon substratlarını ve sinyal yollarını uyararak birçok büyüme faktörü ve sitokin vardır. Kapsamlı genetik analiz, psikiyatrik bozukluklarda, öğrenme ve bellekte BDNF iletiminden sonra TrkB sinyalinin gerekliliğini doğrulamıştır, ancak aşağı akış (downstream) mekanizmaları tanımlanmayı beklemektedir (87-90). BDNF'nin özgüllük sorununu açıklayan bir teori, yeni sentezlenen proteinlerin yeni hücre kimlikleri ve tepkisellik yaratmaktan sorumlu olduğunu iddia etmektedir. Morfoloji ve protein döngüsündeki değişiklikler yoluyla bilgi depolama, nöronal aktivite ile sağlanabilmektedir. Proteinlerin lokal sentezi, nöronların hücre yüzeyi reseptörlerinin, yapı iskelesi (scaffold) proteinlerinin ve protein fosforilasyon olaylarının aşağı akışında sıkı bir şekilde düzenlenmiş yanıtlar vermesi için bir yol sağlamaktadır. Bu nedenle mesajcı ribo nükleik asit (mRNA) translasyonunun düzenlenmesi, nöronların



özellikle nöral aktiviteye ve çevresel deneyime yanıt vermesi için bir strateji sağlayan önemli bir mekanizmayı temsil etmektedir (91-93). BDNF nöronal aktivite, egzersiz, stres ve sirkadiyen ritimler tarafından düzenlenmektedir (94, 95). Temel olan soru, BDNF'nin RNA işlemeyi özel olarak nasıl düzenlediğidir. Hipokampal piramidal nöronlarda yapılan çalışmalarda, BDNF'nin mikroRNA işlemede yer alan protein olan Dicer ile birlikte protein sentezini arttırdığı gözlemlenmiştir. Dicer'ın BDNF tarafından artırılması, mikroRNA'ların nasıl düzenlenebileceğini ve BDNF hedef genlerinin nasıl etkilendiğini açıklamak için bir mekanizma oluşturmaktadır. Başka bir düzenleyici protein olan Lin28, mRNA seçiminde rol alan bir *Caenorhabditis elegans* RNA bağlayıcı proteini dir. Lin28, BDNF için bir RNA düzenleyici proteini temsil etmektedir. Lin28'in BDNF tarafından uyarımı, *C. elegans*'ta gelişimsel bir gen olarak tanımlanan spesifik bir mikroRNA, Let-7'nin bağlanması ve inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır (96-98).

### **2.1.3. 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 (nörogenez), 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 (99, 100). 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, beyine 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 (62, 101).

## **2.2. Sedantarizm ve Beyin Disfonksiyon Bağlantı Modeli**

### **2.2.1. Fiziksel İnaktivitenin Beyin Fonksiyonları Üzerine Rasyonel Etkisi**

Sedanter yaşamın sadece genel sağlık için değil aynı zamanda beyin için sağlıksız bir durum olduğu giderek daha fazla kabul edilen fenomen haline gelmiştir (102, 103). Ayrıca fiziksel aktiviteden bağımsız bir risk faktörü olan sedanter davranış da bilişsel gerileme ile ilişkilendirilebilmektedir (102, 104). Bununla birlikte hem fiziksel aktivitenin hem de hareketsiz davranışın beyin fonksiyonundaki erken değişiklikleri tam olarak nasıl etkilediği henüz net değildir. Yapılan çalışmalar, düşük fiziksel aktivite ve hareketsiz davranış sergileyenlerin beyin atrofi ve serebral küçük damar hastalığı gibi yapısal beyin değişiklikleri sorunlarıyla karşılaşabileceğini ve aralarında net bir ilişki olduğunu bildirmektedir (104-106). Bununla birlikte hem atrofi hem de serebral küçük damar hastalığı muhtemelen geri döndürülemez bir hasarı temsil ederken, erken geri döndürülebilir beyin değişikliklerinin yeni belirteçleri de problem olarak bireylerde mevcut olabilir (105). Fiziksel aktivite eksikliği (fiziksel inaktivite), dünya çapında hastalık paterni üzerinde zararlı bir etki ile yaygınlığı artan, tanınmış bir küresel halk sağlığı sorunudur. Fiziksel inaktivitenin (hareketsizlik), dünya çapında morbidite, mortalite ve sağlık kaynağı kullanımının başlıca nedenleri olan tip II diyabet, osteoporoz, kanser, kardiyovasküler hastalık gibi kronik koşullara duyarlılığı arttırmaktadır. Hareketsiz yaşamdaki azalmanın, önde gelen koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet, meme ve kolon kanserleri gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların yükünü dünya çapında % 6 ile % 10 oranında azaltacağı ve yaşam beklentisini daha iyi bir hale getireceği tahmin edilmektedir (107-109). Fiziksel inaktivite ve fiziksel aktivite arasındaki farklardan birisi de fiziksel aktivitenin miyelinleşme sürecini etkilemesidir. Miyelin, nöronların aksonlarını saran ve merkezi sinir sistemi boyunca elektrik sinyallerinin verimli bir şekilde iletilmesine izin veren bir maddedir. Genel olarak beyindeki gri madde arttığında yeni aksonların oluşması nedeniyle miyelinleşme sürecinin başlaması da mümkün olabilmektedir (108). Bununla birlikte, miyelinasyon, ne kadar nöronların ateşlendiğiyle de ilgili olan karmaşık bir mekanizmadır. Farklı bir şekilde anlatılacak olursa, bir hareket yapıldığında, aksonlar boyunca uyarılar gönderilir ve aynı hareketin tekrarları nedeniyle aynı yolda uyarılar arttığında daha fazla miyelin oluşmaktadır. Bu şekilde, beyin bölgeleri arasındaki sinyal daha hızlıdır ve beyin bu hareketi gerçekleştirmek için azaltılmış enerji

kullanabilir. Ancak bu mekanizma, birçok spor dalında hayati bir beceri olan karar verme sürecinde bağlanabilen tüm motor ve bilişsel işlevlerde mevcuttur. Karar vermede artan verimlilik aynı zamanda bir miyelinasyon mekanizmasından da kaynaklanmaktadır. Eğer beyin bölgeleri arasındaki sinir sinyalleri daha etkili ve hızlıysa, sporcular rakiplerinden daha hızlı kararlar alabilirler (109). Sempatik sinir sisteminin artan aktivitesinin, kardiyovasküler hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, fiziksel hareketsizliğe karşı aktivitenin, kardiyovasküler düzenleme ile ilişkili beyin bölgelerindeki nöronal yapıyı değiştirdiğini belirtmiştir. Araştırmacılar beynin kan damarı aktivitesini, kan basıncını ve kalp hastalığı ile ilgili riskleri etkileyen rostral ventrolateral medullanın incelendiği çalışmada, fiziksel inaktif kişilerde nöronların birbirleriyle iletişim kurmasına yardımcı olan dokunaçlar gibi bir dizi ek dalın filizlendiğini rapor etmişlerdir. Bu durum ne kadar pozitif bir durummuş gibi görülsede, bu bölümdeki gereksiz nöron dalları aşırı aktif bir sempatik sinir sistemi yaratabilir, yüksek tansiyona ve kalp hastalığına neden olan sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir (110).

### **2.2.2. ‘Ya Kullan Ya Kaybet’ Paradigmasının Beyin İçin Anlamı ve Sağlık İle İlişkisi**

Yeni nöronlar yetişkinlik döneminde üretilmesine rağmen nöronların çoğu hayatta kalmamaktadır. Yetişkin doğumlu olgunlaşmamış nöronların dentat girus (DG) içindeki fonksiyonel ağlara entegrasyonu; yeni bir aktivite meydana geldiğinde, osilasyon aktivitesinin yani bu olaya yanıt olarak mevcut olgun nöronların senkronize ateşlenmesinin olgunlaşmamış nöronları da senkronize olarak ateşlemek için meşgul ettiğini ileri sürmektedir. Bu hücreler böylece ağa dahil edilir. Olgunlaşmamış nöronlar, artan uyarılabilirlikleri nedeniyle özellikle alıcı olabilmektedir. Yerel alan potansiyel düzeyinde hem olgun hem de olgunlaşmamış nöronların ortak aktivitesi, artan senkronizasyon ve yanıt büyüklüğü olarak ortaya çıkmaktadır. Yeni nöronlar böylece hem kısa (milisaniye) hem de uzun (günler, aylar, yıllar) vadeli geçici kodlamayı geliştirerek çıktının kalitesini arttırabilmektedir (111). Bununla birlikte, nörojenezin keşfedilmesinden önce, öğrenmenin ve bunun sonucunda hafızanın kurulmasının halihazırda var olan nöronları kullanacağını ve sonra bu nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıları öğrenmenin bir sonucu olarak ‘Hebbian sinaps’ olarak değiştireceği varsayılmaktadır (112). Yeni hücrelerin yarısından fazlası doğduktan sonra sadece birkaç hafta içinde ölmektedir. Bu kadar çok yeni hücrenin ölümü, büyük bir enerji israfı gibi

görünmekte ve yeni nöronların işlevsel önemi hakkında merak uyandırmaktadır. Yeni nöronların çoğu olmasa da birçoğunun, öğrenmeyle ölümden kurtarılabilceği "kullan ya da kaybet" paradigmasıyla ortaya çıkmıştır. Antrenmandaki öğrenme deneyimi sırasında zaten doğmuş ve mevcut olan hücrelerin, öğrenmeyen bir insan-hayvanda bulunan hücrelere göre hayatta kalma olasılığı daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (113-117). Beceriye dayalı bir görevin öğrenilmesi gibi diğer öğrenme biçimleri de hayatta kalan hücrelerin yüzdesini arttırabilmektedir (116). Hayatta kalan hücreler daha sonra mevcut hipokampal sinir devresine entegre olan tam işlevsel granül hücrelerini olgunlaştırabilir fakat ölümden kurtarmamaktadır (119, 120). Kritik olan egzersiz ya da antrenman sırasında gerçekleşen öğrenmedir. Öğrenme ile eğitim arasındaki bu ayrım, uzaysal öğrenmenin yanı sıra izleme koşullandırma kullanan çalışmalarda tekrar tekrar gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, koşullu yanıtı başarıyla alan hayvanlar, hayatta kalan hücrelerin sayısında bir artış gösterirken, koşullu yanıtı elde edemeyenlerin böyle bir artış göstermedikleri ortaya çıkmıştır (121, 122). Ayrıca beslenme tercihinin sosyal olarak aktarılması veya beceriye dayalı bir görevin öğrenilmesi gibi diğer öğrenme biçimleri de hayatta kalan hücrelerin yüzdesini artırabilir (116). Öğrenme sadece eğitim sırasında 1-2 haftalık yeni nöronların ölümden kurtarılmasını sağlayabilmektedir. Bu dönemden daha yeni ya da yaşlı olan nöronların hayatta kalma olasılığı öğrenmeyle artmamaktadır (123, 124). Şu anda öğrenmenin yeni nöronları kurtardığı mekanizma tam olarak bilinmemektedir. "Gama Aminobütirik Asit" (GABA), geleneksel olarak inhibe edici bir etkiye sahip olduğu düşünülen bir nörotransmitterdir; bununla birlikte, GABA aktivitesi, olgunlaşmamış yetişkin doğumlu nöronları depolarize etmektedir (123). Ayrıca, GABAerjik depolarizasyonun bu yeni nöronlar tarafından sinaps oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (124). Bu nedenle, öğrenmenin GABAerjik aktivitede hücre sağkalımındaki artışa katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır. GABA, N-metil d-aspartat (NMDA), BDNF vb öğrenmeyle yakından ilgilidir. Bu nedenle, birini diğerini etkilemeden manipüle etmek veya ortadan kaldırmak zordur (111).

Fiziksel aktif olmanın fiziksel sağlık ve zindelik için oldukça iyi olduğu ve zihinsel sağlığı da geliştirebileceğini göstermektedir. WHO'nun tanımı, 2010 yılında "Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması değil, tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik halidir" olarak tanımlamaktadır (125). Ayrıca fiziksel aktif olma durumunun, genel ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini, fonksiyonel kapasiteyi ve iyi ruh hali durumlarına pozitif yönde katkı sağlayarak daha iyi sağlık sonuçları belirtileri gösterdiği bildirilmiştir (126). Bilişsel rezerv hipotezine dayalı olarak, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen

kanıtlar, yetersiz egzersiz, yetersiz eğitim ve bilişsel hareketsizliğin demans için başlıca risk faktörlerini oluşturduğunu göstermektedir. Bu, bilişsel olarak aktif bir yaşam tarzının bilişsel gerilemeye karşı koruyabileceğini veya demans başlangıcını geciktirebileceğini göstermektedir (127). Fiziksel aktivite ve egzersiz ise hastalıkların önlenmesine katkıda bulunarak ve hastalıktan kurtulmaya yardımcı olarak daha zinde olmamıza yardımcı olur, bilişimizi ve psikolojik sağlığımızı etkiler, diyabet ve kalp hastalığı gibi hastalıklara yakalanma riskimizi azaltır (28, 128-131). Egzersiz, fonksiyonel özerkliğimizi sürdürmede kilit bir faktördür ve bizi yaşla birlikte ortaya çıkan ve kırılabilirlik sendromuna önemli oranda katkıda bulunan sarkopenik kas kütlesi ve gücü kaybından koruyabilmektedir (132, 133). Sonuç olarak, hücre ölümlerinin kurtarılmasında yalnızca karmaşık öğrenme ve daha fazla nörolojik girdi içeren egzersizlerin organizmada hücrelerin ölmemesi ve yeni hücrelerin aktive edilmesini arttırdığı ifade edilebilir.

### **2.3. Fiziksel Aktivite ve Beyin Fonksiyonları İlişkisi**

#### **2.3.1. Fiziksel Aktivite ve Beyin Fonksiyonlarını Etkileyen Unsurlar**

Fiziksel aktivitenin yaşam süresinin her aşamasında beyin sağlığı üzerinde olumlu etkileri vardır. Literatürdeki çalışmalar çoğaldıkça, fiziksel aktivitenin bilişi geliştirebileceğini, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklara karşı koruma sağladığını, yaygın duygudurum bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi birçok psikolojik durumun görülme sıklığını/şiddetini azaltabileceğini hem morfolojiyi hem de işlevi etkileyerek beyin sağlığını geliştirdiğini göstermektedir (134-136). Ayrıca, fiziksel aktivitenin nöroplastisiteyi, beynin yaşam süresi boyunca sürekli olarak adapte olma yeteneğini ve nörojenez, yeni nöronların oluşumunu düzenlediği düşünülmektedir (137, 138). Temel sinirbilimden elde edilen bulgular, fiziksel aktivitenin beyin yapısı ve nörofizyolojik işleyiş üzerinde etkili olabileceği birkaç yol tanımlamıştır. Tek bir fiziksel aktivitenin (veya kısa süreli fiziksel aktivitenin) doğrudan beyin kan akışını artırdığı ve bilişsel süreçleri (ör. epinefrin, dopamin) kolaylaştıran nörotransmitterlerin düzenlenmesini tetiklediği gözlemlenmiştir (139-141). Tek bir fiziksel aktiviteden kaynaklanan bu ani etkiler genellikle akut etkiler olarak adlandırılır. Daha uzun süreli devam eden sürekli fiziksel aktivitenin, beyin gelişimi üzerinde yararlı etkiler yaratan ek yolları tetiklediği düşünülmektedir. Uzun süreli fiziksel aktivitenin, nöral kan damarı oluşumunu ve nörojenez artırdığı bilinen nörotrofik faktörlerin (örn. BDNF ve sinir büyüme faktörü) seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (139, 142, 143). Uzun süreli fiziksel aktivitenin etkileri genellikle kronik etkiler olarak

adlandırılır. Gözlemlenen akut ve kronik etkiler, fiziksel aktivitenin beyin yapısını ve nörofizyolojik işleyişi farklı mekanizmalar yoluyla değiştirmeye güçlü bir yön olduğunu bildirilmiştir. Limbik sistemin devrelerinin öğrenmeyi ve hafıza fonksiyonunu düzenlediği bilinmektedir (144, 145). Bilişsel bozukluğu olan katılımcıların hipokampus ve ön beyinde azalmış hacme sahip olduğu gözlemlenmiştir (146, 147). Yetişkin nöronların, hücre bölünmesi bittiği için yeni hücrelerle değiştirilemeyeceği düşünülmüştür, ancak son çalışmalar, yetişkin beyninin belirli bölgelerinde yeni nöronların doğduğunu (nörogenез) ve nöronal fonksiyonun korunmasına katkıda bulunabileceğini bildirmiştir (146).

### **2.3.2. BDNF, TrkB, VEGF, PGC-1 $\alpha$ ve İrisinin Beyin Fonksiyonlarıyla İlişkisi**

Düzenli fiziksel egzersizin, merkezi sinir sistemindeki artan nörotrofin seviyelerinin yararlı etkilerine aracılık ettiği öne sürülmüştür. Bu nörotrofinler arasında BDNF, IGF-1, VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF-2), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve NGF beyindeki spesifik nöronların hayatta kalmasını, proliferasyonunu ve hazır hale gelme durumunu artırmak için çok iyi karakterize edilmiştir (147, 148). Ortaya çıkan kanıtlar aynı zamanda çevresel bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Yağ dokusu ve iskelet kası gibi periferik dokular, beyin fonksiyonunu destekleyen leptin ve irisin üreterek egzersize yanıt verebilmektedir (28, 149, 150). İsmi Yunan tanrıçası Iris'ten (tanrıların habercisi) alan irisin, egzersiz sırasında iskelet kasından salınan hormon benzeri yeni bir miyokindir. Bu 112 amino asit peptidi, fibronektin tip III alanı içeren protein 5'ten (FNDC5) bölünmektedir. FNDC5 / irisinin sadece iskelet kasında değil, aynı zamanda beyin dokusunun çeşitli bölgelerinde güçlü bir şekilde eksprese edildiği bulunmuştur (149). 2012'deki keşfinden bu yana, bu molekül, fiziksel egzersizin sağlığı geliştiren etkilerinin potansiyel bir aracı olarak büyük ilgi görmüştür (150). Egzersiz, iskelet kasında FNDC5 gen ekspresyonunu artırır ve daha sonra dolaşımdaki irisin'de artışa yol açar (151). Benzer şekilde, dayanıklılık egzersizi hipokampustaki FNDC5 ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir. FNDC5'in karaciğerde aşırı ekspresyonu, dolaşımdaki irisinin önemli ölçüde yükselmesine neden olmaktadır. Kan irisinindeki değişiklik, hipokampusta BDNF ve diğer nöroprotektif genlerin ekspresyonunda belirgin bir artışla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (152). Yapılan çalışmalar, irisinin nöronal hücrelerin hayatta kalmasını, korunmasını ve işlevini teşvik etmek için nörotrofik bir faktör olarak işlev görebileceğini belirtmiştir (153). İrisin, egzersizle uyarılan bu

değişiklikler için aday mekanizmalardır. Egzersiz, sinapsları güçlendiren nöroprotektif ve antidepresan etkiler sergileyen dolaşımdaki irisin sinyaliyle PGC-1 $\alpha$  / BDNF yolunu (kas / beyin) geliştirmektedir. Egzersizin bu nöroprotektif etkileri, egzersize yanıt olarak nöronlarda artan seviyelerde ifade edilen ayrıştırıcı protein-2'nin (UCP2) antioksidan etkileri ile güçlendirilir. Bu nedenle, merkezi sinir sistemi üzerindeki fiziksel egzersizin faydalarının altında yatan mekanizmada irisin / UCP2'nin bir rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak irisin / UCP2, beyin fonksiyonu gelişimini sağlamaktadır. Nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için potansiyel bir terapötik hedef olabilir (154). Özellikle TrkB reseptörüne bağlanan bir nörotrofin olan BDNF, gelişim sırasında veya yaralanmadan sonra merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronal farklılaşmayı, olgunlaşmayı ve sinaptik plastisiteyi desteklediği belirtilmiştir (155). BDNF'nin tirozin kinaz B (TrkB) reseptörüne yüksek afinite ve spesifik olmayan bir nörotrofin reseptörü olan p75NTR'ye düşük afinite ile bağlandığı bilinmektedir (156, 157). Ayrıca, BDNF, nöronal hayatta kalma, farklılaşma, olgunlaşma, remiyelasyon ve sinaptik plastisiteyi destekleyen belirli hücre yollarını aktive etmektedir (158, 159, 160). Kan damarlarının oluşumunu ve büyümesini destekleyen VEGF, aynı zamanda gelişmiş bilişle ilişkilendirilen hipoksiyle uyarılabilen bir proteindir (158). Egzersizden sonra periferde VEGF'nin etkileri artmaktadır ve kan-beyin bariyerini geçebilecek nörojeneze ve anjiyogeneze aracılık ettiği düşünülmektedir. Beyne VEGF periferik büyüme faktörü girişini bloke etmenin, hipokampusta egzersize bağlı nörojenezi önlediği bildirilmiştir (55, 161-163).

