



Hafif Bilişsel Bozukluğu Olan Bireylerde Aerobik Egzersiz: Geleneksel Derleme

Arş. Gör. Beyzanur DİKMEN HOŞBAŞ¹⁻²

¹Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul/ Türkiye

²İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Orcid: 0000-0003-2494-480X e-mail: beyzanur.dikmen@uskudar.edu.tr

Arş. Gör. Berna KARAMANCIOĞLU¹

¹Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul/ Türkiye

Orcid: 0000-0003-2561-4618 e-mail: berna.karamancioglu@uskudar.edu.tr

Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ¹

¹Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul/ Türkiye

Orcid: 0000-0003-4672-2378 e-mail: deniz.demirci@uskudar.edu.tr

ÖZET

Aerobik egzersiz, demansın öncüsü olan Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) için potansiyel bir terapötik müdahale olarak ortaya çıkmıştır. Aerobik egzersizin terapötik faydaları hem klinik hem de moleküler alanları içerecek şekilde çok yönlüdür. Klinik olarak aerobik egzersizin, HBB riskini önemli ölçüde artıran hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus gibi durumları azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, nitrik oksit salınımını uyararak arteriyel esnekliği artırır ve kan basıncını düşürür. Moleküler düzeyde, aerobik egzersizin sırasıyla beyin iltihabı ve nörogenез için çok önemli hücreler olan mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunu modüle ettiği varsayılmaktadır. Ayrıca aerobik egzersizin sinaptik plastisite ve nöroproteksiyonu artırabilecek irisin, katepsin B, CLU ve GPLD1 gibi egzersiz faktörlerinin salınımını teşvik ettiği öne sürülmüştür. Sonuç olarak, düzenli aerobik egzersiz yaşlı bireylerde HBB gelişme riskini potansiyel olarak önleyebilir veya azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Aerobik egzersiz, hafif bilişsel bozukluk, risk faktörleri, terapötik egzersiz.

Aerobic Exercise in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review

ABSTRACT

Aerobic exercise has been proposed as a potential therapeutic intervention for mild cognitive impairment (MCI), a precursor of dementia. The benefits of aerobic exercise therapy are many and include both clinical and molecular domains. Clinical trials have demonstrated the efficacy of aerobic exercise in reducing factors known to significantly increase the risk of HBB, including hypertension and type 2 diabetes. Aerobic exercise promotes arterial elasticity and lowers blood pressure by stimulating the release of nitric oxide. At the molecular level, aerobic exercise is thought to modulate the activation of microglia and astrocytes, cells that are critical for brain inflammation and neurogenesis, respectively. It has also been suggested that aerobic exercise promotes the release of exercise factors such as irisin, cathepsin B, CLU, and GPLD1, which may enhance synaptic plasticity and neuroprotection. In conclusion, regular aerobic exercise may prevent or reduce the risk of developing HBB in the elderly.

Keywords: Aerobic exercise, exercise therapy, mild cognitive impairment, risk factors.

Sorumlu yazar: Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ, **E-posta:** deniz.demirci@uskudar.edu.tr

GİRİŞ

İşlevsellik, Yeti Yitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması (ICF)'na göre, Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB), hafıza ve muhakeme de dahil olmak üzere bilişsel işlevlerde hafif ancak algılanabilir, ölçülebilir bir düşüşle karakterize edilen bir sağlık durumudur (Organization, 2013; Wortmann, 2012). HBB, başta Alzheimer hastalığı olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların öncüsü olarak kabul edilmektedir (Association, 2010). HBB'nin prevalans ve insidansına ilişkin tahminler, yaşa ve bilişsel bozukluğun şiddetine bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermektedir (Overton vd., 2019). HBB prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (60-64 yaş arası için %6,7, 60 yaş üstü yaşlılarda %65,2) ve HBB hastalarının demansa ilerleme riski aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. 65 yaş üstü HBB hastalarında 2 yıl içinde demansa ilerleme oranı yaklaşık %14,9'dur (Petersen vd., 2018).

