T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZ İLE GÖNÜLLÜ EGZERSİZ ANTRENMANLARININ BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNDE OSTEOKALSİN VE LAKTATIN ROLÜ

Tuğba SEZER

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

KONYA-2022

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZ İLE GÖNÜLLÜ EGZERSİZ ANTRENMANLARININ BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNDE OSTEOKALSİN VE LAKTATIN ROLÜ

Tuğba SEZER

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP)

Koordinatörlüğü tarafından 2016-ÖYP-008 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2022

ONAY SAYFASI

ÖNSÖZ

Çalışmanın amacı; yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin ve gönüllü egzersizin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini ve bu etkinin moleküler mekanizmalarını incelemekti.

Çalışma konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın yapılmasında bilgisi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan ve akademik hayatım konusunda beni teşvik ederek yoluma ışık tutan danışmanım Sayın Prof. Dr. Nilsel OKUDAN'a, çalışmalarım boyunca akademik deneyimlerini ve desteğini benden esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI'ya, lisansüstü eğitimim boyunca hep yanımda olan sevgili eşim Ferhat SEZER'e ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR..……..……iv

ÖZET…….…… …… …...viii

SUMMARY…… …….ix

1. GİRİŞ 1

1.1. Egzersiz 1

1.2. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman 3

1.2.1. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin VO_{2max} Üzerine Etkileri 5

1.2.2. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin İskelet Kası Üzerine Etkileri 6

1.2.3. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Obezite Üzerine Etkileri..... 8

1.2.4. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri 10

1.2.5. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Diyabet Üzerine Etkileri 12

1.3. Gönüllü Egzersiz 13

1.4. Kognisyon 15

1.4.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör..... 17

1.4.2. Kognisyon ve Egzersiz 20

1.5. Osteokalsin 21

1.6. Laktat..... 24

2. GEREÇ VE YÖNTEM..... 28

2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı: 28

2.2. Gruplandırma..... 28

2.3. Davranış Testleri 31

2.4. Laktat Ölçümü..... 32

2.5. Örnek toplama ve doku hazırlama..... 32

2.6. Biyokimyasal ve Moleküler Analizler 33

2.7.İstatiksel Analiz..... 36

3.BULGULAR..... 37

4.TARTIŞMA 43

5. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 48

6.KAYNAKLAR 49

7.EKLER..... 61

EK-A. Etik Kurul Onayı..... 61

EK-B. Turnitin Raporu..... 62

8. ÖZGEÇMİŞ..... 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACSM: Amerikan Spor Hekimliği Derneği

AMPK: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

CaMKII: Kalsiyum/Kalmodulin Bağımlı Kinaz II

Dkk-1: Dickkopf- 1

EPM: Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

EPOC: Egzersiz Sonrası Oksijen Tüketimi

HCAR1: Hidroksikarboksilik Asit Reseptörü 1

HIIT: Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman

HR_{max}: Maksimum Kalp Hızı

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

MCT: Protona Bağlı Monokarboksilat Taşıyıcısı

MICT: Orta Yoğunluklu Devamlı Egzersiz

MWM: Morris su Labirenti

OF: Açık Alan

P38 MAPK: p38 Mitojen Aktive Protein Kinaz

PGC-1α: Peroksizom-proliferatif aktive reseptör koaktivatörü 1α

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör α

TrkB: Tirozin kinaz B

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.2.1. Egzersiz protokolü……..…...29
Tablo 2.2.2. HIIT protokolü…….…..30
Tablo 2.6.1. cDNA sentezi için kullanılan miktarlar……..34
Tablo 2.6.2. RT-PCR çalışma protokolü.....……...35
Tablo 2.6.3. RT-PCR için kullanılan primerler …….36
Tablo 3.1. MWM testinin ilk 4 gününde toplam kat edilen mesafe (TDT)…37
Tablo 3.2. MWM testinde platforma ulaşma süresi (sn) değerleri…….38
Tablo 3.3. MWM testinde Thigmotaksis süresi (sn)…….…….38
Tablo 3.4. MWM testinin tekrarlayan günlerinde Hız (V)(cm/sn)…….39
Tablo 3.5. MWM testinin 5. günü sonuçları……...39
Tablo 3.6. Açık alan testi sonuçları……..……...40
Tablo 3.7. Yükseltilmiş artı labirent testinin sonuçları……...40
Tablo 3.8. Kan laktat ve serum ELISA sonuçları…….……..41
Tablo 3.9. RT-PCR sonuçları……..41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.1.3.1. Gönüllü egzersiz kafesi……14
Şekil 2.1.1. Çalışma dizaynı……..…28
Şekil 2.2.1. Gönüllü egzersiz grubu…….……29
Şekil 2.2.2. HIIT grubunun koşu bandındaki egzersizi……...…….30

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 3.1. Sıçanların haftalara göre vücut ağırlığı değişimleri…….…….....37
Grafik 3.2. Gönüllü egzersiz grubunun haftalık ortalama koşu mesafeleri……...42

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz İle Gönüllü Egzersiz Antrenmanlarının Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisinde Osteokalsin Ve Laktatın Rolü

Tuğba SEZER

Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2022

İnsanlarda yaşam sürelerinin uzaması ile yaşlanmaya bağlı bilişsel işlev bozukluklarının görülme sıklıkları da artmaktadır. Düzenli egzersizin kognitif fonksiyonlarda iyileşme, anksiyete ve depresyonda azalma, Alzheimer, demans gibi birçok nörodejeneratif hastalıklardan korunmada etkili olduğu çalışmalarla tespit edilmiştir. Hipokampus kognitif fonksiyonlar açısından önemli bir bölgedir ve egzersizin oluşturduğu etkilere duyarlıdır. Egzersiz beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyini artırarak kognisyonu etkiler. BDNF artışının egzersize bağlı artan laktat ve kemikten salgılanan osteokalsin hormonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda yapılmış yeterince çalışma yoktur. Çalışmada yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) ve gönüllü egzersizin bilişsel işlevler üzerine etkisi ve moleküler bağlantılarının araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 20 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar; Kontrol (n=6), Gönüllü Egzersiz (n=6), Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz (n=8) olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı. Egzersiz grupları protokollerine uygun şekilde 8 haftalık programa alındı. Son egzersizden 24 saat sonra sıçanlara kognitif fonksiyonlar için açık alan, yükseltilmiş artı labirent, ve Morris su labirenti testi uygulandı. Deney hayvanları anestezi altında intrakardiyak kan alımını takiben servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi ve analiz için hipokampus örnekleri çıkarıldı. Dokularda osteokalsin, Dickkopf-1 ve BDNF ekspresyonları RT-PCR ile değerlendirildi. Kan glikokortikoid ve BDNF düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Hipokampus dokusunda BDNF ekspresyonu HIIT grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ($p \leq .0,05$). Hipokampus dokusunda osteokalsin ve Dickkopf-1 ekspresyonları HIIT ve gönüllü egzersiz gruplarında kontrole göre yüksekti ($p \leq .0,05$). Sonuç olarak HIIT kognisyona gönüllü egzersize göre daha etkilidir.

Anahtar Sözcükler: BDNF, Gönüllü Egzersiz, HIIT, Kognisyon, Osteokalsin

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Role of Osteocalcin and Lactate in the Effects of High-Intensity Intermittent Exercise and Voluntary Exercise Trainings on Cognitive Functions

Tuğba SEZER

Department of Physiology (Med)

PhD THESIS / KONYA-2022

With the prolongation of life expectancy, the incidence of cognitive dysfunctions due to aging is also increasing. Studies have shown that regular exercise is effective in improving cognitive functions, reducing anxiety and depression, and protecting from many neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and dementia. The hippocampus is an important region in terms of cognitive functions and is very sensitive to the effects of exercise. Exercise affects cognition by increasing the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). It is thought that the increase in BDNF is related to the increase in lactate due to exercise and the hormone osteocalcin secreted from the bone. However, there are not enough studies on this subject. In this study, it was aimed to investigate the effects of high-intensity intermittent exercise (HIIT) and voluntary exercise on cognitive functions and their molecular connections.

Twenty male Wistar albino rats were used in the study. Rats; were randomly divided into 3 groups as Control (n=6), Voluntary Exercise (n=6), High-Intensity Intermittent Exercise (n=8). Exercise groups were included in the 8-week program in accordance with their protocols. 24 hours after the last exercise, the rats were tested for cognitive functions with the open field, elevated plus maze, and Morris Water Maze test. Experimental animals were sacrificed by cervical dislocation method following intracardiac blood collection under anesthesia and hippocampus samples were taken for analysis. Expressions of osteocalcin, Dickkopf-1 and BDNF in tissues were evaluated by RT-PCR. Blood glucocorticoid and BDNF levels were measured by ELISA.

BDNF expression in the hippocampus tissue was higher in the HIIT group than in the control group ($p \leq .0.05$). Expressions of osteocalcin and Dickkopf-1 in hippocampus tissue were higher in HIIT and voluntary exercise groups compared to control ($p \leq .0.05$). As a result, HIIT is more effective on cognition than voluntary exercise.

Key words: BDNF, Voluntary Exercise, HIIT, Cognition, Osteocalcin

1. GİRİŞ

1.1. Egzersiz

İnsanlar; tarımsal, endüstriyel ve teknolojik gelişmelerden önce, sığınma, yiyecek ve su tedarik edebilmek için büyük miktarda enerji harcıyorlardı. Modern toplumda, mekanik ulaşımın kullanılması, televizyon, bilgisayar gibi teknolojik uğraşların gelişmesi sonucu hareketsizlik normal hale gelmiştir. Fiziksel aktivite eksikliği, kardiyo-metabolik sağlık, kas-tendon sağlığı, fonksiyonel zindelik ve tüm nedenlere bağlı ölümler üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Bu yüzden egzersiz sadece bizim doğamızın bir parçası değil, aynı zamanda kronik hastalık risklerinin azaltılması için de çok önemlidir (Cassidy ve ark 2017, Galloza ve ark 2017).

"Fiziksel aktivite" ve "egzersiz" terimleri literatürde sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ancak, bu iki terim iki farklı kavramı ifade etmektedir. Fiziksel aktivite, kas ve eklemlerin kullanılmasıyla birlikte enerji tüketiminin olduğu herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanır. Yürüme, bahçe işleri ile uğraşma, dans etme gibi çeşitli günlük aktiviteleri içerir. Egzersiz ise, kardiyorespiratuar sistemi, güç ve esnekliği geliştirmek veya sürdürmek için planlı, yapılandırılmış ve tekrarlanan bir fiziksel aktivite türüdür. Egzersiz sırasında kullanılan metabolik yollara göre genellikle aerobik veya anaerobik egzersiz olarak sınıflandırılır (Balducci ve ark 2014).

Aerobik egzersiz; kalp hızında ve enerji harcamasında önemli artışlara yol açan büyük kas gruplarının dinamik aktivitelerini içerir. Aerobik egzersize düzenli katılım, kardiyovasküler sistem ve iskelet kaslarının işlevinde gelişmelere neden olur, bu da dayanıklılık performansında artışla merkezi ve periferik adaptasyonları oluşturur (Patel ve ark 2017). Yüzme, koşma, tempolu yürüyüş ve bisiklete binme gibi aerobik aktiviteler, vücut hücrelerine oksijen taşınmasını artırır. Aerobik egzersiz, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve (Balducci ve ark 2014) kanser türlerinin riskini azaltmada olumlu etkilere sahiptir (Herting ve Chu 2017). Anaerobik egzersiz, hızlı kasılan kaslarda oluşur ve yüksek yoğunluklu aktiviteleri içerir. Anaerobik egzersizde oksijen kullanılmadan kas hücrelerinde glikoliz yoluyla oluşturulan ATP kullanılır. ATP, aerobik egzersize göre daha azdır ve laktik asit birikmesine yol açar.

Direnç egzersizi kas kuvvetini, gücünü ve dayanıklılığını artırmak için özel olarak tasarlanmış anaerobik bir egzersiz türüdür (Patel ve ark 2017).

Amerikan Spor Hekimleri Derneği (ACSM); sağlıklı yetişkinlere hastalıklardan korunmak için, günlük yaşamlarında düzenli egzersize yer vermelerini önermektedir. Ayrıca; metabolik koşulların düzenlenmesi için; bireylere en az haftada 150 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz antrenmanına (MICT) ilaveten haftanın iki günü direnç egzersizleri önerilmektedir (Piercy ve ark 2018).

Kronik hastalığı olan bireylere uygulanan diyetler ve kalori kısıtlaması kas ve kemik kayıplarına yol açmaktadır. Diyete eklenecek egzersiz programları ile kas kütlesinde ve tonusunda artış meydana gelir. Örneğin 3-6 aylık bir direnç egzersizinden sonra kişilerin bireysel özelliklerine bağlı olarak kas kütlesinde 1-3 kg, tonusunda ise yaklaşık % 40-150 oranında artış görülmüştür (Kirk ve ark 2019).

Egzersiz; hastalıkların neden olduğu yan etkileri azaltırken aynı zamanda yeni hastalıkların oluşmasını da önler. Bozulmuş glikoz toleransı olan obez bireylerde sadece egzersiz ile Tip 2 Diyabet oluşma riski % 58 azalmıştır (Aroda ve Ratner 2018). Düzenli egzersiz kardiyovasküler sistem damarlarında tıkanıklık oluşmasını engeller ve konjestif kalp yetmezliğinde artan sitokinlerin katabolik etkilerine kardiyak ilaçlardan daha iyi düzeyde karşı koyar (Fiuza-Luces ve ark 2018). Alt ekstremite egzersizleri artritte meydana gelen eklem stabilitesini, hareketliliğini ve ağrıyı iyileştirir (Izquierdo ve ark 2021).

Egzersiz vücutta kemik ve yağ dokusuna etki eder. Kemik dokusunda mineral eksikliğine bağlı oluşan osteoporozda ilaç tedavileri genellikle gastrointestinal reaksiyonlar, nefrotoksisite, mandibular nekroz ve akut alerjiler gibi bazı yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, osteoporoz ve osteopenisi olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunu korumak ve artırmak için egzersiz terapileri önerilmektedir. Egzersiz hem non-farmakolojik bir yöntem, hem de düşük maliyetlidir. Orta yaşlı ve yaşlı bireylerde kemik kaybını etkili bir şekilde yavaşlatabilir ve kemik yoğunluğunu artırabilir (Zhang ve ark 2022). Egzersizin yağ dokusuna olan etkisinin incelendiği bir çalışmada yüzme veya koşu gibi farklı egzersiz modelleriyle beyaz ve kahverengi yağ dokusunun uyarıldığı ve buna bağlı olarak mitokondrial aktivite, leptin, adiponektin gibi adipokin sekresyonunun arttığı görülmüştür. (Lehnig ve Stanford 2018).

Egzersizin birçok faydasına rağmen toplumdaki düzenli egzersiz yapan bireylerin oranı % 20'den daha azdır. Bunun en büyük sebebi; zaman yetersizliğidir (Garcia-Hermoso ve ark 2016). İnaktivite ile mücadele etmek ve kronik hastalık risklerinin azaltılması için pratik, cazip ve etkili egzersiz terapileri arayışına girilmiştir. Bu yüzden daha kısa sürede etki oluşturduğu düşünülen yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) böylelikle gündeme gelmeye başlamıştır (Cassidy ve ark 2017).

1.2. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman

Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT); maksimal kalp hızını % 80 ve daha yüksek değere ulaştıracak yoğunlukta 5 saniye ile 8 dakika yüklenmelerle birlikte, pasif veya düşük yoğunlukta aktif dinlenmeden oluşan toplam 20 dakikalık bir programdır. Aktif dinlenme araları ise maksimal kalp hızının, % 40 ile % 50'si olacak yoğunlukta olmalıdır (Freitas ve ark 2018). Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanla ilgili ilk çalışmalar Hill tarafından 1920'li yıllarda yapılmış ancak 1950'lilerde Emil Zatopek (11 kez uzun mesafede Dünya rekortmeni) ile dikkat çekmiştir (Billat 2001). HIIT'in oluşturduğu fizyolojik yanıtlarla ilgili ilk çalışmalar 1960'larda yayınlanmıştır (Astrand ve ark 1960). O yıllardan günümüze kadar sporcular antrenmanlarında bu yöntemi kullanmaktadırlar.

Yüzme, koşma, bisiklet sürme gibi farklı aktivitelere uyarlanabilen (Freitas ve ark 2018) HIIT'in standart bir protokolü yoktur. Literatürde birçok HIIT protokolü uygulanmaktadır, en bilineni Tabata'nın uyguladığı 1:1 protokolüdür (Coswig ve ark 2016). Kişinin antrenman başlangıcındaki durumuna göre yüklenme ve dinlenme dönemlerinin süreleri açısından farklı protokoller uygulanmaktadır (Bartram 2015). Çalışmalarda genellikle 1-4 dakika arasında olan yüksek yoğunluklu yüklenmeler kullanılmaktadır. HIIT'in amacı; katılımcının uzun süre devam ettiremeyeceği yoğunluktaki aktivitelerin etkisini biriktirmektir (Freitas ve ark 2018). HIIT planlanırken hedeflenen fizyolojik yanıtları oluşturacak yoğunluk derecesi maksimum kalp hızı (HR_{max}) veya VO_{2max} ile belirlenebilmekle birlikte en sık kullanılan VO_{2max}'tır (Buchheit ve Laursen 2013). HIIT'de VO_{2max}'ın % 80-90'ında uygulanan yoğunluk dinlenme aralıklarıyla tamamlanmaktadır. Ancak HIIT'de istenen fizyolojik cevaplar için en uygun protokol planlanırken, kas hasarı oluşturacak fazla yükten de kaçınmak önemlidir. Bununla birlikte HIIT planlamasını etkileyebilecek bir çok değişken vardır. Bunlar arasında en önemlisi; yüklenme dönemlerin yoğunluğu ve süresidir.

HIIT'in yüklenme döneminin süresine göre uzun aralıklı (long interval) ve kısa aralıklı (short interval) protokoller vardır. Uzun aralıklı HIIT yaklaşık 2-4 dakikalık yüklenmeyi, kısa aralıklı HIIT 45 saniyeden daha az süreli yüklenmeyi içerir. HIIT'in günlük toplam süresine göre bakıldığında yüksek volümlü (15 dakikadan fazla) ve düşük volümlü (15 dk'dan azsa) olarak ayrılabilir. HIIT protokolü 4 haftadan kısa sürüyorsa kısa süreli, 12 haftadan fazla sürüyorsa uzun süreli HIIT olarak sınıflandırılır (Wen ve ark 2019). Farklı sürelerde düşük volümlü HIIT protokollerinin incelendiği bir çalışmada sedanterlere MICT süresinin yaklaşık yarısı olacak şekilde HIIT uygulanmıştır. İlk HIIT grubu; günde 2 kez 4 dk yüklenme 2 dk aktif dinlenme protokolünü kullanırken diğer HIIT grubu 5 kez 1 dk yüklenme 1 dk aktif dinlenme protokolünü kullanmıştır. Çalışmanın sonunda MICT'in yarısı kadar olan sürede kan basıncı, kolesterol ve antropometrik ölçümlerde her iki HIIT ile de MICT'e benzer sonuçlar elde edilmiştir (Reljic ve ark 2018). Yapılan bir başka çalışmada 8 hafta düşük volümlü HIIT ve MICT uygulanan kilolu erkeklerde kardiyovasküler uygunluk, lipit profili ve yağ kaybı açısından HIIT ile MICT' e eşdeğer sonuçlar tespit edilmiştir (Poon ve ark 2020).

HIIT planlamasını etkileyebilecek bir diğer önemli faktör dinlenme dönemlerinin süresi ve yoğunluğudur. Dinlenme aralıklarının süresi ve yoğunluğu bir sonraki egzersiz kapasitesini arttırılabilmek için fosfokreatin resentezi gibi metabolik cevapların oluşmasını sağlayacak kas kan akımını arttıracak şekilde ayarlanmalıdır (Billat 2001). Ayrıca dinlenme dönemleri bu parametreleri sağlayacak şekilde aktif veya pasif olarak uygulanabilir. Aktif dinlenme yapılan egzersizlerde VO_{2max}'a daha kısa süre içerisinde ulaşıldığı gösterilmiştir (Dorado ve ark 2004, Germano ve ark 2022). Aktif dinlenmenin etkileri değerlendirilirken kas laktat düzeyinden ziyade kan laktat düzeyi ile değerlendirilmektedir. Çünkü kastaki laktat eliminasyon hızı kandakinden daha hızlıdır ve egzersizin direk etkisini yansıtmayabilir. Bununla beraber ne kas ne de kan laktat düzeyi direk performans kapasitesi ile ilişkili değildir (Krustrup ve ark 2006, Gorostiaga ve ark 2010). Ayrıca aktif dinlenmenin kas oksijenizasyonunu azaltabileceği ve fosfokreatin sentezini bozabileceği de belirtilmektedir (Spencer ve ark 2006). Bu nedenle HIIT programlanırken; yoğunluğu sürdürebilmek adına eğer pasif bir dinlenme seçilecekse 2-3 dakikadan az, aktif bir dinlenme seçilecekse submaksimal yoğunlukta en az 3-4 dakika olacak şekilde ayarlanmalıdır (Buchheit ve Laursen 2013).

HIIT'in toplam süresi, frekansı, hangi egzersiz tipinin seçildiği de planlamada önemlidir. Ayrıca HIIT'in uzun dönemdeki adaptasyonları yaş, cinsiyet, kişinin egzersiz öncesi durumu ve kullanılan HIIT protokolü gibi faktörlerden etkilenmektedir (Vollaard ve ark 2009). Bundan dolayı aerobik ve anaerobik fitness, kan basıncı ve kardiyovasküler sistem ve insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri olan HIIT tipinin hangisinin olduğunu belirlemek oldukça önemlidir.