## **2.4. Egzersiz Uygulamaları Açısından Beyin Fonksiyonu Kazanımları**

### **2.4.1. Literatür Açısından Egzersiz Modalitelerinin Araştırma Parametrelerine Etkisi**

Beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF), esas olarak nöronlarda sentezlenen bir proteindir. Egzersize bağlı artış gösteren BDNF seviyeleri nörojenezi ve sinaps oluşumunu uyarırken hipokampüste uzun vadeli güçlendirmeyi uyarmaktadır. Ayrıca, artan periferik BDNF konsantrasyonları hafıza gibi bilişsel süreçleri olumlu yönde etkilemektedir ve nöronal canlılığı, bilişsel üstünlüğü, periferik lipid metabolizmasını, iskelet kası onarımını gerçekleştirmektedir (39, 162, 164). Rentería ve ark., sağlıklı genç kadınlarda kısa süreli yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın (HIIT) serum BDNF konsantrasyonları üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmanın sonucunda on iki HIIT seansının, fiziksel performansta veya yağ yüzdesinde herhangi bir

değişikliğe neden olmadığını ancak sağlıklı genç kadınlarda dolaşan BDNF konsantrasyonlarında artışlar olduğunu saptamıştır (39). Fernandes ve ark., fiziksel egzersizin nöronal hücrelerde hücre içi  $Ca_2+$  düzeylerini artırdığını öne sürmektedir. Bu iyon CaMKII'yi dolaylı olarak aktive eder ve aktif olduktan sonra bu kinaz, CRE bağlayıcı proteini fosforile etmek, CREB transkripsiyonunu ve BDNF transkripsiyonunu etkinleştirmek için MAP-K yolunu arttırmaktadır (165, 166). Radak ve ark., fiziksel egzersizin (FE) ROS aktivitesini artırarak beyinde BDNF sentezini uyardığını öne sürmektedir. FE'nin nöronlardaki mitokondriyal aktiviteyi arttırdığı ve daha yüksek mitokondriyal aktivitenin aşırı ROS ürettiği bilinmektedir. Bu nedenle, ROS, CREB ve BDNF transkripsiyonunu aktive etmek için CRE bağlayıcı proteinin aktivitesini artırır sonucu ortaya çıkmıştır (165). Ayrıca, Radak'ın modeli, egzersizin nöronlarda  $Ca_2+$  'yi arttırdığını; kalpain ve ksantin oksidaz yoluyla bu iyonun beyinde daha yüksek ROS üretimini uyardığı bildirilmiştir (166). Antunes ve ark., düşük, orta ve yüksek yoğunluklarda gerçekleştirilen akut egzersiz seansları sonrasında BDNF yanıtı ve fiziksel uygunluk durumu ile BDNF yanıtı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersizlerin, BDNF konsantrasyonunu artırmada daha etkili olduğu ve daha düşük fiziksel uygunluk düzeyine sahip sağlıklı katılımcılarda daha etkili olduğu bildirilmiştir (167). Williams ve ark., adolesanlarda bilgi işleme, engelleyici kontrol, çalışma belleği ve dolaşımdaki BDNF üzerindeki akut bir açık hava futbol aktivitesinin etkisiyle, fiziksel uygunluğun biliş üzerindeki etkisi ve fiziksel uygunluğun akut egzersiz yanıtları üzerindeki hafifletici etkisini araştırmıştır. Araştırmada, daha yüksek fiziksel uygunluk düzeylerinin bilişsel işlev için yararlı olduğu ve ekolojik olarak geçerli ve popüler bir egzersiz biçiminin, egzersizden sonra yalnızca yüksek uyum gösteren katılımcılarda çalışma belleği için yararlı olduğuna dair yeni kanıtlar sağladığı gözlemlenmiştir (5). mBDNF, hipokampusta büyümeyi, hayatta kalmayı, seçili nöronal tiplerin farklılaşmasını ve uzun vadeli güçlendirmeyi (LTP) sağlamak için yüksek afiniteli reseptör TrkB'yi aktive eder. Bunun aksine, proBDNF hipokampusta proapoptotik, sinaptik çekilmeyi tetikleyerek ve uzun vadeli depresyonu (LTD) kuvvetlendirerek tercihen p75NTR'ye bağlanır (168). Hem LTP hem de LTD, N-metil-D-aspartat alt tipi glutamat reseptörü (NMDAR) aktivasyonunu gerektirir. NR2A içeren NMDAR'ların aktivasyonu LTP oluşumuna yol açar ve NR2B içeren NMDAR'ların aktivasyonu LTD'yi üretir (169). Lin ve ark., ratlarda yaptığı çalışmada, koşu bandında yapılan koşunun (TR) ve tekerlek koşusunun (WR), amigdala ve hem amigdala hem de hipokampus (bağlamsal koşullandırma) ile ilişkili öğrenme ve hafıza performansını



değerlendiren Pavlovian korku koşullanma görevi üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırmada, farklı egzersiz türlerinin belirli beyin bölgelerinde BDNF- TrKB sinyali ve nöroplastisite yoluyla öğrenme ve hafızanın performansını etkilediğini bildirmiştir. Beyin bölgesine özgü nöronal adaptasyonlar, muhtemelen farklı egzersiz türlerinin ortaya çıkardığı çeşitli yoğunluk ve stres seviyeleri tarafından tetikleneceği gözlemlenmiştir (40). Luo ve ark., Winstar sıçanlarını orta şiddette devamlı egzersiz ve HIIT grubuna ayırdığı çalışmanın sonucunda, HIIT protokolünün, PSD sıçanlarında depresyonu iyileştirmede devamlı egzersizden üstün olduğunu belirlemiştir. Ayrıca mBDNF / proBDNF oranını artırarak ve hipokampusta nöral plastisiteyi daha da geliştirebildiği gözlemlenmiştir (170). Bu veriler ışığında, BDNF ve TrKB ile ilgili takım sporları ve bireysel sporlara yönelik olarak çalışmaların yapılması ve etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Özellikle takım sporlarında meydana gelen etkileşimlerin BDNF ve TrKB üzerindeki etkileri merak konusudur. TrKB ile ilgili genel olarak ratlarda çalışmalar yapılmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmanın BDNF ve TrKB etkileşiminin sonucunun öğrenmek açısından önem kazanmaktadır. Bu şekilde norotrofik faktörlerin hangi egzersiz modalitesinde daha etkin olduğunu gözlemleyerek katılımcılara sunmak daha ilgi çekicidir. Beyin FNDC5 / irisinin yıkılımı, farelerde uzun vadeli güçlendirme ve yeni nesne tanıma belleğini bozmaktadır. FNDC5 / irisin beyin seviyelerini artırmak, Alzheimer hastası (AH) fare modellerinde sinaptik plastisiteyi ve hafızayı kurtardığı sonucunda varılmıştır. FNDC5 / irisinin periferik aşırı ekspresyonu hafıza bozukluğunu engellerken, periferik veya beyin FNDC5 / irisin blokajı, AH farelerde sinaptik plastisite ve hafıza üzerindeki fiziksel egzersizin nöroprotektif etkilerini zayıflatır. FNDC5 / irisinin, AH modellerinde egzersizin yararlı etkilerinin önemli bir aracısı olduğunu göstererek, bulgular FNDC5 / irisin'i AH'de sinaps yetmezliğine ve hafıza bozukluğuna karşı koyabilen yeni bir ajan olarak ortaya koymaktadır (171). Reisi ve ark., sekiz haftalık direnç egzersizinin erkek sıçanlarda kas FNDC5 ve subkutan yağ dokusu UCP1'in plazma irisin seviyeleri ve ekspresyon profilleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, direnç egzersizinin muhtemelen irisin salgılanmasıyla beyaz yağ dokusunda artan termojenez yoluyla vücut kompozisyonunu iyileştirebileceği sonucuna varmıştır (172). Ayrıca yapılan farklı bir çalışmada, düşük hacimli HIT'in glikoz kontrolünü hızla iyileştirebileceğini ve tip 2 diyabetli hastalarda iyileştirilmiş metabolik sağlıkla bağlantılı iskelet kasında adaptasyonları tetikleyebileceğini göstermiştir (173). Sıçanlarla yapılan başka bir çalışmanın sonucundaysa hem direnç hem de dayanıklılık antrenmanının, FNDC5'de dahil olmak üzere egzersize bağlı miyokinlerin üretimini ve salgılanmasını

etkileyebileceği ve bunun sonucunda obeziteye ve karaciğer dokusu üzerindeki etkilerine karşı uyararak koruyabileceği tespit edilmiştir (174). Ellefsen ve ark., güç antrenmanının sedanter kadınlarda irisin biyolojisi üzerindeki etkisine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır, ancak irisin, vücut kütle bileşimi ve kas fenotipi arasında karmaşık bir ilişki olduğuna dair göstergeler bulunmuştur. FNDC5 ekspresyonu, sedanter kastaki kas lifi bileşimi ile yakından ilişki olduğu belirlenmiştir (175).

PGC-1 $\alpha$ , kahverengi yağ dokusu, kalp ve iskelet kası dahil olmak üzere mitokondrinin bol olduğu ve oksidatif metabolizmanın aktif olduğu yerlerde yüksek oranda ifade edilen PGC ailesinin ilk üyesidir. PGC-1 $\alpha$  ifadesi ayrıca beyinde, böbrekte ve beyaz yağ dokusunda çok düşük seviyede bulunur (176-178). Egzersizle beraber, aktivasyon üzerine, AMPK hücre çekirdeği üzerinde birleşir ve PGC-1 $\alpha$  düzenlenmesinde rol oynar (179, 180). Nükleer alıcılar yoluyla, PGC-1 $\alpha$ 'nın faktörlerine bağlı mitokondriyal biyojenezde ve VEGF ile etkileşim yoluyla anjiyogenezde "ana" düzenleyici rol oynadığı kabul edilir (179, 180). Gerçekten de rekreasyonel açıdan aktif erkeklerde aralık ve sürekli yüksek yoğunluklu koşudan sonra AMPK fosforilasyonunda ve PGC-1 $\alpha$  mRNA ifadesinde benzer artışlar gözlemlenmiştir (46). Literatürde PGC-1 $\alpha$  üzerine yoğunlaşılacak araştırmalarda, Cochran ve ark., sprint interval antrenmana (SIT) yanıt olarak PGC-1 $\alpha$  mRNA ifadesinde benzer artışlar gözlemlenmiştir (181). Ayrıca, daha önce akut SIT'in hem rekreasyonel olarak aktif bireylerde hem de elit kategorideki bisikletçilerde mitokondriyal biyojenezin gelişimini genetik belirteçlerini arttırdığı gösterilmişken, egzersiz düzenleyicileri üzerindeki etkileri antrenmansız veya antrenmanlı kasta uyarılan anjiyogenez (örn. VEGF, HIF-1 $\alpha$ , eNOS, MMP-9) bildirilmemiştir (182, 183). Chih-Min ve ark., kan akışı kısıtlaması olan ve olmayan tüm vücut titreşim egzersizinin kalp hızı (HR), oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) ve dolaşımdaki VEGF yanıtı üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Sonuç olarak, birlikte yapılan tüm vücut titreşimi ile kan akışı kısıtlama egzersizinin akut bir hareketinin, tüm vücut titreşim egzersizine göre kalp atım hızı yanıtını büyüttüğü ve dolaşımdaki VEGF değerlerinde bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (184). Düşük yük direnci egzersizlerine bağlı çalışmalar gözlemlendiğinde, vücut yağ yüzdesi ile birlikte düşük yük direnci egzersizinden sonra dolaşımdaki VEGF seviyeleri arttırıldığı bildirilmiştir (185).

Çalışma parametreleri incelendiğinde, uygulanan egzersiz modaliteleri yüksek ve düşük şiddetli aralıklı antrenmanlar, insanlar üzerinde bu parametrelerin incelenmesi, grup egzersizlerini içermesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca literatürde özellikle

bireysel ve takım sporlarında meydana gelen etkileşimlerin incelenen parametreler üzerindeki etkileri daha çok çalışma yapılarak irdelenmelidir. Özellikle TrKB ile ilgili genel olarak ratlarda çalışmalar yapılmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmanın BDNF ve TrKB etkileşiminin sonucunu öğrenmek açısından önemli bir bulgu bulunmasını sağlayabilir. Ayrıca literatür incelendiğinde düşük şiddetli interval egzersizin yüksek şiddetli aralıklı antrenmanlara kıyaslandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum çalışmanın özgün yanlarından biridir. Çalışmanın diğer özgün yanı ön, akut ve 4 hafta sonra yapılan son testten oluşan bir çalışma olmasıdır. Literatürdeki çalışmalar ya akut ya da akut olmadan ön test-son test olarak dizayn edilen çalışmalar olarak karşımıza çıkmaktadır.

## **2.5. Mitokondria Morfolojisi ve Fonksiyonları**

### **2.5.1. Mitokondria Morfolojisi, Fonksiyonları ve Temelde Mitokondriyal Etkinliğin Oluşumu**

Mitokondri, tüm hücrel işlevler için gerekli enerjiyi kullanılabilir bir biçimde üreten benzersiz bir metabolik yol sağladığından ökaryotik aerobik metabolizma için tartışmasız gerekli organellerdir. Mitokondri, amino asitler ve nükleotitler gibi ara metabolitlerin biyosentezi, demiresülfüriron-sülfür kümelerinin oluşumu ve  $Ca^{2+}$  homeostazının düzenlenmesi, asetil koenzim-a oluşumu, Krebs döngüsü, ATP sentezi, elektron taşınması ve oksidatif fosforilasyonun tümü dahil olmak üzere birçok farklı işlev sergilemektedir (68, 186-188). Çeşitli şekillere sahiptirler; küresel, çubuk şeklinde, fasulye şeklinde veya iplik benzeri şekillerinde ve hareketlidirler, kendi başlarına organizmalar gibi kıvrılırlar. Çekirdek gibi, bir mitokondri de çift zarla çevrilidir. İç zar genellikle organel boyunca raflar gibi çıkıntı yapan cristae<sup>25</sup> (CRIS-tee) adı verilen kıvrımlara sahiptir. Cristae, ATP'nin çoğunu üreten enzimleri taşır. Mitokondriyal matriks adı verilen cristae arasındaki boşluk, enzimler, ribozomlar ve mitokondriyal DNA (mtDNA) adı verilen küçük DNA molekülleri içerir. Mitokondrinin etrafında birtakım bileşenler bulunmaktadır. İlk bileşen dış zardır. Bu zar bir bariyer görevi görür, ancak birçok kanal içerir. İçinden çözünen maddeler geçebilir ve bu nedenle birçok iyon ve molekül için geçirgendir. İki membran arasındaki alan kısaca zarlar intermembran olarak bilinir. Matris, su ve proteinlerden oluşan jel benzeri bir maddeyle doldurulur. Organel replikasyonu için metabolik enzimler ve DNA burada saklanır. Mitokondri, başka bir hücre tarafından içselleştirilen serbest yaşayan bakterilerden evrimleşmiştir ve sonunda konak hücrenin yaşamı için vazgeçilmez hale gelmiştir. Mitokondriyal DNA, hücre

çekirdeğinin doğrusal DNA'sından daha çok bakteri DNA'sına benzeyen dairesel bir moleküldür. MtDNA'daki mutasyonlar bazı kas, kalp ve göz hastalıklarından sorumludur (61, 68).

### **2.5.2. Mitokondrial Rejenerasyon Fenomeninin Rasyonel Mekanizmaları**

Mitokondriyal tedavi için üç alım yolundan biri olan mitokondri içeren veziküller, sağlıklı nöronlardan (veya donör hücrelerden) salınır ve daha sonra yaralı nöronlara içselleştirilir. Sağlıklı mitokondriler, aktin bazlı tünel oluşturan nanotüpler aracılığıyla donör hücreler ve hasarlı nöronlar arasında taşınır. Fokal uygulama yoluyla hücre dışı sağlıklı mitokondri, yaralı nörona içselleştirilir (187, 189).

Yaralanmaya bağlı morfogenez ve mitokondrinin nöronlarda dağılımında sağlıklı nöronlar, nöronal yaralanmaya yanıt olarak, akson tepesi etrafında mitokondrinin boyutu ve sayısı artar. Düşük doz iyonlaştırıcı radyasyon stresi gibi uyaranlar mitokondriyal füzyonu tetikler. Nöronal rejenerasyon sırasında, yenilenen aksonda mitokondri yoğunluğu ve taşınması artar. Ayrıca, Snph'in devre dışı bırakılması veya Armcx1'in mitokondriyal motiliteyi iyileştirdiği ve aksonal rejenerasyonu desteklediği belirtilmiştir (190-192).

Mitokondrinin kendi DNA'sını içermesi, kendi kendini kopyaladıkları anlamına gelir. Daha fazla ATP'ye ihtiyaç duyulduğunda, mitokondri basitçe ikiye bölünür ve ardından eski boyutlarına büyür. Bu özellik, bir bireyin antrenmana nasıl uyum sağladığına dair belirli çıkarımlara sahiptir. Aynı zamanda, bazı hücrelerin neden sadece birkaç mitokondriye sahip olduğunu, diğerlerinde ise binlerce mitokondri olduğunu açıklamaktadır. Kırmızı kan hücreleri mitokondri içermemeleri bakımından benzersizdir. Mitokondri, ihtiyaç duyulan yerde bulunma eğilimindedir. Kas hücreleri içinde, doğrudan hücre zarının altında (sarkolemmal veya subarkolemmal mitokondri olarak adlandırılır) ve kasılma unsurları (interfibriller mitokondri olarak adlandırılır) arasında bulunurlar (191). Mitokondri, taşıma, bölünme ve füzyona uğrayan dinamik organeldir. Mitokondrinin üç ana işlevi ATP üretmek, sitozolik kalsiyumu tamponlamak ve reaktif oksijen türleri oluşturmaktır. Mitokondri akson uzaması, rejenerasyon ve akson dallanması mekanizmasında önemli roller atfedilmiştir (192). Birkaç hücre sinyal yolu, mitokondriyal biyogenezi sıkı bir şekilde düzenler.

### **2.5.3. Mitokondrial Bozulmaya Neden Olan Faktörler**

Mitokondri, kalsiyum sinyalleme, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü kontrolü ve hücre ölümü dahil olmak üzere hücre işlev ve işlev bozukluğunun merkezi olan birçok sürece katkıda bulunur. Mitokondriyal şekil ve hücrelerdeki konumlandırma çok önemlidir ve fizyon, füzyon, biyojenez ve otofaji süreçleriyle sıkı bir şekilde düzenlenir. Nispeten sabit bir mitokondriyal popülasyon sağlar. Mitokondriyal disfonksiyon, kalp ve beyindeki metabolik ve yaşa bağlı bozukluklarda, nörodejeneratif hastalıklarda ve iskemik hasarla ilişkilendirilir. Mitokondri, hücre canlılığın en önemli noktasında yer alır ve işlevdeki değişiklikler genellikle hücre ve organizmanın zarar görmesine neden olur. Mitokondri, hücre enerji üretimi, kalsiyum sinyal iletimi ve apoptoz dahil olmak üzere çok sayıda süreci kontrol edecek şekilde gelişmiştir. Aerobik koşullar altında mitokondri, ATP biçiminde enerji üretir ve bir elektrokimyasal membran gradyanını korur. Membran boyunca proton pompalamasındaki azalma, hücre canlılığının azalmasına ve içsel apoptotik yolun indüksiyonuna neden olabilir. Mitokondriden salınan sitokrom c, apoptoz aktivasyonunu tetiklediğinden, hücre hayatta kalması açısından geri dönüşü olmayan noktadır. Mitokondri dinamik organellerdir ve şekilleri, fisyon ve füzyon olaylarının dengesi ile kontrol edilir. Bu mekanizmalar, mutasyonlar ortaya çıktığında hastalık durumları ile ilişkilendirilen çok sayıda protein tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve bu, işlevin tanımlanmasında organel morfolojisinin önemini vurgulamaktadır (193-195).

### **2.6. Mitokondrial Yaşlanma ve Fiziksel Aktivite**

#### **2.6.1. Hücrenin Yaşlanma Modeli Açısından Mitokondrial Etkinin Varlığı, Mitokondriyal Yaşlanmanın Muhtemel Nedenleri ve Rasyonel Mekanizmaları**

Mitokondrinin 40 yıldan daha uzun bir süre önce yaşlanmaya katkıda bulunduğu varsayılmıştır. Takip eden on yıllar boyunca, model organizmalarda ve insanlarda çok sayıda kanıt dizisi, bozulmuş mitokondriyal fonksiyonun yaşla ilişkili hastalık fenotiplerine ve yaşlanmaya katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Yaşlanmanın tam süreci yeterince anlaşılmadığından, yaşlanmayı açıklamak için farklı yaşlanma teorileri önerilmiştir. Aşınma ve yırtılma teorisinde; makromoleküllerin ve hücrelerin zamanla yıpranarak yaşlanmaya neden olan hayati unsurlara sahip olduğunu öne süren Weismann tarafından tanıtılmıştır (196). Yaşam oranı teorisi; yaşam süresinin organizmanın oksijen bazal metabolizma hızına bağlı olduğunu öne sürmektedir. Metabolizma hızı ne kadar yüksekse ömürleri o kadar kısa olabileceğini belirtmiştir (197). Çapraz bağlama teorisi;

çapraz bağı proteinlerin birikmesi hücrel hasara ve işlev bozukluğuna neden olarak fizyolojik süreçleri yavaşlatabileceğini belirtmiştir (198). Serbest radikaller ve oksidatif hasar teorisi; ilk olarak Gerschman tarafından önerilen, Harman tarafından geliştirilen yaşlanmaya neden olarak hücrel makromoleküler bileşene zarar vererek, birikmiş hasara neden olan hücre, doku ve organların işlevini durdurmasına neden olur. Tüm hücrel makromoleküller, nükleik asitler, proteinler, şekerler, lipidler, serbest radikaller tarafından hasara karşı hassastır (199). Somatik deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı teorisi; DNA hasarlarının tersini çevirmek olarak tanımlanmıştır. Bu hasarların hücrel mekanizmalarla onarılır, ancak bir kısmı birikir ve onarım mekanizmaları veya DNA polimerazlarla onarılamaz. Organizma yaşlandıkça, serbest radikallerin, özellikle süperoksit mutasyonlarının biriktiği ve hücrelerin bozulduğunu ve arızalandığını ileri sürer. İlgili çekici olan, mitokondriyal DNA'ya (mtDNA) verilen hasar, mitokondriyal disfonksiyona neden olabileceği kanıdır. Sonuç olarak yaşlanma, hücrelerin (ve organizmaların) genetik bütünlüğünün verilen zararın bir sonucudur (200). Bununla birlikte, mtDNA mutasyonlarının bir nedeni olarak oksidatif hasarı destekleyen orijinal teorisinin aksine, artık çoğu memeli mtDNA mutasyonunun mtDNA polimeraz tarafından yapılan replikasyon hataları olarak ortaya çıktığını savunan güçlü veriler vardır (201). MtDNA, elektron taşınması için gerekli kritik proteinleri kodlarken, genellikle herhangi bir patojenik mtDNA mutasyonunun, ölçülebilir bir biyoenerjetik etkiye sahip olmak için belirli bir hücre veya dokuda % 60'tan fazla ve belki de % 90'a yakın bir eşige ulaşması gerektiğine inanılmaktadır (201). Büyük olasılıkla, mtDNA mutasyon yükündeki artış, yaşlanma fenotipinden birincil sorumlu olmaktan ziyade yaşlanmayla ilişkili bir durumdur. Bununla birlikte, deneysel kanıtlar, mtDNA mutasyonlarının germ hattı yükünün sonraki yaşlanma oranını şekillendirebileceğini göstermektedir (202). Önemli sayıda mitokondriyal araştırma, insan sağlığını ve ömrünü uzatma umuduyla mtDNA mutasyonlarının etkilerini ortadan kaldırmanın veya bunlara karşı koymanın yollarını bulmaya odaklanmıştır (201). Serbest radikal yaşlanma teorisinin varsayımından ve daha sonraki geliştirilmiş versiyonundan bu yana, mitokondriyal yaşlanma teorisi, mitokondriyal yaşlanma araştırmalarının ilgi odağı haline gelmiştir. Her iki teoride, artan yaşla birlikte görülen hücrel bozulmanın, mitokondriyal yaşlanma teorisinin reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana üreticisi olarak mitokondriye odaklandığı ROS'tan kaynaklandığı öne sürülmüştür (202-205).

### 2.6.2. PGC1- $\alpha$ 'nın Mitokondriyal Yaşlanmadaki Yeri

Yaşlanma, zaman içinde meydana gelen çeşitli değişiklikleri kapsayan karmaşık ve heterojen bir durumdur. Nitekim, enerji taleplerini karşılamada başarısızlık, bazı fizyolojik süreçlere ve artan stres yaşlanma durumuna katkıda bulunmaktadır. Mitokondri, mitokondriyal fonksiyonların genellikle yaşlanma sırasında azalması nedeniyle uzun süredir yaşlanma teorilerinin merkezinde yer almaktadır (205). Örneğin, yaşlanmayla ilişkili bir durum olan telomer disfonksiyonu sırasında PGC1a ve PGC1b ekspresyonu ile birlikte mitokondriyal fonksiyonlar azalmaktadır (206). PGC-1 $\alpha$ , mitokondriyal biyogenezini düzenler ancak biyogenezin ötesinde mitokondriyal fonksiyonlar üzerinde de etkilere sahiptir. Fiyon, füzyon ve mitofaji dahil mitokondriyal kalite kontrol mekanizmaları PGC-1 $\alpha$  tarafından düzenlenir. Mitokondriyal kalitenin PGC-1 $\alpha$  aracılı regülasyonu, yaşa bağlı mitokondriyal disfonksiyonu ve insülin duyarlılığını etkileyebilir. Yaşlanmayla birlikte, NAD<sup>+</sup> azalmasıyla birlikte, sentezi ve yaşla birlikte artan NAD<sup>+</sup> tüketimi, NAD<sup>+</sup> havuzunda bir azalmaya katkıda bulunmaktadır. NAD<sup>+</sup> seviyelerinde bir azalma, SIRT1 aktivitesinde yaşa bağlı bir azalmaya yol açar. Azaltılmış SIRT1 aktivitesi, en az iki mekanizma yoluyla mitokondriyal fonksiyonu etkilemektedir: (1) PGC1- $\alpha$  aktivitesindeki bir azalmaya bağlı olarak biyogenezde ikincil bir azalma ve (2) mtDNA replikasyonu ve transkripsiyonundaki bir azalmaya bağlı olarak mitokondriyal fonksiyonun bozulması olarak açıklanabilir (207).