HBB için tanı kriterleri arasında bilişsel değişimle ilgili endişe, bir veya daha fazla alanda anormal bilişsel işlev, normal günlük aktivite ve demansın olmaması yer almaktadır (Nelson ve O'Connor, 2008). Klinik bulgularını tespit etmek için hastanın öyküsüyle ilgili kapsamlı bir görüşme yapılması tanı koymada esastır. Uygun bilişsel tarama testlerinin eklenmesi, HBB'li hastaların klinik değerlendirmesinin bir diğer önemli parçasıdır (Jongsiriyanong ve Limpawattana, 2018).

HBB' den Alzheimer hastalığına dönüşüm oranları göz önüne alındığında, demanstan önceki aşamalarda etkili tedavi seçenekleri çok önemlidir. Bu nedenle, başta fiziksel egzersiz olmak üzere uygun farmakolojik olmayan tedavilerin uygulanması, bilişsel bozulmayı ve Alzheimer hastalığına ilerlemesini geciktirme, durdurma ve hatta tersine çevirme potansiyeline sahip olduğundan, HBB çok önemli bir dönemdir (Rodakowski vd., 2015).

Bilişsel bozukluğun yanı sıra, HBB' li bireyler kas kuvveti (Caldas vd., 2017) ve postüral denge (Bahureksa vd., 2016) gibi vücut yapısı ve işlevi sonuçlarının yanı sıra hareketlilik (Pedersen vd., 2014) gibi aktivite sonuçlarında da düşüş gösterebilir. Bu bağlamda, fiziksel egzersizin HBB'li bireyler için etkili bir farmakolojik olmayan tedavi seçeneği olduğu kanıtlanmıştır (Rodakowski vd., 2015). Fiziksel egzersiz, beyin yapılarında ve işlevlerinde, özellikle de bilişsel bozukluk sırasında nörodejenerasyona duyarlı bölgelerde değişikliklere aracılık edebilir (Haeger vd., 2019). Ayrıca beyin kan akışında ve beyin aktivitesinde artışları teşvik edebilir, beynin ek alanlarını aktive edebilir ve nöroplastisiteyi artırmak amacıyla nörotrofik faktörlerin üretimine yardımcı olabilir (Maass vd., 2016).

Kanıtlar, egzersizin hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, obezite, subklinik ateroskleroz ve aritmiler gibi vasküler risk faktörlerini azalttığını ve bunların daha yüksek bilişsel bozukluk ve demans riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Kalaria vd., 2008; Li vd., 2022). Son meta-analizler, fiziksel egzersizin sağlıklı yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevi (Chen vd., 2020) ve periferik beyin kaynaklı nörotrofik faktör konsantrasyonlarını (Marinus vd., 2019) korumaya

ve hatta iyileştirmeye yardımcı olabileceğini göstermiştir. Egzersiz precentral kortikal kalınlığı artırır ve nöroplastisiteyi azaltır; gri ve beyaz madde hacimlerini, hipokampal hacmi ve sistemik glikosilfosfatidilinositol-spesifik fosfolipaz seviyelerini artırır; ve yaşa bağlı rejeneratif bozuklukları iyileştirir (Horowitz vd., 2020; Li vd., 2022). HBB’li bireyler için en yaygın olarak kullanılan fiziksel egzersiz türleri aerobik, direnç ve multimodal egzersizlerdir (Braz de Oliveira vd., 2023). Bu çalışma nitel bir araştırmadır. Araştırmada, 2010 yılından günümüze kadar yayınlanan aerobik egzersiz ve HBB hakkındaki çalışmaların detaylı incelenmesi ve yorumlanması için nitel araştırma yöntemleri kullanılmıştır. Araştırmada veri toplama yöntemi olarak doküman analizi kullanılmıştır. Doküman analizi veya belge tarama olarak da bilinen bu yöntem, belgelerin incelenmesi yoluyla veri toplama süreçlerini içerir. Doküman analizi, belirli amaçlara yönelik kaynakların bulunması, okunması, not alınması ve değerlendirilmesi gibi işlemleri içermektedir (Karasar, 2005). Daha sonra elde edilen veriler içerik analizi yöntemiyle analiz edilmiştir

HBB ve Aerobik Egzersiz

HBB için yaşlılık, kadın cinsiyet, ebeveynlerde demans öyküsü, kırsal kesimde ikamet, eğitim yılının az olması, yalnız yaşama gibi yaşam durumları ve sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi yaşam tarzı ve sağlık koşulları gibi birçok risk faktörü vardır (Jia vd., 2020). Bu faktörlerden bir kısmı değiştirilebilir niteliktedir. Aerobik egzersiz, özellikle hipertansiyon ve diyabet olmak üzere bu risk faktörlerinden ikisini potansiyel olarak azaltabilecek önleyici bir tedbir olarak kabul edilmiştir (Jia vd., 2020).