Bir HIIT oturumunun yaklaşık 20 dakika olması ve böylelikle MICT ile elde edilen fitness durumuna daha kısa bir süre içerisinde ulaşmayı sağlaması önemli bir avantajdır. 6 haftalık HIIT antrenmanı ile MICT karşılaştırılmış ve performanstaki iyileşmelerin HIIT'de, devamlı egzersizde elde edilen verilere yakın olduğu tespit edilmiştir (Burgomaster ve ark 2008). Performansın yan ısıra kardiyometabolik sağlıkla ilgili iyileşmeler de MICT'e eşdeğer düzeyde görülmüştür. MICT egzersizinin yaklaşık üçte biri kadar olan bir sürede benzer yanıtların oluşması HIIT'e olan ilgiyi daha da artırmıştır ve böyle kısa bir sürede tamamlanabilmesi fiziksel aktivitenin devamlılığını sağlamaktadır (Cassidy ve ark 2017, Gillen ve Gibala 2018). Diğer önemli avantajı ise egzersiz sonrası dönemde yağ yakım oranının diğer egzersiz tiplerine göre daha yüksek olmasıdır. Egzersiz sonrası oksijen tüketimi (EPOC); vücudun egzersiz öncesi seviyelerine dönmesi için gereken süreyi (yaklaşık 2 saat) kapsamaktadır. Antrenman sırasında oluşan oksijen açığını kapatmak için daha fazla oksijen tüketilir ve bu süre içerisinde serbest yağ asitleri yakıt olarak kullanılır (Bartram 2015). Yüksek yoğunluklu egzersiz sonrası EPOC'da genel enerji tüketimi daha fazla olmaktadır (Kravitz 2015). HIIT'te aerobik enerji metabolizmasında periferal ve santral faktörler etkilidir. Periferal faktörleri; iskelet kasının mitokondrial içeriğinin ve kapiller yoğunluğunun artması oluştururken; santral faktörleri; maksimal atım hacminde, maksimal kalp debisi ve kan hacmindeki artışlar oluşturmaktadır (Holloszy ve Coyle 1984, Bassett ve Howley 2000).

1.2.1. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin VO_{2max} Üzerine Etkileri

VO_{2max}; dolaşım, solunum, kas ve oksidatif sistemlerin fonksiyonel sınırlarını belirlemek için kullanılan temel parameterelerden biridir ve aerobik kapasite hakkında bilgi verir (Lundby ve ark 2017). Egzersizlerle VO_{2max} artar. VO_{2max} aynı zamanda mortalite ve morbiditenin güçlü belirleyicilerindendir. VO_2 pikindeki 1 ml/kg/dk'lık bir artış koroner kalp hastalığı olan kişilerde ölüm riskini %15 oranında azaltmaktadır (Piepoli ve ark 2014).

HIIT protokollerinin kullanıldığı çalışmalarda (Moholdt ve ark 2009, Milanovic ve ark 2015, Shi ve ark 2022). VO_{2max}'daki iyileşmenin MICT ile benzer veya daha iyi seviyede olduğu belirtilmektedir. HIIT'in; iskelet kasındaki mitokondrial kapasiteyi ve kalsiyum metabolizmasını iyileştirerek, MICT'den daha iyi bir düzeyde VO_{2max} etkisi oluşturacağı düşünülmektedir (Tjonna ve ark 2008). Fazla kilolu antrenmansız erkeklerde yapılan 8 hafta süren çalışmada HIIT ve MICT grupları antrenmana ayrılan süreye göre değerlendirildiğinde HIIT'in MICT'e göre daha az bir sürede daha iyi bir VO_{2max} artışı sağladığı tespit edilmiştir (Gripp ve ark 2022).

HIIT'in farklı protokollerinin VO_{2max} üzerindeki etkilerinin de farklı olduğu düşünülmektedir. Hazell ve ark (2010) yaptığı çalışmada üç farklı HIIT protokolünün VO_{2max}'a etkisini araştırmıştır. İlk gruba 30 sn yüklenme- 4 dk aktif dinlenme, ikinci gruba 10 sn yüklenme- 4 dk aktif dinlenme ve üçüncü gruba 10 sn yüklenme-2 dk aktif dinlenme protokolleri 2 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanmış. Çalışmanın sonunda VO_{2max}'daki en anlamlı artışın 30snx4dk protokolünde olmak üzere tüm HIIT gruplarında kontrole göre artış tespit edilmiştir Yapılan bir meta-analize göre düşük volümdeki (15 dk'dan az) HIIT'in kontrole göre VO_{2max} düzeyini anlamlı artırdığı ancak MICT'den daha iyi düzeyde artışı yüksek volümlü ve uzun süreli HIIT ile gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır (Wen ve ark 2019).

Farklı bir antrenman çeşidi olan srint aralıklı antrenman (SIT), HIIT'den daha yüksek yoğunlukta daha kısa süreli yapılan anaerobik bir egzersizdir. 8 hafta HIIT (4x4 dk) ile SIT (8x20 sn) protokolleri uygulanan antrenmanlı erkeklerde HIIT grubunda SIT'den daha yüksek düzeyde VO_{2max} tespit edilmiştir (Hov ve ark 2022). Sağlıklı yaşlı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca haftada 3 gün MICT, HIIT ve direnç egzersizi uygulanmış, MICT ve HIIT gruplarının benzer ancak direnç egzersizi grubundan daha iyi düzeyde VO_{2max} düzeyleri tespit edilmiş (Mekari ve ark 2020).

1.2.2. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin İskelet Kası Üzerine Etkileri

İskelet kası; vücut kütlesinin yaklaşık % 40'ını oluşturur. Hareket, termoregülasyon ve metabolik yollar açısından önemli bir dokudur. Ancak 30'lu yaşlardan itibaren iskelet kas kütlesinde yılda yaklaşık %1-2 azalma meydana gelirken 60 yaşından sonra kayıp miktarı artar ve 70'li yaşlarda insanların kas gücü gençlik

dönemine göre % 20-40 daha azdır (El Assar ve ark 2022). Bu kayıplar dikkate alındığında orta yaşlardan itibaren kas kütlesinin korunması çok önemlidir.

Yaş almayla kaslarda mitokondrial biyogenez azalır ve bunun temel düzenleyicisi peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör-gama koaktivatörü 1α (PGC-1α)'dır. Egzersiz; mitokondrial biyogenezi artırarak kas gücü ve kütlesini artırır (Callahan ve ark 2021) ve bunu da kasta PGC-1α düzeyini artırarak yapar (Moreira ve ark 2017). Kasta PGC-1α artışını sağlayan yolaklar 5-Adenozin Monofosfat aktive protein kinaz (5-AMPK), p38 mitojen aktive protein kinaz (p38 MAPK) ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz II (CaMKII) aktivasyonunun artmasıdır (MacInnis ve Gibala 2016). Kasılma sırasında artan kalsiyum, CaMKII'nin bağlanma bölgesine tutunur. CaMKII bu yolla PGC-1α ekspresyonunu artırır. Antrenmana başlandıktan sonra kasta enerji tüketimine bağlı olarak AMP: ADP oranı değişir ve buna bağlı olarak 5-AMPK, p38MAPK ise reaktif oksijen türlerinin artmasına bağlı olarak aktive olur (Little ve ark 2011). Diğer egzersiz tiplerine göre zaman açısından daha cazip olan HIIT; sadece tek bir seans olarak yapılsa dahi 5-AMPK, p38 MAPK ve PGC- 1α ekspresyonu gibi mitokondrial biyogenezle ilişkili yolakların aktive olduğu tespit edilmiştir (Gibala ve ark 2009, Metcalfe ve ark 2015). Bu yolakların düzenli aralıklarla ve tekrarlayıcı aktivasyonu mitokondri yoğunluğunu artırmaktadır (Coffey ve Hawley 2007). Günlük yaşamda egzersize yer verilmesiyle kas dokusu korunurken moleküler yolaklar aktive edilir. HIIT uygulanan ve kas biyopsi sonuçları değerlendirilen bir çalışmada (Place ve ark 2015) PGC-1α düzeylerinin egzersizden 10 dk ve 1 saat sonra anlamlı olarak arttığı tespit edilirken 24 saat sonra bile bazal değerlerine göre hala yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum yaklaşık 3 dk süren HIIT egzersizinin kas adaptasyonlarını uyarabildiğini göstermektedir. 12 hafta boyunca haftada 3 gün HIIT veya MICT uygulanan yaşlı obezlerde mitokondrial içeriğin, mitokondrial füzyon ve biyogenezin HIIT grubunda daha iyi geliştiği gösterilmiştir (Youssef ve ark 2022). Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada 10 hafta HIIT antrenmanının mitokondrial fonksiyonları MICT'den daha iyi düzeyde geliştirdiği bildirilmiştir (Li ve ark 2018). Orta serebral arter iskemisi oluşturulan farelerde 3 hafta HIIT veya MICT uygulaması ile iskemiyle ilişkili kas kütle kaybının her iki grupta da benzer şekilde önlendiği, ancak kas gücü, motor koordinasyon ve IL-10 seviyesinde iyileşmenin HIIT grubunda daha iyi düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Luo ve ark 2021). Akmali ve Saghebjoo (2019) sıçanlarda 8 haftalık uzun aralıklı HIIT

antrenmanının kısa aralıklı olana göre kas glikolitik aktivitesini daha iyi etkilediğini bildirmişlerdir.

Egzersiz şiddetiyle orantılı olarak hücresel stres oluşur (Egan ve Zierath 2013). Yüksek yoğunluktaki egzersizlerin, orta yoğunlukta olanlara göre daha iyi bir metabolik sinyal oluşturduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Örneğin; yüksek yoğunluklu egzersizde daha fazla glikojen kullanıldığı için ATP döngüsü daha fazladır (Gollnick ve ark 1974, van Loon ve ark 2001). Sonuç olarak, intrasellüler laktat, kreatin, AMP ve ADP birikimi egzersiz yoğunluğu ile artar (Egan ve ark 2010, Kristensen ve ark 2015). HIIT mitokondrial enzim aktivitesini artırarak ve non-oksidatif ATP üretimini azaltarak laktat eşiğini düzenlemektedir (Harmer ve ark 2000). HIIT; laktat eşiğini artırarak yorgunluk süresini geciktirir ve kişinin daha yüksek VO_{2max} düzeyinde daha uzun süreli egzersiz yapmasını sağlar (Joyner ve Coyle 2008). Ayrıca yapılan bir çalışmada 2 haftalık HIIT ile sitrat sentaz aktivitesinde artış görüldüğü ve buna bağlı olarak oksidatif kapasitenin arttığı tespit edilmiştir. HIIT'in dinlenme döneminde oksidatif kapasitenin artması glikojen içeriğini artırarak total GLUT 4 proteininin artmasını sağlar (Burgomaster ve ark 2006). Kas kasılması sırasında artan kalsiyum ve fosfor konsantrasyonu ile uyarılan CaMKII aktivasyonu ve AMPK aktivasyonu, GLUT 4 ekspresyonundan sorumludur (Ojuka ve ark 2012)

1.2.3. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Obezite Üzerine Etkileri

Obezite dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Obezite prevalansının, Amerika'da %36,5' a ulaştığı bildirilmektedir (Barry ve ark 2017). Kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar için fazla kilolu veya obez olmak; majör bir risk faktördür ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. Obezitenin oluşturduğu komplikasyonları önlemek için kilo kontrolü önemlidir. Egzersiz, özellikle obezitede meydana gelen santral ve visseral yağlanmayı azaltarak kilo kontrolü sağlar. Santral ve visseral yağlanma insülin direncine neden olarak kronik hastalıkların oluşmasına zemin hazırlar (Wewege ve ark 2017). Wewege ve ark (2017) yaptığı bir meta-analiz sonucunda; MICT ve HIIT'in, bel ölçümü ve yağ yüzdeleri karşılaştırıldığında benzer sonuçlar oluşturdukları ve HIIT'in bunu %40 daha az bir zamanda meydana getirdiği gösterilmiştir. Ayrıca tomografi ve MR yöntemi ile visseral yağ yüzdesi ölçümünün yapıldığı bir çalışmada HIIT ile % 18' lik visseral yağ oranındaki azalmanın MICT' den daha iyi düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark 2015).

Fiziksel aktivite ve egzersiz, obezitenin sadece tedavisinde değil, önlenmesinde de önemli bir yere sahiptir. MICT'in antiinflamatuar etkileri obezite ile ilişkili inflamasyonun önlenmesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Gleeson ve ark 2011). HIIT geleneksel MICT'e bir alternatif olarak gösterilmektedir. Ayrıca oluşturduğu adaptasyonların MICT'e benzer veya daha iyi düzeyde olduğu çalışmalarla desteklenmektedir (Gibala ve ark 2012). Yaşlı obezlerde yapılan bir çalışmada 12 haftalık HIIT ve MICT kıyaslanmış, ekstremite kas gücünü artırmada MICT'in daha etkili olduğu, ancak fonksiyonel kapasite ve yağsız vücut kütlesindeki artışlarda HIIT'in daha etkili olduğu gösterilmiştir (Youssef ve ark 2022). Deneysel obezite oluşturulan sıçanlarda vücut yağ ve kas oranları, kan glikozu, trigliserit düzeyi gibi parametrelerde HIIT'in MICT'e benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (Zhao ve ark 2019).

İnsülin direnci ve obezite komplikasyonlarının altında yatan temel sebep; düşük dereceli kronik inflamasyondur. Obezitedeki inflamasyon; makrofajların, monositlerin, T hücrelerinin ve nötrofillerin oluşturduğu immün hücre aktivasyonu ile oluşmaktadır (Kintscher ve ark 2008). Obezitede düşük dereceli kronik inflamasyon, plazmadaki yüksek sitokin seviyeleri ile ilişkilidir. Bunlar arasında plazminojen aktivatör inhibitör 1, C-reaktif protein, interlökin 6 (IL-6), TNF-α gibi proinflamatuar biyobelirteçler yer almaktadır. Bu inflamatuar sitokinler; adiponektin gibi antiinflamatuarları azaltırlar. Obez bireylerde adiponektin düzeyinin azalması metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (Vilarrasa ve ark 2005, Renaldi ve ark 2009). IL-6 proinflamatuar sitokinlerin aktivasyonunda rol alırken diyabet ve ateroskleroz gibi bir çok hastalığın oluşmasına zemin hazırlar (Reihmane ve Dela 2014). Egzersiz yağ dokusunda proinflamatuar adipokin sekresyonunu azaltarak antiinflamatuar etki oluşturur (Gleeson ve ark 2011); ancak egzersiz sırasında IL-6 artışı meydana gelmektedir. IL-6 , egzersiz sırasında enerji desteği açısından lipolizi arttırmakta ve daha düşük glikojen depolanmasına neden olmaktadır. IL-6 ayrıca; IL-10 üretimini artırır ve nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonunu engeller ve böylece proinflamatuar sitokinlerin sentezini azaltarak antiinflamatuar özellik göstermektedir. Egzersiz sırasında IL-6'nın karaciğer tarafından eliminasyonu hızlı bir şekilde gerçekleşir ve IL-6'nın negatif etkilerinin oluşması engellenir. Ayrıca egzersiz sırasında meydana gelen artış dinlenme durumunda daha düşük seviyede IL-6 seviyelerine neden olur (Galic ve ark 2010, Pedersen ve Febbraio 2012). Fazla kilolu

ve obez erkek çocuklarda yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca HIIT veya MICT egzersizi sonucunda dinlenme durumunda IL-6 seviyesinde azalma tespit edilmiş ve egzersizin koruyucu olduğunu göstermiştir (Gerosa-Neto ve ark 2016). Egzersize yanıt olarak sitokinlerdeki değişmelerin incelendiği bir çalışmada; fazla kilolu ve obez kadınlarda HIIT sonrası kontrole göre adiponektin düzeylerinde belirgin artış tespit edilmiştir (Hovsepian ve ark 2021).

TNF-α yağ dokusunda monosit ve makrofaj infiltrasyonu sonucu üretilen bir sitokindir. Ancak; lenfositler ve natural killer hücreler tarafından da üretilebilir. Yüksek konsantrasyondaki TNF-α seviyeleri, genellikle hücre ölümü, inflamasyon gibi durumlarla ilişkilidir. Ayrıca hücre içi kinazları aktifleyerek, insülin sinyalini engeller ve glikoz alımını bozar. Geraso-Neto ve ark (2016) yaptığı çalışmada 16 haftalık MICT ile TNF-α düzeyleri düşerken, HIIT ile artış gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bu yüksekliğin direk zararlı etki oluşturduğunu söylemek güçtür. Çünkü TNF-α'nın etkinliği aynı zamanda reseptörlerine bağlıdır. TNF-α'nın hücre membranında iki reseptörü (TNFR1, TNFR2) vardır. Proinflamatuar özellikler özellikle TNFR1 reseptörü ile ilişkilidir. Bu reseptörler plazmada ayrışırlar (sTNFR) ve TNF-α' ya bağlanarak, hücre membranı ile bağlantıyı engeller, sinyal iletimini durdururlar; böylece antiinflamatuar görev yaparlar. Bundan dolayı HIIT sonrası artan TNF-α, sTNFR ile ilişkili ise; proteinin etkisi bastırılabilir ve antiinflamatuar etki oluşur (Gerosa-Neto ve ark 2016).

1.2.4. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Uzun yıllardır kardiyovasküler hastalığı olanlara veya hastalık riskini taşıyanlara maksimal aerobik kapasitenin % 40-85'i arasında 20-60 dk süre ile orta yoğunlukta aerobik egzersizler önerilmektedir. MICT ile VO_{2max}'da artış meydana geldiği, ortalama kan basıncında azalma olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, HIIT antrenmanlarının; benzer kardiyak adaptasyonlar oluşturduğu bildirilmiştir (Ketelhut ve ark 2020, Gildea ve ark 2021). Özellikle yaşlı popülasyonda yapılan çalışmalarda, en iyi adaptasyonun; maksimal kalp hızının % 80-95'inde 4 dk yüklenme ve 3 dk dinlenme döngüsünün, 4 kez yapılması ile oluştuğu gösterilmiştir. Ayrıca antrenmanın aralıklı olması; kişiye MICT ile yapamayacağı yoğunluktaki antrenmanları kısa sürede yapmasını sağlamaktadır. Çünkü kardiyovasküler

hastalıkların birçoğunda kalbin pompalama gücü zayıftır ve yoğun aktiviteler uzun süre devam ettirilemez (Wisloff ve ark 2007).

HIIT ve MICT egzersizlerinin kardiyak parametreler üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada sağlıklı genç yetişkinlere 2 haftalık HIIT (günde 20 dk) ve MICT (günde 90 dk) antrenmanları yaptırılmıştır. Antrenmana ayrılan süreye göre MICT'in %24'ü olan HIIT grubunda kardiyorespiratuar parametrelerin, MICT'e benzer veya MICT'den daha iyi olduğu gösterilmiştir (Esfandiari ve ark 2014). Kardiyak parametrelerden endotel disfonksiyonunun HIIT ile MICT'den daha iyi düzeyde geliştiği çalışmalarla gösterilmiştir (Moholdt ve ark 2009, Molmen-Hansen ve ark 2012). 12 hafta boyunca HIIT, MICT ve kontrol grupları oluşturularak takip edilen çalışmada total periferik direncin HIIT grubunda daha belirgin azaldığı tespit edilirken ortalama kalp hızında azalma, endotelyal fonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonu ve atım volümünde iyileşmenin ise sadece HIIT grubunda meydana geldiği tespit edilmiştir (Molmen-Hansen ve ark 2012).

Deneysel hipertansiyon modeli oluşturulan erkek sıçanlarda 8 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 30 dk HIIT ve MICT antrenmanlarının her iki egzersiz grubunda da sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarını benzer düzeyde azalttığı tespit edilmiştir (Suarez ve ark 2022). Sağlıklı erkek sıçanlarda yapılan çalışmada 13 hafta süren HIIT antrenmanı kardiyak output ve ejeksiyon fraksiyonunda MICT'e benzer etki oluşturmuş, ancak kapiller yoğunluktaki artış sadece HIIT grubunda meydana gelmiştir (Verboven ve ark 2019). Erkek sıçanlarda yapılan bir çalışmada (Mendes ve ark 2022) 8 haftalık HIIT antrenmanı ile kardiyak parametrelerde aralıksız yüksek yoğunluklu egzersizden daha iyi düzeyde düzelme tespit edilirken, .Rahimi ve ark (2015), HIIT antrenmanının sıçanlarda kardiyak iskemiye karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir.

Diyastolik disfonksiyon, özellikle asemptomatik Tip 2 DM olan hastalarda % 50 oranında görülebilmekte ve kalp yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Egzersiz diyastolik fonksiyonun düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Tip 2 DM ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalardan oluşturulan HIIT ve MICT gruplarında 12 haftalık antrenman sonucunda HIIT grubunda diyastolik fonksiyonda, VO_{2max} düzeyinde ve sistolik fonksiyonda iyileşme MICT'den daha iyi düzeyde görülürken diyastolik dolma basıncında, transmitral erken diyastolik hız pikinde

düzelme ise sadece HIIT grubunda görülmüştür. Ayrıca HIIT'de görülen VO_{2max} artışının ve diyastolik fonksiyondaki iyileşmenin bir yıl sonra bile hala bazal değerlerinden daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir (Hollekim-Strand ve ark 2014).

1.2.5. Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Diyabet Üzerine Etkileri

Tip 2 Diyabet (DM), yetersiz insülin salınımı veya salınan insülinin yeterince kullanılamaması nedeniyle oluşan metabolik bir hastalıktır. Dünyada 29-70 yaş arası yaklaşık 463 milyon kişi diyabet hastalığına sahiptir. Semptomların ortaya çıkması veya hastalar tarafından fark edilmesi uzun yıllar aldığı için bu oranın yaklaşık yarısı henüz hastalığının farkında değildir ve bu yüzden DM 21. yüzyılın sessiz hastalığı olarak kabul edilmektedir (de Oliveira Teles ve ark 2022).