### 2.6.3. Fiziksel Aktif Olmanın Mitokondriyal Restorasyon Üzerine Etkileri

Mitokondri, kasların kasılması için ATP üretmek üzere oksidasyonun fosforilasyonla bulunduğu organellerdir. John O. Holloszy tarafından yapılan ilk çalışmalardan bu yana, egzersizin mitokondriyal adaptasyonları ortaya çıkarmıştır (208, 209). Bu çalışma, maksimum oksijen alımının (VO<sub>2</sub>maks) ve tüm vücut aerobik kapasitesinin, daha önce düşünüldüğü gibi sadece kardiyorespiratuar faktörlerle değil, iskelet kası mitokondriyal içeriği ile de sınırlı olduğunu ileri sürmüştür. Buna göre, bazı çalışmalar iskelet kası mitokondriyal içeriği ve ATP arzını iskelet kası performansı ile ilişkilendirmiştir (210). Bu bulgu, mitokondrinin iskelet kası tarafından maksimum O<sub>2</sub> alım sınırını belirleyebileceğini göstermektedir. Bunun sebebinin mitokondri, iskelet kasının enerjik ihtiyaçlarını karşılamak için oksijen iletimini ATP sentezine bağlamasıdır. Bu nedenle egzersiz, mitokondriyal biyoenerjetik verimliliğini artırabilecek önemli bir faktördür. Bununla birlikte, fiziksel egzersizlerin sonucunda yanıt olarak mitokondrinin,

hücrenin enerjik zorluklarına yanıt olarak, mitokondriyal biyogenez, mitokondriyal füzyon ve otofagozom (mitofaji) tarafından işlevsiz organellerin parçalanması (filyon) dahil olmak üzere çeşitli yeniden şekillenme değişikliklerine uğrayan oldukça plastik organeller olduğu da belirtilmelidir. Tüm bu süreçlerin akut veya kronik egzersiz tarafından tetiklendiğine dikkat etmek önemlidir (211-214). Ayrıca kas kasılma aktivitesi, mitokondriyal fonksiyonu kontrol eden esas olarak sarkoplazmik retikulumdan türetilen hücre içi kalsiyumda artış, hücre içi AMP'de bir artışa yol açan ATP döngüsünde artışlara, NAD<sup>+</sup> indirgenmiş formundaki NADH (NAD<sup>+</sup> / NADH) oranında ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artışlar olarak bildirilmiştir (51).

### **2.7. Egzersiz Farklılığı ve Mitokondriyal Restorasyon**

PGC-1  $\alpha$  proteini, iskelet kasında lif tipi belirleme ve mitokondriyal biyogenezin önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (215). PGC-1 mRNA, yüzme egzersizi ile kasta artar ve PGC-1 proteini, kasılma aktivitesi ve tiroid hormonu tedavisi ile artırılmaktadır. Bu durum koaktivatörün mitokondriyal biyogeneze aracılık etmedeki rolü ile tutarlı bir durumdur (216, 217). Düşük hacimli yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT), sağlığı ve zindeliği geliştirmek için zaman açısından verimli bir egzersiz stratejisi olarak ortaya çıkmaktadır. Little ve ark., düşük hacimli HIIT'in tip 2 diyabetli hastalarda glikoz regülasyonu ve iskelet kası metabolik kapasitesi üzerindeki etkilerini incelediği çalışmada, düşük hacimli HIIT'in glikoz kontrolünü hızla geliştirebileceğini ve tip 2 diyabetli katılımcılarda geliştirilmiş metabolik sağlıkla bağlantılı iskelet kasında adaptasyonları tetikleyebileceğini belirtmiştir (173). HIIT gerçekten mitokondriyal biyogenezin güçlü bir aktivatörü gibi görünmektedir ve bu etkiye PGC1- $\alpha$  ekspresyonunun uyarılması aracılık edebilir (48). Little ve ark., akut HIIT egzersizine yanıt olarak insan iskelet kasındaki mitokondriyal biyogenezde yer alan moleküler süreçleri incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, akut düşük hacimli HIIT dalgasının, PGC-1 $\alpha$ 'nın artan nükleer bolluğunu içeren bir mekanizma yoluyla mitokondriyal biyogenezini etkinleştirdiği rapor edilmiştir (48). Mitokondrideki bozulmalar insülin direnciyle bağlantılıdır ve sonuç olarak mitokondrideki gelişimler iskelet kaslarındaki insülin sinyallerini onarabilir (216). Chavanelle ve ark., geleneksel orta yoğunluklu sürekli antrenmanın (MICT) yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) ile diyabetik farelerde glikoz metabolizması ve mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkilerini karşılaştırdığı çalışmanın sonucunda, HIIT diyabetik farelerde mitokondriyal adaptasyonlardan bağımsız mekanizmalarla glikoz metabolizmasını MICT'den daha



verimli bir şekilde iyileştirdiğini rapor etmiştir (217). Egzersiz, enerji metabolizmasının ve mitokondriyal biyogenezin düzenlenmesinde rol oynadığı için PGC-1  $\alpha$  ve AMPK-SIRT1 yolunu önemli ölçüde etkileyebileceği sonucuna varmıştır (218). PGC-1  $\alpha$ , kaslarda egzersize bağlı fenotip adaptasyonunun anahtar düzenleyicisidir (219). PGC-1  $\alpha$ 'nın aşırı salınımı mitokondriyal biyogenezini artırır, böylece kaslarda oksidatif lif kapasitesini artırır. PGC-1  $\alpha$ , mitokondriyal transkripsiyon faktörü A (TFAM) ve nükleer solunum faktörleri (NRF-1 ve NRF-2) dahil olmak üzere birçok transkripsiyonel faktörü düzenlemektedir (179, 220). Ayrıca, PGC-1  $\alpha$ , kas lif tipini, özellikle yavaş tipi düzenleyen ve artan dayanıklılık aktivitesi ile sonuçlanan MEF2 için doğrudan bağlanan bir bölgedir (220, 221). Tek bir egzersiz programı, PGC-1  $\alpha$ 'nın salınımının artmasına neden olabilir; ancak fiziksel aktivite durdurulduğunda seviyesi normale döner. Bununla birlikte, kronik egzersiz, kasın plastisitesini oksidatif lif tipine doğru değiştirerek PGC-1  $\alpha$  ekspresyonunun artmasına neden olur (222). PGC-1  $\alpha$  ile oksidatif tipe doğru lif tipi geçiş, artan mitokondriyal üretim, yoğunluk ve oksidatif metabolizma ile karakterize edilmektedir (213). Birlikte ele alındığında, PGC-1  $\alpha$ , dayanıklılık kapasitesi için gerekli olan çeşitli hücresel işlemlerin temel aracıdır.

Yapılan çalışmanın özgün yanı, literatürde düşük şiddetli aralıklı interval antrenman grubu, yüksek şiddetli aralıklı interval antrenmanın ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı ve hangi antrenman protokolünün PGC-1  $\alpha$  ekspresyonunun daha fazla artmasına sebep olduğunu belirten çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca egzersizler incelendiğinde, yapılan egzersizlerin sadece spor salonunda değil müsait bir oda ortamında da yapılabileceği önem arz etmektedir. Bu şekilde kısıtlı zamana sahip olan çalışanları dahil kullanabileceği bir etki yaratabilir. Ayrıca yukarıdaki başlıklarda anlatıldığı üzere, yapılan egzersiz modalitelerinin PGC-1  $\alpha$ 'nın yaşlanmayı önleyici etki mekanizmasına etki etmesi yapılan çalışmayı daha popüler hale getirebilmektedir.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Araştırma İzni

Araştırma İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Spor Salonunda gerçekleştirildi. Araştırmanın uygulanabilmesi ve öğrencilerin araştırmaya katılımının sağlanabilmesi için İÜSBF Dekanlığı'ndan izin alındı (EK-3). Ayrıca araştırma için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı alındı (EK-2(2019/123)). Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2020-2001 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Örneklem grubunun belirlenmesi için uygulanan G-Power (3.1.9.3 versiyon) analiz programı kullanıldı. Testin güven aralığı=.95, alfa değeri=.05, beta değeri=.80 ve etki büyüklüğü değeri=.30 olarak belirlendi. Araştırmanın güç analizi için Rasmussen ve ark., tarafından yapılan bir araştırmadan elde edilen BDNF ortalama ve standart sapma değerleri (ortalama 1= 72; ortalama 2= 84 ve standart sapma= 8) kullanıldı (35). Yapılan power analizi sonucunda her grup için minimum 9 katılımcı olması gerektiği tespit edildi.

#### 3.3. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

Araştırmaya katılmak için aşağıdaki kriterler belirlenmiştir:

- Araştırmaya katılan katılımcıların testleri yapmaları ve egzersizleri uygulamaları konusunda herhangi bir sağlık problemlerinin olmaması,
- Araştırmaya katılımları hususunda rızalarının alınmış olması,
- Testler süresince gönüllü olmaları,
- Katılımlarının düzenli olarak sağlanması.

#### 3.4. Araştırmadan Dışlanma ve Çıkarılma Kriterleri

- Çalışmanın gidişatına etki edebilecek operasyon veya kronik hastalık öyküsü bulunması,
- Devamlı olarak kullandığı ilaç öyküsünün bulunması,
- Covid belirtileri ya da beklentisinin bulunması,
- Düzenli alkol, sigara kullanım öyküsü bulunma,

- Katılımcının optimum düzeyde performansını sergilenmesi ile ilgili davranışsal bozuklukların tespiti, araştırmadan çıkarma ve dışlama kriterleri olarak belirlendi.

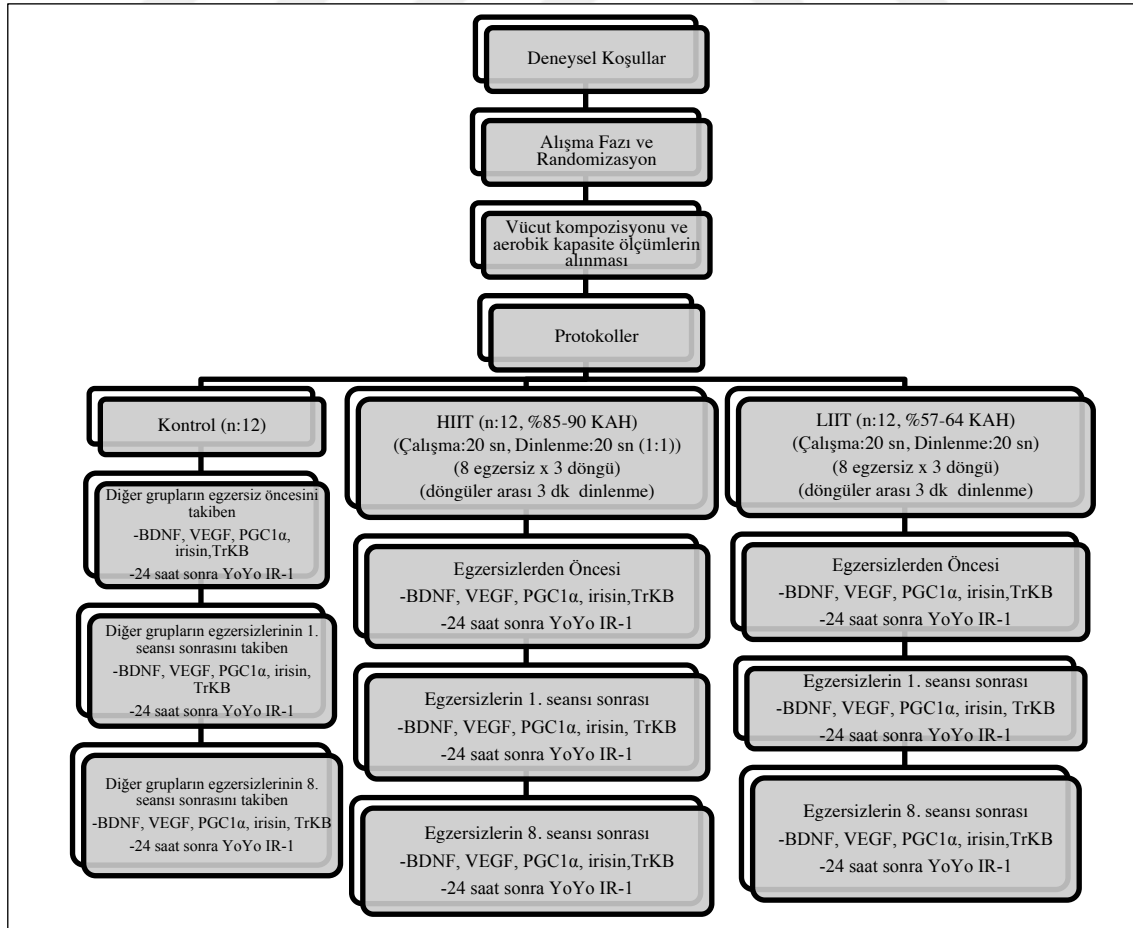
### **3.5. Örneklemin Belirlenmesi**

Çalışmanın evreni, İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi öğrencilerinden oluştu. Çalışmaya 18-30 yaş arası olmak üzere toplamda 45 erkek gönüllü katılmak istedi. Bu katılımcılar ile bire bir yüz yüze ön görüşme yapıldı. Katılımcılara, çalışmanın içeriği ve yöntemi hakkında bilgi verilerek, çalışmaya dahil edilme için belirlenen kriterleri sağlayıp sağlamadığı soruldu. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmayan 9 gönüllü çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri sağlayan 36 erkek gönüllü belirlendi. Bu gönüllüler ile bir kez daha yüz yüze görüşme yapıldı. Bu görüşmede, katılımcılara çalışma süresince uymaları gereken kurallar, egzersiz uygulamaları ve ölçüm takvimi hakkında detaylı bilgi verildi. Diurnal ritim etkisini önlemek için tüm testler ve antrenman uygulamaları günün aynı saatinde (9:00-12:00) yapıldı. Katılımcılara testten önce 7-8 saat uyumaları söylendi ve her bir katılımcıdan imzalı “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” alındı. Çalışmaya katılan 36 yetişkin erkek sorunsuz bir şekilde çalışmayı tamamladı.

### **3.6. Deneysel Dizayn (Tasarım-prosedür)**

Katılımcılar rastgele 3 gruba ayrıldı; 1. Grup: Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman grubu (high intensive interval training, HIIT Grubu (%85-90), n=12), 2. Grup: Düşük yoğunluklu aralıklı antrenman grubu, LIIT Grubu (%57-64), n=12) ve 3. Grup: Kontrol grubu (egzersiz yapmayan grup, n=12) olarak belirlendi. Aralıklı antrenman uygulamalarında, özellikle yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman uygulamaları çok popülerdir. Literatürde bu antrenman uygulaması HIIT kısaltması ile bilinmektedir. Tez çalışması kapsamında iki farklı modalitenin (egzersiz yoğunluğunun) karşılaştırılması amaçlandığından HIIT ile LIIT uygulamaları karşılaştırılmıştır ve grup isimlendirmeleri bilinen hali ile İngilizce kelimelerin kısaltması (Türkçe kısaltmalardan değil) ile kullanılmıştır. Ağıştırma fazlarında protokollerde uygulanacak skuat jump, inchworm, walk down-shoulder tap, plank get ups, goblet skuat, jackknife crunch, burpee mountain climbing hareketleri tanıtıldı. Hareketleri uygularken doğru duruş formları öğretildi. Bu egzersizlerden 4’ü tüm vücut kaslarını etkileyen, 2’si alt ekstremitedeki kasları daha çok etkileyen ve diğer 2’si de üst ekstremitedeki kasları hedefleyen hareketlerden oluşturuldu. Araştırmada çalışma: dinlenme oranı olarak tüm egzersizler için 20 saniye uygulama 20

saniye dinlenme şeklinde (1:1) yapılacağı ve toplam sekiz hareketten oluşacağı bilgisi paylaşıldı. Ayrıca her sekiz hareket setinden sonra gönüllülerin döngüler arasında 3 dakika dinlenmesi gerektiği anlatıldı. Katılımcıların laboratuvarı ilk ziyaret gününde antropometrik (boy, kilo, vücut yağ yüzdesi, bel ve kalça çevre) ölçümleri alındı. Sonrasında dinlenik durumda kan örnekleri alındı. Kan örneklerin alınmasından en az 24 saat sonra katılımcıların maksimal oksijen tüketimini belirlemek için Yo Yo IR-1 uygulandı. Yo Yo IR-1 testinden 3 gün sonra ilk antrenman programı uygulandı. Gruplar 8 hareketten oluşan antrenman programını belirlenen yoğunlukta uyguladılar ve ilk antrenmandan hemen sonra katılımcılardan ikinci kan örneği alındı ve Yo Yo IR-1 testi uygulandı. HIIT ve LIIT gruplarında olan katılımcılar 4 hafta süreyle, haftada iki kez antrenman programını uyguladı, kontrol grubu ise bu sürede bir uygulama yapmadı. 4 haftanın sonunda, son antrenman uygulamasından hemen sonra tüm katılımcılardan dinlenik durumda üçüncü kan örneği alındı ve Yo Yo IR-1 testi uygulandı. Alınan kan örnekleri 10 dakika süreyle 3500-4000 g (yada rpm) de santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri belirlenen biyokimyasal parametrelerin (BDNF, VEGF, PGC1 $\alpha$ , irisin, TrkB) analizi yapılana kadar -80 C<sup>0</sup> de saklandı. Araştırmanın deneysel tasarımı şekil 3.9’da gösterilmiştir.



### Şekil 3.1. Araştırmadaki uygulamaların akış şeması

#### 3.7. Farklı Egzersiz Modalitelerinin Uygulanması

Tüm egzersiz uygulamaları İnönü Üniversitesi Spor Salonu'nda gerçekleştirildi. Çalışma süresince hava sıcaklığı en yüksek 36°C, en düşük 28°C olarak ölçüldü. Skuat jump, inchworm, walk down-shoulder tap, plank get ups, goblet skuat, jackknife crunch, burpee, mountain climbing hareketleri (toplamda 8 hareket) 4 hafta süreyle farklı şiddetlerde uygulandı. Bu egzersizlerden 4'ü tüm vücut kaslarını etkileyen, 2'si alt ekstremitedeki kasları daha çok etkileyen ve diğer 2'si de üst ekstremitedeki kasların çalışmasını hedefleyen egzersizlerdir. Uygulama öncesinde alışma seansları gerçekleştirildi.

##### 3.7.1. Egzersiz Protokollerine Alışma Seanslarının Uygulanması

4 haftalık egzersiz protokollerin uygulanmasından önce, haftada 2 birim süreyle katılımcıların egzersiz formlarını öğrenmeleri ve doğru yapmalarını sağlamak için alışma seansları uygulandı. Alışma seansları sırasında egzersiz protokollerinde uygulanacak skuat jump, inchworm, walk down-shoulder tap, plank get ups, goblet skuat, jackknife crunch, burpee mountain climbing hareketleri tanıtıldı ve doğru duruş formları öğretildi.

##### 3.7.2. Egzersiz Protokollerinin Uygulanması

Çalışma kapsamında farklı şiddetlerde (yüksek şiddet ve düşük şiddet) iki egzersiz protokolü 4 hafta süreyle uygulandı.

1) Yüksek şiddetli aralıklı antrenman (HIIT) protokolü – HIIT grubu: egzersizleri Maks KAH'nın %85-90 atım/dk şiddetinde uyguladı.

2) Düşük şiddetli aralıklı antrenman (LIIT) protokolü – LIIT grubu: egzersizleri Maks KAH'nın %57-64 atım/dk şiddetinde uyguladı.

Araştırmada, “çalışma: dinlenme” oranı her iki protokolde ve tüm egzersizler için 20 saniye çalışma ve 20 saniye dinlenme (1:1) olacak şekilde uygulandı (223). 8 hareketin tamamlanmasıyla bir döngü (set) gerçekleştirildi ve toplamda 3 döngü (set) tamamlandı. Setler arasında 3 dk dinlenme verildi. Egzersiz protokollerini egzersiz uzmanı denetiminde haftada 2 kez uygulandı.

Katılımcılar her bir seanstan 15 dakika öncesinde İ.Ü. Spor Salonunda hazır olarak bulundu. Araştırmacı tarafından her bir katılımcıya ısınma öncesinde polar h10 göğüs bandı takıldı ve iPad polar team uygulamasına katılımcının ad soyad, yaş, boy, dinlenik KAH değerleri kaydedildi.

HIIT ve LIIT grubu katılımcılar, her antrenman öncesinde maks KAH'nın %30-40 şiddetine denk gelen düşük tempoda koşu yaparak ısındılar. Isınma sırasındaki koşu egzersiz şiddeti (maks KAH'nın %30-40) ve farklı şiddetlerdeki egzersiz protokolleri için hedef kalp atım hızı (HIIT için maks KAH'nın %85-90 (atım/dk), LIIT için maks KAH'nın %57-64 (atım/dk)) Polar marka kalp monitörü (polar h10) ve iPad polar team uygulamasıyla kontrol edildi. HIIT ve LIIT grubu katılımcılar hedeflenen kalp atım hızında egzersizleri gerçekleştirmek için uygulama boyunca sözel olarak motive edildi. Ayrıca iPad polar team uygulamasında maks KAH, Karvonen metoduyla otomatik olarak hesaplanmaktadır (224).

Egzersiz protokolleri FITTVP prensiplene uygun olarak gerçekleştirildi. FITTVP prensipleri tablo 3.1.'de sunuldu. Katılımcıların 4 hafta süreyle uyguladıkları egzersizler aşağıda açıklandı.

**Tablo 3.1.** FITTVP prensipleri

	HIIT protokolü	LIIT protokolü
Mikrosiklüs	Haftada 2 Birim	Haftada 2 Birim
Mezosiklüs	Aylık 2x4= 8 Birim	Aylık 2x4= 8 Birim
F (frekans)	Haftalık 2 Birim (en az 48 saat arayla)	Haftalık 2 Birim (en az 48 saat arayla)
I (yoğunluk)	Maks KAH %85-90	Maks KAH %57-64
T (tür-egzersizler)	Skuat jump, inchworm, walk down-shoulder tap, plank get ups, goblet skuat, jackknife crunch, burpee, mountain climbing	Skuat jump, inchworm, walk down-shoulder tap, plank get ups, goblet skuat, jackknife crunch, burpee, mountain climbing
T (zaman)	çalışma:dinlenme oranı = 1:1 20 sn çalışma:20 sn dinlenme	çalışma:dinlenme oranı = 1:1 20 sn çalışma:20 sn dinlenme
V (hacim)	Birim Hacmi: 20 sn çalışma + 20 dinlenme X 8 hareket = 320 sn x 3 döngü = 960 sn (16 dk) + 9 dk (döngüler arası dinlenme süresi) = 25 dk	Birim hacim: 20 sn çalışma + 20 dinlenme X 8 hareket = 320 sn x 3 döngü = 960 sn (16 dk) + 9 dk (döngüler arası dinlenme süresi) = 25 dk
P (progresyon)	4 Hafta süreyle sabit	4 Hafta süreyle sabit

### 3.8. Katılımcıların Uyguladıkları Egzersizler

- **Skuat Jump**

Ayaklar omuz genişliğinde açık, ayakta dik ve düz bir şekilde duran egzersiz katılımcısının, kalçalarını ayakta durma pozisyonundan aşağıya doğru indirdiği ve sonra tekrar ayağa kalkıp sıçradığı bir güç egzersizidir. Çömelme inişi sırasında, ayak bileği eklemi dorsifleksiyon yaparken kalça ve diz eklemleri esnemektedir. Ayağa kalkıp sıçrama sırasında, ayak bileği eklemi plantar fleksiyon pozisyonundadır ve mümkün olan en yükseğe sıçrama gerçekleştirilir. Yukarıda baştan aşağıya doğru düz bir çizgi oluşturmalıdır. Bu egzersizde kuadriseps kasları, hamstring kasları, addüktörler, abdüktörler, kalf kasları, gluteuslar, alt sırt kasları geliştirilmektedir.