Klinik sonuçlar, aerobik egzersizin HBB’li bireylerde bilişsel gerilemeyi ve davranışsal sorunları azaltma potansiyelinin yaygın olarak kabul edildiğini göstermektedir. Özellikle, orta yoğunluk veya üzerinde aerobik egzersiz, HBB’li bireylerde bilişsel performans üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Law vd., 2020). Yapılan çalışmalar, HBB hastalarında aerobik egzersizin bilişsel performans üzerindeki olumlu etkisini kanıtlamıştır (Demurtas vd., 2020; Petersen vd., 2018). Aerobik egzersiz HBB ile ilişkili değiştirilebilir risk faktörlerini (hipertansiyon ve diyabet gibi) azaltabilir (Saco-Ledo vd., 2020).

Sonuçlar aerobik egzersizin HBB beyinde glial hücrelerin aktivasyonunu ve enflamatuar yanıtı iyileştirdiğini göstermektedir. Aerobik egzersiz, çeşitli mekanizmalar yoluyla mikroglia aktivasyonunu doğrudan inhibe eden miyokinler üretir ve böylece merkezi sinir sisteminde nöroinflamasyonu önler. Ayrıca, aerobik egzersizin proinflamatuvar faktörleri düzenleyerek mikroglial aktivasyonu engelleyebileceğine dair kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır (Mee-Inta vd., 2019). Aerobik egzersizin bir sonucu olarak üretilen çeşitli faktörlerin HBB üzerinde olumlu bir fizyolojik etkisi vardır. Bunlar arasında Irisin, Cathepsin B, CLU (clusterin) ve Glycosylphosphatidylinositol-specific Phospholipase D1 (GPLD1) bulunmaktadır. Bunların hepsinin birden fazla yolla HBB hastalarının beyinlerini olumlu yönde etkilediği yaygın olarak

bildirilmiştir (Huang vd., 2023). HBB tanılı 33 hastadan oluşan bir randomize çalışmada, araştırmacılar bireyleri müdahale için iki gruba (esneme ve aerobik egzersiz grupları) ayırmıştır. Sonuçlar aerobik egzersizin sadece kardiyorespiratuar zindeliği artırmakla kalmayıp, aynı zamanda özellikle yaşlı kadınlarda konsantrasyonu, yürütme kapasitesini ve bilişsel gerilemeyi önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (Baker vd., 2010). Bunu tamamlayan bir başka çalışmada, randomize bir ankette, akademisyenler aerobik ve dans şeklinde müdahalelerde bulunmuşlardır. Sonuçlar aerobik egzersiz grubundaki bireylerin bilişsel yeteneklerinin kontrol grubundakilerden belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, deneklerin konsantrasyon, gecikmeli hatırlama ve dil ifadesi gibi alanlardaki performanslarında belirgindir (Merom vd., 2016).