DM'nin kalıcı hiperglisemiye bağlı kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları, artan morbidite, düşük yaşam kalitesi ve artan mortalite oranı ile ilişkilidir. Bu yüzden glisemik kontrolün dengelenmesi tedavinin ana hedefidir. İlaç tedavilerinin yanında fiziksel aktivitenin de önemli bir rolü olduğu bilinmektedir, hatta prediyabet durumlarında egzersiz tek başına tedavi edici özelikte olabilmektedir (Madsen ve ark 2015). Çünkü egzersize bağlı olarak, glikoz metabolizmasında değişiklikler gözlenmektedir. İnsülin-bağımsız glikoz tüketimi egzersiz sonrası 60 dk kadar devam ederken, insülin bağımlı glikoz tüketimi ise; egzersizden sonra birkaç gün kadar devam edebilmektedir (Frosig ve Richter 2009). DM ve prediyabet tanısı olanlarda yapılan bir meta-analiz sonucuna göre HIIT ve MICT'in HbA1c, insülin direnci, bel çevresi parametrelerinde birbirine benzer etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (De Nardi ve ark 2018). Yapılan başka bir çalışmada (Winding ve ark 2018) DM hastalarına 11 hafta boyunca haftalık 75 dakikalık HIIT ve 135 dakikalık MICT antrenmanının açlık glikozu, HbA1c, insülin direnci ve postprandiyal glikoz değerlerinde benzer iyileşmeye sebep olduğu bildirilmiştir. Akut HIIT ve MICT uygulamasının kan glikozu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada Tip 2 diyabet hastalarına tek oturum HIIT ve MICT egzersizi yaptırılmış ve egzersiz sırasında ve sonrasında bakılan glikoz düzeylerinin HIIT grubunda daha anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Mendes ve ark 2019). Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda yapılan bir çalışmada 10 hafta süren HIIT antrenmanının kan glikozu ve lipit seviyelerini MICT'den daha iyi düzeyde düzelttiği bildirilmiştir (Mohammad ve ark 2019).

Obez kişilerde, Tip 2 diyabet görülme sıklığı fazladır ve altında yatan mekanizma, insülin direncidir. İnsülin direncinin oluşmasına neden olan mekanizmalar karmaşık olmakla birlikte, fiziksel inaktivitenin, insülin direncinin başlamasında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. İnaktivite enerji tüketimini azaltırken, artmış enerji alımı ile birlikte yağ dokusunun artmasına, obezite ve kronik inflamasyon oluşumuna neden olur (McArdle ve ark 2013). HIIT belirgin kilo kaybı oluşturmaksızın insülin direncini düzeltmektedir (Marcinko ve ark 2015) Altta yatan mekanizmaları arasında HIIT'in iskelet kasında, karaciğerde ve yağ dokuda AMPK aktivasyonu oluşturmasıdır. AMPK; yağ doku makrofajlarında yağ asidi oksidasyonunu artırarak ve lipit içeriğini azaltarak inflamasyonu baskılar. Benzer şekilde, hepatositlerdeki AMPK aktivasyonu ile, yağ asidi sentezi ve karaciğer lipit içeriği azaltılırken, yağ asidi oksidasyonu artar. AMPK'nın yağ asidi metabolizması üzerindeki etkisi asetilCoA karboksilaz 1'in inhibisyonu ve fosforilasyonu aracılığı ile oluşmaktadır. Ayrıca HIIT ile aktive olan CaMKII ve AMPK, GLUT 4 düzeyini arttırmaktadır ve bu yolla da insülin direncinin azalmasını sağlar (Gibala ve ark 2009, Galic ve ark 2011).

1.3. Gönüllü Egzersiz

Gönüllü egzersiz, fiziksel performans ve dayanıklılığı değerlendirmek için kullanılan bir antrenman çeşididir. Mesafe ve hızların kontrol edildiği diğer zorlayıcı egzersizlerin aksine gönüllü bir aktivitedir. Ayrıca gönüllü egzersiz, negatif bir uyaran (elektrik çarpması veya koşu bandında kullanılan hayvanlara dokunma gibi) gerektirmediği ve sıçanların kendi biyoritimlerine uygun olarak koşabildikleri normal gece-gündüz işleyişine müdahale edilmediği için stressiz koşullar altında gerçekleştirilir (Goh ve Ladiges 2015). Ancak zorlu egzersizler genellikle aydınlık siklusta yapıldığı için bu durumu sıçanlar için ilave bir stres faktörü oluşturmaktadır (Rajizadeh ve ark 2018). Gönüllü egzersiz, araştırmacının doğrudan müdahalesini gerektirmediği için uzun süreli çalışmalarda kolayca uygulanabilmektedir. Gönüllü egzersizde, araştırmacı egzersiz üzerinde kontrole sahip değildir ve koşu aktivitesi, cinsiyet, zorlanma, yaş, koşu tekerleğinin tasarımı, diyet ve çevre koşullarından güçlü bir şekilde etkilendiği için koşu süresi değişebilir (Manzanares ve ark 2018). Örnek bir gönüllü egzersiz kafesi Şekil.1.3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil.1.3.1. Gönüllü egzersiz kafesi

Gönüllü egzersiz antrenmanı yaptırılan hayvan modellerinde insanların günlük yaşamlarına benzeyecek şekilde bir aktivite tarzı taklit edilebilir. Gönüllü koşu egzersizi ile farelerin ortalama ömrü % 10-17 oranında uzamaktadır (Bronikowski ve ark 2003). Yaşlı farelerde egzersiz kapasitesi önemli ölçüde azalsa da, uzun süreli gönüllü tekerlek koşusu vücut kompozisyonunda yaşa bağlı oluşan değişiklikleri ve sarkopeniyi önleyebilir (Manzanares ve ark 2018). Eldomiaty ve ark (2020) sıçanlara 3 hafta boyunca gönüllü egzersiz ve zorlu yüzme yaptırmış ve gönüllü egzersiz grubunun kaslarında hipertrofi meydana gelirken zorlu yüzme grubunun kaslarında atrofi oluştuğunu göstermiştir. IL-6 düzeyleri incelendiğinde gönüllü egzersiz grubunda belirgin artış görülürken zorlu yüzme grubunda azalma tespit edilmiştir. Gönüllü egzersiz ve zorlu egzersizin spinal kord hasarı oluşturulmuş dişi fareler üzerinde etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada (Sánchez-Ventura ve ark 2021) gönüllü egzersizin spinal kord hasarına bağlı oluşan perinöral ağlardaki azalmayı engellediği ve lokomotor aktivitedeki düzelmeyi zorlu egzersize göre daha iyi oluşturduğu tespit edilmiştir.

Besin alımının düzenlenmesine gönüllü egzersizin katkısı olduğu düşünülmektedir. Egzersiz sırasında mezolimbik sistemde dopamin ve leptin uyarısı artar. Leptin uyarısının hipotalamusta da artması homeostatik mekanizmalar yoluyla tokluk duyusunun oluşmasını sağlar ve böylece özellikle yüksek yağlı yiyecek alınmasını azaltır (Liang ve ark 2015, Cordeira ve Monahan 2019). Yüksek yağlı diyet

ve normal diyetin beraber uygulandığı erkek fareler (Cordeira ve Monahan 2019) 5 hafta boyunca haftada 5 gün günde 30 dk, gönüllü egzersiz yapabilecekleri kafeslere alınmışlardır. Çalışmanın sonunda gönüllü egzersiz yapan grupta kontrole göre belirgin kilo kaybı görülürken, yüksek yağlı diyete ilginin azaldığı tespit edilmiştir.

Diyabetik sıçanlarda gönüllü egzersiz uygulaması ile total kolesterol, kan glikozu ve HbA1c değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı ve koşu mesafesi ile bu paramatrelerin negatif yönde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Nakamoto ve Ishihara 2020).

Gönüllü egzersiz beyinde apoptoza engel olarak hücre proliferasyonunu artırır. Buna bağlı bilişsel fonksiyonlarda iyileşme sağlar. Zorlu egzersizlerle karşılaştırıldığında, gönüllü egzersiz sistemik stres oluşturmamakta ve nöroprotektif etki oluşturmaktadır (Ko ve Ko 2020). Ayrıca, stresle ilişkili yolakların inhibisyonuna neden olur ve beyinde inflamasyonun nedeni olan NF-KB'nin inaktivasyonunu sağlar. Bunun sonucunda hipokampusta proinflamatuar sitokin salınımı baskılanır (Mul 2018). Bilişsel fonksiyonlarda egzersizlerin ana hedefi olan hipokampusta gönüllü egzersiz hücre çoğalmasını ve nörojenezi artırır, öğrenme ve hafızayı geliştirir (van Praag ve ark 1999). Sadece koşu mesafesinin değerlendirildiği gönüllü egzersizde koşu mesafesinin bilişsel düzey ile pozitif korelasyonlu olduğu gösterilmiştir (Neeper ve ark 1995, Lee ve Soya 2017).

1.4. Kognisyon

Kognisyon, canlıların çevrelerinden bilgiyi toplaması, saklaması ve gerekli yerlerde kullanması gibi bilişsel işlevleri ifade eder. Kognisyon öğrenme ve bellek bileşenlerinden oluşur. Öğrenme, yeni bilgi edinmeyi, bellek ise bilginin muhafaza edilmesini ifade eder. Bellek zamana göre kısa süreli ve uzun süreli bellek olarak ikiye ayrılmaktadır. Kısa süreli bellek bilginin kısa bir süre (saniyeler) sürdürülmesi olarak tanımlanır. Uzun süreli belleğin oluşması için nöronlarda değişiklikler meydana gelmelidir (Collins 2007).

Uzun süreli bellek, deklaratif ve deklaratif olmayan olarak ikiye ayrılır. Ekspilisit bellek olarak da adlandırılan deklaratif bellek, semantik bellek ve epizodik bellek olarak ikiye ayrılır. Deklaratif bellek, gerçekler de dahil olmak üzere önceki deneyimlerin bilinçli, kasıtlı olarak tanınmasıdır. Semantik bellek, metin, telefon

numaraları dahil olmak üzere gerçek bilgileri hatırlamayı içerir. Epizodik bellek, olaylar, konumlar veya koşullarla ilişkili bellektir. Deklaratif belleğin öncelikle hipokampus dahil olmak üzere medial temporal lob yapılarına dayandığı düşünülmektedir (Collins 2007, Brem ve ark 2013).

Örtülü bellek olarak da tanımlanan deklaratif olmayan bellek; prosedürel bellek, klasik koşullanma, nonasosiyatif öğrenme gibi alt bileşenlerine ayrılır. Deklaratif olmayan belleğin çoğunlukla striatum, serebellum ve kortikal birleşme alanlarına bağlı olduğu düşünülmektedir (Brem ve ark 2013).

Öğrenme ve belleğin beyindeki mekanizmalarının temelinde sinaptik plastisite yer almaktadır. Sinaptik plastisite bir uyarıya karşı presinaptik ve post sinaptik nöronun birlikte yanıt vererek cevabı güçlendirmesidir. Böylece öğrenme, iki girdi arasındaki sinaptik bir değişikliği yansıtır. Bu yeniden şekillenmeye ek olarak, nöron gövdesinde ve sinapsta protein sentezi gerektiren uzun süreli hafıza oluşumu sırasında yeni sinapslar oluşur. Bununla birlikte, sinaptik plastisite dinamiktir ve davranış durumuna göre değişir. Dolayısıyla kognisyon bir çok faktörden etkilenir. Bu faktörler arasında ilaçlar, diyet, fiziksel aktivite, uyku, yaşlılık ve nörodejeneratif hastalıklar yer almaktadır. Bu nedenle kognisyondaki değişimin nedenlerini ve sonuçlarını anlamak önemli bir araştırma hedefidir (Morand-Ferron ve ark 2016, Poulose ve ark 2017). Kaliteli uyku akademik performans, öğrenme ve hafızada olumlu gelişmeler sağlarken, yetersiz uyku, fiziksel sağlık ve biliş üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Özellikle uykunun REM dönemi, rüya görme ile ilişkilidir ve hafızanın sağlamlaştırılmasında ve merkezi sinir sisteminin sağlıklı gelişiminde önemlidir (Hosker ve ark 2019). Uyku veya uyanıklık durumu gibi durumlar ve bir ortamı keşfetmek gibi davranışlar sinaptik plastisiteyi etkiler (Sah ve ark 2008, Fuchsberger ve Paulsen 2022).

Sinaptik uyarılara aracılık eden protein fosforilasyonu, nöronal yapı ve fonksiyonlardaki uzun vadeli değişiklikler için mitokondri ATP üretir. Mitokondriyal tepkiler ayrıca kalsiyum ve redoks sinyali gibi nöronların karşılaştığı biyoenerjetik zorlukları da ele alır ve dendritik dikenlerin (postsinaptik yapılar) oluşumu da dahil olmak üzere sinaptik plastisiteye katkıda bulunur (Alexandrov ve Pletnikov 2022). Yeni sinapsların oluşması aerobik glikoliz ile bağlantılıdır. Bilişsel işlevler gerçekleştikçe hipokampusta glikoz seviyeleri azalır, bu durum nöronların ek enerji metabolitleri sağlamak için glikoz tüketimini artırdığını gösterir. Glikoz tüketimi

ayrıca astrositlere glikojen desteği sağlamak için de artar. Çünkü glikojen bir öğrenme olayı ve/veya yeni bir bellek konsolidasyonu sırasında ana enerji metaboliti olan laktat üretimi için kullanılır (Rich ve ark 2019).

Hipokampus, santral sinir sisteminin medial temporal lobunda yer alan ve bellekten sorumlu alandır ve nörodejeneratif hastalık patolojisine karşı en savunmasız, sinaptik kaybın meydana geldiği ve bilişsel bozulmalara neden olan kısımdır (Huang ve ark 2018). Normal şartlar altında yaşamın üçüncü dekatından itibaren kognitif fonksiyonlarda bozulmalar başlar (Joubert ve Chainay 2018). Yaşlılarda yapılan görüntüleme çalışmalarında hipokampal atrofi gösterilmiştir (Small ve ark 2002, Ward ve ark 2015). Hipokampus dentat girus ve kornus kısımlarından oluşur. Kornus kısmı CA1, CA2, CA3 bölgelerini içerir. Hipokampus nöroplastisite için önemli bir bölgedir (Cassilhas ve ark 2016). Nöronal plastisite, yeni becerilerin öğrenilmesini, anıların pekiştirilmesini, çevresel uyaranlara yanıt olarak nörojenez, hücresel apoptoz, sinaps bağımlı aktivite ve nöronal ağların yeniden düzenlenmesini sağlar. Herhangi bir hastalık veya yaşanan bir travma olmadığında nöronların ömrü değişmez hatta farklı bir canlıya aktarıldığında da yaşamaya devam eder. Ancak insanlarda yaşlanma ile frontal ve parietal loblarda serebral gri madde hacmi kademeli olarak azalır. Gri madde azalmasına beyin omurilik sıvısında artış ve serebral mikro kanamalar eşlik eder (Gonzales ve ark 2022). Ayrıca beyinde otofaji azalır ve nörotoksisiteye, nörodejenerasyona, hızlandırılmış yaşlanma sürecine ve daha kısa bir yaşam süresine neden olur (Ribarič 2022).

1.4.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöral devre gelişimi ve işlevi, dendritik büyüme, nöronal uyarılabilirlik, sinaptik oluşum ve sinaptik plastisite gibi öğrenme ve bellek için çok önemli olan süreçlerin kilit düzenleyicisidir (Nicolini ve ark 2020). BDNF aynı zamanda egzersizin öğrenme, hafıza ve problem çözme üzerindeki faydalı etkilerine aracılık eden bir nörotrofik faktördür (Adlard ve ark 2011, Erickson ve ark 2011).

BDNF, proBDNF'den oluşan 119 amino asitli bir proteindir. Beyinde glutamaterjik nöronlardan, korteks ve hipokampustan izole edilen astrositler gibi glial hücrelerden ve mikrogliadan salınır. Nöronal hücrelerden salınan proBDNF ve BDNF oranı, beyin gelişiminde önemlidir. Doğum sonrası erken dönemde proBDNF

konsantrasyonu daha yüksektir ve beyin fonksiyonunu düzenleyen önemli bir faktör olarak kabul edilir. BDNF nöroproteksiyon ve sinaptik plastisite gibi süreçler için önemlidir (Yang ve ark 2014). BDNF sinir sisteminin her yerinde bulunmakla birlikte kendi reseptörü olan tirozin kinaz reseptör B (TrkB) ile özellikle korteks ve hipokampusta yoğunlaşmıştır. Embriyonik gelişimin erken aşamalarında, BDNF, kortikal progenitör hücrelerin nöronlara farklılaşmasını (nörogenez) teşvik eder. BDNF ayrıca yaşam boyunca hipokampusta yeni dendritleri, sinapsları ve nöronları uyararak uzun süreli belleği destekler. BDNF gen delesyonu ile beyin hacminde yaklaşık % 10 azalma meydana gelir (Chang ve ark 2006). BDNF, beyin dışında akciğer, kolon, mesane, vasküler endotel gibi dokularda da eksprese edilir (Hill ve Polk 2019, Colucci-D'Amato ve ark 2020).

Lokal etkilerine ek olarak BDNF'nin enerji metabolizmasında önemli rolü vardır. BDNF-TrkB aktivitesi hücre içindeki enerji üretimini artırır, büyümeyi ve hayatta kalmayı teşvik eder. BDNF, merkezi sinir sisteminde sistemik enerji homeostazını modüle eder. Kortikal nöronlarda glikoz kullanımını ve glikoz taşıyıcı 3 düzeyini artırdığı ve mitokondriyal etkinliği iyileştirdiği gösterilmiştir. Merkezi olarak uygulanan BDNF'nin karaciğer tarafından glikoz üretimini azalttığı ve periferik dokuda glikoz alımını artırdığı tespit edilirken beyinde BDNF'nin baskılanması, farelerde obezite, diyabet ve düzensiz beslenme davranışına neden olmaktadır (Marosi ve Mattson 2014, Hill ve Polk 2019). Bu kanıtlar BDNF'nin sadece sinir sistemi için kritik olmadığını, aynı zamanda metabolizma regülasyonu ve homeostaz için de önemli rolleri olduğunu göstermektedir (Nakagawa ve ark 2002, Hubka 2006).

BDNF'nin yapısı ile ilgili olarak 2000'li yılların başında yeterli veriler yokken 2007 yılında BDNF'nin 9 promoter bölgesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan Promoter I ve IV kalsiyum kanalları ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonunda etkilidirler. Bu aktivasyonlar hücre içi kalsiyum sinyaline aracılık ederek beyin fonksiyonlarının düzenlenmesine katkı sağlarlar. Promoter I, nöronal aktiviteye daha duyarlıdır ve in vitro ve in vivo aktiviteye bağlı BDNF ekspresyonunu indükler. Promoter I, kalsiyuma duyarlı elementler Harmer ve ark (2000) ve siklik adenozin monofosfat-kalsiyum yanıt elementi (CRE) içerir. CRE'nin silinmesi veya cAMP-yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (CREB) aşırı ekspresyonu, promoter I yanıtını bozar ve BDNF salınımı azalır. Promotor IV, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz Ament ve Verkerke (2009), Ca2+/kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMK) II/IV, fosfoinositid

3-kinazlar (PI3K) ve fosfolipaz C (PLC) içerir (Colucci-D'Amato ve ark 2020). Promoter IV'ün bozulması, prefrontal korteksteki GABAerjik nöronların sayısını ve aktivitesini azaltmaktadır. Bunun sonucunda depresyon benzeri davranışlar oluşabilmektedir. Spesifik olarak, BDNF promotörü IV metilasyon seviyelerindeki değişiklikler depresyonla ilişkilendirilir (Tadić ve ark 2014). Majör depresif bozukluğu (MDB) olan hastaların BDNF geninin promotör IV bölgesinin CpG-87 bölgesinde hipometilasyon olduğu ve antidepresanlardan fayda görme olasılıklarının daha düşük olduğunu gösterilmiştir (Lieb ve ark 2018).

BDNF beyinde sinaptik iletimin ve uzun vadeli güçlenmenin (LTP) önemli bir düzenleyicisidir. BDNF'nin LTP üzerindeki etkilerine TrkB reseptörü aracılık eder. Özellikle hipokampusta, bu nörotrofinin hem presinaptik hem postsinaptik alanlarda etki ederek sinaptik plastisitede uzun süreli bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Edelmann ve ark 2014). Bir çalışmada hipokampus CA3 veya CA1 bölgelerinde anterograd BDNF-TrkB sinyalinin LTP indüksiyonunda , anterograd ve retrograd BDNF-TrkB sinyalinin ise LTP'nin korunmasında önemli olduğu ortaya çıkmıştır (Lin ve ark 2018).

Fiziksel egzersiz, dolaşımdaki BDNF düzeylerini artırmak ve beyin fonksiyonunu iyileştirmek için etkilidir. Akut direnç egzersizi ve dayanıklılık egzersizinin kontrole göre BDNF düzeyini anlamlı artırdığı gösterilmiştir (Arazi ve ark 2021). Egzersiz sonrası BDNF seviyelerinin yükselmesi dendritik yoğunlukta ve dendritik dallanmada artışları uyarır ve bunun sonucunda hafıza ve öğrenmede olumlu değişiklikler meydana gelir (Ben-Zeev ve ark 2022).

Egzersizin BDNF düzeyi üzerine etki mekanizmaları tam net olmamakla birlikte farklı hipotezler mevcuttur. PGC-1α, mitokondrial biyogenezde rol oynayan kas kaynaklı önemli bir faktördür ve temel düzenleyicisi enerji homeostazında görevli AMPK'dır. PGC-1α ve AMPK yolağı BDNF'yi artırarak kognitif fonksiyonları etkiler (Azimi ve ark 2018). Çünkü PGC-1α eksikliği oluşturulan farelerde nöronal kayıp, yapısal anormallikler ve antioksidan savunma sisteminde bozukluklar tespit edilmiştir (Leone ve ark 2005). Bir diğer hipotez; laktat gibi biyokimyasalların egzersize bağlı artışıdır. Her ne kadar beynin ana besin kaynağı glikoz olarak bilinse de özellikle laktatın dolaşımdaki seviyeleri arttığında kan-beyin bariyerini geçerek beyin metabolizmasına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Bu yüzden laktat konsantrasyonu ile BDNF düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu, laktatın

ve BDNF'nin periferik seviyelerinin yüksek olmasının hipokampal fonksiyon ve kognitif performans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Smith ve ark 2018). BDNF'yi etkileyen bir diğer mekanizmanın da kemikten dolaşıma salınan osteokalsin hormonu olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada düşük osteokalsin seviyeleri ile kognitif fonksiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Bradburn ve ark 2016).