Şekil 3.2. Skuat jump

- **Inchworm**

Egzersiz katılımcısı harekete ayakta başlamaktadır. Ardından kollarını yere doğru uzatır ve ellerini ayaklarından uzaklaştırarak plank pozisyonuna gelir. Hamstring esnekliğinin sınırına ulaşıldığında, katılımcı ellerini ileri doğru itip bedenini yukarı iterek başlangıç pozisyonuna döner ve ayaklarını sabit tutar. Egzersiz katılımcısı hareketi uygulama esnasında solucan benzeri hareketler sergiler. Bu egzersiz anterior ve posterior bölgenin gelişimini sağlamaktadır. Bu egzersiz triseps, deltoidler, rektus abdominis, internal ve eksternal oblikleri, biceps kaslarını, el fleksör kasları, el ekstensör kasları, pektoralis major, trapezius, arka sırt kasları, kuadrisepsler, hamstringler ve gluteus kaslarını çalıştırmaktadır.



**Şekil 3.3.** Inchworm

- **Plank Get Ups**

Egzersiz katılımcısı egzersize bacaklarını arkada uzatmış, karın bölgesi kasılı ve kollar önde avuç içleri yerde tam plank pozisyonunda başlar. Katılımcı dirseğini doğrudan omzunun altında tutarak sağ dirseğini, önkolunu ve avucunu yere indirir. Daha sonra aynı hareketi sol dirseğini doğrudan omzunun altında ön kol ve avuçları yere indirerek uygular. Bu egzersiz triceps kaslarını, rektus abdominis kaslarını, trapezius, alt sırt kaslarını, deltoidleri, internal ve eksternal kasları, hamstring kaslarını ve gluteus maximus kaslarını geliştirmektedir.



**Şekil 3.4.** Plank get ups

- **Walk Down-Shoulder Tap**

Katılımcılar ayakta dik gövde pozisyonundayken ileri öne doğru emekleyerek şnav pozisyonuna gelir. Şnav pozisyonuna geldikten sonra katılımcılar kalçalarını olabildiğince sabit tutarak bir elini kaldırır ve diğer omuzuna hafifçe dokunur. Sonra diğer elini kaldırıp diğer omuzuna hafifçe dokunur. Katılımcı vücudunu mümkün olduğunca hareketsiz tutarken ve abdominal bölgesini kasılı tutarken egzersizi tekrarlamaya devam



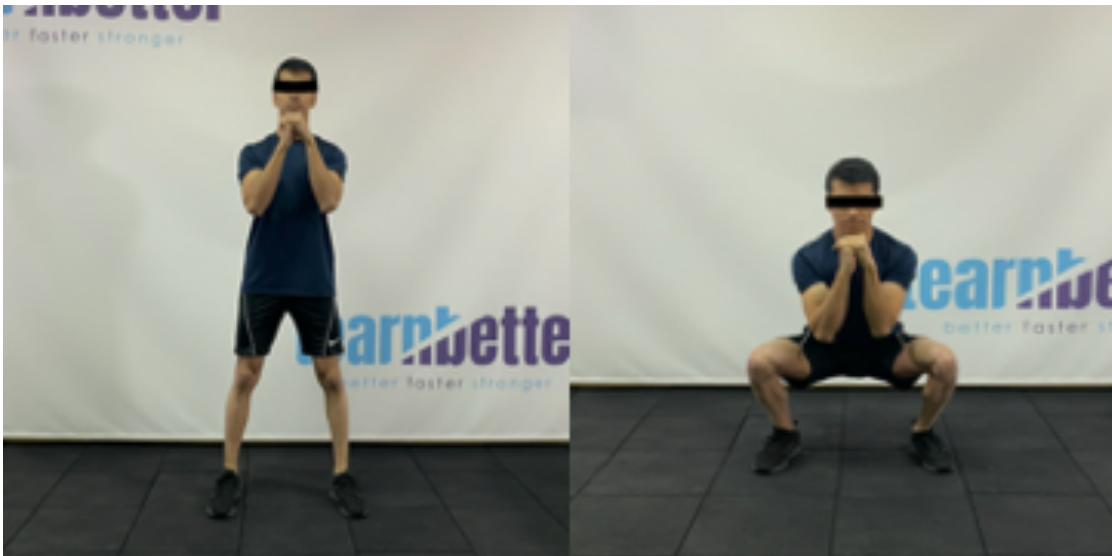
eder. Katılımcının sırtının veya kalçasının yere doğru değmesine izin verilmemelidir. Bu egzersiz türü transversus abdominis, external ve internal oblik gibi abdominal kasların özellikle gelişimine odaklı uygulamadır.



Şekil 3.5. Walk down-shoulder tap

- **Goblet Skuat**

Katılımcılar ayakları kalça genişliğinden biraz daha geniş olacak ve ayak parmakları hafifçe dışa dönük olacak şekilde durmaktadır. Dirsekler içeri doğru kapalıyken (abduksiyonda) çömelme hareketi uygulanır. Hareket esnasında katılımcılar karın kaslarını gergin tutmalıdır. Bu egzersizle vastus lateralis, vastus medialis, vastus intermedius kaslarını güçlendirmek için tasarlanmıştır.



Şekil 3.6. Goblet skuat

- **Jackknife Crunch**

Egzersiz katılımcıları yere düz bir şekilde uzanır ve kollarını başlarının arkasına doğru uzatır. Sırtüstü pozisyonda eller baş üzerindeyken bel öne doğru bükülüp eş zamanlı olarak ayaklar ve kollar buluşacak şekilde dizler bükülmeden kaldırılır. Katılımcı katlanma esnasında nefes vermektedir. Bu egzersiz üst ve alt karın kasları, transversus abdominis kaslarını güçlendirmek için tasarlanmıştır.



Şekil 3.7. Jackknife crunch

- **Burpee**

Ayaklar omuz genişliğinde açık ve gövde dik pozisyonda duran egzersiz katılımcısı, çömelme pozisyonunda harekete başlar. Katılımcı ellerini önündeki yere doğru indirir ve şınav pozisyonunda olacak şekilde ayaklarını geriye doğru ittirir. Sırt ve bel bölgesi stabil olacak şekilde katılımcı şınav çeker. Ardından ayaklarını başlangıç pozisyonuna getirir ve eller baş üzerinde ayağa kalkarak hızla havaya çıkar. Egzersiz esnasında gluteus maksimus, kuadriseps, abdominal, kalfler, omuz kasları, pectoralis ve triseps kasları çalışmaktadır.



Şekil 3.8. Burpee

- **Mountain Climbing**

Egzersiz katılımcısı kollar dirseklerden bükülü olmadan, kalça ve gövde sabit kalacak şekilde plank pozisyonunda harekete başlar. Katılımcı bir dizini yukarı göğüs bölgesine doğru dizleri bükülü olarak çeker. Uygulama esnasında dizlerden herhangi birinin sarkmasına veya yere değmesine izin verilmemelidir. Dizler olabildiğince kaldırıldıktan sonra, katılımcı karın kaslarını kuvvetli bir şekilde kasıp tutmalıdır. Direnç, yerçekimi tarafından abdominal kasları, kuadrisepleri, kalça fleksörleri ve kalça kaslarını çalıştırmak için kullanılmaktadır.



Şekil 3.9. Mountain climbing

### 3.9. Veri Toplama Araçları

#### 3.9.1. Boy Uzunluğu, Bel Çevresi ve Vücut Ağırlığı Ölçümleri

Vücut ağırlığı, kalibre edilmiş bir elektronik tartı kullanılarak, gönüllüler yalın ayak ve üzerlerinde ağırlığı etkilemeyecek şort veya mayo bulunur şekilde vücut ağırlıkları hassaslık derecesi 0.1 kilogram (kg) olan elektronik baskülle (Tanita SC-330S,

Amsterdam, Hollanda) ölçüldü. Boy ölçümü için bir stadiometre kullanılmadan önce ayakkabıların çıkarılması sağlandı. Ölçüm esnasında katılımcıların boy uzunlukları hassaslık derecesi 0.01 metre (m) olan stadiometre (Seca Ltd., Bonn, Almanya) ile ölçüldü (225) Gönüllünün bel çevresi, hafif ekspirasyonun sonunda ayakta dururken göğüs kafesi ile iliak krestin en alt kısmı arasında ve sternumun ksifoid süreci ile göbek arasındaki anterior orta noktadan bir mezura ile ölçüldü (226).

### **3.9.2. Vücut Kütle İndeksi ve Vücut Yağ Oranı**

Tüm katılımcılardan, şortla ve çıplak ayakla platform yüzeyine monte edilmiş 4 sensör üzerine basması ve sonuçlar ekrandan görünene kadar dik pozisyonda ve hareketsiz bir şekilde durması istendi. Bu esnada katılımcıların önceden belirlenen boy uzunlukları (cm), yaşları (yıl) ve cinsiyetleri cihazın veri ekranına girildi. Tüm katılımcıların, İ.Ü. Spor Bilimleri Fakültesi Spor Fizyolojisi laboratuvarında vücut kütle indeksi ve vücut yağ oranları elektronik baskülle (Tanita SC-330S, Amsterdam, Hollanda) ölçüldü ve kaydedildi (225).

### **3.9.3. Yo Yo Aralıklı Toparlanma Testi 1**

Yo Yo IR-1, 20 metrelik kapalı koşu parkurunda gerçekleştirildi. Katılımcılar, dizüstü bilgisayara kurulan Yo Yo IR-1 'in işitsel bipleri ile kontrol edilen, kademeli olarak artan bir hızda 40 m koşu mesafelerini tekrarladı. Katılımcılar, her 40 metrelik koşu arasında 10 saniyelik aktif toparlanma evresine tabi tutuldu. Katılımcıların tüm mesafeyi tamamladığından emin olmak için her uç çizgiye egzersiz uzmanları yerleştirildi. Değerlendiriciler arası değişkenliği en aza indirmek için tüm Yo Yo IR-1 testleri aynı egzersiz uzmanları tarafından kontrol edildi. Katılımcılar işitsel bip sesinde bitiş çizgisine ikinci kez ulaşamadıklarında test sona erdirildi. 40 m koşu sayısı kaydedildi ve toplam koşulan mesafe hesaplandı. Katılımcıların  $VO_{2maks}$  değeri;  $VO_{2maks}$  (ml/dk/kg) = Koşu mesafesi (m) X 0.0084 + 36.4 formülü ile hesaplandı (226, 227). YoYo IR-1 testi çalışmanın başında, ilk antrenman uygulamasından sonra (akut) ve 4 haftalık antrenman programının sonunda toplamda 3 kez uygulandı.



Şekil 3.10.Yoyo IR-1 Testi (temsili)

### 3.10. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

Araştırmanın başlangıcında (antropometrik ölçümlerden hemen sonra) gönüllüler 10 dk dinlendikten sonra ilk kan örnekleri alındı (dinlenik durumda-Ön). Sonra ilk egzersiz protokolü uygulamasından hemen sonra ikinci kan örnekleri alındı (akut). 4 haftalık egzersiz protokolü uygulamasının son antrenman uygulamasından hemen sonra üçüncü kan örneği alındı (kronik). Çalışmaya katılan gönüllülerden sağlık personeli tarafından venöz ponksiyon yöntemi ile toplamda 3 kez kan örneği alındı. Gönüllülerden sabah aç olarak 09:00-12:00 saatleri arasında antikoagulan içermeyen biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. Kan örnekleri soğuk zincir yöntemiyle biyokimyasal analizlerin yapılacağı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarında (İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda) ulaştırıldı. Kanlar +4<sup>0</sup>C'ta 4000 rpm'de 10 dk süreyle santrifüj edildi. Üstte kalan serum örnekleri polipropilen tüplere eşit miktarda bölüştürülerek çalışma (analiz) gününe kadar -80<sup>0</sup>C'de dondurularak muhafaza edildi. Çalışma günü dondurulmuş örnekler oda ısısında çözündürülerek analize hazır hale getirildi. Numuneler homojenizasyonun sağlanması açısından analiz öncesi vortekslendi. Biyokimyasal analizlerin son aşamasında absorbands okuma işlemi, Biotek marka SYNERGY H1 model mikroyu okuyucu kullanılarak gerçekleştirildi.

### **3.11. Biyokimyasal Analizler**

#### **3.11.1. BDNF Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü**

BDNF düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ticari kit ile belirlendi (Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. China-Human BDNF ELISA Kit). Bu prosedüre göre kitin antikor kaplı mikrolaka kuyucuklarına; 100 µl standart veya numune pipetlenerek 37<sup>0</sup>C'de 90 dakika inkübe edildi. Inkübasyon periyodu sırasında, örnekteki BDNF kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanır. Inkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve kuyucuklara 100 µl Biyotinylated Detection Ab. antikoruna eklendi ve 37<sup>0</sup>C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikrolakanın tüm kuyucukları 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP eklendi ve 30 dakika 37<sup>0</sup>C'de inkübe edildi. Inkübasyon sonrası mikrolakanın tüm kuyucukları 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 90 µl TMB eklendi ve karanlıkta 15 dakika 37<sup>0</sup>C'de inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikrolaka okuyucuda 450 nm'de okundu. Numunelerin konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. Bu kitin ölçüm aralığı 31.25-2000 pg/mL; çalışma içi değişim kat sayısı (intra assay coefficient variation) CV'si < 6% olarak belirlendi.

#### **3.11.2. VEGF-A Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü**

VEGF-A düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit (Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. China-Human VEGF-A ELISA Kit) kullanılarak belirlendi. Bu prosedüre göre kitin antikor kaplı mikrolaka kuyucuklarına; 100 µl standart veya numune pipetlenerek 37<sup>0</sup>C'de 90 dakika inkübe edildi. Inkübasyon periyodu sırasında, örnekteki VEGF-A kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanır. Inkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve kuyucuklara 100 µl Biyotinylated Detection Ab. antikoruna eklendi ve 37<sup>0</sup>C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikrolakanın tüm kuyucukları 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP eklendi ve 30 dakika 37<sup>0</sup>C'de inkübe edildi. Inkübasyon sonrası mikrolakanın tüm kuyucukları 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 90 µl TMB eklendi ve karanlıkta 15 dakika 37<sup>0</sup>C'de inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikrolaka okuyucuda 450 nm'de okundu. Numunelerin

konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. Bu kitin ölçüm aralığı 31.25-2000 pg/mL; çalışma içi CV'si < 6% olarak hesaplandı.

### **3.11.3. PGC1- $\alpha$ Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü**

PGC-1(alpha) düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak (Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. China-Human PGC-1(alpha) ELISA Kit) belirlendi. Bu prosedüre göre kitin antikor kaplı mikrolaka kuyucuklarına; 100  $\mu$ l standart veya numune pipetlenerek 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Inkübasyon periyodu sırasında, örnekteki PGC-1(alpha) kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanır. Inkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve kuyucuklara 100  $\mu$ l Biotinylated Detection Ab. antikor ekleni ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikrolakanın tüm kuyucukları 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100  $\mu$ l streptavidin-HRP eklendi ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. Inkübasyon sonrası mikrolakanın tüm kuyucukları 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 90  $\mu$ l TMB eklendi ve karanlıkta 15 dakika 37°C'de inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50  $\mu$ l stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikrolaka okuyucuda 450 nm'de okundu. Numunelerin konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. Bu kitin ölçüm aralığı 0.16-10 ng/mL; çalışma içi CV'si < 7% olarak belirlendi.

### **3.11.4. İrisin Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü**

İrisin düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit (Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. China-Human İrisin ELISA Kit) kullanılarak belirlendi. Bu prosedüre göre kitin antikor kaplı mikrolaka kuyucuklarına; 100  $\mu$ l standart veya numune pipetlenerek 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Inkübasyon periyodu sırasında, örnekteki İrisin kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanır. Inkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve kuyucuklara 100  $\mu$ l Biotinylated Detection Ab. antikor ekleni ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikrolakanın tüm kuyucukları 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100  $\mu$ l streptavidin-HRP eklendi ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. Inkübasyon sonrası mikrolakanın tüm kuyucukları 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 90  $\mu$ l TMB eklendi ve karanlıkta 15 dakika 37°C'de inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50  $\mu$ l stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikrolaka okuyucuda 450 nm'de okundu. Numunelerin konsantrasyonu standart eğriye

göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. Bu kitin ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/mL; çalışma içi CV'si < 6% olarak belirlendi.

### **3.11.5. TRKB Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçümü**

TRKB düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit (Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. China-Human NTRK<sub>2</sub> ELISA Kit) kullanılarak belirlendi. Bu prosedüre göre kitin antikor kaplı mikropłaka kuyucuklarına; 100 µl standart veya numune pipetlenerek 37<sup>0</sup>C'de 90 dakika inkübe edildi. İnkübasyon periyodu sırasında, örnekteki TRKB kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanır. İnkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve kuyucuklara 100 µl Biotinylated Detection Ab. antikor ekendi ve 37<sup>0</sup>C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikropłakanın tüm kuyucukları 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP ekendi ve 30 dakika 37<sup>0</sup>C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikropłakanın tüm kuyucukları 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 90 µl TMB ekendi ve karanlıkta 15 dakika 37<sup>0</sup>C'de inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikropłaka okuyucuda 450 nm'de okundu. Numunelerin konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. Bu kitin ölçüm aralığı 93.75-6000 pg/mL; çalışma içi CV'si < 7% olarak belirlendi.

### **3.12. İstatistiksel Analizler**

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro- Wilk testi ile sınıandı. Shapiro-Wilk testi sonucuna göre verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi. İkiden fazla ilişkili grubun olduğu veri setleri arasındaki bağıntıyı saptamak için iki yönlü ANOVA analizleri kullanılmaktadır. Bu araştırmada kontrol, LIIT ve HIIT grubunun üç farklı zamanda değerlendirilen VO<sub>2</sub>maks, BDNF, TrkB, irisin, VEGF ve PGC1- $\alpha$  değerlerinin egzersiz öncesi, akut etkisi ve son test sonuçlarına göre karşılaştırmak için ilişkili ölçümlerde iki yönlü ANOVA kullanıldı. Gruplarda meydana gelen farklılığın etki büyüklüğü yüzdelik olarak hesaplandı. Araştırmada anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Araştırmaya 18-30 yaş arası 36 erkek katılımcı dahil edildi. Gönüllülerin yaş (yıl), boy uzunluğu (cm), VA (kg), VKİ (kg/cm<sup>2</sup>) ve VYO (%) gibi tanımlayıcı özellikleri tabloda gösterildi.

**Tablo 4.1. Katılımcıların demografik bilgileri**

Parametreler	Kontrol Grubu		HIIT Grubu		LIIT Grubu	
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS
Yaş (yıl)	22.00	1.65	20.83	2.32	22.66	2.74
Boy (cm)	178.83	6.32	177.08	5.26	176.41	6.22
VA (kg)	70.08	8.92	72.40	11.34	68.14	7.38
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	21.95	2.73	23.07	3.38	21.85	1.48
VYO (%)	13.20	3.72	14.40	5.60	11.97	2.67
Dinlenik KAH	62.75	9.64	64.58	8.89	63.91	11.78
Bel çevresi (cm)	77.00	4.30	84.16	9.59	78.16	5.27
Kalça çevresi (cm)	93.91	3.44	98.50	8.06	96.00	4.82

(VA: Vücut ağırlığı; VKİ: Vücut kütle indeksi; VYO: Vücut yağ oranı; Dinlenik KAH: Dinlenik kalp atım hızı; LIIT: düşük şiddette aralıklı antrenman; HIIT: yüksek şiddette aralıklı antrenman; cm: santimetre; kg/m<sup>2</sup>: kilogram bölü metrekare;  $\bar{x}$ : Ortalama; SS: Standart sapma)

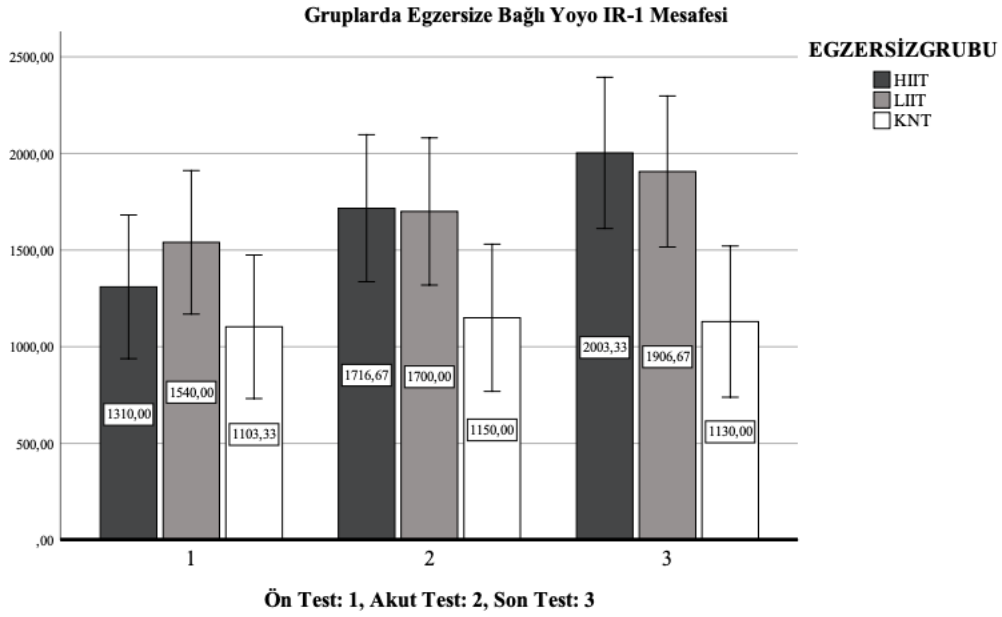
Çalışmaya katılan gönüllülerden kontrol grubunun yaş ortalaması 22.00±1.65, boy uzunluğu ortalaması 178.83±6.32cm, VA ortalaması 70.08±8.92kg, VKİ ortalaması 21.95±2.73kg/m<sup>2</sup>, VYO ortalaması %13.20±3.72, dinlenik kalp atım hızı (KAH) ortalaması 62.75±9.64, bel çevresi ortalaması 77.00±4.30cm, kalça çevresi ortalaması 93.91±3.44 cm olarak belirlendi. HIIT grubunun yaş ortalaması 20.83±2.32, boy uzunluğu ortalaması 177.08±5.26cm, VA ortalaması 72.40±11.34kg, VKİ ortalaması 23.07±3.38kg/m<sup>2</sup>, VYO ortalaması %14.40±5.60, dinlenik kalp atım hızı (KAH) ortalaması 64.58±8.89, bel çevresi ortalaması 84.16±9.59cm, kalça çevresi ortalaması 98.50±8.06cm olarak belirlendi. LIIT grubunun yaş ortalaması 22.66±2.74, boy uzunluğu ortalaması 176.41±6.22 cm, VA ortalaması 68.14±7.38kg, VKİ ortalaması 21.85±1.48kg/m<sup>2</sup>, VYO ortalaması %11.97±2.67, dinlenik kalp atım hızı (KAH) ortalaması 63.91±11.78, bel çevresi ortalaması 78.16±5.27cm, kalça çevresi ortalaması 96.00±4.82cm olarak belirlendi.