Aerobik egzersizin HBB için risk faktörlerini azaltmada rolü

Aerobik egzersiz, başta hipertansiyon ve diyabet olmak üzere değiştirilebilir risk faktörlerinden bazılarını azaltmak için etkili bir strateji olarak tanımlanmıştır (Liu-Ambrose vd., 2010). Hipertansif popülasyon için aerobik egzersiz, hipertansiyon için yaygın olarak bildirilen farmakolojik olmayan bir müdahaledir. Araştırmalar, kan basıncının (KB) aerobik egzersizi takiben 24 saate kadar daha düşük kalabildiğini ve en büyük düşüşün en yüksek bazal KB'ye sahip bireylerde gözlendiğini göstermiştir (Alpsoy, 2020). Aerobik egzersiz, normal yetişkinlerde KB artışlarını önleyebilir ve hipertansif bireylerde KB'yi düşürebilir. Aerobik egzersizden sonra KB önemli ölçüde 5 ila 7 mm Hg düşebilir (Freeman, 2010). KB'de egzersize bağlı düşüşler, nörohumoral düzenleme ve kan damarları ile yapılarının adaptasyonuna bağlıdır. Bu nedenle, hipertansiyonu olan bireyler için haftada 3 gün, seans başına en az 30 dakika olmak üzere orta düzeyde aerobik egzersiz önerilmektedir (Huang vd., 2023). Son zamanlarda, egzersizin hipertansiyonu hafiflettiği mekanizmalar daha fazla araştırılmıştır. Aerobik egzersizden sonra, vücuttaki nitrik oksit (NO) seviyeleri artar, bu da arteriyel sertliği iyileştirir ve vasküler direnci ve periferik arteriyel vasküler gerilimi azaltır, sonuç olarak KB'yi düşürür (Law vd., 2020). Ek olarak, aerobik egzersizin tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastaları için oldukça faydalı olduğu doğrulanmıştır. Metabolik kontrolü ve insülin duyarlılığını artırır ve enflamatuar belirteçleri ve nöropatik semptomları azaltır. Aerobik egzersiz, immün modülasyon yoluyla tip 1 diabetes mellitusu (T1DM) etkileyebilir (He vd., 2017). Düzenli aerobik egzersizin vücut kompozisyonu, kardiyovasküler bütünlük ve insülin duyarlılığı üzerinde faydaları olduğu gösterilmiştir (de Senna vd., 2015). Ayrıca, aerobik egzersizin T2DM hastalarında bel ve kalça çevrelerini, plazma insülinini ve insülin direncini etkili bir şekilde iyileştirebildiği kanıtlanmıştır. Aerobik egzersiz, kas hücresi ve adiposit membranlarındaki glikoz taşıyıcılarının (GLUT) sayısını artırarak glikozun taşınmasını ve kullanılmasını kolaylaştırır (Pang vd., 2019). İnsülin reseptör fonksiyonunu güçlendirerek periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır ve böylece insülin direncini

azaltır. Bu nedenle, aerobik egzersiz diyabeti iyileştirebilir, HBB için risk faktörlerini azaltabilir ve HBB'yi daha da iyileştirebilir veya geciktirebilir (Huang vd., 2023).

Sonuç olarak, aerobik egzersizin hipertansiyon ve diyabet için etkili bir müdahale olduğu ve yaşlı yetişkinlerde HBB riskini azalttığı kanıtlanmıştır. Yaşlı bireyler için düzenli aerobik egzersiz, HBB gelişme olasılığını potansiyel olarak önleyebilir veya azaltabilir (Huang vd., 2023).

Aerobik egzersizin HBB'de glial hücre aktivasyonu ve enflamatuar yanıt üzerine etkisi

Aerobik egzersiz, HBB'de glial hücre aktivasyonunu ve enflamatuar yanıtı azaltır. Glial hücre aktivasyonu ve enflamatuar yanıt, HBB hastalarının yaşadığı bilişsel gerilemede önemli roller oynayarak HBB'nin ilerlemesinin merkezinde yer almaktadır (He vd., 2017). Son zamanlarda, bu faktörlerin HBB üzerindeki etkilerinin yanı sıra, glial hücre aktivasyonu ve inflamasyonun azaltılması yoluyla HBB ilerlemesini hafifletmeye yönelik potansiyel stratejiler de yoğun bir odak alanı olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle, araştırmacılar aerobik egzersizi hem glial hücre aktivasyonunu hem de enflamatuar yanıtı hafifletmede çok önemli bir unsur olarak tanımlamıştır (Huang vd., 2023).

Sonuç olarak, aerobik egzersizin mikrogliya ve astrosit durumunu ve işlevini modüle ederek HBB hastalarında bilişsel işlevi iyileştirmedeki rolü göz ardı edilmemelidir (Huang vd., 2023).