1.4.2. Kognisyon ve Egzersiz

Nöral plastisite, sinir sisteminin bilişsel işlevleri gerçekleştirme yeteneği olarak tanımlanır ve depresyon, psikiyatrik hastalıklar gibi sinir sistemini etkileyen durumlarda bozulmuş nöral plastisite görülür. Ayrıca egzersiz ve diyet plastisiteyi etkileyen çevresel faktörlerdir. Egzersizin bilişsel fonksiyonlarda iyileşme meydana getirdiği gösterilmiştir. Bu durum, nörogenez (yeni nöronların üretimi), anjiyogenez (önceden var olanlardan yeni kan damarlarının büyümesi), sinaptogenez ve nörotrofin (nöronların hayatta kalmasını, gelişmesini ve işlevlerini destekleyen proteinler) etkisinden kaynaklanmaktadır (Joubert ve Chainay 2018). Egzersiz ile nöral bağlantı yollarında meydana gelen bozulma azalır, posterior singulat merkez gri madde hacmi, perfüzyonu artar ve görsel uzaysal görev performanslarında iyileşme meydana gelir (Boraxbekk ve ark 2016). Ayrıca nörodejenerasyon nedenlerinden olan otofajiyi AMPK aktivasyonu yoluyla uyarır. Artan AMPK aktivitesi, otofajinin negatif düzenleyicisi ve hücresel protein üretiminin pozitif düzenleyicisi olan rapamisin kompleksi 1 hedefini inhibe eder. Böylece, gelişmiş bir otofaji nörodejenerasyonun gelişimini ve ilerlemesini geciktirir (Ribarič 2022).

Bilişsel işlevler için önemli bir yer olan hipokampus egzersizin etkisini göstermesi için bir hedeftir. Çünkü çalışmalarda (Erickson ve ark 2011, Teixeira ve ark 2018) yaşa bağlı olarak kognisyondaki bozulmaya eşlik eden hipokampal atrofinin egzersizle önlenebildiği gösterilmiştir. Hipokampusun tüm alanlarında nöroplastisitenin oluşmasını sağlayan hücre tipleri vardır ve bunlar fiziksel egzersize belirgin şekilde yanıt vererek bellekte etkili olurlar (Voss ve ark 2013). Egzersiz bu etkisini BDNF düzeyini artırarak göstermektedir (Niu ve ark 2018). Ancak egzersizin tipi, süresi ve yoğunluğunun farklı olması durumunda BDNF düzeyinin nasıl etkilendiği ve moleküler mekanizmaları hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 14 ay boyunca koşu bandı egzersizi yaptırılan farelerin beyinlerinde gri

madde hacminde ve kılcal damarlarında artış olduğu ve oligodendrositlerin korunduğu gösterilirken kontrollere göre kognisyonun daha iyi olduğu tespit edilmiştir (Chen ve ark 2020). Coetsee ve arkadaşları (2017) çalışmalarında 3 grup oluşturarak 16 hafta boyunca yaşlı bireylere orta yoğunlukta devamlı, yüksek yoğunlukta aralıklı ve direnç egzersizleri uygulamıştır. Orta yoğunlukta devamlı egzersiz ve direnç egzersizi yapan yaşlı bireylerde yürütücü bilişsel işlevlerin HIIT'e göre daha iyi bir gelişme sağladığı ancak bilgi işleme hızının ve işlevsel hareketlerdeki iyileşmenin HIIT grubunda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Zhang ve ark (2019) sıçanlara 21 gün gönüllü egzersiz uygulamış, daha sonra hipokampal iskemi oluşturmuş ve hiç egzersiz yapmayan gruba göre gönüllü egzersiz yapan grupta BDNF düzeylerinde artış, iskemi bulgularında azalma olduğunu göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada 4 haftalık gönüllü egzersiz sonrası uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda lokomotor aktivitede anlamlı değişiklikler gözlenmezken spasyal öğrenmenin egzersiz yapan grupta daha iyi olduğu gösterilmiştir (Rajizadeh ve ark 2018).

Zorunlu yapılan egzersiz modellerinde hayvanları teşvik etmek için ödül veya elektrik şoku gibi ceza yöntemi kullanılır. Bu şoklar hayvanlarda olumsuz strese neden olabilir. Özellikle uzun süreli ve öngörülemeyen stres yetişkin nörogenezini engelleyebilir (Lucassen ve ark 2015). HIIT zorlayıcı ve yüksek yoğunlukta bir egzersiz olduğu için oluşturacağı stresin beyin fonksiyonlarını olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada HIIT'in 6 hafta ve 12 hafta uygulanması ile oluşan kortikosteron seviyeleri karşılaştırılmış ve kontrol grubuna göre 6 hafta uygulanan grupta hormon seviyesinde artış 12 hafta uygulanan grupta azalma gösterdiği tespit edilmiştir (de Araujo ve ark 2016).

Yüksek yoğunluktaki egzersizler aşırı oksidatif stres üretimine neden olarak beyin üzerinde negatif etkiler oluşturur (Lou ve ark 2008). HIIT'in; yüksek yoğunluklu olması nedeniyle oksidatif stresi artırarak beyinde negatif etkiler oluşturması beklenirken HIIT ve gönüllü egzersiz yapan gruplarda 7 hafta boyunca egzersizden sonra hipokampal nörogenez açısından anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Nokia ve ark 2016).

1.5. Osteokalsin

Kemik dokusu iç organları korur ve vücut hareketlerini kolaylaştırır. Destek özelliğinin yanı sıra kemik metabolik olarak aktif bir dokudur ve özelleşmiş osteoklast,

osteoblast ve osteosit hücrelerinin aktivitesi yoluyla yaşam boyunca sürekli olarak yeniden şekillenir. Osteoklastlar, kemiği rezorbe eden monosit-makrofaj ailesinden çok çekirdekli hematopoietik hücrelerdir. Osteoblastlar mezenkimal progenitör hücrelerden kaynaklanırlar ve kemik oluşumunu kolaylaştırmak için kemik matris proteinleri üretirler. Osteositler ise kendilerini çevreleyen kemik matrisini yeniden şekillendirirler ve osteoblast-osteoklast aktivitesini düzenlerler.

Organizmanın homeostazisi için kemiğin parakrin ve endokrin işlevleri gereklidir. Çünkü kemik ve diğer organlar arasındaki etkileşim enerji metabolizması, üreme fonksiyonları, nörotransmitter sentezi ve kognisyon gibi fizyolojik süreçleri etkileyebilmektedir (Bradburn ve ark 2016, Wu ve ark 2020, Wang ve ark 2021). Bu olaylar kemikten salgılanan osteokalsin gibi bazı faktörler aracılığı ile gerçekleşir. Osteokalsin osteoblastlar tarafından salgılanan bir hormondur. Osteokalsin gama-karboksiglutamik asit içerdiği için kemik gla proteini olarak da adlandırılır ve K vitamini bağımlı bir hormondur (Hauschka ve ark 1989). Osteokalsinin kemik mineralizasyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği osteokalsin eksikt farelerde yağ kütlesinde, trigliserit ve glikoz seviyelerinde artış görülmesi ile osteokalsinin enerji metabolizmasında etkili olduğu bulunmuştur (Lee ve ark 2007, Wei ve Karsenty 2015). Osteokalsinin bu etkilerine ek olarak beyin gelişimi ve bilişsel işlevlerde de önemli bir yerinin olduğu gösterilmiştir (Shan ve ark 2019).

Osteokalsin; dolaşımda karboksile ve karboksile olmayan formlarda bulunur. Karboksile osteokalsin mineralizasyonda hidroksiapatit büyümesini engeller ve kalsiyuma yüksek afinite gösterir. Karboksile olmayan formun ise vücut enerji metabolizmasını etkileyen aktif hormon olduğuna inanılmaktadır (Lee ve ark 2007). İndirgenmiş K vitamini ile endoplazmik retikulumda karboksillenir. Karboksile olmayan osteokalsinin kalsiyuma afinitesi yoktur, glikoz ve lipit metabolizması üzerinde düzenleyici bir rol oynar (Mizokami ve ark 2013). Aynı zamanda, kan beyin bariyerini (KBB) geçer, beyin sapı, orta beyin ve hipokampus bölgesindeki nöronlara etki eder. Beyin sapında serotonerjik nöronlar içeren dorsal ve medyan rafe çekirdeklerine bağlanarak serotonin sentezini artırır, kalsiyum akışını indükler ve aksiyon potansiyeli frekansını aktive eder. Orta beyinde, ventral tegmental alandaki nöronlara bağlanır ve dopamin sentezini kolaylaştırır. Hipokampusta, CA3 bölgesinin nöronlarında bir Gpr158/ Gaq kompleksine bağlanır ve kısmen inositol 1,4,5-trifosfat ve BDNF'ye etki eder (Oury ve ark 2013, Shan ve ark 2019).

Osteokalsin beyinde Wnt sinyal yolağı üzerinden de etki göstermektedir. Wnt sinyal yolları uzun yıllar önce tanımlanmıştır ve vücutta büyüme, farklılaşma, ölüm gibi hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır. Wnt sinyal yollarından biri "kanonik" Wnt yolu olarak da adlandırılan Wnt/β-katenin sinyal yoludur, kemik ve eklem fizyolojisi ile ilişkili olan kritik düzenleyicidir (Daoussis ve Andonopoulos 2011). Wnt/β-katenin yolu, osteoblast proliferasyonunda, olgunlaşmasında, farklılaşmasında görev alır. Dickkopf-1 (Dkk-1), Wnt/β-katenin yolunun inhibitör faktörüdür ve osteoblastları azaltıp osteoklastları artırarak kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur (Chung ve ark 2021). Wnt sinyal yolunun nöron-koruyucu etkileri vardır ve Wnt'nin baskılanması Alzheimer ve birçok nörodejenerasyonun ilerlemesini sağlamaktadır. Wnt sinyaline karşı inhibitör etkisi olan Dkk-1 artışı bilişsel fonksiyonların bozulmasına neden olabilir. Çünkü Dkk-1, Wnt sinyalini inhibe ederek Tau'nun hiperfosforilasyonunu indükleyebilir (Ross ve ark 2018, Chen ve ark 2020). Erkek sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 12 haftalık aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve kombine egzersiz gruplarının öğrenme düzeyleri ve Dkk-1 seviyeleri ile ilişkisi incelenmiştir. Yaşlı sıçanlarda Dkk-1 seviyelerinde anlamlı yükseklik oluşurken en belirgin aerobik egzersiz olmak üzere tüm egzersiz gruplarında Dkk-1 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte, BDNF seviyelerinin de tüm egzersiz gruplarında anlamlı şekilde artarken en belirgin artışın kombine egzersiz grubunda olduğu tespit edilmiştir (Chen ve ark 2020). Osteokalsinin Dkk-1 seviyesini azaltarak BDNF düzeyini etkileyebileceği düşünülmektedir (Bradburn ve ark 2016, Obri ve ark 2018)

Kemik sağlığındaki bozulmalara bilişsel bozulmanın da eşlik etmesinin tespit edilmesi ile osteokalsinin beyindeki etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Genel kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri ile Alzheimer hastalığı riskleri ve özellikle yaşlı kadınlarda bilişsel gerileme arasında bağlantı olduğunun tespit edilmesi ve kemiğin bilişsel sağlığın korunmasına yardımcı olan endokrin özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Bradburn ve ark 2016). Puig ve ark (2016) serum osteokalsin ve kognisyon ilişkisini inceledikleri çalışmalarında serum osteokalsinin yüksek olduğu bireylerde beyinde MR analizlerinde anlamlı değişiklikler ve bilişsel testlerde iyileşmeler tespit edilirken serum osteokalsin seviyeleri düşük olanlarda ise bilişsel fonksiyonlarda bozukluk görülmüştür. Ayrıca osteokalsin eksikliği oluşturulan

farelere osteokalsin infüzyonu ile anksiyete ve depresyon benzeri davranışlarda, öğrenme ve bellekte düzelmeler meydana geldiği tespit edilmiştir (Oury ve ark 2013).

Egzersiz kemik sağlığı ve metabolik fonksiyon üzerine olumlu etkiler gösterir. Egzersiz kemik üzerindeki etkilerini kemik turnoverinde görevli osteokalsin gibi parametreleri ve onların diğer organlarla olan ilişkilerini düzenleyerek gösterir (Cartee ve ark 2016). Erkek ve kadınlardan oluşan bir gruba yapılan bir çalışmada akut egzersiz sonrası hem erkeklerde hem de kadınlarda karboksile olmayan osteokalsin seviyelerinde artış görülmüştür (Hiam ve ark 2021).

Nicolini ve arkadaşlarının (2020) 40 sedanter erkekte yaptıkları bir çalışmada bir günlük HIIT oturumu ile serum BDNF ve karboksile olmayan osteokalsin seviyelerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Egzersizle artan BDNF ve karboksile olmayan osteokalsinin egzersize bağlı nöroplastisiteyi ve egzersizin öğrenme ve hafıza üzerindeki faydalarını artırmada birlikte çalışabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, egzersizi takiben dolaşımdaki karboksile olmayan osteokalsinin artarak KBB'yi geçmesi, onun reseptörü Gpr158'e bağlanması ve egzersize dayalı BDNF indüksiyonuna katkıda bulunması ve bunun da bilişsel işlevi ve hafızayı kolaylaştırması mümkündür.

1.6. Laktat

Laktik asit, ilk olarak 1780'de İsveçli bir eczacı olan Carl Wilhelm Scheele tarafından ekşi sütte keşfedilmiştir ve Alman Doktor Johann Joseph Scherer tarafından 1843'te şok geçiren bir hastanın kanında tanımlanmıştır (Kompanje ve ark 2007). Sağlıklı bir yetişkinde günlük ortalama 1500 mM laktik asit kastan, deriden, beyinden, kırmızı kan hücrelerinden ve bağırsaktan dolaşıma girer. Laktat ve protona ayrışır ve karaciğer tarafından glukoneogenez (Cori döngüsü) ve ATP üretimi (oksidatif) yoluyla temizlenir (Sun ve ark 2017).

Laktat (2-hidroksipropanoat), insan vücudunda L-laktat ve D-laktat olmak üzere iki stereoizomer olarak bulunabilen bir hidroksikarboksilik asittir. Süt, yoğurt, pekmez, elma, domates, turşu, bira ve şarap gibi bazı gıdalar D-laktat kaynağıdır ve gastrointestinal sistemde sindirilmemiş karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu ile D-laktat oluşur. İnsan vücudunda asıl etkilerin oluşmasını sağlayan L-laktat'dır. L-laktat, esas olarak insan hücrelerinin sitozolünde bulunan L-laktat dehidrojenaz (LDH)

enzimi ile reversibl olarak reaksiyona girer. Reaksiyonun bir yönünde piruvat, L-laktat üretmek üzere indirgenirken, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidi (NADH), nikotinamid adenin dinükleotidine (NAD+) oksitlenir. Ters yönde, L-laktat piruvat oluşturmak üzere oksitlenirken NAD+ NADH'ye indirgenir (Adeva-Andany ve ark 2014). Dinlenme durumunda az miktarda beyinden de olmak üzere ağırlıklı olarak iskelet kası ve yağ dokusundan laktat salınımı olmaktadır. Laktat karaciğer ve böbrek tarafından alınır ve glikoz sentezlenmek için kullanılır (Adeva-Andany ve ark 2014).

Laktat kan-beyin bariyerini geçer ve GABA gibi nörotransmitterlerin sentezinde yer alan metabolik yollara girer (Bergersen 2015). Astrositlerde, bir glikoz ve glikojen metabolizması ürünü olan piruvat, laktat dehidrojenaz tarafından laktata dönüştürülür. Astrositlerde üretilen laktat, proton-bağlı monokarboksilat taşıyıcıları (MCT) tarafından taşınır. MCT1 esas olarak astrositlerde ve vasküler endotelyal hücrelerde, MCT2 nöronlarda ve MCT4 astrositlerde eksprese edilir. Laktatın astrositlerden MCT1 veya MCT4 yoluyla taşındığı ve MCT2 yoluyla nöronlar tarafından alındığı düşünülmektedir (Pierre ve Pellerin 2005, Suzuki ve ark 2011). Laktatın beyindeki metabolizması inflamasyon, AMPK ve sirtuin gibi bazı faktörlerden etkilenmektedir. Özellikle lipopolisakkarit takviyesi sonrası sonrası oluşan iflamasyon astrositlerde laktat seviyesini artırır (Zhang ve ark 2020). AMPK yoksun farelerin beyin dokusunda laktat seviyelerinde azalmalar olduğu bildirilmiştir (Muraleedharan ve ark 2020). Güçlü bir antiinflamatuar özelliği ile bilinen rezveratrol takviyesinin Sirtuin aktivasyonu ile laktat seviyesini artırdığı tespit edilmiştir (Dumont ve ark 2020). Bunların yanında beyinde oluşan oksidatif stres laktat seviyesinin azalmasına neden olmaktadır (Vicente-Gutierrez ve ark 2019).

Laktat beyinde ve serebral damarlarda bulunan hidrokarboksilik asit reseptörüne (HCAR1) bağlanarak bu reseptör aracılığı ile sinaptik fonksiyon, serebral kan akışı ve enerji metabolizması üzerine etkiler oluşturmaktadır (Bergersen 2015). Bu etkilerin yanısıra HCAR1'in aktivasyonu; beyinde BDNF üretimini ve salınımını artırarak kognitif fonksiyonları etkilemektedir (Coco ve ark 2013). Ayrıca astrositler tarafından üretilen laktatın bilişsel fonksiyonlar açısından önemli bir rolü olduğu ve öğrenmeye bağlı plastisiteyi koruduğu düşünülmektedir (Harris ve ark 2019). Bu yüzden laktat konsantrasyonu ile BDNF düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu, laktatın ve BDNF'nin periferik seviyelerinin yüksek olmasının hipokampal fonksiyon ve kognitif performans ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Smith ve ark 2018)

Normal koşullarda dokudaki laktat üretimi ile laktat tüketimi arasında bir denge vardır. Dokudaki laktat üretiminin, laktat kullanımını aşması laktat eşiği olarak tanımlanır ve kan laktat konsantrasyonunun başlangıç değerinin 1 mmol/L'yi aşmasını ifade eder ve egzersiz laktat eşiğini etkiler. Egzersize başlandığında ilk birkaç dakikada kalp atım hızı ve oksijen alımı artarak birbirini dengeler. Ancak egzersiz yoğunluğu arttıkça glikolitik hız laktat eliminasyonunu aşar ve laktat 4 mmol/L'ye ulaştıktan sonra birikmeye başlar (Ament ve Verkerke 2009). Egzersiz durumunda artan laktat kalp, kas ve beyin gibi dokular tarafından yakıt olarak kullanır (Adeva-Andany ve ark 2014). Yapılan çalışmalarla laktatın, istirahatte yaklaşık %10-15 ve orta yoğunlukta egzersiz sırasında yaklaşık %30 oranında enerji sağlanmasına katkıda bulunduğu (Gertz ve ark 1988, Sun ve ark 2017) tespit edilmiştir.

Egzersizin beyne fayda sağladığı, bilişsel gerilemeye karşı koruduğu ve nöropsikiyatrik durumlar için ek bir tedavi olarak etkinliği olduğu gösterilmiştir. Dinlenme durumunda beynin ana enerji kaynağı glikoz ve oksijenken egzersiz sırasında enerji için daha çok laktat da kullanılmaya başlanır. Bu yüzden laktatın bilişsel işlevlerin mekanizmasında rolü olabileceği düşünülmektedir (Coxon ve ark 2018). Yapılan bir çalışmada, egzersizden sonra kan laktatındaki artışla orantılı olarak beyin dokusunda da laktat artışının görüldüğü tespit edilmiştir (Dennis ve ark 2015).

Egzersizin laktat metabolizması üzerinden beyne etkisi iki farklı mekanizma ile açıklanabilir. Birincisi laktat artışı sağlayarak nöronların enerji talebini karşılar. Belirli bir yoğunluktaki egzersizde artan laktat, beyin kaynaklı laktat üretimi için aerobik glikolizi artırır. İkincisi laktatı plastisite için moleküler mekanizmalarda bir sinyal molekülü olarak kullanır. Egzersiz sırasında nöronal aktivite artışı astrositlerde sinaptik yarığa daha fazla glutamat salgılanmasına ve bunun sonucunda beyin kaynaklı laktat üretiminin artmasına neden olur (Xue ve ark 2022).

Laktat kognisyon ilişkisinin incelendiği bir çalışmada Tip 2 diyabetli sıçanlarda MCT2 ve laktat seviyesinin azaldığı, öğrenmenin bozulduğu ancak 4 haftalık orta yoğunlukta egzersiz uygulaması ile bu durumun geri kazanıldığı bildirilmiştir (Shima ve ark 2017). Farklı egzersiz protokollerine laktat ve BDNF yanıtının araştırıldığı bir çalışmada üst ekstremite, alt ekstremite ve tüm vücut egzersizleri karşılaştırılmış ve tüm vücut egzersizinde laktatta daha iyi artış olduğu ve kanda BDNF artışının eşlik ettiği tespit edilmiş (Lira ve ark 2020). Genç erkeklerde yapılan bir çalışmada akut

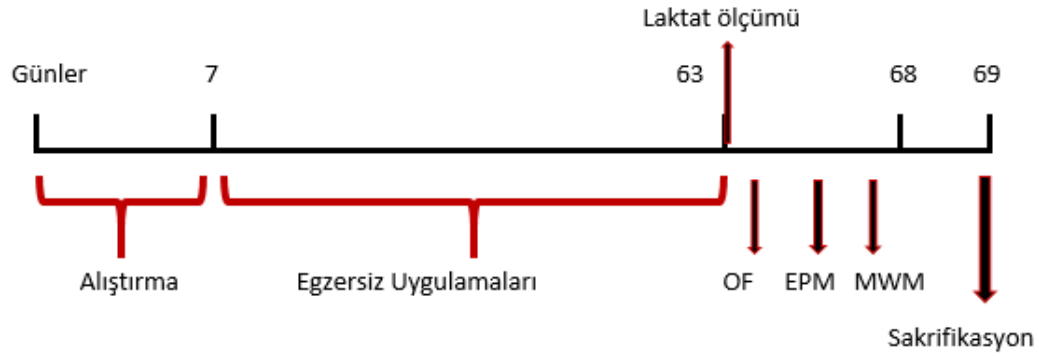
direnç egzersizinin laktat, BDNF ve öğrenme ilişkisi incelenmiş. Direnç egzersizinden sonra kanda laktat ve BDNF seviyelerine bakılmış ve bilişsel testler yapılmış. Egzersizden 1 saat ve 7 gün sonra kan laktat ve BDNF seviyelerindeki yükselmeye bilişsel performanstaki artışın eşlik ettiği görülmüştür. Bunun sonucunda laktatın öğrenme ve hafıza mekanizmasında etkili bir parametre olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Skriver ve ark 2014).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı (2018/20).