**Tablo 4.2. Gruplarda Egzersize Bağlı Yoyo IR-1 Mesafesi**

Gruplar	Ön Test ( $\bar{x}$ +SS) (1)	Akut Test ( $\bar{x}$ +SS) (2)	Son Test ( $\bar{x}$ +SS) (3)	Zaman	%Δ	Zaman		Grup		Egzersiz X Zaman	
						F	p	F	p	F	p
Kontrol	1103.3± 316.43	1150.00± 351.67	1130.00± 333.84	1-2	4.26						
				1-3	2.44						
				2-3	-1.73						
Yoyo IR-1 (m) LIIT	1540.0± 861.28	1700.00± 8111.73	1906.66± 817.86	1-2	10.38						
				1-3	23.76	20.39	.000	3.39	.046	5.85	.000
				2-3	12.11						
HIIT	1310.0± 597.78	1716.66± 691.18	2003.33± 741.78	1-2	30.99						
				1-3	52.90						
				2-3	16.72						

(m: Metre;  $\bar{x}$ : Ortalama; SS: Standart sapma; YoYo IR-1: Yo-yo aralıklı toparlanma-1; LIIT: Düşük şiddette aralıklı antrenman, HIIT: Yüksek şiddette aralıklı antrenman)

Tablo 4.2. incelendiğinde gruplarda egzersize bağlı Yo Yo IR-1 mesafesi gözlemlendiğinde zaman (F=20.39, p<.001), egzersizXzaman etkisi (F=5.85, p<.001) ve grup açısından (F=3.39 p<.046) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Kontrol grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %4.26, ön ve son test arasında %2.44, akut ile son test arasında -%1.73'lük farklılık gözlemlendi. LIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %10.38, ön ve son test arasında %23.76, akut ile son test arasında %12.11'lik farklılık gözlemlendi. HIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %30.99, ön ve son test arasında %52.90, akut ile son test arasında %16.72'lik farklılık gözlemlendi. Elde edilen bulgulara göre, uygulanan antrenman programları açısından Yo Yo IR-1 mesafesi değerlerinin artma olasılığının en yüksek HIIT grubunda olduğu söylenebilir.



**Şekil 4.1.** Gruplarda egzersize bağlı YoYo IR-1 mesafesi

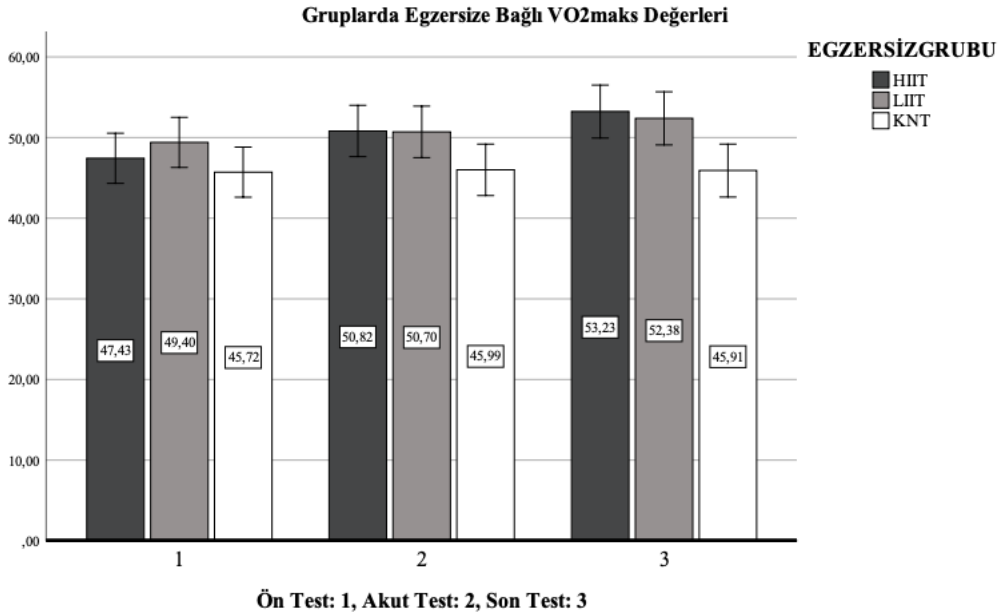
**Tablo 4.3.** Gruplarda Egzersize Bağlı VO<sub>2</sub>maks Değerleri

Gruplar	Ön Test ( $\bar{x}$ +SS) (1)	Akut Test ( $\bar{x}$ +SS) (2)	Son Test ( $\bar{x}$ +SS) (3)	Zaman	%Δ	Zaman		Grup		Egzersiz X Zaman	
						F	p	F	p	F	p
Kontrol				1-2	0.61						
				1-3	0.41						
				2-3	-0.19						
LIIT				1-2	2.63						
				1-3	6.03	19.97	.000	3.41	.004	5.94	.000
				2-3	3.31						
HIIT				1-2	7.14						
				1-3	12.23						
				2-3	4.74						

(m: Metre,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart sapma, VO<sub>2</sub>maks: Maksimal oksijen tüketimi, LIIT: Düşük şiddette aralıklı antrenman, HIIT: Yüksek şiddette aralıklı antrenman)

Tablo 4.3.'te gruplarda egzersize bağlı VO<sub>2</sub>maks değerleri gözlemlendiğinde zaman (F=19.97, p<.001), egzersizXzaman etkisi (F=5.94, p<.001) ve grup açısından (F=3.41, p<.005) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Kontrol grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %0.61, ön ve son test arasında %0.41, akut ile son test arasında -%0.19'lük farklılık gözlemlendi. LIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %2.63, ön ve son test arasında %6.03, akut ile son test arasında %3.31'lik

farklılık gözlemlendi. HIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %7.14, ön ve son test arasında %12.23, akut ile son test arasında %4.74'lik farklılık gözlemlendi. Elde edilen bulgulara göre, uygulanan antrenman programları açısından VO<sub>2</sub>maks değerlerinin artma olasılığının en yüksek HIIT grubunda olduğu söylenebilir.



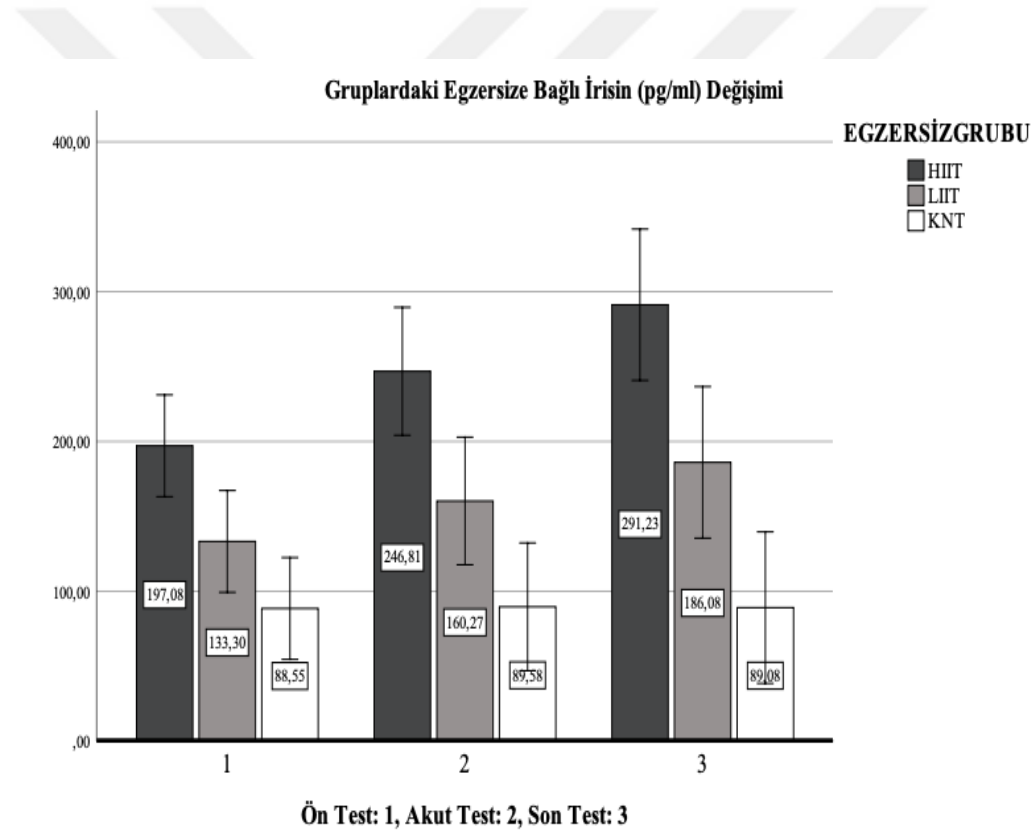
**Şekil 4.2.** Gruplarda egzersize bağlı VO<sub>2</sub>maks değerleri

**Tablo 4.4.** Gruplardaki Egzersize Bağlı İrisin (pg/ml) Değişimi

Gruplar	Ön Test ( $\bar{x}$ +SS) (1)	Akut Test ( $\bar{x}$ +SS) (2)	Son Test ( $\bar{x}$ +SS) (3)	Zaman	%Δ	Zaman		Grup		Egzersiz X Zaman	
						F	p	F	p	F	p
Kontrol	88.54± 8.71	89.57± 7.75	89.0± 9.03	1-2	1.16						
				1-3	0.59						
				2-3	-0.83						
LIIT	133.30± 43.88	160.27± 42.93	186.07± 37.49	1-2	20.23	38.468	.000	14.732	.000	11.679	.000
				1-3	39.58						
				2-3	16.09						
HIIT	197.07± 89.76	246.80± 117.99	291.23± 143.98	1-2	25.23						
				1-3	47.77						
				2-3	18						

(m: Metre,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart sapma, pg/ml: 1 Mililitre başına pikogram, LIIT: Düşük şiddette aralıklı antrenman, HIIT: Yüksek şiddette aralıklı antrenman)

Tablo 4.4. incelendiğinde gruplarda egzersize bağlı irisin (pg/ml) değişimi gözlemlendiğinde zaman (F=38.46, p<.001), egzersizXzaman etkisi (F=11.67, p<.001) ve grup açısından (F=14.73 p<.001) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Kontrol grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %1.16, ön ve son test arasında %0.59, akut ile son test arasında -%0.83'lük farklılık gözlemlendi. LIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %20.23, ön ve son test arasında %39,58, akut ile son test arasında %16.09'luk farklılık gözlemlendi. HIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %25.23, ön ve son test arasında %47.77, akut ile son test arasında %18.00'lik farklılık gözlemlendi. Elde edilen bulgulara göre, uygulanan antrenman programları açısından irisin (pg/ml) değerlerinin artma olasılığının en yüksek HIIT grubunda olduğu söylenebilir.



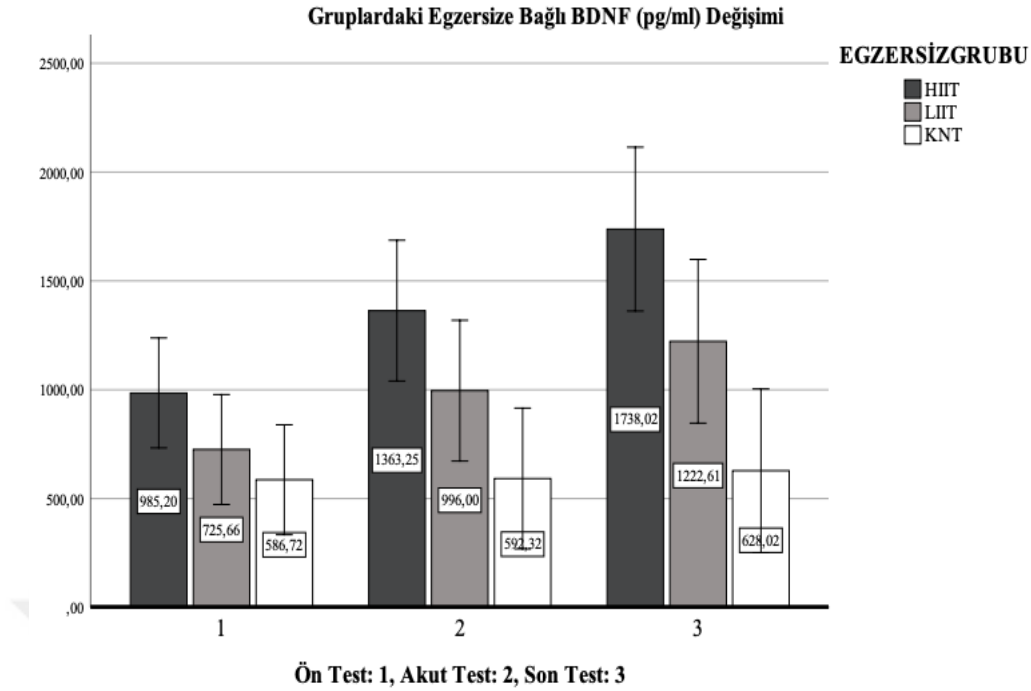
**Şekil 4.3.** Gruplarda egzersize bağlı irisin (pg/ml) değişimi

**Tablo 4.5.** Gruplardaki Egzersize Bağlı BDNF (pg/ml) Değişimi

Gruplar	Ön Test ( $\bar{x}$ + SS) (1)	Akut Test ( $\bar{x}$ +SS) (2)	Son Test ( $\bar{x}$ +SS) (3)	Zaman	%Δ	Zaman		Grup		Egzersiz X Zaman		
						F	p	F	p	F	p	
BDNF (pg/ml)	Kontrol	586.72± 230.97	592.32± 208.99	628.01± 231.824	1-2	0.95	36.881	.000	6.429	.004	8.652	.000
					1-3	7.03						
					2-3	6.02						
	LIIT	725.66± 320.34	996.00± 467.22	1222.60 ±481.11	1-2	37.25						
					1-3	68.48						
					2-3	22.75						
	HIIT	985.19± 631.87	1363.24 ±804.46	1738.02 ±972.57	1-2	38.37						
					1-3	76.41						
					2-3	27.49						

(m: Metre,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart sapma, pg/ml: 1 Mililitre başına pikogram, LIIT: Düşük şiddette aralıklı antrenman, HIIT: Yüksek şiddette aralıklı antrenman, BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör)

Tablo 4.5. incelendiğinde gruplarda egzersize bağlı BDNF (pg/ml) değişimi gözlemlendiğinde zaman (F=36.88, p<.001), egzersizXzaman etkisi (F=8.65, p<.001) ve grup açısından (F=6.42 p<.001) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Kontrol grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %0.95, ön ve son test arasında %7.03, akut ile son test arasında %6.02'lik farklılık gözlemlendi. LIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %37.25, ön ve son test arasında %68,48, akut ile son test arasında % 22.75'lik farklılık gözlemlendi. HIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında % 38.37, ön ve son test arasında % 76.41, akut ile son test arasında % 27.49'lik farklılık gözlemlendi. Elde edilen bulgulara göre, uygulanan antrenman programları açısından BDNF değerlerinin artma olasılığının en yüksek HIIT grubunda olduğu söylenebilir.



**Şekil 4.4.** Gruplardaki egzersize bağlı BDNF (pg/ml) değişimi

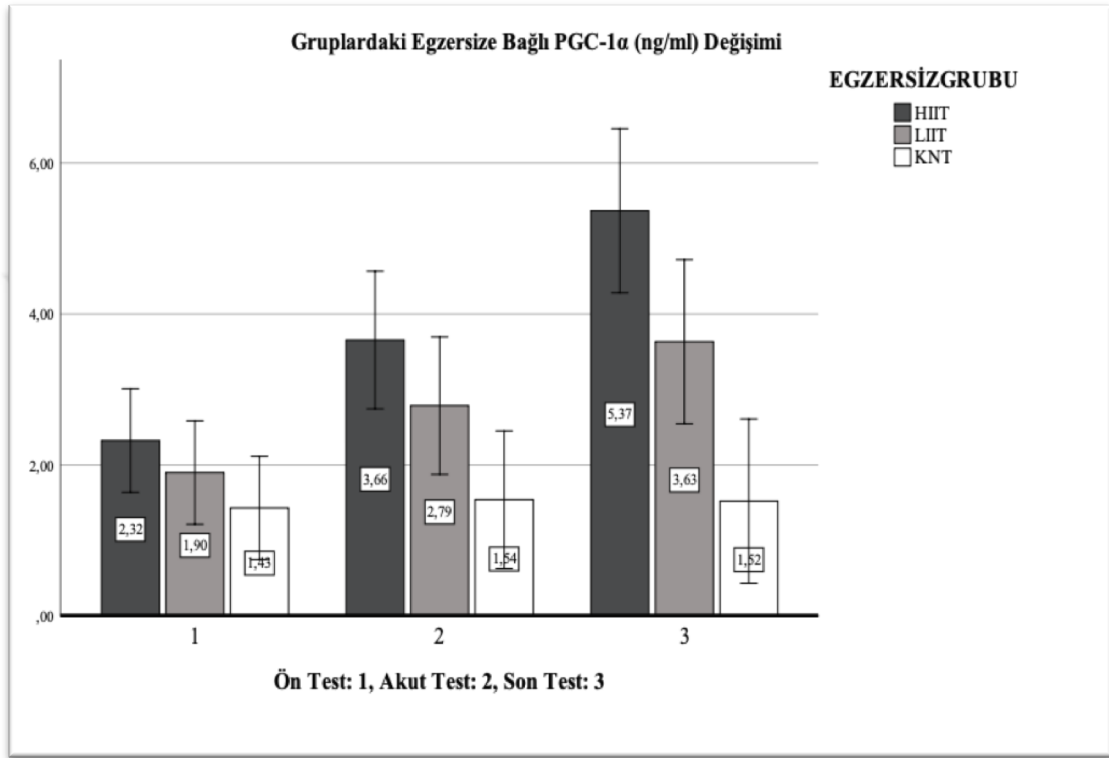
**Tablo 4.6.** Gruplardaki Egzersize Bağlı PGC-1 $\alpha$  (ng/ml) Değişimi

Gruplar	Ön Test ( $\bar{x}$ +SS) (1)	Akut Test ( $\bar{x}$ +SS) (2)	Son Test ( $\bar{x}$ +SS) (3)	Zaman	% $\Delta$	Zaman		Grup		Egzersiz X Zaman	
						F	p	F	p	F	p
PGC-1 $\alpha$ (ng/ml)	Kont	1.43 $\pm$ 0.48	1.53 $\pm$ 0.39	1-2	6.99	82.897	.000	7.127	.003	23.208	.000
				1-3	6.29						
				2-3	-0.65						
LIIT	1.89 $\pm$ 1.14	2.78 $\pm$ 1.47	3.63 $\pm$ 1.60	1-2	47.08	82.897	.000	7.127	.003	23.208	.000
				1-3	92.06						
				2-3	30.57						
HIIT	2.32 $\pm$ 1.59	3.65 $\pm$ 2.21	5.36 $\pm$ 2.70	1-2	57.32	82.897	.000	7.127	.003	23.208	.000
				1-3	131.03						
				2-3	46.84						

(m: Metre,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart sapma, ng/ml: 1 Mililitre başına nanogram, LIIT: Düşük şiddette aralıklı antrenman, HIIT: Yüksek şiddette aralıklı antrenman, PGC-1 $\alpha$  : Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama koaktivatörü)

Tablo 4.6. incelendiğinde gruplarda egzersize bağlı PGC-1 $\alpha$  (ng/ml) gözlemlendiğinde zaman (F=82.89, p<.001), egzersizXzaman etkisi (F=23.20, p<.001) ve grup açısından (F=7.12 p<.005) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Kontrol grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %6.99, ön ve son test arasında %6.29, akut ile son test arasında -%0.65'lik farklılık gözlemlendi. LIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %47.08, ön ve son test arasında %92.06, akut ile

son test arasında %30.57'lik farklılık gözlemlendi. HIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %57.32, ön ve son test arasında %131.03, akut ile son test arasında %46.84'lük farklılık gözlemlendi. Elde edilen bulgulara göre, uygulanan antrenman programları açısından PGC-1 $\alpha$  (ng/ml) değerlerinin artma olasılığının en yüksek HIIT grubunda olduğu söylenebilir.



Şekil 4.5. Gruplarda egzersize bağlı PGC-1 $\alpha$  (ng/ml) değişimi

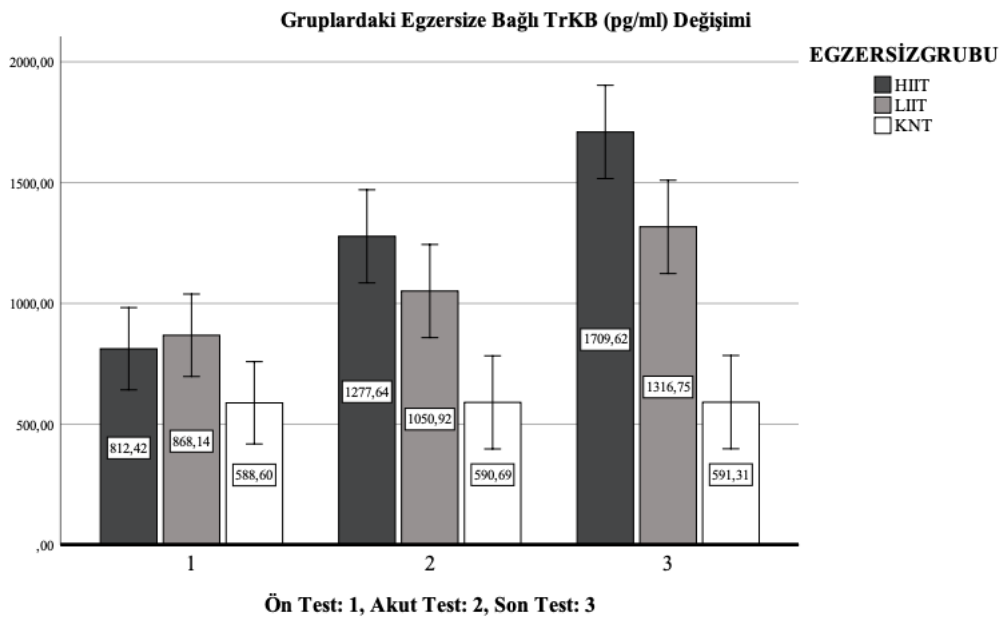
Tablo 4.7. Gruplardaki Egzersize Bağlı TrkB (pg/ml) Değişimi

Gruplar	Ön Test ( $\bar{x}$ +SS) (1)	Akut Test ( $\bar{x}$ +SS) (2)	Son Test ( $\bar{x}$ +SS) (3)	Zaman	% $\Delta$	Zaman		Grup		Egzersiz X zaman		
						F	p	F	p	F	p	
TrkB (pg/ml)	Kont	588.59 $\pm$ 132.16	590.68 $\pm$ 127.95	591.30 $\pm$ 147.53	1-2	0.35	67.92	.000	17.808	.000	22.538	.000
					1-3	0.46						
					2-3	0.10						
	LIIT	868.13 $\pm$ 443.99	1050.91 $\pm$ 440.08	1316.74 $\pm$ 445.35	1-2	21.05						
					1-3	51.67						
					2-3	25.29						
HIIT	812.42 $\pm$ 194.76	1277.64 $\pm$ 336.20	1709.61 $\pm$ 322.82	1-2	57.26							
				1-3	110.43							
				2-3	33.80							

(m: Metre,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart sapma, pg/ml: 1 Mililitre başına pikogram, LIIT: Düşük şiddette aralıklı antrenman, HIIT: Yüksek şiddette aralıklı antrenman, TrkB: Tirozin kinaz reseptör B)



Tablo 4.7. incelendiğinde gruplarda egzersize bağlı TrkB (pg/ml) gözlemlendiğinde zaman (F=67.92, p<.001), egzersizXzaman etkisi (F= 22.53, p<.001) ve grup açısından (F=17.80 p<.001) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Kontrol grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %0.35, ön ve son test arasında %0.46, akut ile son test arasında %0.10’lik farklılık gözlemlendi. LIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %21.05, ön ve son test arasında %51.67, akut ile son test arasında %25.29’lik farklılık gözlemlendi. HIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %57.26, ön ve son test arasında %110.43, akut ile son test arasında % 33.80’lük farklılık gözlemlendi. Elde edilen bulgulara göre, uygulanan antrenman programları açısından TrkB değerlerinin artma olasılığının en yüksek HIIT grubunda olduğu söylenebilir.