Egzersiz faktörü salınımının HBB'de bilişsel performansa etkisi

Aerobik egzersiz, egzersiz faktörü salınımını teşvik ederek HBB'de bilişsel performansı iyileştirir. Aerobik egzersiz, periferik doku ve organlardan (iskelet kası dahil) egzersiz faktörlerinin ve hormonal moleküllerin salgılanmasını teşvik ederek beyindeki nöronlar üzerinde doğrudan veya kan-beyin bariyeri boyunca bazı proteinleri modüle ettikten sonra etkili olur. Bir yandan, egzersiz faktörlerinin beyne girişi nörotrofik faktörün (BDNF) salgılanmasını teşvik eder, sinaptik plastisiteyi artırır ve nöronlar üzerinde koruyucu etkileri vardır (Chen vd., 2022). Öte yandan, enflamatuar ortamı iyileştirir ve beyindeki enflamatuar mikro ortamı hafifletir (Townsend vd., 2021). Bu faktörler temel olarak irisin, katepsin B (CTSB), CLU ve glikosilfosfatidilinositol spesifik fosfolipaz D1'i (GPLD1) içerir (Lu vd., 2023). Bu egzersiz faktörleri beynin normal yapısını koruyabilir ve yukarıda bahsedilen tüm süreçler yoluyla bilişsel işlevi geliştirebilir (Huang vd., 2023).

Sonuç olarak, aerobik egzersiz, bilişsel işlevi olumlu yönde etkileyen kas veya karaciğere özgü faktörlerin salınımını tetiklemek için bir uyarıcı görevi görebilir (Huang vd., 2023). Bu durum, GPLD1'in bu fizyolojik süreçteki spesifik rolüne ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerektiğinin altını çizmektedir (Huang vd., 2023).

Sonuç ve Öneriler

Birçok klinik çalışma, aerobik egzersizin özellikle yaşlı popülasyonda bilişsel işlev üzerindeki olumlu etkilerini saptamıştır. Genel popülasyon bakıldığında, aerobik egzersizin HBB gelişme riskini azaltabileceği ve HBB tanısı konmuş kişiler için bilişsel işlevi iyileştirebileceği görülmektedir. HBB'li kişiler için aerobik egzersiz HBB'nin ilerlemesini geciktirebilir ve bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirebilir. Aerobik egzersiz, çok sayıda fiziksel fayda ile ilişkilendirilen düşük maliyetli bir uygulamadır. Bu derlemede, aerobik egzersize katılımın, HBB tanısı konmuş kişiler için genel bilişsel işlevin iyileşmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Aerobik egzersiz ile beyindeki bilişsel işlevi birbirine bağlayan yol çok çeşitli ve karmaşıktır ve altta yatan moleküler mekanizmalar hakkında daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Aerobik egzersizin HBB üzerine etki mekanizmalarını araştırmak ve uygun egzersiz programlarını (egzersizin tipi, şiddeti süresi ve sıklığı gibi) belirlemek için daha büyük örneklemeler ile randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:

1.Yazar: %35

2.Yazar: %35

3.Yazar: %30

Etik Kurul İzni ile ilgili Bilgileri: Çalışmada etik kurul izni ve/veya yasal ya da özel izin alınmasını gerektirecek herhangi durum söz konusu değildir. Araştırmacılar, herhangi bir çıkar için manipüle edilmemiş doğru verilere sahiptir.

KAYNAKLAR

- Alpsoy, Ş. (2020). Exercise and hypertension. *Physical Exercise for Human Health*, 153-167.
- Association, A. s. (2010). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia*, 6(2), 158-194.
- Bahureksa, L., Najafi, B., Saleh, A., Sabbagh, M., Coon, D., Mohler, M. J., & Schwenk, M. (2016). The impact of mild cognitive impairment on gait and balance: a systematic review and meta-analysis of studies using instrumented assessment. *Gerontology*, 63(1), 67-83.
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Plymate, S. R., Fishel, M. A., Watson, G. S., & Cholerton, B. A. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology*, 67(1), 71-79.