2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı:

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen, 150-200 gr ağırlığında 8 haftalık 20 erkek Wistar sıçan üzerinde yapıldı. Tüm sıçanlar 23±2 C^o sıcaklık ve % 50 nemde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusunda, yem ve suyun *ad libitum* verildiği kafeslerde tutuldu. Kontrol ve HIIT grupları her kafeste 4 sıçan olacak şekilde tutuldu. Gönüllü egzersiz grubundaki sıçanlar sosyal izolasyondan kaçınmak için birbirinden delikli pleksiglas ile ayrılmış ve içinde sıçanın istediği zaman ulaşabileceği koşu tekerleğinin olduğu kafeslerde tek olarak tutuldular (Sadeghi ve ark 2016). Çalışma dizaynı Şekil 2.1.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1.1. Çalışma Dizaynı

2.2. Gruplandırma

Sıçanlar rastgele dört gruba ayrıldı ve gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu.

Kontrol grubu (K, n=6): Çalışma süresince standart yem ve su verilen ve herhangi bir uygulama yapılmayan grup.

Gönüllü egzersiz grubu (V, n=6): 8 hafta boyunca gönüllü egzersiz kafeslerinde tutulan grup. Günün 24 saatini bu kafeslerde geçiren sıçanlar, kafes içerisinde bulunan koşu tekerleğine istedikleri zaman geçip egzersiz yapabildiler. Beslenme ve bakımları da aynı kafeslerde yapıldı. Haftalık ağırlık ölçümleri alındı ve günlük koşu mesafesi

bir bilgisayar programı aracılığıyla kaydedildi (Şekil 2.2.1) (MAY RW2508 Rodent Activity Software, Commat, Ltd., Ankara, Türkiye).



Şekil 2.2.1. Gönüllü Egzersiz Grubu

Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman grubu (HIIT, n=8): 8 hafta boyunca haftada 3 gün koşu bandında HIIT uygulanan grup (Şekil 2.2.2).

Tablo 2.2.1. Egzersiz Protokolü

3 dk (18 m/dk)	4 dk (22 m/dk başlangıç hızı her hafta 2 m/dk arttırıldı ve 36 m/dk olarak tamamlandı)	5 dk (18 m/dk)	2 dk (7 m/dk)
Isınma	Yüklenme	Aktif Dinlenme	Soğuma

4 kez tekrarlandı

HIIT protokolü 18 m/dk hızda 3 dk ısınma, % 10 eğimde 22 m/dk hızda 4 dk yüklenme, eğim olmadan 18 m/dk hızda 5 dk aktif dinlenme ve 7 m/dk hızda 2 dk soğumadan oluştu. Yüklenme ve aktif dinlenme dönemleri 4 kez tekrar edildi (Tablo

2.2.1). Yüklenme dönemlerindeki koşu hızları haftada 2 m/dk arttırıldı ve çalışmanın sonunda 36 m/dk hızına ulaşıldı (Tablo 2.2.2) (Criswell ve ark 1993, Li ve ark 2018)

Tablo 2.2.2. HIIT protokolü

Haftalar	Tekrar Sayısı	Yüklenme Süresi (dk)	Yüklenme Dönemi Hızı (m/dk)	Aktif dinlenme Süresi (dk)	Aktif Dinlenme Hızı (m/dk)
1	4	4	22 m/dk	5	18 m/dk
2	4	4	24 m/dk	5	18 m/dk
3	4	4	26 m/dk	5	18 m/dk
4	4	4	28 m/dk	5	18 m/dk
5	4	4	30 m/dk	5	18 m/dk
6	4	4	32 m/dk	5	18 m/dk
7	4	4	34 m/dk	5	18 m/dk
8	4	4	36 m/dk	5	18 m/dk



Şekil 2.2.2. HIIT grubunun koşu bandındaki egzersizi

Egzersiz gruplarındaki sıçanlar çalışmadan bir hafta önce 5 gün boyunca 18 m/dk hızda 20 dk koşu bandında alıştırma uygulandı (Li ve ark 2018) . 8 haftalık çalışmanın sonunda, son HIIT oturumundan hemen sonra, gönüllü egzersiz ve kontrol gruplarıyla aynı anda olacak şekilde tüm sıçanlardan laktat analizi için kan örnekleri alındı. Son egzersizden 24 saat sonra sıçanlara açık alan (OF), yükseltilmiş artı labirent (EPM) ve Morris Su Labirenti (MWM) testleri uygulandı. Son davranış testinden 24 saat sonra deney hayvanları anestezi altında intrakardiyak kan alımını takiben servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi ve hipokampus dokuları çıkarıldı.

2.3. Davranış Testleri

OF, EPM ve MWM testleri günlük değişiklikleri en aza indirmek için her gün aynı saatte olacak şekilde sessiz ve izole bir odada aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Bir video kayıt sistemi ile tüm davranışsal test verileri toplandı. Verilerin analizi bir bilgisayar programı kullanılarak yapıldı (Ethovision XT 10.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Hollanda).

Açık Alan Testi

OF testi, spontan motor aktivitenin değerlendirilmesi için yapıldı. Değerlendirme için kullanılan siyah kare kutunun duvar yüksekliği 40 cm ve kenar uzunlukları 80 x 80 cm'di. Her bir sıçan için test süresi 5 dakikaydı. Kutunun ortasına yerleştirilen sıçanın kutu içinde test süresi boyunca serbest hareket etmesi sağlandı. Toplam kat edilen mesafe, kaşınma frekansı, hız, merkezden kenara geçiş sayısı, ayağa kalkma sayısı ve defekasyon sayısı değerlendirildi. Her bir testten sonra test alanı olfaktör işaretleri ortadan kaldırmak için %75 alkol içeren solüsyon ile temizlendi ve kuruması beklendi.

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Anksiyete benzeri davranışlar, EPM testi kullanılarak değerlendirildi. Test için kullanılan aparat yerden 50 cm yükseklikteydi. Aparatın 50 cm x 10 cm ebatlarında iki kapalı ve iki açık kolu vardı. Kapalı kolların üç tarafı 15 cm yüksekliğinde siyah bir duvar ile kaplı ve tüm kolları birbirine bağlayan 10 cm x 10 cm ebatlarında bir merkez alanı vardı. Test süresi 5 dakika idi. Teste her bir sıçanın aparatın merkezine yerleştirilmesi ile başlandı ve sıçanların davranışları test süresi boyunca kaydedildi.

Kat edilen mesafe, hareketli ve hareketsiz geçirilen süreler, hız, merkezden kapalı kollara giriş sayısı ve kapalı kollara girme frekansı değerlendirildi.

Morris Su Labirenti Testi

MWM testi için daire şeklinde bir havuz kullanıldı. Havuz 60 cm derinliğinde ve 150 cm çapında idi. Havuz 24±2 ºC su ile yaklaşık 25 cm dolduruldu ve suyun rengini opak yapmak için toksik olmayan siyah boya kullanıldı. Havuz güneydoğu, güneybatı, kuzeydoğu ve kuzeybatı olmak üzere hayali dört kadrana ayrıldı. Havuzun etrafı perdelerle kapatıldı ve mekansal yönlendirme için perdeler üzerine çeşitli işaretler yerleştirildi. Test hep aynı kişi tarafından günün aynı saatlerinde uygulandı.

Test, ilk 4 gün deneme ve 5. gün öğrenme olacak şekilde yapıldı. Deneme günlerinde havuzun güneybatı kadranına dışarıdan görünmeyecek şekilde su seviyesinin yaklaşık iki cm altına 10x10 cm ebatlarında bir platform yerleştirildi. Sıçanlar 4 gün boyunca günde 4 kez farklı kadranlardan rastgele suya bırakıldı. Sıçanlara platformu bulup üzerine çıkmaları için 60 sn süre verildi. Bu süre içerisinde platformu bulamayanlar platformun üzerine yerleştirildi ve 30 sn orada bekletildi. Testin 5. gününde öğrenme testi yapıldı. Bunun için deneme günlerinde kullanılan platform kaldırıldı ve sıçanların 90 saniye boyunca havuzda serbest yüzmesi sağlandı. Testin deneme ve öğrenme günlerinde kat edilen mesafeler, deneme günlerinde platforma ulaşma süreleri ve thigmotaksis süresi, deneme günlerindeki hız, öğrenme günü platform alanında ve platform zonunda geçirilen süre ve öğrenme günü platform alanından ve platform üzerinden geçme sayıları ölçüldü.

2.4. Laktat Ölçümü

8 haftalık çalışmanın sonunda HIIT grubunun son egzersizinden hemen sonra olmak üzere kontrol ve gönüllü egzersiz gruplarıyla aynı anda kuyruk veninden kan alınarak laktat ölçümü yapıldı. Laktat ölçümü için The Edge™ Lactate Analyzer (Ppex Biotech. Corp, Tayvan) marka portatif laktat analizörü kullanıldı. Laktat seviyeleri mmol/L olarak ifade edildi.

2.5. Örnek toplama ve doku hazırlama

Son davranış testinden 24 saat sonra sıçanlara eter anestezisi uygulandı ve intrakardiyak kan alındı. Daha sonra sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi ve analiz için hipokampus örnekleri alındı.

Tüplere alınan kan örnekleri 4 ºC'de 3000 g'da 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hipokampus örnekleri sıvı azot içinde donduruldu ve analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Hipokampus dokusunda osteokalsin, Dickkopf-1 ve BDNF ekspresyonları kantitatif gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) ile kan glikokortikoid ve BDNF düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi.

2.6. Biyokimyasal ve Moleküler Analizler

Serum kortikosteroid ve BDNF seyiyeleri ELISA yöntemi ile analiz edildi. RT-PCR ile hipokampusta BDNF, Dkk-1 ve osteokalsin ekspresyonları değerlendirildi.

BDNF (Cat.No.:E-EL-R1235, Elabscience, Biotechnology, Co., Ltd, Wuhan, Çin) ve kortikosteron (Cat.No: E-EL-0160, Elabscience, Biotechnology, Co., Ltd, Wuhan, Çin) düzeylerinin analizi bir ELISA okuyucusunda (Biotek, Powerwave XS, USA) ELISA yöntemi ile üreticinin talimatlarına göre yapıldı. BDNF ölçüm içi varyasyon katsayısı (CV) değeri % 4-6.52, ölçümler arası CV değeri % 4.89-6.4 arasındadır. Kortikosteron ölçüm içi CV değeri % 7.05-8.77, ölçümler arası CV değeri % 8.58-9.24 arasındadır.

Ölçülen her iki parametre için ELISA prosedürü kısaca şöyle idi.

1. Standart kuyucuklarına 50 µL standart, örnek kuyucuklarına ise 50 µL örnek eklendi. Hemen ardından her kuyuya 50 µL Biotinylated Detection Ab eklendi ve üzeri kapatılarak 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
2. İnkubasyonun sonunda kuyucuklardaki sıvılar aspire edildi ve her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenerek 3 kez yıkandı.
3. 100 µL HRP konjugat solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kuyucuklardaki sıvılar aspire edilerek her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenerek 5 kez yıkandı. 90 µL Substrat Reaktifi eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
4. 50 µL Durdurma solüsyonu eklendi ve 10 dakika içinde optik dansite ELISA okuyucusunda (Powerwave XS, Biotek, ABD) 450 nm'de ölçüldü. Kortikosteroid seviyeleri ng/ml, BDNF seviyeleri pg/ml olarak ifade edildi.

BDNF, Dkk-1 ve osteokalsin için RT-PCR

Hipokampus dokusundan RNA izolasyonu

Hipokampus dokusundan 50 mg alındı ve homojenizasyon tüplerine yerleştirildi. Üzerine 1 ml trizol (Sigma, T-9424, ABD) eklenerek homojenize (FastPrep-24, MP, ABD) edildi. Homojenizatörden çıkan tüpler buz üzerine alınarak 2 dakika beklendi. Tüpler alt üst edilerek 5 dakika oda ısısında bekletildi. Üzerine 200 µL kloroform eklenerek 5 dakika oda ısısında bekletildi. Daha sonra 12000 g'de 4 ºC de 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında en üstte oluşan renksiz kısımdan yaklaşık 500 µL steril ependorflara aktarıldı. Üzerine 500 µL izopropranol eklenerek oda ısısında 10 dk inkübe edildi. 12000 g'de 4 ºC de 10 dakika santrifüj edildi ve pellet ayrıldı. Pelletin üzerine 1 ml % 75 etanol eklendi ve 7500 g'de 4 ºC de 5 dakika santrifüj edildi. Sonrasında süpernatant boşaltıldı ve 57 ºC de ısı bloğu kullanılarak etanolün buharlaşması sağlandı. Zeminde kalan pellet üzerine 50 µL RNA/DNA içermeyen su eklenerek pipetaj yapıldı. İzole edilmiş RNA'nın saflığı ve konsantrasyonu, BioTek Take3 mikro hacim mikroplakası ve BioTek PowerWave XS mikroplaka okuyucusu (BioTek Instruments Inc., Winooski, Vt., ABD) ile 260/280 nm oranları okunarak tanımlandı. 260/280 oranı 1,7 ile 2,1 arasında olan örnekler değerlendirmeye alındı. cDNA sentezine kadar RNA örnekleri –80'de saklandı.

cDNA sentezi

İzole edilen RNA örneklerinde, total RNA miktarı 1000 ng'a denk gelen miktarlar hesaplandı ve cDNA sentezi protokülüne uygun olarak iScript cDNA Sentez Kiti (1708891, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, ABD) ile cDNA sentezlendi (Tablo 2.6.1).

Tablo 2.6.1. cDNA sentezi için kullanılan miktarlar

5x iscript reaksiyon karışımı	4 µL
Icript reverse transkriptaz	1 µL
Nükleaz-free su	15-x µL
RNA (1000 ng olacak şekilde)	x µL

Toplam hacim 20 µL olacak şekilde ayarlanan örneklerden 25 ^{o}C'de 5 dakika, 42 ^{o}C'de 30 dakika, 85 ^{o}C'de 5 dakika protokolüne uygun olarak cDNA sentezi yapıldı. Elde edilen cDNA'lar -20 ^{o}C'de saklandı.

RT-PCR analizi

Hedef genlerin primerleri, son stok solüsyonu 2 µM olacak şekilde saf su ile sulandırıldı. Tüm işlemler buz üzerinde gerçekleştirildi. Daha sonra 2 µl cDNA, 6 µl saf su, 2 µl primer ve son olarak 10 µl SYBR Green Super Mix (1708880, iQ SYBR Green Supermix, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, ABD) eklenerek CFX Connect Real-Time System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, ABD) ile protokolüne uygun olarak analiz yapıldı (Tablo 2.6.2).

SYBR Green Super Mix, Sso7d füzyon polimeraz, dNTP'ler, $MgCl_2$, SYBR Green Dye, arttırıcılar, stabilizatörler ve pasif referans boyaların bir karışımını içerir.

Tablo 2.6.2. RT-PCR çalışma protokolü

95 °C'de 3 dakika
95 °C 10 saniye ve 58 °C 45 saniye (40 kez tekrarlandı)
95 °C'de 10 saniye
65 °C'de 2 saniye

RT-PCR sonucunda (q) değerleri CFX Manager™ v.3.1 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) ile tanımlandı. Analiz için kullanılan primer dizaynları Tablo 2.6.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.6.3. RT-PCR için kullanılan primerler

Osteokalsin forward	5’ AGGACCCTCTCTCTGCTCAC3’
Osteokalsin reverse	5’AACGGTGGTGCCATAGATGC3’
Dkk-1 forward	5’CTGGCTTGCAGGATACAGAA3’
Dkk-1 reverse	5’AAGAGAGTCCATCGCATTTAGG3’
BDNF forward	5’TCATACTTCGGTTGCATGAAGG3’
BDNF reverse	5’ACACCTGGGTAGGCCAAGTT3’
GAPDH forward	5’AGGCTGTAGGCAAAGTCATC3’
GAPDH reverse	5’GGTCAGGTCCACAACTGATAC3’

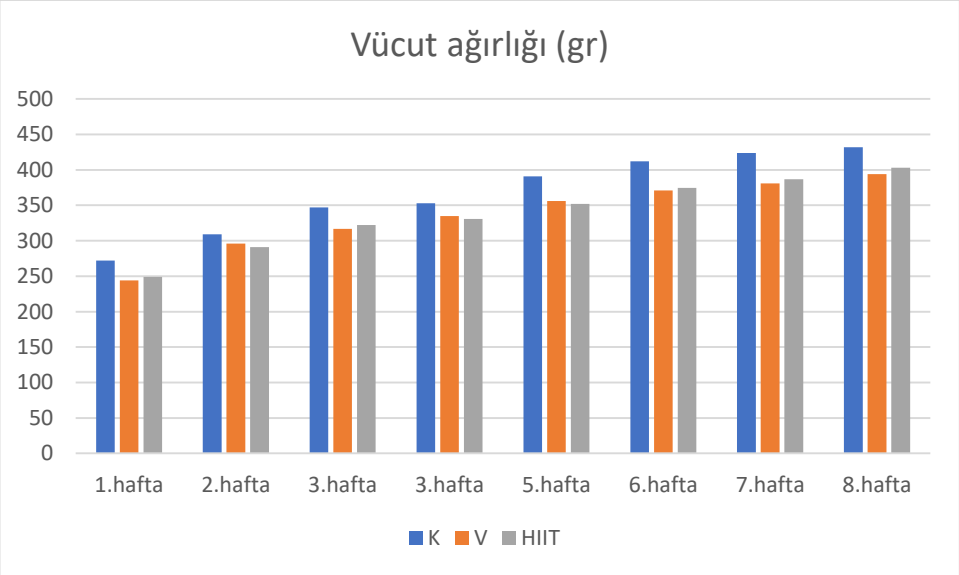
2.7.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24, ABD) adlı paket program kullanılarak yapıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanıldı. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri); zamana bağımlı değişim için “Repeated Measures” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2-tablo değeri); bağımlı üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. P değerinin 0,05’den küçük olması istatiksel açıdan anlamlı kabul edildi. MWM testinde ölçülen kat edilen mesafe, platforma ulaşma süresi, thigmotaksis, OF testinde hız, EPM testinde kat edilen mesafe, hareketli ve hareketsiz geçirilen süreler, RT-PCR ile ekspresyonu bakılan osteokalsin ve dkk-1 parametrik yöntemler ile analiz edildi. MWM testinde grup içi thigmotaksis, OF testinde kat edilen mesafe, EPM testinde merkezden kapalı kollara girme sayısı, RT-PCR ile ekspresyonu bakılan BDNF nonparametrik yöntemlerle analiz edildi.

3.BULGULAR

Grupların vücut ağırlıklarındaki değişimler Grafik 3.1'de verilmiştir. Buna göre haftalık kilo ölçümleri açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

Grafik 3.1.Sıçanların haftalara göre vücut ağırlığı değişimleri



"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu

Tablo 3.1. MWM testinin ilk 4 gününde toplam kat edilen mesafe (TDT)

	K	V	HIIT
TDT1	791,44 ± 220,34	965,40 ± 233,30	720,32 ± 154,96
TDT2	663,09 ± 184,50	847,19 ± 159,39	502,08 ± 279,38[b]
TDT3	494,13 ± 345,77	688,21 ± 267,67	346,86 ± 183,65
TDT4	396,72 ± 202,54	441,35 ± 202,03[x]	404,87 ± 242,60

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
"b" V grubuna göre $p \leq 0,05$, "x"V grubunun TDT1'ine göre $p \leq 0,05$

MWM testi deneme evresinde kat edilen toplam mesafe tüm gruplarda giderek azalırken gönüllü egzersiz grubunda anlamlı fark vardı ($F=15,36$; $p=0,025$). Ayrıca TDT 2. gün değerleri HIIT grubunda V grubuna göre düşüktü ($F=4,1$; $p=0,03$) (Tablo 3.1).

Tablo 3.2. MWM testi deneme günlerinde platforma ulaşma süreleri (sn)

	K	V	HIIT
1. gün	33,53 ± 10,39	45,7 5± 8,62	29,02 ± 7,80[b]
2. gün	26,53 ± 9,33	36,38 ± 5,75	19,35 ± 9,00[b]
3. gün	19,22 ± 10,49	27,99 ± 9,25	14,78 ± 6,50[b]
4.gün	16,15 ± 7,17	18,32 ± 6,04[x]	15,96 ± 8,01[y]

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
"b" V grubuna göre $p \leq 0,05$, "x" V grubunun 1. ve 2. gününe göre $p \leq 0,05$, "y" HIIT grubunun 1. gününe göre $p \leq 0,05$

MWM testinin deneme günlerinde platforma ulaşma süreleri giderek azalmakla birlikte HIIT grubunun 4. günü 1.güne göre ($F=7,714$; $p=0,025$) ve V grubunun 4. günü 1. ve 2. güne göre ($F=21,762$; $p=0,015$) düşüktü. Gruplara göre platforma ulaşma süreleri karşılaştırıldığında ilk 3 gün HIIT grubunun platforma ulaşma süresi V grubuna göre düşüktü (sırasıyla; ($F=6,287$; $p=0,009$), ($F=7,233$; $p=0,005$), ($F=4,033$; $p=0,037$))(Tablo 3.2).