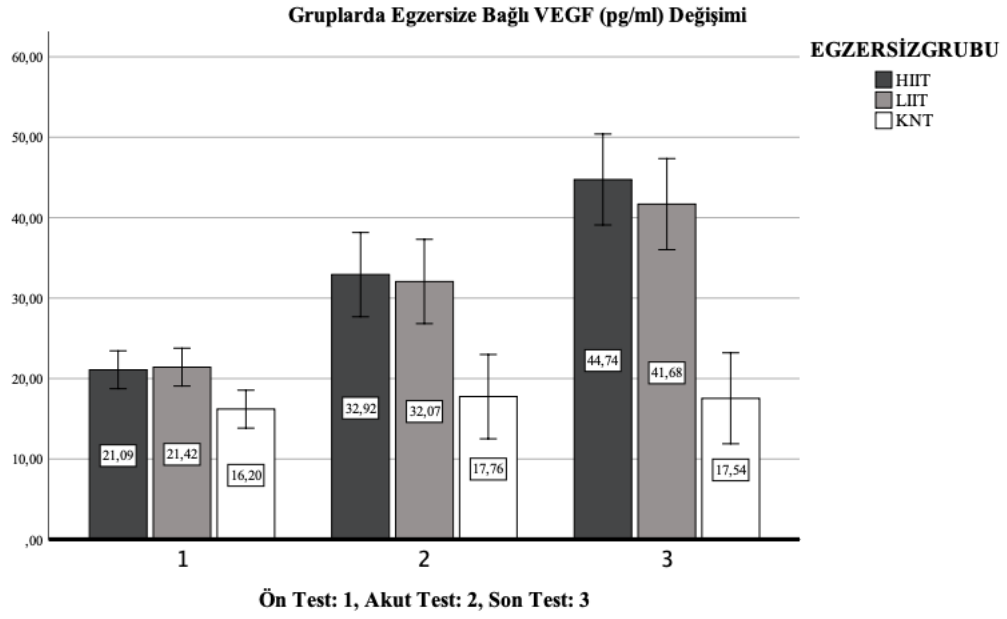
**Şekil 4.6.** Gruplarda egzersize bağlı TrkB (pg/ml) değişimi

**Tablo 4.8.** Gruplardaki Egzersize Bağlı VEGF (pg/mL) Değişimi

Gruplar	Ön Test	Akut Test	Son Test	Zaman	%Δ	Zaman		Grup		Egzersiz X zaman		
	( $\bar{x}$ +SS) (1)	( $\bar{x}$ +SS) (2)	( $\bar{x}$ +SS) (3)			F	p	F	p	F	p	
VEGF (pg/mL)	Kontrol	16.20± 3.41	17.75± 6.31	17.54± 5.52	1-2	9.56						
					1-3	8.27						
					2-3	-1.18						
	LIIT	21.42± 4.38	32.06± 10.60	41.68± 13.88	1-2	49.67						
					1-3	94.58	77.746	.000	20.405	.000	14.476	.000
					2-3	30.00						
	HIIT	21.09± 4.17	32.92± 9.28	44.73± 7.41	1-2	56.09						
					1-3	112						
					2-3	35.87						

(m: Metre,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart sapma, pg/ml: 1 Mililitre başına pikogram, LIIT: Düşük şiddette aralıklı antrenman, HIIT: Yüksek şiddette aralıklı antrenman, VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü)

Tablo 4.8 incelendiğinde VEGF (pg/mL) değişiminde zaman etkisi açısından ön, akut ve son test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (F =77.74, p<.001). Kontrol grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %9.56, ön ve son test arasında %8.27, akut ile son test arasında -%1.18 değerinde farklılık gözlemlendi. LIIT grubu incelendiğinde, ön test ve akut test arasında %49.67, ön test ve son test arasında %94.58, akut test ile son test arasında %30.00 değerinde farklılık gözlemlendi. HIIT grubu incelendiğinde, ön ve akut test arasında %56.09, ön ve son test arasında %112.09, akut ile son test arasında %35.87'lik farklılık gözlemlendi. VEGF (pg/mL) değişiminde egzersiz zaman test etkisi açısından ön, akut ve son test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (F=14.47, p<.000). VEGF (pg/mL) değişiminde, grup etkisi açısından ön, akut ve son test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (F=20.40, p<.000). Elde edilen bulgulara göre, uygulanan antrenman programları açısından vegf (pg/mL) değerlerinin artma olasılığının en yüksek HIIT grubunda olduğu söylenebilir.



**Şekil 4.7.** Gruplarda egzersize bağlı VEGF (pg/ml) değişimi

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonlarına ön, akut ve 4 haftalık etkisinin incelenmesidir. Ön, akut ve 4 haftalık etkisine bakılmasının sebebiyse hem literatürde incelenmemiş olmasından dolayı çalışmanın özgün olabileceğinin düşünülmesi hem de çalışma devam ederken covid-19 pandemisinin yaygınlaşması ve çalışmanın uzun dönemli yürütülmesinin olanaksızlaşmasıdır. Genel sonuçlarımız şu şekilde özetlenebilir: (1) kontrol, HIIT ve LIIT grubunda  $VO_{2maks}$ , Yo Yo IR-1, BDNF, VEGF, PGC-1 $\alpha$ , irisin, TrKB değerlerinde farklılıklar ortaya çıktı, (2) en iyi  $VO_{2maks}$ , YoYo IR-1, BDNF, VEGF, PGC-1 $\alpha$  değerleri HIIT grubunda gözlemlendi, (3) en iyi egzersiz zamanındaki gelişim ise ön - son test arasında gözlemlendi. Çalışmanın sonuçları, HIIT protokollerinin irisin, Yo Yo IR-1,  $VO_{2maks}$ , üzerinde sahip olabileceği olumlu etkiye kanıt sağlamaktadır ve diğer çalışmaların bulguları benzer niteliktedir (4, 7, 59, 60, 227-239). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda LIIT ve HIIT modalitelerinin her ikisinin aynı egzersiz modalitesi içerisinde irisin hormonu üzerine olan etkisinin incelendiği çalışmaya rastlanılmamıştır. Literatürdeki çalışmalar daha çok HIIT modaliteleri üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan araştırmamızda ise LIIT ve HIIT grubu incelenmiş olup her iki modaliteninde irisin hormonunu pozitif yönde etkilediği, fakat HIIT modalitesinde etkinin daha fazla olduğu belirlendi. Literatürün HIIT egzersizlerine yoğunlaşmasının nedeni HIIT modalitesinin popüler olması ve LIIT modalitesinin yüklenme şiddetinin düşüklüğünden kaynaklı muhtemel sonuçlara etkisinin daha az olacağı düşüncesi olabilir. Çalışmanın sonucunda Yo Yo IR-1 ve  $VO_{2maks}$ 'ın her iki grupta da önemli ölçüde artmasının, mitokondriyal biyogenezin PGC-1 $\alpha$ 'nın yukarı regülasyonu yoluyla artmasının sonucu olduğu söylenebilir (240). Boström ve ark., irisin'in PGC-1 $\alpha$ 'ya bağımlı bir şekilde salgılandığını bildirmişlerdir (150). Tsuchiya ve ark., egzersiz sonrası irisinin artışının ve sekresyonunun enerji tüketiminden bağımsız olarak egzersiz yoğunluğundan etkilendiğini bildirmiştir (234). Ayrıca, Tofighi ve ark., tarafından yapılan bir araştırmada, HIIT antrenmanların beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine yol açabileceği ve bu nedenle Obezite kaynaklı olumsuz sonuçlarının önlenmesinde anahtar rolü olabileceği bildirilmiştir (7). Bahse konu araştırmada, HIIT modalitelerinin, kas dokunun yağ dokuya olan oranını artırarak, vücut kütle indeksini düşürerek, yağ tipini değiştirerek (beyaz yağları kahverengiye çevirerek) ve UCP1'i artırarak enerji tüketimine ve ısı üretimine

neden olduğu görülmektedir. Bundan dolayı HIIT antrenmanlarının PGC-1 $\alpha$ , FNDC5 ve irisin'de artışa zemin hazırladığı söylenebilir. Erden ve ark., irisinin, hipotalamus, hipofiz bezi, hipokampus, beyincik, stratum ve korteks gibi beyin farklı bölgelerinde bazı beyin fonksiyonları üzerinde etkisi olabilen UCP2-5 ekspresyonunu etkilediğini bildirmiştir (241). Ayrıca Ostadsharif ve ark., FNDC5'in nöronal farklılaşma üzerindeki işlevini keşfetmişlerdir. Bu keşif PeP transkripti olarak da adlandırılır çünkü peroksizomal proteinler için yapılan bir araştırmada bağımsız olarak keşfedilmiştir. FNDC5'in nöral öncü hücreler ve nöroosferlerdeki fare embriyonik kök hücrelerinin nöral farklılaşması sırasında retinoik asit indüksiyonundan sonra önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir (242). Dayanıklılık egzersizlerinin, hipokampustaki FNDC5 mRNA ekspresyonunu uyardığı ve bilişsel performansın artışı ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (157). Wrann ve ark., FNDC5'in adenoviral vektörlerle periferik iletiminin, BDNF'nin, potansiyel nöroprotektif işlevlere sahip genlerin veya öğrenme ve hafızayla ilgili olanların merkezi ekspresyonunu indüklemek için yeterli olabileceğini bildirmiştir. FNDC5'in salgılanmış, dolaşımdaki bir formunun bu nöronlar üzerinde bu etkilere sahip olduğunu ve kan-beyin bariyerini geçtiğini belirtmişlerdir. Ayrıca miyokinlerin hipokampal dentat girusta BDNF sentezini ve sekresyonunu modüle edebileceğini gözlemlemişlerdir (243). Rezaeimanesh yaptığı çalışmada, aşırı kilolu erkeklerde yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın (HIIT) ve orta yoğunluklu sürekli antrenmanın (MICT) irisin ve insülin direnci seviyeleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladığı çalışmanın sonuçlarına göre, HIIT ve MICT, irisin düzeylerini ve insülin direncini artırarak aşırı kilo ve obeziteyi önlemede ve tedavi etmede etkili olabileceği ortaya konmuştur (229). Bu sonuçların elde edilmesindeki sebep, uygun süre ve yoğunluğun seçilmesi ve kademeli yük artışının gözlenmesi, antrenman yoğunluğunun uygun ve doğru kontrolünün yapılması irisin'deki artışın uyumluluğunu sağlamış olduğu söylenebilir. Bu bağlamda MICT ve HIIT, özellikle hareketsiz ve fazla kilolu kişilerde, vücut kompozisyonunu değiştirerek ve kas-yağ dokusu oranı artırarak irisin gibi myokin miktarını artırılabileceği sonucu elde edilmiştir. Ayrıca egzersizle birlikte, kasta glikoz alımı artışı, yağ dokuda lipolizis artışı, karaciğerde glikogenesis artışı, irisin artışına bağlı olarak gelişebilmektedir (244).

Literatür incelendiğinde HIIT VE LIIT egzersizlerinin PGC-1 $\alpha$ ' ya olan etkisinin araştırıldığı kısıtlı çalışmalar mevcuttur (46, 48, 243- 246). Literatüre ışık tutması için yapılan çalışmamızın LIIT ve HIIT modalitelerinin PGC-1 $\alpha$ 'yı arttırdığının belirlendi. Bartlett ve ark., akut yüksek yoğunluklu aralıklı (HIIT) koşunun, yapılan iş için

eşleştirilmiş orta yoğunluklu sürekli (CONT) koşmaya kıyasla mitokondriyal biyogenez ile ilişkili sinyal yollarının daha fazla aktivasyonunu uyarabileceği hipotezini test etmiştir. Çalışmanın sonucunda artan PGC-1 $\alpha$  mRNA sebebinin akut HIIT ve CONT çalışmasının mitokondriyal biyogenezin düzenlenmesi ile ilişkili moleküler sinyal yollarının benzer aktivasyonunu uyardığı belirlenmiştir. Ayrıca, insan iskelet kasında kasılmaya bağlı p53 fosforilasyonunun ilk raporu olduğu, bu nedenle egzersizin mitokondriyal biyogenezi başlatabileceği ek bir yol olarak nitelendirilebileceği bildirilmiştir (46). Vincent ve ark., mitokondriyal metabolizmanın yanı sıra mitokondri ile ilişkili protein ekspresyonu incelediği çalışmanın sonucunda, HIIT mitokondri ile ilişkili ve mitojenik protein ekspresyonundaki saptanabilir değişikliklerden bağımsız olarak, sadece 2 hafta içinde iskelet kasında mitokondriyal fonksiyonu önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir (245). Little ve ark., düşük şiddetli aralıklı antrenmanın (LIIT) moleküler adaptasyonunu, metabolik yanıtını ve performansını belirlemek amacıyla yedi katılımcıya iki hafta boyunca altı antrenman seansı gerçekleştirmişlerdir. PGC-1 $\alpha$  antrenmandan sonra %25 daha yüksek bulunmuştur, ancak toplam PGC-1 $\alpha$  protein içeriği değişmeden kaldığı tespit edilmiştir. Önerilen bir PGC-1 $\alpha$  aktivatörü ve mitokondriyal biyogenez olan toplam SIRT1 içeriği, antrenmanın ardından %56 artmıştır. Bu çalışma, iskelet kası mitokondriyal kapasitesini artırmak ve egzersiz performansını iyileştirmek için LIIT' in güçlü bir uyarıcı olduğunu göstermiştir (247, 248). Ayrıca HIIT modalitesi iskelet kasında ADP ve AMP, Ca<sup>2+</sup>, ROS, laktat konsantrasyonlarını ve hücre içi CaMK, AMPK ve p38 gibi kinazlardaki bu aktivasyonlar PGC-1 alfa proteinini aktive eder ve hücre çekirdeklerine translokasyonunu uarmaktadır (50).

Literatür incelendiğinde, Wahl ve ark., tarafından HIIT ile yüksek hacimli dayanıklılık antrenmanının (HVT) asit-baz durumunun anjiyogenezde rol oynayan sitokinler üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmanın sonucunda serum VEGF konsantrasyonu, her iki HIIT egzersizinden 10 dakika sonra önemli ölçüde artmıştır (249). Alavi ve Mirdar, erkek koşucuların vastus lateralislerinde sekiz haftalık HIIT ve BFR'nin protein ekspresyonları (VEGF ve eNOS) üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmanın sonucunda, deney gruplarında kontrol grubuna göre VEGF ve eNOS düzeylerinin anlamlı olarak arttığını tespit edilmiştir (250). Saleh ve ark., jimnastikçi çocuklarda bir anaerobik jimnastik antrenman programı sonrasında beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), dinlenme metabolik hız (RMR) ve VO<sub>2</sub>maks düzeylerindeki değişiklikleri gözlemlediği çalışmanın

sonuçları, anaerobik jimnastik antrenmanlarının çocuklarda BDNF ve VEGF düzeyini arttırdığını düşündürmektedir (251). Jimnastik branşının, anaerobik bir fiziksel aktivite olması egzersiz sırasında, beyin dahil vücudun daha fazla oksijen ve kalori kaynağına ihtiyacı duyması ve aralıklı hipoksi ve hipoglisemi ile sonuçlanmasına neden olmaktadır. Aralıklı hipoksi ve hipoglisemi, hipoksi nedeniyle indüklenebilir ve böylece faktör 1-alfa (HIF-1a) ve sirtuin proteinlerinin üretimini tetikler. Bu gen transkripsiyon proteinleri, kan akışını iyileştirmek için VEGF'nin sentezi olan BDNF ve Sinir büyüme faktörü (NGF) gibi parametrelerin üretimini uyarır ve iltihabı azaltmak için çeşitli antioksidanların üretimini arttırabileceği bildirilmiştir (252, 253). Kujach ve ark., periferik büyüme düzeyleri, nörotrofik faktörleri ve ayrıca potansiyel mekanizmalar olarak kan laktatını (LA) izleyerek akut sprint aralık egzersizin (SIE) bilişsel işlev üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda BDNF, IGF-1 ve VEGF'nin periferik seviyeleri, CTR'dekilere kıyasla akut bir SIE nöbetinden sonra önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Akut SIE'ye yanıt olarak, kan LA seviyeleri önemli ölçüde arttığı ve artan BDNF, IGF-1 ve VEGF seviyeleri ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (254). İnsan organizmasındaki VEGF'yi değerlendiren çalışmalar literatürde kısıtlı sayıda bulunmaktadır. İncelenen çalışmaların yaptığımız çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Fakat çalışmamızdaki 3 farklı zamanda ölçüm olması ve LIIT modalitesiyle HIIT modalitesinin içerik olarak analiz edilmesi literatürdeki eksikliğe katkı sağlayabilecektir.

Literatür incelendiğinde, Fahimi ve ark., farelerde fiziksel egzersizin trofik faktör ile ilişkili genlerin ifadesini ve hipokampusun dentat girusundaki astrositlerin durumunu değiştirip değiştirmediğini test etmiştir. BDNF mRNA ve protein seviyelerinde önemli bir artışa ek olarak, farelerde 4 haftalık koşu bandı ve koşu çarkı egzersizinin dentat girusta sinaptik yükte önemli bir artışa, astrositik morfolojide değişikliklere yol açtığına ve astrositik projeksiyonların dentat granül hücrelerine doğru yönlendirilmesine sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin muhtemelen astrositlerdeki artan TrkB reseptör seviyelerine bağlanmıştır. Ayrıca astrositlerin aktif bir şekilde tepki verdiğini ve fiziksel egzersizin merkezi sinir sistemi üzerindeki olumlu etkilerine, yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluklar sırasında potansiyel olarak dejeneratif süreçlere karşı koyabileceklerini ileri sürmüştür (255). Rahmati-Ahmadabad ve ark., orta yaşlı sıçanlarda yüksek yoğunluklu interval antrenman (HIIT) ve keten tohumu yağı desteğinin bilişsel ve yürütücü işlevler üzerindeki bağımsız ve birleşik etkilerini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, HIIT ve keten tohumu yağı desteğinin bağımsız olarak hafıza ve öğrenme

üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösterilmiştir. HIIT ve keten tohumu yağının bağımsız olarak hareketsizlik davranışını azalttığı ve hipokampal BDNF ve TrkB genlerinin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (256). Habibi ve ark., yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yüksek yoğunluklu interval antrenman ve sürekli antrenmanın VEGF, HIIT, visceral ve subkutan yağ dokularının VEGF'sini önemli ölçüde artırdığı sonucunu tespit etmiştir. HIIT modalitesinin obezite patogenezini, özellikle insülin direnci ve kardiyovasküler bozuklukların kontrolünde önemli bir rol oynayan vaskülarizasyon dahil olmak üzere yağ dokusu kalitatif özelliklerini iyileştirdiği sonucunu tespit etmişlerdir (257). Literatürdeki çalışmalar genel olarak ratlarda yapılmıştır. Çalışmamız insan organizmasında VEGF artışını HIIT ve LIIT ile desteklenebileceğini tespit ederek literatüre benzersiz bir katkı sağladı. Farklı modalitelerde, farklı katılımcılarda şiddetlerde, dinlenme aralıklarında, bireysel ve takım sporlarında oynayan sporcularda etkisinin araştırılarak literatüre kazandırılması sağlanmalıdır.

Yaptığımız araştırmada, HIIT ve LIIT modalitelerinin BDNF konsantrasyonlarını arttırdığı, en fazla artışın HIIT modalitesinde olduğu tespit edildi. BDNF, nöronal canlılığı ve bilişsel işlevi, periferik lipid metabolizmasını ve iskelet kası onarımını artırır. Sağlıklı genç kadınlarda HIIT modalitesinin serum BDNF konsantrasyonları üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, 12 birimlik HIIT seansının, fiziksel performansta veya yağ yüzdesinde değişiklik olmamasına rağmen sağlıklı genç kadınlarda dolaşımdaki BDNF konsantrasyonlarını artırabileceğini tespit etmişlerdir (39). Antunes ve ark., düşük, orta ve yüksek yoğunluklarda gerçekleştirilen akut egzersiz seansları sonrası BDNF yanıtı ve fiziksel uygunluk durumu ile BDNF yanıtı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmanın sonucunda, kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersiz, BDNF konsantrasyonunu artırmada daha etkili görüldüğü tespit edilmiştir (167). Egzersizler daha yüksek sistemik BDNF konsantrasyonlarına sebep olabilir ve beyindeki, periferik depolama ve salınım sistemindeki BDNF sentezindeki bir artışın sonucu olabilir (39). Babu ve ark., olgun hipokampal nöronlardan oluşan bir hücresel ağ içindeki uzun vadeli güçlendirme (potansiyel) (LTP) benzeri sinaptik aktivitenin, yeni oluşturulan hücrelerin nöronal farklılaşmasını teşvik ettiğini göstermişlerdir. Primer hipokampal nöronlarla prekürsör hücrelerin ortak kültürlerinde, 5 dakika süreyle  $Mg^{2+}$  içermeyen ortamda glisin ilavesiyle uyarılan LTP benzeri sinaptik plastisite, senkronize ağ aktivitesi ürettiği ve ardından nöronlar arasındaki sinaptik gücü arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca bu senkronize ağ aktivitesi, birlikte kültürlenmiş nöral öncü hücrelerden nöronal farklılaşmada önemli bir artışa yol açtığı gözlemlenmiştir. Prekürsör hücrelerin sinaptik



plastisite ile uyarılan nöronal farklılaşması, GABAerjik nörotransmisyon blokerlerinin varlığında gözlemlenmiştir. Nöronal farklılaşma, altta yatan substrat hipokampal nöronlardan beyinden türetilen BDNF'nin salınmasının yanı sıra öncü hücrelerde TrkB reseptör fosforilasyonunu gerektirmiştir. Bu, hipokampal ağ içindeki aktiviteye bağlı kök hücre farklılaşmasının sinaptik olarak uyarılmış BDNF sinyallemesi aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir (162).