Tablo 3.3. MWM testi deneme günlerinde Thigmotaksis süresi (sn)

	K	V	HIIT
1. gün	18,46 ± 6,29	22,58 ± 8,50	16,70 ± 6,27
2. gün	8,81 ± 6,30	15,69 ± 10,72	5,32 ± 3,92[b,y]
3. gün	4,19 ± 3,46[z]	10,53 ± 7,50	2,75 ± 2,57[b,y]
4.gün	3,30 ± 3,91[z]	5,17 ± 5,15[x]	2,94 ± 2,60[y]

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
"b" V grubuna göre $p \leq 0,05$, "z" K grubunun 1. gününe göre $p \leq 0,05$, "x" V grubunun 1. Ve 2. gününe göre $p \leq 0,05$, "y" HIIT grubunun 1. gününe göre $p \leq 0,05$

MWM testi deneme günlerinde thigmotaksis süresi K ($x^2=10,6$; $p=0,014$), V ($x^2=15$; $p=0,002$) ve HIIT ($x^2=15,4$; $p=0,001$) gruplarında giderek azaldı. Gruplara göre 2. gün ($F=3,59$; $p=0,048$) ve 3. gün ($x^2=6,54$; $p=0,038$) thigmotaksis süreleri HIIT grubunda gönüllü egzersiz grubuna göre düşüktü (Tablo 3.3).

Tablo 3.4. MWM testinin deneme günlerinde Hız (V)(cm/sn)

	K	V	HIIT
1. gün	18,64 ± 3,02	17,19 ± 2,78	17,51 ± 2,93
2. gün	15,86 ± 2,65	15,57 ± 2,45	12,72 ± 3,89
3. gün	11,41 ± 4,44^{z}	15,08 ± 2,74	11,14 ± 3,98^{y}
4.gün	12,08 ± 3,42^{z}	14,36 ± 3,58	12,60 ± 4,14^{y}

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
"^{z}" K grubunun 1. gününe göre $p \leq 0,05$, "^{y}"HIIT grubunun 1. gününe göre $p \leq 0,05$

MWM testinin deneme günlerinde hız değişimleri açısından gruplar arasında fark yoktu ($p \geq 0,05$). Grup içi değerlendirildiğinde K ve HIIT grubunun 3. günü ($F=6,08$; $p=0,006$) ve 4. günü hızları ($F=6,69$; $p=0,002$) 1. güne göre düşüktü (Tablo 3.4).

Tablo 3.5. MWM testinin öğrenme sonuçları

	K	V	HIIT
PS (sn)	4,07 ± 2,51	2,07 ± 1,52	2,80 ± 1,34
PF	5,50 ± 2,66	3,33 ± 2,73	4,13 ± 1,64
PZS (sn)	6,50 ± 5,66	4,07 ± 2,53	6,57 ± 2,07
PZF	12,17 ± 7,03	8,50 ± 5,58	11,63 ± 4,17

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
PS: Platformda geçirilen süre, PF: Platform alanından geçme sayısı, PZS:Platform zonunda geçirilen süre, PZF: Platform zonundan geçme sayısı

MWM testinin öğrenme günü sonuçlarına bakıldığında ölçülen tüm parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu ($p \geq 0,05$) (Tablo 3.5).

Tablo 3.6. Açık alan testi sonuçları

	K	V	HIIT
Toplam kat edilen mesafe	2093,00 ± 692,73	2258,37 ± 263,32	1579,17 ± 338,89[b]
Kaşınma frekansı	1,50 ± 1,05	2,33 ± 1,21	2,50 ± 1,69
Hız (cm/sn)	7,02 ± 2,36	7,53 ± 0,88	5,27 ± 1,12[b]
Merkezden kenara geçiş sayısı	6,33 ± 3,39	4,83 ± 2,86	4,25 ± 3,01
Ayağa kalkma sayısı	16,33 ± 3,98	20,67 ± 4,50	15,25 ± 6,81
Defekasyon sayısı	2,83 ± 2,31	2,00 ± 3,09	1,88 ± 2,36

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
"b" V grubuna göre $p \leq 0,05$

Grupların OF testi sonuçları Tablo 3.6' da verilmiştir. OF testinde toplam kat edilen mesafe ve ortalama hız değerleri HIIT grubunda gönüllü egzersiz grubuna göre düşüktü (sırasıyla (F=4,286; p=0,031)(F=4,183; p=0,033). Ölçülen diğer parametrelerde gruplar arasında fark yoktu (p≥0,05).

Tablo 3.7. Yükseltilmiş artı labirent testinin sonuçları

	K	V	HIIT
Kat edilen mesafe	1319,39 ± 572,87	5616,79 ± 5787	2224,46 ± 12
Hareketli geçirilen süre (sn)	160,89 ± 44,53	149,91 ± 19,20	110,45 ± 21,90[a]
Hareketsiz geçirilen süre (sn)	139,11 ± 44,53	150,09 ± 19,20	189,54 ± 21,90[a]
Hız (cm/sn)	4,40 ± 1,91	18,72 ± 19,29	7,42 ± 4,27
Merkezden kapalı kollara giriş sayısı	10,17 ± 6,61	4,67 ± 4,23	2,13 ± 2,53[a]
Kapalı kollara girme frekansı	20,67 ± 9,16	17,50 ± 8,17	18,50 ± 14,42

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
"a" Kontrol grubuna göre $p \leq 0,05$

Grupların EPM testi sonuçları Tablo 3.7'de verilmiştir. EPM testinde hareketli geçirilen süre kontrol grubuna göre HIIT grubunda düşüktü (F=5,655; p=0,013). Hareketsiz geçirilen süre HIIT grubunda kontrole göre yüksekti (F=5,653; p=0,013). Merkezden kapalı kollara geçiş sayısı HIIT grubunda kontrol grubuna göre düşüktü (F=9,37; p=0,009). Ölçülen diğer parametrelerde gruplar arasında fark yoktu (p≥0,05).

Tablo 3.8. Kan laktat ve serum ELISA Sonuçları

	K	**V**	**HIIT**
Laktat (mmol/L)	1,53 ± 0,29	1,18 ± 0,37	1,41 ± 0,41
BDNF (pg/ml)	424,32 ± 414,88	341,07 ± 318,74	444,14 ± 548,40
Kortikosteroid (ng/ml)	1,50 ± 0,36	1,45 ± 0,27	1,34 ± 0,42

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu

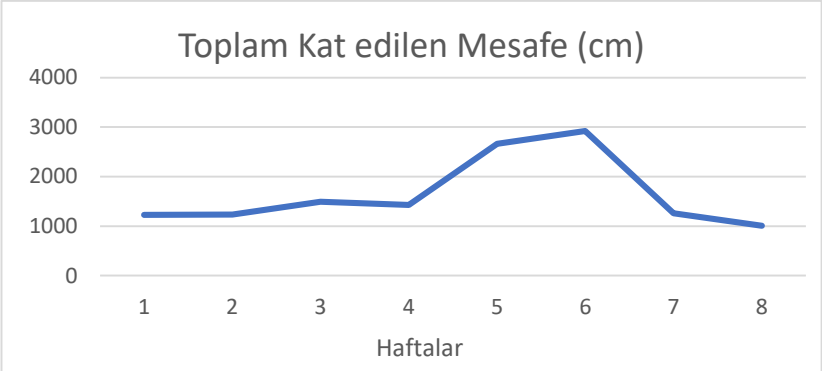
Laktat, serum BDNF ve kortikosteroid konsantrasyonları açısından gruplar arasında fark yoktu (p > 0,05) (Tablo 3.8).

Tablo 3.9. RT-PCR Sonuçları

	K	**V**	**HIIT**
BDNF	1,00±0,00	2,14±1,25	2,56±1,62[a]
Dkk-1	1,00±0,00	3,66±1,81[a]	3,18±1,60[a]
OSC	1,00±0,00	4,97±2,95[a]	6,30±3,24[a]

"K" Kontrol, "V" Gönüllü egzersiz, "HIIT" Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu
"Dkk-1" Dickkopf-1, "OSC" Osteokalsin
"a" Kontrol grubuna göre p ≤ 0,05

Hipokampus dokusunda BDNF ekspresyonu HIIT grubunda kontrol grubuna göre yüksekti (χ^2=6,490; p=0,039). Dkk-1 ve osteokalsin ekspresyonları gönüllü egzersiz ve HIIT gruplarının hipokampus dokusunda kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla (F=6,134; p=0,010)(F=7,267; p=0,005)) (Tablo 3.9).



Grafik 3.2. Gönüllü egzersiz grubunun haftalık ortalama koşu mesafeleri

Gönüllü egzersiz grubunun haftalık ortalama koşu mesafeleri Grafik 3.2.'de gösterilmiştir. Çalışmanın 5. ve 6. haftasında koşu mesafeleri diğer haftalara göre yüksekti (χ^2=26,071; p=0,000).

4.TARTIŞMA

Hareketsiz yaşam tarzı kas, solunum ve kalp fonksiyonlarında bozulmalara neden olur ve bunun sonucunda günlük aktiviteleri gerçekleştirmede zorluklar oluşur. Ortalama yaşam süresinin uzaması, sağlıksız beslenme ve uyku düzenlerinin değişmesi ile birlikte bu bozukluklara bilişsel işlevler de eklenir (Huang ve ark 2018, Hosker ve ark 2019). Düzenli egzersizin, koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet, obezite, depresyon gibi zihinsel sağlık sorunları ve bazı nörolojik durumlar dahil olmak üzere birçok kronik hastalık riskini azalttığı ve riski azaltmanın yanı sıra bilişsel işlevlerde de düzelmeler oluşturarak yaşam kalitesini artırdığı bilinmektedir (Booth ve ark 2012). Bu çalışmada, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve gönüllü egzersizin bilişsel işlevler üzerindeki etkileri ve bunun altında yatan moleküler mekanizmaların araştırılması amaçlanmıştır.

MWM testi, birçok hayvan modelinde spasyal öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir davranış testidir. Spasyal öğrenme; nesneleri konumlandırma, daha önce karşılaşılan konumları hatırlama ve ortamlar içinde gezinme becerisini içerir. Hayvanlar ve insanlar tarafından gerçekleştirilen birçok günlük aktivite, spasyal öğrenmeye bağlıdır. Tanıdığı bir kişinin nerede olduğunu, yiyecek ve su kaynaklarının nerede olduğunu ve güvenliğe nasıl ulaşılacağını bilmek canlıların hayatta kalması için gerekli olan spasyal öğrenmenin etkili kullanımına örnektir (Glikmann-Johnston ve ark 2015). MWM testinde havuzda hayatta kalma arayışı ve sudan kaçmak için platform arayışı hafızayı değerlendirir ve hipokampal disfonksiyona işaret etmede oldukça etkilidir (Lissner ve ark 2021). Bu çalışmada MWM testinin deneme günlerinde toplam kat edilen mesafe gönüllü egzersiz grubunda anlamlı olmak üzere tüm gruplarda giderek azaldı. Deneme günlerinde platformu bulma süreleri kontrole göre egzersiz gruplarında anlamlı azalırken, HIIT grubunda bu süre gönüllü egzersiz grubundan daha kısaydı. Testin deneme günlerinde thigmotaksis davranışı tüm gruplarda anlamlı azalırken, gruplara göre bakıldığında HIIT grubu gönüllü egzersiz grubuna göre daha az thigmotaksis davranışı sergiledi. Bu durum HIIT grubunda daha iyi olmak üzere her iki egzersiz grubunda da öğrenmenin gerçekleştiğini göstermektedir. Okamoto ve ark (2021) 4 hafta uyguladıkları 30 sn yüklenme, 2,5 dakika dinlenme içeren HIIT protokolü ile çalışmamızı destekler nitelikte MWM testinde platformu bulma sürelerinde kontrole göre anlamlı azalma tespit ederek öğrenmenin gerçekleştiğini göstermişlerdir.

Lapmanee ve ark (2017) sıçanlarda yaptıkları başka bir çalışmada 4 haftalık gönüllü egzersizin strese bağlı oluşan öğrenme bozukluğunu düzelttiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak öğrenme günü platformu bulma süre ve frekansları açısından HIIT grubunda gönüllü egzersiz grubuna göre artış olmakla birlikte anlamlılık saptanmadı. Bu durum kullanılan HIIT protokolünün daha uzun aralıklı olmasından veya öncesinde herhangi bir bozukluk oluşmamasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca belirtilen çalışmalarda gruplarda kullanılan hayvan sayıları çalışmamıza göre fazladır.

Deneysel egzersiz modellerinde hayvanların egzersize devam etmeleri için zorlayıcı yöntemler kullanıldığından hayvanlarda olumsuz stres oluşabilmektedir. Oluşan bu stres uzun vadede nörojenezini engelleyebilir (Lucassen ve ark 2015). Çalışmamızda hayvanlarda oluşan stres ve anksiyete OF ve EPM testleri ve kortikosteroid seviyesi ile değerlendirilmiştir. OF testi, kemirgenlerde lokomotor aktivite, anksiyete gibi davranışları analiz etmek için kullanılır. Azalmış toplam lokomotor aktivite, merkez bölgede daha az kat edilen mesafe, merkez bölgede daha az zaman harcanması, köşelerde harcanan zaman ve mesafenin daha yüksek olması, artan kaşınma ve azalan ayağa kalkma sayısı anksiyete belirtileri olarak bilinir (Kalueff ve ark 2016). Lokomotor aktivitedeki değişiklikler anormal beyin fonksiyonunu yansıtabilir. Test alanının merkezinde daha çok vakit geçirmek stres seviyesinin düşük olduğunu göstermektedir (Kraeuter ve ark 2019). Çalışmamızda OF testinde HIIT grubunda toplam kat edilen mesafe ve hız gönüllü egzersiz grubuna göre anlamlı düşüktü. HIIT zorlayıcı bir egzersiz tipidir ve bu durum HIIT'in gönüllü egzersiz grubuna göre anksiyeteye neden olduğunu gösterebilir. Amirazodi ve ark (2020) 6 hafta boyunca kısa aralıklı (20 sn) HIIT protokolüne uygun yüzme uyguladıkları sıçanlarda OF testinde HIIT grubunda duvar kenarında geçirilen süre ve kaşınma sayısının azaldığını ve anksiyete oluşmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda HIIT grubunda azalmış lokomotor aktivitenin görülmesi HIIT protokolünde uzun aralıklı (4 dk) yüklenme dönemini kullanmamızdan kaynaklanıyor olabilir. Anksiyetenin değerlendirildiği bir diğer test EPM'dir. Merkezden kapalı kollara girme davranışının artması ve hareketli geçirilen sürenin azalması anksiyete düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir (Kalueff ve ark 2016). Genç erkek sıçanlarda 6 hafta boyunca haftada 6 kez 1 dk yüklenme, 2 dk aktif dinlenmeden oluşan HIIT protokolünün lokomotor aktiviteyi etkilemediği ve anksiyete benzeri davranışlara neden olmadığı tespit edilmiştir (Freitas ve ark 2019). Bizim çalışmamızda ise EPM

testinde merkezden kapalı kollara giriş sayısı ve hareketli geçirilen süre HIIT grubunda gönüllü egzersiz grubuna göre düşüktü. HIIT grubunda kapalı kollara girme sayısı azalmış olsa da hareketli geçirilen sürenin azalması, kapalı kollara girme frekansının artması OF testinde görüldüğü gibi anksiyetenin arttığını gösterebilir. Ayrıca bu durum kullandığımız HIIT protokolünden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda egzersize bağlı olarak oluşmuş stresi değerlendirmek için kan kortikosteroid seviyeleri değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Çalışmamızı destekler şekilde, Shen ve ark (2017) sıçanlara 10 hafta uyguladıkları HIIT ile kortikosteroid seviyelerinde kontrole göre fark tespit etmemişlerdir.

Kognisyonda iyileşme; yeni becerilerin öğrenilmesini, anıları pekiştirilmesini, çevresel uyaranlara yanıt olarak nörojenez, hücresel apoptoz, sinaptik aktivite ve nöronal ağların yeniden düzenlenmesini nöroplastisite ile sağlar. Nöroplastisitenin meydana geldiği alanlardan biri de hipokampustur ve egzersizle meydana gelen kognitif etki çoğunlukla bu alan üzerinden olur (Voss ve ark 2013). Egzersiz bu etkisini BDNF düzeyini artırarak gösterir (Niu ve ark 2018). BDNF, nöroproteksiyon, sinaptik plastisite ve kognisyon gibi süreçler için önemli bir faktördür (Yang ve ark 2014). Çalışmamızda hipokampus dokusunda bakılan BDNF ekspresyonu HIIT grubunda gönüllü egzersiz grubuna göre yüksekti. Serum BDNF seviyelerinde ise anlamlı olmasa da artış görüldü. Okamoto ve ark (2021) 4 hafta boyunca HIIT ve MICT yaptırılan sıçanlardan sadece HIIT grubunda BDNF ekspresyonlarının arttığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızı destekler niteliktedir. Dişi ve erkek sıçanlardan oluşan gruplara 6 hafta gönüllü egzersiz uygulanması ile hipokampus dokusunda BDNF seviyelerinde artış görülmüştür (Uysal ve ark 2015). Yaşlı ve yetişkin farelerde 8 haftalık gönüllü egzersiz sonrası hipokampal BDNF ekspresyonları kontrole göre artmıştır (Kohman ve ark 2011). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda genç sıçanların kullanılması gönüllü egzersiz grubunda farklılığın görülmemesinin nedeni olabilir.

Normal şartlarda beynin ana enerji kaynağı glikozdur. Egzersiz durumunda kaslardan kana laktat salınımı artar ve karaciğer tarafından alınır, burada tekrar pirüvata ve daha sonra hücresel ihtiyaçlara bağlı olarak glikoz veya glikojene dönüştürülür. Enerji gereksinimlerindeki artışlara ATP ve indirgenmiş koenzim NADH gibi yüksek enerjili moleküllerin seviyelerindeki değişiklikler eşlik eder. Sirtuinler (SIRT) aktivitesi NAD seviyelerine bağlı olan bir enzim sınıfıdır. Bunlardan

SIRT1 laktat metabolizmasından etkilenmektedir. Laktat artışına bağlı oluşan SIRT1 uyarısı PGC-1α üzerinden BDNF artışını uyarmaktadır. Laktat ayrıca MCT'ler yoluyla kan beyin bariyerini geçer ve beyin için bir enerji kaynağı olarak görev yapar. Ayrıca beyindeki laktat reseptörü HCAR'ın aktivasyonu hipokampusta laktat birikimine neden olarak BDNF üretimini arttırır. BDNF geni promoter I nöral aktivite ve egzersize bağımlı kısımdır ve laktat etkisini bu alan üzerinden gösterir (El Hayek ve ark 2019). Astrositler tarafından üretilen laktatın da sinaptik plastisite üzerinde koruyucu etkileri vardır. Bundan dolayı laktatın bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir (Coco ve ark 2013, Coxon ve ark 2018). Çalışmamızda laktat düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 30 gün boyunca gönüllü egzersiz yaptırılan farelerin hipokampuslarında kontrole göre laktat artışı ve buna eşlik eden BDNF artışı tespit edilmiştir ve yine gönüllü egzersiz grubunda bilişsel işlevlerde BDNF'e paralel iyileşme olduğu görülmüştür (El Hayek ve ark 2019). Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada tek oturum halinde akut egzersiz uygulanmış ve egzersiz öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında BDNF düzeylerinde anlamlı artış görülürken BDNF ve laktat arasında çalışmamıza benzer şekilde bir ilişki görülmemiştir (Ferris ve ark 2007). Dennis ve ark (2015) sağlıklı yetişkinlere tek oturum halinde yüksek yoğunluklu egzersiz uygulanmasının öncesi ile sonrası arasında bakılan değerlerinde kan laktat düzeyi ile beyin laktat düzeylerinin de artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada beyin laktat düzeyi bakılırken, kan laktat düzeyleri için birden fazla kontrol alınmıştır. Biz egzersiz sonrası kanda sadece tek ölçüm ile laktatı değerlendirdiğimiz için farklılığın bundan kaynaklandığı düşünülebilir.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri ile Alzheimer hastalığı riskleri ve özellikle yaşlı kadınlarda bilişsel gerileme arasındaki ilişki olduğu gösterilmesi kemiğin bilişsel sağlığın korunmasına yardımcı olan endokrin özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Bradburn ve ark 2016). Osteokalsin, kemikler tarafından dolaşıma salınır ve KBB'yi geçerek hipokampustaki Gpr158 reseptörlerini aktive eder. Bu sinyal BDNF'yi etkileyerek hipokampus bağımlı hafızayı destekler. Osteokalsin gen delesyonu yapılan farelerde bilişsel işlevlerde bozulma, depresyon ve anksiyete benzeri davranışlarda artış gözlenmiştir. Bu durum osteokalsinin beyin için önemini göstermektedir (Oury ve ark 2013, Shan ve ark 2019). 8 hafta boyunca HIIT veya gönüllü egzersiz uyguladığımız çalışmamızda hipokampus dokusunda osteokalsin ekspresyonu hem HIIT hem de gönüllü egzersiz grubunda kontrole göre

yüksekti. Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada tek bir oturumdan oluşan HIIT egzersizinin serum osteokalsin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (Nicolini ve ark 2020).

Osteokalsin beyinde Wnt sinyal yolağı üzerinden de etki göstermektedir. Nöron koruyucu etkileri olan Wnt'nin baskılanması Alzheimer ve birçok nörodejenerasyonun ilerlemesine neden olur. Dkk-1, Wnt sinyaline karşı inhibitör olarak görev yapar ve artışı bilişsel fonksiyonların bozulmasına neden olabilir. Çünkü Dkk-1, Wnt sinyalini inhibe ederek Tau'nun hiperfosforilasyonunu indükleyebilir (Ross ve ark 2018, Chen ve ark 2020). Çalışmamızda hipokampusta bakılan Dkk-1 ekspresyonlarının hem HIIT hem de gönüllü egzersiz gruplarında kontrole göre anlamlı arttığı görüldü. Erkek sıçanlarda yapılan bir çalışmada 12 haftalık aerobik ve direnç egzersizi sonrası grupların öğrenme düzeyleri ve Dkk-1 seviyeleri ile ilişkisi incelenmiştir. Tüm egzersiz gruplarında Dkk-1 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte BDNF seviyelerinin de tüm egzersiz gruplarında anlamlı şekilde arttığı ve en belirgin artışın aerobik ve direnç egzersizinin kombine uygulandığı grupta olduğu tespit edilmiştir (Chen ve ark 2020). Genç sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada 36 hafta boyunca haftada 3-4 gün orta yoğunlukta koşu egzersizi uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda beyin dokusunda bakılan Dkk-1 ekspresyonlarının egzersiz grubunda kontrole göre azaldığı tespit edilmiştir (Bayod ve ark 2014). Çalışmamızda Dkk-1 seviyelerinde artışın protokolde kullandığımız yoğunluğun fazla olması veya egzersiz uygulama süremizin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Egzersizin vücutta tüm sistemler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre egzersiz tipleri açısından değerlendirildiğinde HIIT kognisyonu gönüllü egzersizden daha iyi düzeyde iyileştirmektedir. Ancak farklı protokollerle kognisyon ilişkisini belirleyebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kemik dokusundan salınan osteokalsin beyin sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahiptir ve hem HIIT hem de gönüllü egzersiz ile hipokampusta osteokalsin ekspresyonları artmaktadır. Ancak bu etkilerin oluşmasına aracılık eden moleküler yolaklarla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, Rodríguez-Seijas J, 2014. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. Mitochondrion, 17, 76-100.