Ayrıca, HIIT maksimal oksijen tüketimini artırır, LIIT maksimal oksijen tüketimi kapasitesini geliştirir, BDNF, irisin, PGC-1  $\alpha$ , VEGF ve TrkB; HIIT yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açar ve BDNF, irisin, PGC-1  $\alpha$ , VEGF ve TrkB; LIIT yanıtlarında anlamlı değişikliğe yol açar hipotezleri doğrulanmıştır. Araştırmanın bilime katkısı farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonlarına pozitif yönde etki etme potansiyeline güncel kanıt oluşturmalarıdır. LIIT ve HIIT uygulamaları kıyaslandığında HIIT uygulamalarının etkisi serum BDNF, irisin, PGC-1  $\alpha$ , VEGF ve TrkB parametrelerinde pozitif yönlü etki sağladığı yönündedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmada farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonları üzerine etkisi incelendi. 20 sn yüklenme 20 sn dinlenme şeklinde yapılan HIIT ve LIIT egzersizlerinin BDNF, TrkB, İrisin, VEGF, PGC-1 $\alpha$  ve VO<sub>2</sub> maks parametrelerini olumlu yönde geliştirdiği gözlemlendi. Ayrıca LIIT egzersizlerine göre HIIT egzersizlerinin bu parametreler üzerine daha belirgin etkiye sahip olduğu tespit edildi. Sonuç olarak; LIIT egzersizlerine göre HIIT egzersizlerinin fiziksel olarak inaktif gönüllülerde beyin sağlığı ile ilişkili hormonların daha fazla gelişimi açısından daha uygun olduğu tespit edildi. Fakat özel popülasyonlar ile yapılacak çalışmalarda (obezite, Tip-2 diyabet, metabolik hastalıklar, çeşitli engel grupları, motor nöron hastalığı, Parkinson, Alzheimer, kalp damar hastalığı gibi) HIIT egzersizlerinin yerine LIIT egzersizlerinin tercih edilmesinin katılımcıların sağlığı ve egzersizden en yüksek düzeyden verim sağlanması açısından daha olumlu olabileceği düşünülmektedir. Örneklem sayısı artırılarak farklı yaş gruplarında (ergenlerde, yetişkinlerde, yaşlılarda) ve farklı örneklem gruplarında (kadın, erkek) egzersiz ve beyin sağlığı ile ilişkili hormonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların artırılması, egzersiz ve beyin arasındaki ilişkinin (hormonal açıdan) altında yatan mekanizmaların daha net açıklanabilmesi açısından literatüre daha net bilgi sağlayabilir. Ayrıca, bu çalışma farklı fiziksel aktivite düzeyine sahip olan kadın ve erkek gönüllülerde de uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, Sonja K. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet* 2012, 380(9838): 294-305.
2. Sallis JF, Bull F, Guthold R, Heath GW, Inoue S, Kelly P, Adewale LO, Lilian GP, Justin R, Pedro CH. Progress in physical activity over the Olympic quadrennium. *Lancet* 2016, 388(10051):1325-36.
3. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. *Compr Physiol* 2011, 2(2): 1143-211.
4. Scribbans TD, Vecsey S, Hankinson PB, Foster WS, Gurd BJ. The effect of training intensity on VO<sub>2</sub>max in young healthy adults: A Meta-Regression and Meta-Analysis. *Int J Exerc Sci* 2016, 9(2): 230-47.
5. Williams RA, Cooper SB, Dring KJ, Hatch L, Morris JG, Sunderland C, Caroline S, Mary EN. Effect of football activity and physical fitness on information processing, inhibitory control and working memory in adolescents. *BMC Public Health* 2020, 20(1): 1-14.
6. Stöggl TL, Björklund G. High intensity interval training leads to greater improvements in acute heart rate recovery and anaerobic power as high volume low intensity training. *Front Physiol* 2017, 8: 562.
7. Tofighi A, Alizadeh R, Tolouei Azar J. The effect of eight weeks high intensity interval training (HIIT) on serum amounts of fgf21 and irisin in sedentary obese women. *Urmia Med J* 2017, 28(7): 453-66.
8. Di Blasio A, Izzicupo P, Tacconi L, Di Santo S, Leogrande M, Bucci I, Ripari P, Di Baldassarre A, Napolitano G. Acute and delayed effects of high intensity interval resistance training organization on cortisol and testosterone production. *J. Sports Med Phys Fitness* 2016, 56(3):192-9.
9. Khodadadi H, Rajabi H, Attarzadeh SR, Abbasian S. The effect of high intensity interval training (HIIT) and pilates on levels of irisin and insulin resistance in overweight women. *Iran J Endocrinol Metab* 2014, 16(3): 190-6.
10. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol* 2017, 595(9): 2915-30.
11. de Araujo GG, Papoti M, dos Reis IGM, de Mello MAR, Gobatto CA. Short and long term effects of high-intensity interval training on hormones, metabolites, antioxidant system, glycogen concentration, and aerobic performance adaptations in rats. *Front*

- Physiol* 2016, 7: 505.
12. Lee CL, Hsu MC, Astorino TA, Liu TW, Chang WD. Effectiveness of two weeks of high-intensity interval training on performance and hormone status in adolescent triathletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2017, 57(4), 319-29.
  13. Selmi O, Haddad M, Majed L, Ben Khalifa W, Hamza M, Chamari K. Soccer training: high-intensity interval training is mood disturbing while small sided games ensure mood balance. *J Sports Med Phys Fitness* 2018, 58(7–8): 1163-70.
  14. Los Arcos A, Vázquez JS, Martín J, Lerga J, Sánchez F, Villagra F, Zulueta JJ. Effects of small-sided games vs. interval training in aerobic fitness and physical enjoyment in young elite soccer players. *PLoS One* 2015, 10(9): e0137224.
  15. Frazão DT, de Farias Junior LF, Dantas TCB, Krinski K, Elsangedy HM, Prestes J, Costa EC. Feeling of pleasure to high-intensity interval exercise is dependent of the number of work bouts and physical activity status. *PLoS One* 2016, 11(3): e0152752.
  16. Cassilhas RC, Antunes HKM, Tufik S, de Mello MT. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Percept Mot Skills* 2010, 110(1): 265-76.
  17. Morgan WP, Brown DR, Raglin JS, O'Connor PJ, Ellickson KA. Psychological monitoring of overtraining and staleness. *Br J Sports Med* 1987, 21(3): 107-14.
  18. Berger BG, Motl RW, Butki BD, Martin DT, Wilkinson JG, Owen DR. Mood and cycling performance in response to three weeks of high-intensity, short-duration overtraining, and a two-week taper. *Sport Psycho.* 1999, 13(4): 444-57.
  19. Meeusen R, Duclos M, Foster C, Fry A, Gleeson M, Nieman D, Urhausen A. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome: Joint consensus statement of the European College of Sport Science (ECSS) and the American College of Sports Medicine (ACSM). *Eur J Sport Sci* 2013, 13(1): 1–24.
  20. Kreher JB, Schwartz JB. Overtraining syndrome. *Sport Heal A Multidiscip Approach* 2012, 4(2): 128-38.
  21. Franchini E, Julio UF, Panissa VLG, Lira FS, Gerosa-Neto J, Branco BHM. High-intensity intermittent training positively affects aerobic and anaerobic performance in judo athletes independently of exercise mode. *Front Physiol* 2016, 7: 268.
  22. Faude O, Schnittker R, Schulte-Zurhausen R, Müller F, Meyer T. High intensity interval training vs. high-volume running training during pre-season conditioning in high-level youth football: a cross-over trial. *J Sports Sci* 2013, 31(13): 1441-50.
  23. Aamot IL, Karlsen T, Dalen H, Støylen A. Long-term exercise adherence after high-

- intensity interval training in cardiac rehabilitation: A randomized study. *Physiother Res Int* 2016, 21(1): 54-64.
24. Reichert FF, Barros AJD, Domingues MR, Hallal PC. The role of perceived personal barriers to engagement in leisure-time physical activity. *Am J Public Health* 2007, 97(3): 515-9.
  25. Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med* 2017, 51(6): 494-503.
  26. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol Behav* 2015, 147: 78-83.
  27. Santos-Concejero J, Billaut F, Grobler L, Oliván J, Noakes TD, Tucker R. Brain oxygenation declines in elite Kenyan runners during a maximal interval training session. *Eur J Appl Physiol* 2017, 117(5): 1017-24.
  28. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014, 48(16): 1227-34.
  29. Bushman BA, Battista R, Swan P, Ransdell L, Thompson WR. *ACSM's resources for the personal trainer: Fourth edition*, 2013.
  30. Gandy K, Kim S, Sharp C, Dindo L, Maletic-Savatic M, Calarge C. Pattern separation: A potential marker of impaired hippocampal adult neurogenesis in major depressive disorder. *Front Neurosci* 2017, 11:571
  31. Trincherio MF, Buttner KA, Sulkes Cuevas JN, Temprana SG, Fontanet PA, Monzón-Salinas MC, Schinder AF. High plasticity of new granule cells in the aging hippocampus. *Cell Rep* 2017, 21(5): 1129-39.
  32. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998, 4(11):1313-7.
  33. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci* 2014, 8: 170.
  34. Pratt J, De Vito G, Narici M, Boreham C. Neuromuscular junction aging: A role for biomarkers and exercise. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020, 76(4): 576-85.
  35. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V., Leick L, Hart E, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 2009, 94(10): 1062-9.

36. Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008, 269(1–2): 85-91.
37. Colombo E, Bedogni F, Lorenzetti I, Landsberger N, Previtali SC, Farina C. Autocrine and immune cell-derived BDNF in human skeletal muscle: Implications for myogenesis and tissue regeneration. *J Pathol* 2013, 231(2): 190-8.
38. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *J Appl Physiol* 2015, 119(12): 1363-73.
39. Rentería I, García-Suárez PC, Martínez-Corona DO, Moncada-Jiménez J, Plaisance EP, Jiménez-Maldonado A. Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women. *Eur J Sport Sci* 2020, 20(4): 516-24.
40. Lin TW, Chen SJ, Huang TY, Chang CY, Chuang JI, Wu FS, Jen CJ. Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiol Learn Mem* 2012, 97(1):140-7.
41. Yeo GSH, Connie Hung C-C, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, Farooqi IS. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 2004, 7(11): 1187-9.
42. Lin J, Wu P-H, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang C, Spiegelman BM. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-Linked hyperactivity in PGC-1 $\alpha$  null mice. *Cell* 2004, 119(1): 121-35.
43. Ma D, Li S, Lucas EK, Cowell RM, Lin JD. Neuronal inactivation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) protects mice from diet-induced obesity and leads to degenerative lesions. *J Biol Chem* 2010, 285(50): 39087-95.
44. Cheng A, Wan R, Yang JL, Kamimura N, Son TG, Ouyang X, Mattson MP. Involvement of PGC-1 $\alpha$  in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun* 2012, 3(1): 1-12.
45. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Spiegelman BM. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999, 98(1): 115-24.
46. Bartlett JD, Hwa Joo C, Jeong T-S, Louhelainen J, Cochran AJ, Gibala MJ, Morton JP. Matched work high-intensity interval and continuous running induce similar increases in PGC-1 $\alpha$  mRNA, AMPK, p38, and p53 phosphorylation in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2012, 112(7): 1135-43.

47. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *J Appl Physiol* 2011, 111(4): 1066–71.
48. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 $\alpha$  and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2011, 300(6): R1303-10.
49. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 $\alpha$ . *Eat Weight Disord - Stud Anorexia Bulim Obes* 2020, 25(1): 17-24.
50. Hoshino D, Kitaoka Y, Hatta H. High-intensity interval training enhances oxidative capacity and substrate availability in skeletal muscle. *J Phys Fit Sport Med* 2016, 5(1): 13-23.
51. Hood DA, Tryon LD, Carter HN, Kim Y, Chen CCW. Unravelling the mechanisms regulating muscle mitochondrial biogenesis. *Biochem J* 2016, 473(15): 2295-314.
52. Huertas JR, Casuso RA, Agustín PH, Cogliati S. Stay fit, stay young: Mitochondria in movement: The role of exercise in the new mitochondrial paradigm. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 2019: 1-18.
53. Chinsomboon J, Ruas J, Gupta RK, Thom R, Shoag J, Rowe GC, Arany Z. The transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci* 2009, 106(50): 21401-6.
54. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000, 407(6801): 242-8.
55. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Düzel E. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 2016, 131: 142-54.
56. Taylor CW, Ingham SA, Hunt JEA, Martin NRW, Pringle JSM, Ferguson RA. Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1 $\alpha$  and VEGF mRNA expression in trained individuals. *Eur J Appl Physiol* 2016, 116(8): 1445-54.
57. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012, 61(12): 1725-38.

58. Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S, Nasr-Esfahani MH, Megraw TL, Ghaedi K. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. *Cell Biosci* 2020, 10(1): 51.
59. Winn NC, Grunewald ZI, Liu Y, Heden TD, Nyhoff LM, Kanaley JA. Plasma irisin modestly increases during moderate and high-intensity afternoon exercise in obese females. *PLoS One* 2017, 12(1): e0170690.
60. Kabak B, Belviranlı M, Okudan N. Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018, 35(3): 1-12.
61. Singh I. *Essentials of Anatomy*. Second Edition. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009.
62. Rita C, Susan A, Martyn P, Steve P. *How Brain Works: The Facts Visually Explained*. Third Edition. New York, Penguin Random House, 2020.
63. Wei Y, Chiang W-C, Sumpter R, Mishra P, Levine B. Prohibitin 2 Is an Inner Mitochondrial Membrane Mitophagy Receptor. *Cell* 2017;168(1–2):224-238.e10.
64. Kenney WL, Wilmore JH, Costil DL. *Physiology of Sport and Exercise*. Sixth Edition. Champaign, Human Kinetics, 2011.
65. Martin EG, Jacoby LA. The application of the all or nothing principle of nervous conduction and the interpretation of vasomotor reflexes. Vasoconstriction from warmth stimulation. *J Nerv Ment Dis* 1925, 62(3): 311.
66. D.Purves JW. *Principles of Neural Development*. Sunderland: Sinaner Associates Inc, 1985.
67. Costandi M. *Neuroplasticity*. The MIT Press, 2016.
68. Scott Kline Powers ETH. *Exercise Physiology: Theory And Application To Fitness and Performance*. Tenth Edit. Australia/New Zealand: McGraw-Hill Education, 2018.
69. Crepalde MA, Faria-Campos AC, Campos SVA. Modeling and analysis of cell membrane systems with probabilistic model checking. *BMC Genomics* 2011, 12(4): 14.
70. Hermann Haken. *Brain Dynamics: Synchronization and Activity Patterns in Pulse-Coupled Neural Nets With Delays and Noise*. Springer Science Business Media, 2006.
71. Emin E, Demirel H, Güner R, Turnagöl H, Başoğlu S, Zergeroğlu AM, Ülkar B. *Egzersiz Fizyolojisi Ders Kitabı*. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2002.
72. Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat DA. *From Neuron To Brain*. Fifth Edition. Sunderland, Sinauer Associates, 2012.
73. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev* 2006, 86(3): 1009-31.



74. Barres BA. The mystery and magic of glia: A perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 2008, 60(3): 430-40.
75. James W. The principles of psychology. *Am J Psychol* 1891, 3(4): 578.
76. Bach-y-Rita P, W. Kercel S. Sensory substitution and the human-machine interface. *Trends Cogn Sci* 2003, 7(12): 541-6.
77. Kaczmarek KA, Webster JG, Bach-y-Rita P, Tompkins WJ. Electrotactile and vibrotactile displays for sensory substitution systems. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991, 38(1):1-6.
78. Shaw CA. *Toward a Theory of Neuroplasticity*. First Edition. Philadelphia, Psychology Press, 2013.
79. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005, 28: 377-401.
80. Demarin V, Morovic S. Neuroplasticity. *Period Biol* 2014, 116(2): 209-11.
81. Cheng A, Hou Y, Mattson MP. Mitochondria and neuroplasticity. *ASN Neuro* 2010, 2(5): AN20100019.
82. Loers G, Schachner M. Recognition molecules and neural repair. *J Neurochem* 2007, 101(4): 865-82.
83. Gottmann K, Mittmann T, Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Exp Brain Res* 2009, 199(3-4): 203-34.
84. Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Weinhold B, Gerardy-Schahn R. Dissecting polysialic acid and NCAM functions in brain development. *J Neurochem* 2007, 103: 56-64.
85. Berlucchi G. The origin of the term plasticity in the neurosciences: Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. *J Hist Neurosci* 2002, 11(3): 305-9.
86. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982, 1(5): 549-53.
87. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10(12): 850-60.
88. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012, 64(2): 238-58.
89. Sutton MA, Schuman EM. Local translational control in dendrites and its role in long-term synaptic plasticity. *J Neurobiol* 2005, 64(1): 116-31.
90. Bramham CR, Wells DG. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nat Rev Neurosci* 2007, 8(10): 776-89.

91. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 2014, 76: 639-56.
92. Navigatore-Fonzo L, Castro A, Pignataro V, Garraza M, Casais M, Anzulovich AC. Daily rhythms of cognition-related factors are modified in an experimental model of Alzheimer's disease. *Brain Res* 2017, 1660: 27-35.
93. Giese M, Unternaehrer E, Brand S, Calabrese P, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level. *PLoS One* 2013, 8(10): e76050.
94. Santos AR, Comprido D, Duarte CB. Regulation of local translation at the synapse by BDNF. *Prog Neurobiol* 2010, 92(4): 505-16.
95. Huang YWA, Ruiz CR, Eyster ECH, Lin K, Meffert MK. Dual Regulation of miRNA Biogenesis Generates Target Specificity in Neurotrophin-Induced Protein Synthesis. *Cell* 2012, 148(5): 933-46.
96. Ruiz CR, Shi J, Meffert MK. Transcript specificity in BDNF-regulated protein synthesis. *Neuropharmacology* 2014, 76: 657-63.
97. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci* 2001, 98(22): 12796-801.
98. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatr. Güncel Yaklaşımlar* 2009, 1(1): 36-44.
99. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009, 33(3): 279-96.
100. Scherder EJA, Van Paasschen J, Deijen J-B, Van Der Knokke S, Orlebeke JFK, Burgers I, Sergeant JA. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2005, 9(3): 272-80.
101. Gallaway P, Miyake H, Buchowski M, Shimada M, Yoshitake Y, Kim A, Hongu N. Physical activity: A viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular dementia in older adults. *Brain Sci* 2017, 7(12): 22.
102. Falck RS, Davis JC, Liu-Ambrose T. What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review. *Br J Sports Med* 2017, 51(10): 800-11.
103. Arnardottir Arnardottir NY, Koster A, Domelen DRV, Brychta RJ, Caserotti P, Eiriksdottir G, Sveinsson T. Association of change in brain structure to objectively

- measured physical activity and sedentary behavior in older adults: Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Behav Brain Res* 2016, 296: 118-24.
104. Doi T, Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment. *Exp Gerontol* 2015, 62: 1-6.
  105. Vergoossen LWM, Jansen JFA, de Jong JJA, Stehouwer CDA, Schaper NC, Savelberg HHCM, Schram MT. Association of physical activity and sedentary time with structural brain networks—The Maastricht Study. *GeroScience* 2020, 43: 239-52.
  106. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012, 380(9838): 219-29.
  107. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016, 354: i3857.
  108. Bechler ME, Swire M, Ffrench-Constant C. Intrinsic and adaptive myelination-A sequential mechanism for smart wiring in the brain. *Dev Neurobiol* 2018, 78(2): 68-79.
  109. De Giorgio A, Kuvačić G, Milić M, Padulo J. The brain and movement: How physical activity affects the brain. *Montenegrin J Sport Sci Med* 2018, 7(2): 1-6.
  110. Mischel NA, Llewellyn-Smith IJ, Mueller PJ. Physical (in)activity-dependent structural plasticity in bulbospinal catecholaminergic neurons of rat rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol* 2014, 522(3): 499-513.
  111. Shors TJ, Anderson ML, Curlik DM, Nokia MS. Use it or lose it: How neurogenesis keeps the brain fit for learning. *Behav Brain Res* 2012, 227(2): 450-8.
  112. Hebb DO. *The Organization of Behavior*, Psychology Press, 2005.
  113. Gould EE, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999, 2(3): 260-5.
  114. Waddell J, Shors TJ. Neurogenesis, learning and associative strength. *Eur J Neurosci* 2008, 27(11): 3020-8.
  115. Shors TJ. From stem cells to grandmother cells: How neurogenesis relates to learning and memory. *Cell Stem Cell* 2008, 3(3): 253-8.
  116. Olariu A, Cleaver KM, Shore LE, Brewer MD, Cameron HA. A natural form of learning can increase and decrease the survival of new neurons in the dentate gyrus. *Hippocampus* 2005, 15(6): 750-62.

117. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002, 415(6875): 1030-4.
118. Toni N, Laplagne DA, Zhao C, Lombardi G, Ribak CE, Gage FH, Schinder AF. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci* 2008, 11(8): 901-7.
119. Curlik DM, Shors TJ. Learning increases the survival of newborn neurons provided that learning is difficult to achieve and successful. *J Cogn Neurosci* 2011, 23(9): 2159-70.
120. Dalla C, Bangasser DA, Edgecomb C, Shors TJ. Neurogenesis and learning: Acquisition and asymptotic performance predict how many new cells survive in the hippocampus. *Neurobiol. Learn Mem* 2007, 88(1): 143-8.
121. Epp JR, Spritzer MD, Galea LAM. Hippocampus-dependent learning promotes survival of new neurons in the dentate gyrus at a specific time during cell maturation. *Neuroscience* 2007, 149(2): 273–85.
122. Anderson ML, Sisti HM, Curlik DM, Shors TJ. Associative learning increases adult neurogenesis during a critical period. *Eur J Neurosci* 2011, 33(1): 175-81.
123. Wadiche LO, Bromberg DA, Bensen AL, Westbrook GL. GABAergic signaling to newborn neurons in dentate gyrus. *J Neurophysiol* 2005, 94(6): 4528-32.
124. Ge S, Goh ELK, Sailor KA, Kitabatake Y, Ming G, Song H. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 2006, 439(7076): 589-93.
125. Dodge R, Daly A, Huyton J, Sanders L. The challenge of defining wellbeing. *Int J Wellbeing* 2012, 2(3): 222-35.
126. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry* 2005, 18(2): 189-93.
127. Mistridis P P, Mata J, Neuner-Jehle S, Annoni JM, Biedermann A, Bopp-Kistler I, Monsch A. Use it or lose it! Cognitive activity as a protective factor for cognitive decline associated with Alzheimer’s disease. *Swiss Med Wkly* 2017, 147(0910): 14407.
128. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011, 10(9): 819-28.
129. Young DR, Hivert M-F, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, Yong CM. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2016, 134(13): 262-79.
130. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24(6): 623-7.
131. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F. Sarcopenia:

- European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010, 39(4):412–23.
132. Beckett MW, Ardern CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatr* 2015, 15(1): 9.
  133. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci* 2011, 108(7): 3017-22.
  134. Voelcker-Rehage C, Niemann C. Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. *Neurosci Biobehav Rev* 2013, 37(9): 2268-95.
  135. LLorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol Cell Neurosci* 2010, 44(2): 109-17.
  136. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011, 86(9): 876-84.
  137. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, Zigmond MJ. Neurobiology of exercise. *Obesity* 2006, 14(3): 345-56.
  138. McAuley E, Kramer AF, Colcombe SJ. Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older Adults: a brief review. *Brain Behav Immun* 2004, 18(3): 214-20.
  139. Querido JS, Sheel AW. Regulation of cerebral blood flow during exercise. *Sports Med* 2007, 37(9): 765-82.
  140. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2006, 61(11): 1166-70.
  141. Swain R, Harris A, Wiener E, Dutka M, Morris H, Theien B, Greenough WT. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003, 117(4): 1037-46.
  142. Vivar C, Peterson BD, Van Praag H. Running rewires the neuronal network of adult-born dentate granule cells. *Neuroimage* 2016, 131: 29-41.
  143. Greenwood PM, Parasuraman R. Neuronal and cognitive plasticity: A neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci* 2010, 2: 1-14.
  144. Grothe MJ, Heinsen H, Amaro E, Grinberg LT, Teipel SJ. Cognitive correlates of basal

- forebrain atrophy and associated cortical hypometabolism in mild cognitive impairment. *Cereb Cortex* 2016, 26(6): 2411-26.
145. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2010, 31(9): 1339-47.
  146. Gage FH. Adult neurogenesis in mammals. *Science* 2019, 364(6443): 827-8.
  147. Duman RS. Neurotrophic factors and regulation of mood: Role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiol Aging* 2005, 26(1): 88-93.
  148. Mueller K, Möller HE, Horstmann A, Busse F, Lepsien J, Blüher M, Pleger B. Physical exercise in overweight to obese individuals induces metabolic- and neurotrophic-related structural brain plasticity. *Front Hum Neurosci* 2015, 9: 372.
  149. Dun SL, Lyu R-M, Chen Y-H, Chang J-K, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 2013, 240: 155-62.
  150. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Spiegelman BM. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012, 481(7382): 463-8.
  151. Tiano JP, Springer DA, Rane SG. SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle FNDC5 and PGC-1 $\alpha$  during Exercise. *J Biol Chem* 2015, 290(12): 7671-84.
  152. Ma J, Zhang Z, Su Y, Kang L, Geng D, Wang Y, Cui H. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF–TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons. *Neurochem Int* 2013, 62(1): 84-91.
  153. Zhang J, Zhang W. Can irisin be a linker between physical activity and brain function? *Biomol Concepts* 2016, 7(4): 253-8.
  154. De Oliveira Bristot VJ, de Bem Alves AC, Cardoso LR, da Luz Scheffer D, Aguiar AS. The role of PGC-1 $\alpha$ /UCP2 signaling in the beneficial effects of physical exercise on the brain. *Front Neurosci* 2019, 13:1-9.
  155. Edelbrock AN, Álvarez Z, Simkin D, Fyrner T, Chin SM, Sato K, Stupp SI. Supramolecular nanostructure activates TrkB receptor signaling of neuronal cells by mimicking brain-derived neurotrophic factor. *Nano Lett* 2018, 18(10): 6237-47.
  156. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: Roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 2003, 72(1): 609-42.
  157. Gentry JJ, Barker PA, Carter BD. The p75 neurotrophin receptor: multiple interactors and numerous functions. *Prog Brain Res* 2004, 146: 25-39.
  158. During M, Cao L. VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal

- neurogenesis. *Curr Alzheimer Res* 2006, 3(1): 29-33.
159. Schobersberger W, Hobisch-Hagen P, Fries D, Wiedermann F, Rieder-Scharinger J, Villiger B, Jelkmann W. Increase in immune activation, vascular endothelial growth factor and erythropoietin after an ultramarathon run at moderate altitude. *Immunobiology* 2000, 201(5): 611-20.
160. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002, 30(2): 75-9.
161. Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Palmer TD. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2003, 18(10): 2803-12.
162. Babu H. Synaptic network activity induces neuronal differentiation of adult hippocampal precursor cells through BDNF signaling. *Front Neurosci* 2009, 3: 1.
163. Vaynman S, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields. *J Neurosci Res* 2004, 76(3): 356-62.
164. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2017, 80: 443-56.
165. Radak Z, Suzuki K, Higuchi M, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. *Free Radic Biol Med* 2016, 98: 187-96.
166. Kahlert S, Zündorf G, Reiser G. Glutamate-mediated influx of extracellular Ca<sup>2+</sup> is coupled with reactive oxygen species generation in cultured hippocampal neurons but not in astrocytes. *J Neurosci Res* 2005, 79(1-2): 262-71.
167. Antunes BM, Rossi FE, Teixeira AM, Lira FS. Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men. *Eur J Sport Sci* 2020, 20(1): 43-50.
168. Lee R. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001, 294(5548): 1945-8.
169. Liu L. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science* 2004, 304(5673): 1021-4.
170. Luo L, Li C, Deng Y, Wang Y, Meng P, Wang Q. High-intensity interval training on neuroplasticity, balance between brain-derived neurotrophic factor and precursor brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019, 28(3): 672-82.
171. Lourenco M V., Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, De Felice FG. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects

- in Alzheimer's models. *Nat Med* 2019, 25(1): 165-75.
172. Reisi J, Ghaedi K, Rajabi H, Marandi SM. Can resistance exercise alter irisin levels and expression profiles of FNDC5 and UCP1 in rats? *Asian J Sports Med* 2016, 7(4): e35205.
  173. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, Gibala MJ. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2011, 111(6): 1554-60.
  174. Rashidlamir A, Hoseinzadeh M, Zeiaddini Dashtkhaki L. The Effects of resistance and endurance training on the liver tissue FNDC5 mRNA gene expression in male rats. *Ann Appl Sport Sci* 2017, 5(2): 51-60.
  175. Ellefsen S, Vikmoen O, Slettaløkken G, Whist JE, Nygaard H, Hollan I, Rønnestad BR. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *Eur J Appl Physiol* 2014, 114(9): 1875-88.
  176. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998, 92(6): 829-39.
  177. Jager S, Handschin C, St.-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1. *Proc Natl Acad Sci* 2007, 104(29): 12017-22.
  178. Cantó C, Auwerx J. AMP-activated protein kinase and its downstream transcriptional pathways. *Cell Mol Life Sci* 2010, 67(20): 3407-23.
  179. Puigserver Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ): Transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 2003, 24(1): 78-90.
  180. Geng T, Li P, Okutsu M, Yin X, Kwek J, Zhang M, Yan Z. PGC-1 $\alpha$  plays a functional role in exercise-induced mitochondrial biogenesis and angiogenesis but not fiber-type transformation in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Physiol* 2010, 298(3): C572-9.
  181. Cochran AJR, Percival ME, Tricarico S, Little JP, Cermak N, Gillen JB, Gibala MJ. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations. *Exp Physiol* 2014, 99(5): 782-91.
  182. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 $\alpha$  in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2009, 106(3): 929-34.



183. Niklas P, Li W, Jens W, Michail T, Kent S. Mitochondrial gene expression in elite cyclists: Effects of high-intensity interval exercise. *Eur J Appl Physiol* 2010, 110(3): 597-606.
184. Chih-Min W, Wen-Chyuan C, Zong-Yan C. Effect of acute whole-body vibration exercise with blood flow restriction on vascular endothelial growth factor response. *Kinesiology* 2018, 50(2): 149-56.
185. Shimizu R, Hotta K, Yamamoto S, Matsumoto T, Kamiya K, Kato M, Masuda T. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. *Eur J Appl Physiol* 2016, 116(4): 749-57.
186. Jeon WK. *International Review of Cell and Molecular Biology*. Third Edition. San Diego, Academic Press, 2019.
187. Chang CY, Liang MZ, Chen L. Current progress of mitochondrial transplantation that promotes neuronal regeneration. *Transl Neurodegener* 2019, 8(1): 17.
188. Chien L, Chen WK, Liu ST, Chang CR, Kao MC, Chen KW, Chen L. Low-dose ionizing radiation induces mitochondrial fusion and increases expression of mitochondrial complexes I and III in hippocampal neurons. *Oncotarget* 2015, 6(31): 30628-39.
189. Zhou B, Yu P, Lin M-Y, Sun T, Chen Y, Sheng Z-H. Facilitation of axon regeneration by enhancing mitochondrial transport and rescuing energy deficits. *J Cell Biol* 2016, 214(1): 103-19.
190. Cartoni R, Norsworthy MW, Bei F, Wang C, Li S, Zhang Y, He Z. The mammalian-specific protein Armcx1 regulates mitochondrial transport during axon regeneration. *Neuron* 2016, 92(6): 1294-307.
191. Sugawara E, Nikaido H. Properties of AdeABC and AdeIJK efflux systems of *Acinetobacter baumannii* compared with those of the AcrAB-TolC system of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58(12): 7250-7.
192. Smith GM, Gallo G. The role of mitochondria in axon development and regeneration. *Dev Neurobiol* 2018, 78(3): 221-37.
193. Osellame LD, Blacker TS, Duchon MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012, 26(6): 711-23.
194. Zinovkina LA. Mechanisms of mitochondrial DNA repair in mammals. *Biochem* 2018, 83(3): 233-49.
195. Ding WX, Yin XM. Mitophagy: Mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem* 2012, 393(7): 547-64.

196. Weismann. Ueber die dauer des lebens. *Am J Psychol* 1890, 3(1): 105.
197. Rubner M. *Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu wachstum und ernährung*, Münih, Max Rubner-Institut, 1908.
198. Bjorksten J. The crosslinkage theory of aging. *J Am Geriatr Soc* 1968, 16(4): 408-27.
199. Harman D. Aging: A Theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956, 11(3): 298-300.
200. Gensler HL, Bernstein H. DNA damage as the primary cause of aging. *Q Rev Biol* 1981, 56(3): 279-303.
201. Kauppila TES, Kauppila JHK, Larsson NG. Mammalian mitochondria and aging: An update. *Cell Metab* 2017, 25(1): 57-71.
202. Ross JM, Stewart JB, Hagström E, Brené S, Mourier A, Coppotelli G, Larsson NG. Germline mitochondrial DNA mutations aggravate ageing and can impair brain development. *Nature* 2013, 501(7467): 412-5.
203. Harman D. The biologic clock: The mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972, 20(4): 145-7.
204. Alexeyev MF. Is there more to aging than mitochondrial DNA and reactive oxygen species? *FEBS J* 2009, 276(20): 5768-87.
205. Quinlan CL, Treberg JR, Brand MD. Mechanisms of mitochondrial free radical production and their relationship to the aging process. In: Edward JM, Steven NA eds. *Handbook of the Biology of Aging*, Seventh Edition. London, Academic Press 2011: 47–61.
206. Sahin E, Colla S, Liesa M, Moslehi J, Müller FL, Guo M, DePinho RA. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature* 2011, 470(7334): 359-65.
207. Prolla TA, Denu JM. NAD<sup>+</sup> deficiency in age-related mitochondrial dysfunction. *Cell Metab* 2014, 19(2): 178-80.
208. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 2013, 17(2): 162-84.
209. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. *J Biol Chem* 1967, 242(9): 2278-82.
210. Jubrias SA, Esselman PC, Price LB, Cress ME, Conley KE. Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. *J Appl Physiol*. 2001, 90(5): 1663-70.
211. Pernas L, Scorrano L. Mito-Morphosis: Mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function. *Annu Rev Physiol* 2016, 78(1): 505-31.
212. Drake JC, Wilson RJ, Yan Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to

- exercise training in skeletal muscle. *FASEB J.* 2016, 30(1): 13-22.
213. Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang C-Y, Wu Z, Boss O, Spiegelman BM. Transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$  drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature* 2002;418(6899):797–801.
  214. Terada S, Goto M, Kato M, Kawanaka K, Shimokawa T, Tabata I. Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 296(2): 350-4.
  215. Irrcher I, Adhietty PJ, Sheehan T, Joseph A-M, Hood DA. PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  expression during thyroid hormone- and contractile activity-induced mitochondrial adaptations. *Am J Physiol Physiol* 2003, 284(6): C1669-77.
  216. Hesselink MKC, Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016, 12(11): 633-45.
  217. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, Sirvent P. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Sci Rep* 2017, 7(1): 204.
  218. Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: The interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem* 2017, 73(4): 487-94.
  219. Lira VA, Brown DL, Lira AK, Kavazis AN, Soltow QA, Zeanah EH, Criswell DS. Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle cells. *J Physiol* 2010, 588(18): 3551-66.
  220. Chin ER, Olson EN, Richardson JA, Yang Q, Humphries C, Shelton JM, Williams RS. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type. *Genes Dev* 1998, 12(16): 2499-509.
  221. Potthoff MJ, Wu H, Arnold MA, Shelton JM, Backs J, McAnally J, Olson EN. Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow-twitch myofibers. *J Clin Invest* 2007, 117(9): 2459-67.
  222. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *J Physiol* 2003, 546(3): 851-8.
  223. Bompa T. *Antrenman Kuramı ve Yöntemi*. Ankara: Bağırhan Yayınevi; 1998.
  224. Karvonen MJ, Kentala EMO. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957, 35: 307–15.

225. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines For Exercise Testing And Prescription*, 10th ed, Philadelphia Wolters Kluwer/Lippincott Williams Wilkins Heal, 2018.
226. WHO. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation*. World Heal Organ. 2008, 8–11.
227. Sezgin E, Can H, Can İ. Comparison of the Aerobic Power Performances and Recovery Times According To Playing Positions of Elite Women Football Players. 2012;(4):125–30.
228. Krstrup P, Mohr M, Amstrup T, Rysgaard T, Johansen J, Steensberg A, Bangsbo J. The Yo-Yo intermittent recovery test: Physiological response, reliability, and validity. *Med Sci Sport Exerc* 2003, 35(4): 697-705.
229. Rezaeimanesh D. Effects of interval training on irisin and insulin resistance in overweight men. *Arch Pharm Pract* 2020, 1: 78-83.
230. Archundia-Herrera C, Macias-Cervantes M, Ruiz-Muñoz B, Vargas-Ortiz K, Kornhauser C, Perez-Vazquez V. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents. *Diabetol Metab Syndr* 2017, 9(1): 101.
231. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, Mantzoros CS. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99(11): E2154-61.
232. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, Körner A. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100(4): 1289-99.
233. Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B, Pedersen BK. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *J Appl Physiol* 2005, 98(1): 93-9.
234. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med* 2014, 233(2): 135-40.
235. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Drevon CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014, 281(3): 739-49.
236. Dünwald T, Melmer A, Gatterer H, Salzmann K, Ebenbichler C, Burtscher M, Grandner W. Supervised short-term high-intensity training on plasma irisin concentrations in type

- 2 diabetic patients. *Int J Sports Med* 2019, 40(03): 158-64.
237. Kabasakalis A, Nikolaidis S, Tsalis G, Christoulas K, Mougios V. Effects of sprint interval exercise dose and sex on circulating irisin and redox status markers in adolescent swimmers. *J Sports Sci* 2019, 37(7): 827-32.
238. Arıkan Ş, Revan S, Balcı ŞŞ, Şahin M, Serpek B. Effect of training and gender on plasma irisin, leptin, and insulin levels. *Int J Appl Exerc Physiol* 2018, 7(2): 1-8.
239. Tsuchiya Y, Ijichi T, Goto K. Effect of sprint training on resting serum irisin concentration - Sprint training once daily vs. twice every other day. *Metabolism*. 2016, 65(4): 492-5.
240. Ijichi T, Hasegawa Y, Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. Effect of sprint training: Training once daily versus twice every second day. *Eur J Sport Sci* 2015, 15(2): 143-50.
241. Erden Y, Tekin S, Sandal S, Onalan EE, Tektemur A, Kirbag S. Effects of central irisin administration on the uncoupling proteins in rat brain. *Neurosci Lett* 2016, 618: 6-13.
242. Ostadsharif M, Ghaedi K, Hossein Nasr-Esfahani M, Mojbafan M, Tanhaie S, Karbalaie K, Baharvand H. The expression of peroxisomal protein transcripts increased by retinoic acid during neural differentiation. *Differentiation* 2011, 81(2): 127-32.
243. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013, 18(5): 649-59.
244. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Pharmacopuncture* 2017, 20(4): 235.
245. Vincent G, Lamon S, Gant N, Vincent PJ, MacDonald JR, Markworth JF, Hickey A. Changes in mitochondrial function and mitochondria associated protein expression in response to 2-weeks of high intensity interval training. *Front Physiol* 2015, 6: 51.
246. Pugh JK, Faulkner SH, Jackson AP, King JA, Nimmo MA. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiol Rep* 2015, 3(4): e12364.
247. Granata C, Oliveira RSF, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Training intensity modulates changes in PGC-1 $\alpha$  and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle. *FASEB J* 2016, 30(2): 959-70.
248. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human

- skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol* 2010, 588(6): 1011-22.
249. Wahl P, Zinner C, Achtzehn S, Behringer M, Bloch W, Mester J. Effects of acid-base balance and high or low intensity exercise on VEGF and bFGF. *Eur J Appl. Physiol* 2011, 111(7): 1405-13.
  250. Alavi SY, Mirdar S. The Effects of Eight Weeks High Intensity Intermittent Training and Blood Flow Restricted on Angiogenic Markers of Muscle in Male Runners. *Ann Appl Sport Sci* 2020, 8(3).
  251. Saleh V, Afroundeh R, Siahkoughian M, Asadi A. The effect of an 8-week anaerobic gymnastics training on BDNF, VEGF, and some physiological characteristics in children. *Sci Gymnast J* 2020, 12(3): 381-439.
  252. Jones NM, Lee EM, Brown TG, Jarrott B, Beart PM. Hypoxic preconditioning produces differential expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and its regulatory enzyme HIF prolyl hydroxylase 2 in neonatal rat brain. *Neurosci Lett* 2006, 404(1-2): 72-7.
  253. Satoh A, Brace CS, Ben-Josef G, West T, Wozniak DF, Holtzman DM, Imai SI. SIRT1 promotes the central adaptive response to diet restriction through activation of the dorsomedial and lateral nuclei of the hypothalamus. *J Neurosci* 2010, 30(30): 10220-32.
  254. Kujach S, Olek RA, Byun K, Suwabe K, Sitek EJ, Ziemann E, Soya H. Acute sprint interval exercise increases both cognitive functions and peripheral neurotrophic factors in humans: The possible involvement of lactate. *Front Neurosci* 2020, 13: 1-14.
  255. Fahimi A, Baktir MA, Moghadam S, Mojabi FS, Sumanth K, McNerney MW, Salehi A. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain Struct Funct* 2017, 222(4): 1797-808.
  256. Rahmati-Ahmadabad S, Azarbayjani M-A, Broom DR, Nasehi M. Effects of high-intensity interval training and flaxseed oil supplement on learning, memory and immobility: relationship with BDNF and TrkB genes. *Comp Exerc Physiol* 2020, 17(3): 273-83.
  257. Habibi MA, Tofighi A, Ghaderi PF, Tolouei AJ. The effect of 12 weeks of high intensity interval training and high intensity continuous training on VEGF, PEDF and PAI-1 levels of visceral and subcutaneous adipose tissues in rats fed with high fat diet. *Sport Physiol Manag Investig* 2020, 12(1): 101-20.

## EK-4 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Tarih: 30.03.2018 Versiyon: 1.0

### MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi M. Emin KAFKAS tarafından yürütülen “Farklı Egzersiz Modalitelerinin Beyin Fonksiyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Çalışmadan ayrılmamız durumunda herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmayacak olup, hiçbir hak kaybına uğramadan araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **Araştırma amacı** ile kullanılacaktır. **Araştırma yayınlansa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahsa verilmeyecektir.** Sizlerden biyolojik materyaller (kan, idrar, doku vs.) alındığı taktirde materyallerin neler olduğunu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) verilecektir. Hazırlanmış olduğumuz Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğün kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

18 yaşının altındaki katılımcı/gönüllülerin, velayet veya vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayınız.

1. Araştırmanın açık adı:  
Farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonları üzerine etkisinin incelenmesi
2. Gönüllüye çalışmanın bir araştırma olduğunu açıkladınız mı?  
Tüm gönüllülere çalışmanın bir araştırma olduğu bilgisi verildi.
3. Araştırmanın amacı nedir?  
Araştırmanın amacı, farklı egzersiz modalitelerinin beyin fonksiyonları üzerine etkisinin incelenmesidir.
4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre nedir?  
Planlanan ölçüm ve egzersiz uygulamaları ile birlikte gönüllülerin maksimum 1.5 ay araştırmaya devam etmeleri gerekli olacaktır.
5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı nedir?  
Toplam gönüllü sayısı 36 erkek olarak planlanmıştır.
6. Varsa araştırmada uygulanacak tedaviler nelerdir?  
Araştırmada farklı egzersiz modaliteleri olarak kontrol grubu (herhangi bir uygulama yok), yüksek yoğunluklu şiddette antrenman (HIIT) (%85-90) Grubu (20 sn çalışma/20 sn dinlenme, 8 egzersiz ve 3 set), düşük yoğunluklu şiddette antrenman (LIIT) (%57-64) Grubu (20 sn çalışma/20 sn dinlenme, 8 egzersiz ve 3 set) uygulanacaktır.

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

7. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma ihtimali var mı?  
Gönüllüler randomize olarak egzersiz gruplarına dahil olacaktır.
8. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümünü anlayabileceği ifadelerle açıklayınız:  
Gönüllülerin boy, kilo, vücut yağ oranı, vücut kütle indeksi, bel, kalça ölçümleri alınacaktır. Gönüllülere alışma fazı dahilinde HIIT ve LIIT modalitelerindeki hareketler hakkında ve uzman hemşirelerin alacakları kan parametreleriyle ilgili detaylı bilgiler verilecektir. Araştırmada farklı egzersiz modaliteleri olarak 12 gönüllü kontrol grubu (herhangi bir uygulama yok), 12 gönüllü HIIT (%85-90) Grubu (20 sn çalışma/20 sn dinlenme, 8 egzersiz ve 3 set), 12 gönüllü LIIT (%57-64) Grubu (20 sn çalışma/20 sn dinlenme, 8 egzersiz ve 3 set) uygulanacaktır. Kan ölçümlerinde gönüllülerden BDNF, VEGF, PGC1 $\alpha$ , irisin, plazma TrkB'nin neden alınacağı ve ne önemi olduğu gönüllülere anlatılacaktır. Ayrıca gönüllülerden yoyo-IR-1 testiyle VO<sub>2</sub>maks değerlerinin tespit edileceği anlatılacaktır. Gönüllülerin rastlantısal olarak gruplara ataması yapılacaktır. Alışma fazı sonrasında asıl uygulamaya geçildiğinde gönüllülerin kontrol grubu, HIIT ve LIIT gruplarının VO<sub>2</sub>maks, BDNF, VEGF, PGC1 $\alpha$ , irisin, plazma TrkB değerlerinin, yapılan egzersiz öncesi (istirahat seviyesi), egzersizin hemen sonrası (egzersizin akut etkisi), tüm egzersizlerin bitiminden 4 hafta sonraki etkilerinin belirlenmesi amaçlanacaktır.
9. Araştırmanın deneysel kısımlarını açıklayınız:  
LIIT Grubu Protokolü: LIIT grubu randomize olarak seçilmiş 12 erkek katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcılar LIIT protokolünü uygulamadan önce düşük tempo koşu yapacaklardır. Polar kalp monitörü (polar h10) takılacak olan katılımcılara, ısınma yoğunlukları %30-40'ı olacak şekilde ısınmaları istenecektir ve iPad monitöründen aynı anda gönüllülerin KAH'ları gözlemlenecektir. Düşük şiddette yapılan koşunun ardından 8 hareketten oluşan 20 saniye çalış 20 saniye dinlenme içeren %57-64 şiddetindeki LIIT protokolü uygulanacaktır. LIIT protokolünün şiddeti her bir katılımcının maks KAH' ları belirlenmesi amacıyla polar h10 ile takip edilecektir. Polar h10, iPad'deki Polar Team uygulamasından takip edilecektir. Protokol 3 set uygulanacak ve setler arasında 3 dakika katılımcılar dinlendirilecektir.  
HIIT Grubu Protokolü: HIIT grubu randomize olarak seçilmiş 12 erkek katılımcıdan oluşacaktır. Katılımcılar HIIT protokolünü uygulamadan önce düşük tempo koşu yapacaklardır. Polar kalp monitörü (polar h10) takılan katılımcılara, ısınma yoğunlukları %30-40'ı olacak şekilde koşmaları istenecektir ve iPad monitöründen aynı anda gönüllülerin KAH'ları gözlemlenecektir. Düşük şiddette yapılan koşunun ardından 8 hareketten oluşan 20 saniye çalış 20 saniye dinlenme içeren %85-90 şiddetindeki HIIT protokolü uygulanacaktır. HIIT protokolünün şiddeti her bir katılımcının maks KAH' ları belirlenmesi amacıyla polar h10 ile takip edilecektir. Polar h10, iPad'deki Polar Team uygulamasından takip edilecektir. Protokol 3 set uygulanacak ve setler arasında 3 dakika katılımcılar dinlendirilecektir.
10. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil olmak üzere) açıklayınız:  
Egzersiz uygulamaları başlarında literatürde sıkça görülen gecikmiş kas ağrısı (DOMS) meydana gelebilir. Ancak bu durum kalıcı veya günlük aktiviteleri engelleyebilecek bir etki değildir. Vücudun egzersize adaptasyonu sonrası DOMS görülme olasılığı düşecektir.
11. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecek mi?  
Araştırma sonucunda elde edilen bulgulara göre hedeflenen herhangi bir yarar olmadığı takdirde gönüllülerle sonuçlar paylaşılacaktır.



**MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU**

12. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve risklerini açıklayınız:  
Belirlenen egzersiz protokolleri dışında herhangi bir alternatif denemeler uygulanmayacaktır.
13. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler, gereken masraflar M. Emin KAFKAS tarafından karşılanacaktır.
14. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler M. Emin KAFKAS tarafından karşılanacaktır
15. Gönüllülerin sorumlulukları nelerdir, yazılı olarak listeyerek gönüllüye imzalattınız mı?  
Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin tüm alıştırma fazı, test ve ölçüm prosedürleriyle birlikte, 4 hafta ve haftada 2 gün uygulanması planlanan egzersiz uygulamalarına katılmaları gerekmektedir.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma katıldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

**İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:**

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

**ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI**

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum ve çocuğuma anlayacağı şekilde açıkladım. Çocuğumun araştırmadan istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğini biliyorum. Çocuğumun Anne/ Baba veya yasal vasi (kanuni temsilci) olarak araştırmaya gönüllü olarak katılmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

VELİ/ VASİ (Varsa)	İMZASI:

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

<i>ADI-SOYADI</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ARAŞTIRMACI		İMZASI:
<i>ADI-SOYADI ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>	İnönü Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Battalgazi/MALATYA	
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>	30/05/2019	