Adlard PA, Engesser-Cesar C, Cotman CW, 2011. Mild stress facilitates learning and exercise improves retention in aged mice. Exp Gerontol, 46, 1, 53-9.

Akmali A, Saghebjoo M, 2019. High-intensity interval training with long duration intervals is more effective than short duration intervals for improving glycolytic capacity in the rats' gastrocnemius muscle. Horm Mol Biol Clin Investig, 41, 2.

Alexandrov YI, Pletnikov MV, 2022. Neuronal metabolism in learning and memory: The anticipatory activity perspective. Neurosci Biobehav Rev, 137, 104664.

Ament W, Verkerke GJ, 2009. Exercise and fatigue. Sports Med, 39, 5, 389-422.

Amirazodi F, Mehrabi A, Amirazodi M, Parsania S, Rajizadeh MA, Esmaeilpour K, 2020. The Combination Effects of Resveratrol and Swimming HIIT Exercise on Novel Object Recognition and Open-field Tasks in Aged Rats. Exp Aging Res, 46, 4, 336-58.

Arazi H, Babaei P, Moghimi M, Asadi A, 2021. Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. BMC Geriatr, 21, 1, 50.

Aroda VR, Ratner RE, 2018. Metformin and Type 2 Diabetes Prevention. Diabetes Spectr, 31, 4, 336-42.

Astrand I, Astrand PO, Christensen EH, Hedman R, 1960. Intermittent muscular work. Acta physiol Scand, 48, 448-53.

Azimi M, Gharakhanlou R, Naghdi N, Khodadadi D, Heysieattalab S, 2018. Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid-β-induced learning and memory impairment, possibly via increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-1α/FNDC5/BDNF pathway. Peptides, 102, 78-88.

Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, Menini S, Pugliese G, 2014. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev, 30 Suppl 1, 13-23.

Barry JC, Simtchouk S, Durrer C, Jung ME, Little JP, 2017. Short-Term Exercise Training Alters Leukocyte Chemokine Receptors in Obese Adults. Med Sci Sports Exerc, 49, 8, 1631-40.

Bartram S, 2015. High-Intensity Interval Training. 16-20.

Bayod S, Mennella I, Sanchez-Roige S, Lalanza JF, Escorihuela RM, Camins A, Pallàs M, Canudas AM, 2014. Wnt pathway regulation by long-term moderate exercise in rat hippocampus. Brain Res, 1543, 38-48.

Ben-Zeev T, Shoenfeld Y, Hoffman JR, 2022. The Effect of Exercise on Neurogenesis in the Brain. Isr Med Assoc J, 24, 8, 533-8.

Bergersen LH, 2015. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. J Cereb Blood Flow Metab, 35, 2, 176-85.

Billat LV, 2001. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. Sports Med (Auckland, N.Z.), 31, 1, 13-31.

Booth FW, Roberts CK, Laye MJ, 2012. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol, 2, 2, 1143-211.

Boraxbekk CJ, Salami A, Wåhlin A, Nyberg L, 2016. Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network-A multimodal approach. Neuroimage, 131, 133-41.

Bradburn S, McPhee JS, Bagley L, Sipila S, Stenroth L, Narici MV, Pääsuke M, Gapeyeva H, Osborne G, Sassano L, Meskers CG, Maier AB, Hogrel JY, Barnouin Y, Butler-Browne G, Murgatroyd C, 2016. Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults. Age Ageing, 45, 6, 844-9.

Brem AK, Ran K, Pascual-Leone A, 2013. Learning and memory. Handb Clin Neurol, 116, 693-737.

Bronikowski AM, Carter PA, Morgan TJ, Garland T, Jr., Ung N, Pugh TD, Weindruch R, Prolla TA, 2003. Lifelong voluntary exercise in the mouse prevents age-related alterations in gene expression in the heart. Physiol Genomics, 12, 2, 129-38.

Buchheit M, Laursen PB, 2013. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. Sports Med, 43, 5, 313-38.

Burgomaster KA, Heigenhauser GJ, Gibala MJ, 2006. Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. J Appl Physiol (Bethesda, Md. : 1985), 100, 6, 2041-7.

Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, Gibala MJ, 2008. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. J Physiol, 586, 1, 151-60.

Callahan MJ, Parr EB, Hawley JA, Camera DM, 2021. Can High-Intensity Interval Training Promote Skeletal Muscle Anabolism? Sports Med, 51, 3, 405-21.

Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR, 2016. Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle. Cell Metab, 23, 6, 1034-47.

Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI, 2017. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. Diabetologia, 60, 1, 7-23.

Cassilhas RC, Tufik S, de Mello MT, 2016. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. Cell Mol Life Sci, 73, 5, 975-83.

Chang Q, Khare G, Dani V, Nelson S, Jaenisch R, 2006. The disease progression of Mecp2 mutant mice is affected by the level of BDNF expression. Neuron, 49, 3, 341-8.

Chen D, Zhang Y, Zhang M, Chang J, Zeng Z, Kou X, Chen N, 2020. Exercise Attenuates Brain Aging by Rescuing Down-Regulated Wnt/β-Catenin Signaling in Aged Rats. Front Aging Neurosci, 12, 105.

Chen L, Chao FL, Lu W, Zhang L, Huang CX, Yang S, Qiu X, Yang H, Zhao YY, Wang SR, Li C, Tang Y, 2020. Long-Term Running Exercise Delays Age-Related Changes in White Matter in Rats. Front Aging Neurosci, 12, 590530.

Chung Y, Li ZC, Sun XL, Liu YY, Shao M, Gan YZ, Li YM, Li YH, Zhang XW, 2021. Elevated serum Dickkopf-1 is a biomarker for bone erosion in patients with psoriatic arthritis. Chin Med J (Engl), 134, 21, 2583-8.

Coco M, Caggia S, Musumeci G, Perciavalle V, Graziano AC, Pannuzzo G, Cardile V, 2013. Sodium L-lactate differently affects brain-derived neurothrophic factor, inducible nitric oxide synthase, and heat shock protein 70 kDa production in human astrocytes and SH-SY5Y cultures. J Neurosci Res, 91, 2, 313-20.

Coetsee C, Terblanche E, 2017. The effect of three different exercise training modalities on cognitive and physical function in a healthy older population. Eur Rev Aging Phys Act, 14, 13.

Coffey VG, Hawley JA, 2007. The molecular bases of training adaptation. Sports Med (Auckland, N.Z.), 37, 9, 737-63.

Collins JW, 2007. The neuroscience of learning. J Neurosci Nurs, 39, 5, 305-10.

Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F, 2020. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. Int J Mol Sci, 21, 20.

Cordeira J, Monahan D, 2019. Voluntary wheel running reduces weight gain in mice by decreasing high-fat food consumption. Physiol Behav, 207, 1-6.

Coswig VS, Gentil P, Naves JP, Viana RB, Bartel C, Del Vecchio FB, 2016. Commentary: The Effects of High Intensity Interval Training vs Steady State Training on Aerobic and Anaerobic Capacity. Front Physiol, 7, 495.

Coxon JP, Cash RFH, Hendrikse JJ, Rogasch NC, Stavrinos E, Suo C, Yücel M, 2018. GABA concentration in sensorimotor cortex following high-intensity exercise and relationship to lactate levels. J Physiol, 596, 4, 691-702.

Criswell D, Powers S, Dodd S, Lawler J, Edwards W, Renshler K, Grinton S, 1993. High intensity training-induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity. Med Sci Sports Exerc, 25, 10, 1135-40.

Daoussis D, Andonopoulos AP, 2011. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? Semin Arthritis Rheum, 41, 2, 170-7.

de Araujo GG, Papoti M, Dos Reis IG, de Mello MA, Gobatto CA, 2016. 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, 7, 505.

De Nardi AT, Tolves T, Lenzi TL, Signori LU, Silva A, 2018. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract, 137, 149-59.

de Oliveira Teles G, da Silva CS, Rezende VR, Rebelo ACS, 2022. Acute Effects of High-Intensity Interval Training on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health, 19, 12.

Dennis A, Thomas AG, Rawlings NB, Near J, Nichols TE, Clare S, Johansen-Berg H, Stagg CJ, 2015. An Ultra-High Field Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Post Exercise Lactate, Glutamate and Glutamine Change in the Human Brain. Front Physiol, 6, 351.

Dorado C, Sanchis-Moysi J, Calbet JA, 2004. Effects of recovery mode on performance, O2 uptake, and O2 deficit during high-intensity intermittent exercise. Can J Appl Physiol = Revue canadienne de physiologie appliquee, 29, 3, 227-44.

Dumont U, Sanchez S, Repond C, Beauvieux MC, Chateil JF, Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Roumes H, 2020. Neuroprotective Effect of Maternal Resveratrol Supplementation in a Rat Model of Neonatal Hypoxia-Ischemia. Front Neurosci, 14, 616824.

Edelmann E, Lessmann V, Brigadski T, 2014. Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. Neuropharmacology, 76 Pt C, 610-27.

Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM, Chibalin AV, Sarsfield FM, Barron N, McCaffrey N, Moyna NM, Zierath JR, O'Gorman DJ, 2010. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. The Journal of physiology, 588, Pt 10, 1779-90.

Egan B, Zierath JR, 2013. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell metabolism, 17, 2, 162-84.

El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L, 2022. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. Int J Mol Sci, 23, 15.

El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, El-Ghandour R, Nasrallah P, Bilen M, Ibrahim P, Younes J, Abou Haidar E, Barmo N, Jabre V, Stephan JS, Sleiman SF, 2019. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). J Neurosci, 39, 13, 2369-82.

Eldomiaty MA, Elayat A, Ali S, Algaidi S, Elnaggar M, 2020. Beneficial effects of voluntary over forced exercise on skeletal muscle structure and myokines' expression. Folia Morphol (Warsz), 79, 2, 350-8.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF, 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A, 108, 7, 3017-22.

Esfandiari S, Sasson Z, Goodman JM, 2014. Short-term high-intensity interval and continuous moderate-intensity training improve maximal aerobic power and diastolic filling during exercise. European journal of applied physiology, 114, 2, 331-43.

Ferris LT, Williams JS, Shen CL, 2007. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. Med Sci Sports Exerc, 39, 4, 728-34.

Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, Izquierdo M, Ruilope LM, Lucia A, 2018. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. Nat Rev Cardiol, 15, 12, 731-43.

Freitas DA, Rocha-Vieira E, De Sousa RAL, Soares BA, Rocha-Gomes A, Chaves Garcia BC, Cassilhas RC, Mendonça VA, Camargos ACR, De Gregorio JAM, Lacerda ACR, Leite HR, 2019. High-intensity interval training improves cerebellar antioxidant capacity without affecting cognitive functions in rats. Behav Brain Res, 376, 112181.

Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB, Mendonça VA, Lacerda AC, Massensini AR, Poortamns JR, Meeusen R, Leite HR, 2018. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. Physiol Behav, 184, 6-11.

Frosig C, Richter EA, 2009. Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. Obesity (Silver Spring, Md.), 17 Suppl 3, S15-20.

Fuchsberger T, Paulsen O, 2022. Modulation of hippocampal plasticity in learning and memory. Curr Opin Neurobiol, 75, 102558.

Galic S, Fullerton MD, Schertzer JD, Sikkema S, Marcinko K, Walkley CR, Izon D, Honeyman J, Chen ZP, van Denderen BJ, Kemp BE, Steinberg GR, 2011. Hematopoietic AMPK beta1 reduces mouse adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in obesity. The Journal of clinical investigation, 121, 12, 4903-15.

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR, 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol, 316, 2, 129-39.

Galloza J, Castillo B, Micheo W, 2017. Benefits of Exercise in the Older Population. Phys Med Rehabil Clin N Am, 28, 4, 659-69.

Garcia-Hermoso A, Cerrillo-Urbina AJ, Herrera-Valenzuela T, Cristi-Montero C, Saavedra JM, Martinez-Vizcaino V, 2016. Is high-intensity interval training more effective on improving cardiometabolic risk and aerobic capacity than other forms of exercise in overweight and obese youth? A meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 17, 6, 531-40.

Germano MD, Sindorf MAG, Crisp AH, Braz TV, Brigatto FA, Nunes AG, Verlengia R, Moreno MA, Aoki MS, Lopes CR, 2022. Effect of Different Recoveries During HIIT Sessions on Metabolic and Cardiorespiratory Responses and Sprint Performance in Healthy Men. J Strength Cond Res, 36, 1, 121-9.

Gerosa-Neto J, Antunes BM, Campos EZ, Rodrigues J, Ferrari GD, Rosa Neto JC, Bueno CRJ, Lira FS, 2016. Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. Journal of exercise rehabilitation, 12, 6, 575-80.

Gertz EW, Wisneski JA, Stanley WC, Neese RA, 1988. Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. J Clin Invest, 82, 6, 2017-25.

Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA, 2012. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology, 590, 5, 1077-84.

Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M, 2009. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. J Appl Psychol (Bethesda, Md. : 1985), 106, 3, 929-34.

Gildea N, McDermott A, Rocha J, O'Shea D, Green S, Egaña M, 2021. Time course of changes in V̇o(2peak) and O(2) extraction during ramp cycle exercise following HIIT versus moderate-intensity continuous training in type 2 diabetes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 320, 5, R683-r96.

Gillen JB, Gibala MJ, 2018. Interval training: a time-efficient exercise strategy to improve cardiometabolic health. Appl Physiol Nutr Metab, 43, 10, iii-iv.

Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA, 2011. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nature reviews. Immunology, 11, 9, 607-15.

Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Reutens DC, Stout JC, 2015. Hippocampal 5-HT1A Receptor and Spatial Learning and Memory. Front Pharmacol, 6, 289.

Goh J, Ladiges W, 2015. Voluntary Wheel Running in Mice. Curr Protoc Mouse Biol, 5, 4, 283-90.

Gollnick PD, Piehl K, Saltin B, 1974. Selective glycogen depletion pattern in human muscle fibres after exercise of varying intensity and at varying pedalling rates. The Journal of physiology, 241, 1, 45-57.

Gonzales MM, Garbarino VR, Pollet E, Palavicini JP, Kellogg DL, Jr., Kraig E, Orr ME, 2022. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease. J Clin Invest, 132, 10.

Gorostiaga EM, Asiain X, Izquierdo M, Postigo A, Aguado R, Alonso JM, Ibanez J, 2010. Vertical jump performance and blood ammonia and lactate levels during typical training sessions in elite 400-m runners. Journal of strength and conditioning research, 24, 4, 1138-49.

Gripp F, de Jesus Gomes G, De Sousa RAL, Alves de Andrade J, Pinheiro Queiroz I, Diniz Magalhães CO, Cassilhas RC, de Castro Magalhães F, Amorim FT, Dias-Peixoto MF, 2022. A Real-World High-Intensity Interval Training Protocol for Cardiorespiratory Fitness Improvement. J Vis Exp, 180.

Harmer AR, McKenna MJ, Sutton JR, Snow RJ, Ruell PA, Booth J, Thompson MW, Mackay NA, Stathis CG, Crameri RM, Carey MF, Eager DM, 2000. Skeletal muscle metabolic and ionic adaptations during intense exercise following sprint training in humans. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 89, 5, 1793-803.

Harris RA, Lone A, Lim H, Martinez F, Frame AK, Scholl TJ, Cumming RC, 2019. Aerobic Glycolysis Is Required for Spatial Memory Acquisition But Not Memory Retrieval in Mice. eNeuro, 6, 1.

Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM, 1989. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. Physiol Rev, 69, 3, 990-1047.

Hazell TJ, Macpherson RE, Gravelle BM, Lemon PW, 2010. 10 or 30-s sprint interval training bouts enhance both aerobic and anaerobic performance. Eur J Appl Physiol, 110, 1, 153-60.

Herting MM, Chu X, 2017. Exercise, cognition, and the adolescent brain. Birth Defects Res, 109, 20, 1672-9.

Hiam D, Landen S, Jacques M, Voisin S, Alvarez-Romero J, Byrnes E, Chubb P, Levinger I, Eynon N, 2021. Osteocalcin and its forms respond similarly to exercise in males and females. Bone, 144, 115818.

Hill T, Polk JD, 2019. BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains. Am J Phys Anthropol, 168 Suppl 67, 47-62.

Hollekim-Strand SM, Bjorgaas MR, Albrektsen G, Tjonna AE, Wisloff U, Ingul CB, 2014. High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. Journal of the American College of Cardiology, 64, 16, 1758-60.

Hosker DK, Elkins RM, Potter MP, 2019. Promoting Mental Health and Wellness in Youth Through Physical Activity, Nutrition, and Sleep. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 28, 2, 171-93.

Hov H, Wang E, Lim YR, Trane G, Hemmingsen M, Hoff J, Helgerud J, 2022. Aerobic High-Intensity Intervals are Superior to Improve V̇O(2max) Compared to Sprint Intervals in Well-Trained Men. Scand J Med Sci Sports.

Hovsepian V, Marandi SM, Esfarjani F, Zavar R, Sadeghi M, 2021. The Effect of All Extremity High Intensity Interval Training on Athero-Protective Factors and Endothelial Function in Overweight and Obese Women. Int J Prev Med, 12, 141.

Huang YQ, Wu C, He XF, Wu D, He X, Liang FY, Dai GY, Pei Z, Xu GQ, Lan Y, 2018. Effects of Voluntary Wheel-Running Types on Hippocampal Neurogenesis and Spatial Cognition in Middle-Aged Mice. Front Cell Neurosci, 12, 177.

Hubka P, 2006. Neural network plasticity, BDNF and behavioral interventions in Alzheimer's disease. Bratisl Lek Listy, 107, 9-10, 395-401.

Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H, Aubertin-Leheudre M, Bernabei R, Cadore EL, Cesari M, Chen LK, de Souto Barreto P, Duque G, Ferrucci L, Fielding RA, García-Hermoso A, Gutiérrez-Robledo LM, Harridge SDR, Kirk B, Kritchevsky S, Landi F, Lazarus N, Martin FC, Marzetti E, Pahor M, Ramírez-Vélez R, Rodriguez-Mañas L, Rolland Y, Ruiz JG, Theou O, Villareal DT, Waters DL, Won Won C, Woo J, Vellas B, Fiatarone Singh M, 2021. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. J Nutr Health Aging, 25, 7, 824-53.

Joubert C, Chainay H, 2018. Aging brain: the effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone - a systematic review. Clin Interv Aging, 13, 1267-301.

Joyner MJ, Coyle EF, 2008. Endurance exercise performance: the physiology of champions. The Journal of physiology, 586, 1, 35-44.

Kalueff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM, Fentress JC, 2016. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. Nat Rev Neurosci, 17, 1, 45-59.

Ketelhut S, Kirchenberger T, Ketelhut RG, 2020. Hemodynamics in young athletes following high-intensity interval or moderate-intensity continuous training. J Sports Med Phys Fitness, 60, 9, 1202-8.

Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P, Barth TF, Dragun D, Skurk T, Hauner H, Bluher M, Unger T, Wolf AM, Knippschild U, Hombach V, Marx N, 2008. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 28, 7, 1304-10.

Kirk B, Mooney K, Amirabdollahian F, Khaiyat O, 2019. Exercise and Dietary-Protein as a Countermeasure to Skeletal Muscle Weakness: Liverpool Hope University - Sarcopenia Aging Trial (LHU-SAT). Front Physiol, 10, 445.

Ko YJ, Ko IG, 2020. Voluntary Wheel Running Improves Spatial Learning Memory by Suppressing Inflammation and Apoptosis via Inactivation of Nuclear Factor Kappa B in Brain Inflammation Rats. Int Neurourol J, 24, Suppl 2, 96-103.

Kohman RA, Rodriguez-Zas SL, Southey BR, Kelley KW, Dantzer R, Rhodes JS, 2011. Voluntary wheel running reverses age-induced changes in hippocampal gene expression. PLoS One, 6, 8, e22654.

Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J, 2007. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. Intensive Care Med, 33, 11, 1967-71.

Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z, 2019. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. Methods Mol Biol, 1916, 99-103.

Kristensen DE, Albers PH, Prats C, Baba O, Birk JB, Wojtaszewski JF, 2015. Human muscle fibre type-specific regulation of AMPK and downstream targets by exercise. The Journal of physiology, 593, 8, 2053-69.

Krustrup P, Mohr M, Steensberg A, Bencke J, Kjaer M, Bangsbo J, 2006. Muscle and blood metabolites during a soccer game: implications for sprint performance. Medicine and science in sports and exercise, 38, 6, 1165-74.

Lapmanee S, Charoenphandhu J, Teerapornpuntakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N, 2017. Agomelatine, venlafaxine, and running exercise effectively prevent anxiety- and depression-like behaviors and memory impairment in restraint stressed rats. PLoS One, 12, 11, e0187671.

Lee M, Soya H, 2017. Effects of acute voluntary loaded wheel running on BDNF expression in the rat hippocampus. J Exerc Nutrition Biochem, 21, 4, 52-7.

Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G, 2007. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell, 130, 3, 456-69.

Lehnig AC, Stanford KI, 2018. Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. J Exp Biol, 221, Pt Suppl 1.

Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, Schaeffer PJ, Wende AR, Boudina S, Courtois M, Wozniak DF, Sambandam N, Bernal-Mizrachi C, Chen Z, Holloszy JO, Medeiros DM, Schmidt RE, Saffitz JE, Abel ED, Semenkovich CF, Kelly DP, 2005. PGC-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. PLoS Biol, 3, 4, e101.

Li FH, Li T, Ai JY, Sun L, Min Z, Duan R, Zhu L, Liu YY, Liu TC, 2018. Beneficial Autophagic Activities, Mitochondrial Function, and Metabolic Phenotype Adaptations Promoted by High-Intensity Interval Training in a Rat Model. Front Physiol, 9, 571.

Li FH, Li T, Su YM, Ai JY, Duan R, Liu TC, 2018. Cardiac basal autophagic activity and increased exercise capacity. J Physiol Sci, 68, 6, 729-42.

Liang NC, Bello NT, Moran TH, 2015. Wheel running reduces high-fat diet intake, preference and mu-opioid agonist stimulated intake. Behav Brain Res, 284, 1-10.

Lieb K, Dreimüller N, Wagner S, Schlicht K, Falter T, Neyazi A, Müller-Engling L, Bleich S, Tadić A, Frieling H, 2018. BDNF Plasma Levels and BDNF Exon IV Promoter Methylation as Predictors for Antidepressant Treatment Response. Front Psychiatry, 9, 511.

Lin PY, Kavalali ET, Monteggia LM, 2018. Genetic Dissection of Presynaptic and Postsynaptic BDNF-TrkB Signaling in Synaptic Efficacy of CA3-CA1 Synapses. Cell Rep, 24, 6, 1550-61.

Lira FS, Conrado de Freitas M, Gerosa-Neto J, Cholewa JM, Rossi FE, 2020. Comparison Between Full-Body vs. Split-Body Resistance Exercise on the Brain-Derived Neurotrophic Factor and Immunometabolic Response. J Strength Cond Res, 34, 11, 3094-102.

Lissner LJ, Wartchow KM, Toniazzo AP, Gonçalves CA, Rodrigues L, 2021. Object recognition and Morris water maze to detect cognitive impairment from mild hippocampal damage in rats: A reflection based on the literature and experience. Pharmacol Biochem Behav, 210, 173273.

Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ, 2011. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1alpha and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology, 300, 6, R1303-10.

Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ, 2008. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. Brain Res, 1210, 48-55.

Lucassen PJ, Oomen CA, Naninck EF, Fitzsimons CP, van Dam AM, Czeh B, Korosi A, 2015. Regulation of Adult Neurogenesis and Plasticity by (Early) Stress, Glucocorticoids, and Inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol, 7, 9, a021303.

Lundby C, Montero D, Joyner M, 2017. Biology of VO(2) max: looking under the physiology lamp. Acta Physiol (Oxf), 220, 2, 218-28.

Luo L, Liu M, Xie H, Fan Y, Zhang J, Liu L, Li Y, Zhang Q, Wu J, Jiang C, Wu Y, 2021. High-Intensity Interval Training Improves Physical Function, Prevents Muscle Loss, and Modulates Macrophage-Mediated Inflammation in Skeletal Muscle of Cerebral Ischemic Mice. Mediators Inflamm, 2021, 1849428.

MacInnis MJ, Gibala MJ, 2016. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. The Journal of physiology.

Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Jeppesen PB, 2015. High Intensity Interval Training Improves Glycaemic Control and Pancreatic beta Cell Function of Type 2 Diabetes Patients. PloS one, 10, 8, e0133286.

Manzanares G, Brito-da-Silva G, Gandra PG, 2018. Voluntary wheel running: patterns and physiological effects in mice. Braz J Med Biol Res, 52, 1, e7830.

Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, Kemp BE, Fullerton MD, Steinberg GR, 2015. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. Molecular metabolism, 4, 12, 903-15.

Marosi K, Mattson MP, 2014. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends Endocrinol Metab, 25, 2, 89-98.

McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM, 2013. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. Frontiers in endocrinology, 4, 52.

Mekari S, Neyedli HF, Fraser S, O'Brien MW, Martins R, Evans K, Earle M, Aucoin R, Chiekwe J, Hollohan Q, Kimmerly DS, Dupuy O, 2020. High-Intensity Interval Training Improves Cognitive Flexibility in Older Adults. Brain Sci, 10, 11.

Mendes BF, Costa-Pereira LV, de Andrade JA, Diniz Magalhães CO, de Pereira RRS, Esteves EA, Cassilhas RC, Andrade EF, Gripp F, de Magalhães FC, Honorato Sampaio K, Amorim FT, Dias-Peixoto MF, 2022. Superior cardiometabolic and cellular adaptive responses to multiple versus single daily sessions of high-intensity interval training in Wistar rats. Sci Rep, 12, 1, 21187.

Mendes R, Sousa N, Themudo-Barata JL, Reis VM, 2019. High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training in Middle-Aged and Older Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial of the Acute Effects of Treadmill Walking on Glycemic Control. Int J Environ Res Public Health, 16, 21.

Metcalfe RS, Koumanov F, Ruffino JS, Stokes KA, Holman GD, Thompson D, Vollaard NB, 2015. Physiological and molecular responses to an acute bout of reduced-exertion high-intensity interval training (REHIT). European journal of applied physiology, 115, 11, 2321-34.

Milanovic Z, Sporis G, Weston M, 2015. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO2max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. Sports medicine (Auckland, N.Z.), 45, 10, 1469-81.

Mizokami A, Yasutake Y, Gao J, Matsuda M, Takahashi I, Takeuchi H, Hirata M, 2013. Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice. PLoS One, 8, 2, e57375.

Mohammad P, Esfandiar KZ, Abbas S, Ahoora R, 2019. Effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training on serum levels of Resistin, Chemerin and liver enzymes in Streptozotocin-Nicotinamide induced Type-2 diabetic rats. J Diabetes Metab Disord, 18, 2, 379-87.

Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Lovo KT, Gullikstad LR, Bye A, Skogvoll E, Wisloff U, Slordahl SA, 2009. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. American heart journal, 158, 6, 1031-7.

Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, Wisloff U, Ingul CB, Stoylen A, 2012. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. European journal of preventive cardiology, 19, 2, 151-60.

Morand-Ferron J, Cole EF, Quinn JL, 2016. Studying the evolutionary ecology of cognition in the wild: a review of practical and conceptual challenges. Biol Rev Camb Philos Soc, 91, 2, 367-89.

Moreira OC, Estébanez B, Martínez-Florez S, de Paz JA, Cuevas MJ, González-Gallego J, 2017. Mitochondrial Function and Mitophagy in the Elderly: Effects of Exercise. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2012798.

Mul JD, 2018. Voluntary exercise and depression-like behavior in rodents: are we running in the right direction? J Mol Endocrinol, 60, 3, R77-r95.

Muraleedharan R, Gawali MV, Tiwari D, Sukumaran A, Oatman N, Anderson J, Nardini D, Bhuiyan MAN, Tkáč I, Ward AL, Kundu M, Waclaw R, Chow LM, Gross C, Rao R, Schirmeier S, Dasgupta B, 2020. AMPK-Regulated Astrocytic Lactate Shuttle Plays a Non-Cell-Autonomous Role in Neuronal Survival. Cell Rep, 32, 9, 108092.

Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, Yamanaka M, Taiji M, Noguchi H, 2002. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. Diabetes Metab Res Rev, 18, 3, 185-91.

Nakamoto I, Ishihara A, 2020. Effects of voluntary running exercise on skeletal muscle properties in nonobese rats with type 2 diabetes. Physiol Res, 69, 1, 73-84.

Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman C, 1995. Exercise and brain neurotrophins. Nature, 373, 6510, 109.

Nicolini C, Michalski B, Toepp SL, Turco CV, D'Hoine T, Harasym D, Gibala MJ, Fahnestock M, Nelson AJ, 2020. A Single Bout of High-intensity Interval Exercise Increases Corticospinal Excitability, Brain-derived Neurotrophic Factor, and Uncarboxylated Osteolcalcin in Sedentary, Healthy Males. Neuroscience, 437, 242-55.

Niu Y, Wan C, Zhou B, Wang J, Wang J, Chen X, Li R, Wang X, Liu W, Wang Y, 2018. Aerobic exercise relieved vascular cognitive impairment via NF-κB/miR-503/BDNF pathway. Am J Transl Res, 10, 3, 753-61.

Nokia MS, Lensu S, Ahtiainen JP, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, Kainulainen H, 2016. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. J Physiol, 594, 7, 1855-73.

Obri A, Khrimian L, Karsenty G, Oury F, 2018. Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition. Nat Rev Endocrinol, 14, 3, 174-82.

Ojuka EO, Goyaram V, Smith JA, 2012. The role of CaMKII in regulating GLUT4 expression in skeletal muscle. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism, 303, 3, E322-31.

Okamoto M, Mizuuchi D, Omura K, Lee M, Oharazawa A, Yook JS, Inoue K, Soya H, 2021. High-intensity Intermittent Training Enhances Spatial Memory and Hippocampal Neurogenesis Associated with BDNF Signaling in Rats. Cereb Cortex, 31, 9, 4386-97.

Oury F, Khrimian L, Denny CA, Gardin A, Chamouni A, Goeden N, Huang YY, Lee H, Srinivas P, Gao XB, Suyama S, Langer T, Mann JJ, Horvath TL, Bonnin A, Karsenty G, 2013. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. Cell, 155, 1, 228-41.

Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ, 2017. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. World J Cardiol, 9, 2, 134-8.

Pedersen BK, Febbraio MA, 2012. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol, 8, 8, 457-65.

Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Höfer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, Garcia-Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P, 2014. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol, 21, 6, 664-81.

Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD, 2018. The Physical Activity Guidelines for Americans. Jama, 320, 19, 2020-8.

Pierre K, Pellerin L, 2005. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. J Neurochem, 94, 1, 1-14.

Place N, Ivarsson N, Venckunas T, Neyroud D, Brazaitis M, Cheng AJ, Ochala J, Kamandulis S, Girard S, Volungevicius G, Pauzas H, Mekideche A, Kayser B, Martinez-Redondo V, Ruas JL, 2015. Ryanodine receptor fragmentation and sarcoplasmic reticulum Ca2+ leak after one session of high-intensity interval exercise. 112, 50, 15492-7.

Poon ET, Little JP, Sit CH, Wong SH, 2020. The effect of low-volume high-intensity interval training on cardiometabolic health and psychological responses in overweight/obese middle-aged men. J Sports Sci, 38, 17, 1997-2004.

Poulose SM, Miller MG, Scott T, Shukitt-Hale B, 2017. Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function. Adv Nutr, 8, 6, 804-11.

Puig J, Blasco G, Daunis-i-Estadella J, Moreno M, Molina X, Alberich-Bayarri A, Xifra G, Pedraza S, Ricart W, Fernández-Aranda F, Fernández-Real JM, 2016. Lower serum osteocalcin concentrations are associated with brain microstructural changes and worse cognitive performance. Clin Endocrinol (Oxf), 84, 5, 756-63.

Rahimi M, Shekarforoush S, Asgari AR, Khoshbaten A, Rajabi H, Bazgir B, Mohammadi MT, Sobhani V, Shakibaee A, 2015. The effect of high intensity interval training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in wistar rats. EXCLI journal, 14, 237-46.

Rajizadeh MA, Esmaeilpour K, Masoumi-Ardakani Y, Bejeshk MA, Shabani M, Nakhaee N, Ranjbar MP, Borzadaran FM, Sheibani V, 2018. Voluntary exercise impact on cognitive impairments in sleep-deprived intact female rats. Physiol Behav, 188, 58-66.

Reihmane D, Dela F, 2014. Interleukin-6: possible biological roles during exercise. European journal of sport science, 14, 3, 242-50.

Reljic D, Wittmann F, Fischer JE, 2018. Effects of low-volume high-intensity interval training in a community setting: a pilot study. Eur J Appl Physiol, 118, 6, 1153-67.

Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH, 2009. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. Acta medica Indonesiana, 41, 1, 20-4.

Ribarič S, 2022. Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. Int J Mol Sci, 23, 6.

Rich LR, Harris W, Brown AM, 2019. The Role of Brain Glycogen in Supporting Physiological Function. Front Neurosci, 13, 1176.

Ross RD, Shah RC, Leurgans S, Bottiglieri T, Wilson RS, Sumner DR, 2018. Circulating Dkk1 and TRAIL Are Associated With Cognitive Decline in Community-Dwelling, Older Adults With Cognitive Concerns. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 73, 12, 1688-94.

Sadeghi M, Peeri M, Hosseini MJ, 2016. Adolescent voluntary exercise attenuated hippocampal innate immunity responses and depressive-like behaviors following maternal separation stress in male rats. Physiol Behav, 163, 177-83.

Sah P, Westbrook RF, Lüthi A, 2008. Fear conditioning and long-term potentiation in the amygdala: what really is the connection? Ann N Y Acad Sci, 1129, 88-95.

Sánchez-Ventura J, Giménez-Llort L, Penas C, Udina E, 2021. Voluntary wheel running preserves lumbar perineuronal nets, enhances motor functions and prevents hyperreflexia after spinal cord injury. Exp Neurol, 336, 113533.

Shan C, Ghosh A, Guo XZ, Wang SM, Hou YF, Li ST, Liu JM, 2019. Roles for osteocalcin in brain signalling: implications in cognition- and motor-related disorders. Mol Brain, 12, 1, 23.

Shen Y, Huang G, McCormick BP, Song T, Xu X, 2017. Effects of high-intensity interval versus mild-intensity endurance training on metabolic phenotype and corticosterone response in rats fed a high-fat or control diet. PLoS One, 12, 7, e0181684.

Shi X, Chen X, Qiu X, Luo W, Luo X, Liu H, Geng Q, Ma H, Xue L, Guo L, 2022. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity on Peak Oxygen Uptake and Myocardial Fibrosis in Patients With Myocardial Infarction: Protocol for a Randomized Controlled Trial. Front Cardiovasc Med, 9, 860071.

Shima T, Matsui T, Jesmin S, Okamoto M, Soya M, Inoue K, Liu YF, Torres-Aleman I, McEwen BS, Soya H, 2017. Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes. Diabetologia, 60, 3, 597-606.

Skriver K, Roig M, Lundbye-Jensen J, Pingel J, Helge JW, Kiens B, Nielsen JB, 2014. Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers. Neurobiol Learn Mem, 116, 46-58.

Small SA, Tsai WY, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y, 2002. Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? Ann Neurol, 51, 3, 290-5.

Smith AE, Hendy AM, Tempest GD, 2018. The importance of understanding the underlying physiology of exercise when designing exercise interventions for brain health. J Physiol, 596, 7, 1131-2.

Spencer M, Bishop D, Dawson B, Goodman C, Duffield R, 2006. Metabolism and performance in repeated cycle sprints: active versus passive recovery. Medicine and science in sports and exercise, 38, 8, 1492-9.

Suarez PZ, Natali AJ, Mill JG, de Rezende LM, Soares LL, Drummond FR, Cardoso LC, Reis EC, Lavorato VN, Carneiro-Júnior MA, 2022. Effects of moderate-continuous and high-intensity interval aerobic training on cardiac function of spontaneously hypertensive rats. Exp Biol Med (Maywood), 15353702221110823.

Sun S, Li H, Chen J, Qian Q, 2017. Lactic Acid: No Longer an Inert and End-Product of Glycolysis. Physiology (Bethesda), 32, 6, 453-63.

Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, Alberini CM, 2011. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. Cell, 144, 5, 810-23.

Tadić A, Müller-Engling L, Schlicht KF, Kotsiari A, Dreimüller N, Kleimann A, Bleich S, Lieb K, Frieling H, 2014. Methylation of the promoter of brain-derived neurotrophic factor exon IV and antidepressant response in major depression. Mol Psychiatry, 19, 3, 281-3.

Teixeira CVL, Ribeiro de Rezende TJ, Weiler M, Magalhães TNC, Carletti-Cassani A, Silva T, Joaquim HPG, Talib LL, Forlenza OV, Franco MP, Nechio PE, Fernandes PT, Cendes F, Balthazar ML, 2018. Cognitive and structural cerebral changes in amnestic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease after multicomponent training. Alzheimers Dement (N Y), 4, 473-80.

Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U, 2008. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. Circulation, 118, 4, 346-54.

Uysal N, Kiray M, Sisman AR, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, Cetinkaya C, Aksu I, 2015. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. Biotech Histochem, 90, 1, 55-68.

van Loon LJ, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WH, Wagenmakers AJ, 2001. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. The Journal of physiology, 536, Pt 1, 295-304.

van Praag H, Kempermann G, Gage FH, 1999. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci, 2, 3, 266-70.

Verboven M, Cuypers A, Deluyker D, Lambrichts I, Eijnde BO, Hansen D, Bito V, 2019. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. Sci Rep, 9, 1, 5612.

Vicente-Gutierrez C, Bonora N, Bobo-Jimenez V, Jimenez-Blasco D, Lopez-Fabuel I, Fernandez E, Josephine C, Bonvento G, Enriquez JA, Almeida A, Bolaños JP, 2019. Astrocytic mitochondrial ROS modulate brain metabolism and mouse behaviour. Nat Metab, 1, 2, 201-11.

Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Broch M, Estepa A, Megia A, Soler J, Simon I, Richart C, Gomez JM, 2005. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. Clinical endocrinology, 63, 3, 329-35.

Vollaard NB, Constantin-Teodosiu D, Fredriksson K, Rooyackers O, Jansson E, Greenhaff PL, Timmons JA, Sundberg CJ, 2009. Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 106, 5, 1479-86.

Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H, 2013. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends Cogn Sci, 17, 10, 525-44.

Wang JS, Mazur CM, Wein MN, 2021. Sclerostin and Osteocalcin: Candidate Bone-Produced Hormones. Front Endocrinol (Lausanne), 12, 584147.

Ward AM, Mormino EC, Huijbers W, Schultz AP, Hedden T, Sperling RA, 2015. Relationships between default-mode network connectivity, medial temporal lobe structure, and age-related memory deficits. Neurobiol Aging, 36, 1, 265-72.

Wei J, Karsenty G, 2015. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. Rev Endocr Metab Disord, 16, 2, 93-8.

Wen D, Utesch T, Wu J, Robertson S, Liu J, Hu G, Chen H, 2019. Effects of different protocols of high intensity interval training for VO(2)max improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. J Sci Med Sport, 22, 8, 941-7.

Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A, 2017. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 18, 6, 635-46.

Winding KM, Munch GW, Iepsen UW, Van Hall G, Pedersen BK, Mortensen SP, 2018. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, 20, 5, 1131-9.

Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen O, Skjaerpe T, 2007. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation, 115, 24, 3086-94.

Wu J, Dou Y, Liu W, Zhao Y, Liu X, 2020. Osteocalcin improves outcome after acute ischemic stroke. Aging (Albany NY), 12, 1, 387-96.

Xue X, Liu B, Hu J, Bian X, Lou S, 2022. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. Nutr Metab (Lond), 19, 1, 52.

Yang JL, Lin YT, Chuang PC, Bohr VA, Mattson MP, 2014. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. Neuromolecular Med, 16, 1, 161-74.

Youssef L, Granet J, Marcangeli V, Dulac M, Hajj-Boutros G, Reynaud O, Buckinx F, Gaudreau P, Morais JA, Mauriège P, Gouspillou G, Noirez P, Aubertin-Leheudre M, 2022. Clinical and Biological Adaptations in Obese Older Adults Following 12-Weeks of High-Intensity Interval Training or Moderate-Intensity Continuous Training. Healthcare (Basel), 10, 7.

Zhang H, K Tong T, Qiu W, Wang J, Nie J, He Y, 2015. Effect of high-intensity interval training protocol on abdominal fat reduction in overweight Chinese women: a randomized controlled trial. Kineziologija, 47, 1, 57-66.

Zhang HY, Wang Y, He Y, Wang T, Huang XH, Zhao CM, Zhang L, Li SW, Wang C, Qu YN, Jiang XX, 2020. A1 astrocytes contribute to murine depression-like behavior and cognitive dysfunction, which can be alleviated by IL-10 or fluorocitrate treatment. J Neuroinflammation, 17, 1, 200.

Zhang S, Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Liang X, Wan Q, 2022. Effect of exercise on bone mineral density among patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and network meta-analysis. J Clin Nurs, 31, 15-16, 2100-11.

Zhang Z, Li R, Zhang X, Wei Y, Ma H, Zhu L, Yin R, 2019. Voluntary exercise promotes neurotrophic factor and suppresses apoptosis in hippocampal ischemia. J Integr Neurosci, 18, 1, 65-70.

Zhao SQ, Shi HJ, Zheng NN, 2019. [Effects of different intensity interval exercise of 6 weeks on body composition of obese rats]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 35, 4, 326-30.

7.EKLER

EK-A. Etik Kurul Onayı

EK-B. Turnitin Raporu

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZ İLE GÖNÜLLÜ EGZERSİZ ANTRENMANLARININ BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNDE OSTEOKALSİN VE LAKTATIN ROLÜ

Yazar Tugba Sezer

Gönderim Tarihi: 29-Kas-2022 11:20AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1966094261
Dosya adı: FONKS_YONLAR_ZER_NE_ETK_S_NDE_OSTEOKALS_N_VE_LAKTATIN_ROL.docx (1.18M)
Kelime sayısı: 12354
Karakter sayısı: 81826

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZ İLE GÖNÜLLÜ EGZERSİZ ANTRENMANLARININ BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNDE OSTEOKALSİN VE LAKTATIN ROLÜ

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%4	%1	%5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%3
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
3	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<%1
5	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Fırat Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1

9	Submitted to Dokuz Eylul Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
10	Yan-Ying Liu, Shi-Yao Wang, Ying-Ni Li, Wen-Jie Bian, Lin-Qi Zhang, Yu-Hui Li, Li Long, Xia Liu, Xue-Wu Zhang, Zhan-Guo Li. "Activity of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis was impaired by dickkopf-1 targeting siRNA", Chinese Medical Journal, 2020 Yayın	<%1
11	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	<%1
12	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
13	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<%1
14	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	core.ac.uk İnternet Kaynağı	<%1
16	kongre2019.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
17	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
18	acikerisim.istinye.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

8. ÖZGEÇMİŞ