- Dikmen-Hoşbaş, B., Karamancıoğlu, B., ve Demirci, D. (2023). Hafif Bilişsel Bozukluğu Olan Bireylerde Aerobik Egzersiz: Geleneksel Derleme. *Uluslararası Holistik Sağlık, Spor ve Rekreasyon Dergisi*, 2(2), 59-66.
- Braz de Oliveira, M. P., Moreira Padovez, R. d. F. C., Serrão, P. R. M. d. S., Gomes dos Santos, J., Silva, D. C. P. d., & Andrade, L. P. d. (2023). Is physical exercise effective at improving body structure & function and activity outcomes in individuals with Mild Cognitive Impairment? a systematic review with quality of evidence assessment. *Disability and rehabilitation*, 45(4), 575-587.
- Caldas, É. C., Rezende, L. A., Oliveira, K. d. S., Pinheiro, H. A., Melo, G. F. d., & Vilaça, K. H. C. (2017). Muscle strength, lower extremity functional performance and body composition in elderly women with mild cognitive impairment. *Fisioterapia em Movimento*, 30, 753-759.
- Chen, F.-T., Etnier, J. L., Chan, K.-H., Chiu, P.-K., Hung, T.-M., & Chang, Y.-K. (2020). Effects of exercise training interventions on executive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, 50(8), 1451-1467.
- Chen, K., Wang, K., & Wang, T. (2022). Protective effect of irisin against Alzheimer's disease. *Frontiers in psychiatry*, 13, 967683.
- de Senna, P. N., Xavier, L. L., Bagatini, P. B., Saur, L., Galland, F., Zanotto, C., Bernardi, C., Nardin, P., Gonçalves, C. A., & Achaval, M. (2015). Physical training improves non-spatial memory, locomotor skills and the blood brain barrier in diabetic rats. *Brain research*, 1618, 75-82.
- Demurtas, J., Schoene, D., Torbahn, G., Marengoni, A., Grande, G., Zou, L., Petrovic, M., Maggi, S., Cesari, M., & Lamb, S. (2020). Physical activity and exercise in mild cognitive impairment and dementia: an umbrella review of intervention and observational studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(10), 1415-1422. e1416.
- Freeman, M. R. (2010). Specification and morphogenesis of astrocytes. *Science*, 330(6005), 774-778.
- Haeger, A., Costa, A. S., Schulz, J. B., & Reetz, K. (2019). Cerebral changes improved by physical activity during cognitive decline: a systematic review on MRI studies. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101933.
- He, X.-f., Liu, D.-x., Zhang, Q., Liang, F.-y., Dai, G.-y., Zeng, J.-s., Pei, Z., Xu, G.-q., & Lan, Y. (2017). Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 144.
- Horowitz, A. M., Fan, X., Bieri, G., Smith, L. K., Sanchez-Diaz, C. I., Schroer, A. B., Gontier, G., Casaletto, K. B., Kramer, J. H., & Williams, K. E. (2020). Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. *Science*, 369(6500), 167-173.
- Huang, B., Chen, K., & Li, Y. (2023). Aerobic exercise, an effective prevention and treatment for mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15.
- Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D., Li, Y., Zhu, M., Jiao, H., & Song, Y. (2020). Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *The Lancet public health*, 5(12), e661-e671.
- Jongsiriyanyong, S., & Limpawattana, P. (2018). Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 33(8), 500-507.
- Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., Luchsinger, J. A., Ogunniyi, A., Perry, E. K., & Potocnik, F. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7(9), 812-826.
- Karasar, N. (2005). Bilimsel araştırma yöntemi. 15. Baskı. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
- Law, C.-K., Lam, F. M., Chung, R. C., & Pang, M. Y. (2020). Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *Journal of physiotherapy*, 66(1), 9-18.
- Li, H., Su, W., Dang, H., Han, K., Lu, H., Yue, S., & Zhang, H. (2022). Exercise Training for Mild Cognitive Impairment Adults Older Than 60: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*(Preprint), 1-16.

- Dikmen-Hoşbaş, B., Karamancıoğlu, B., ve Demirci, D. (2023). Hafif Bilişsel Bozukluğu Olan Bireylerde Aerobik Egzersiz: Geleneksel Derleme. *Uluslararası Holistik Sağlık, Spor ve Rekreasyon Dergisi*, 2(2), 59-66.
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Graf, P., Beattie, B. L., Ashe, M. C., & Handy, T. C. (2010). Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*, 170(2), 170-178.
- Lu, Y., Bu, F.-Q., Wang, F., Liu, L., Zhang, S., Wang, G., & Hu, X.-Y. (2023). Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements of cognitive dysfunction. *Translational Neurodegeneration*, 12(1), 9.
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage*, 131, 142-154.
- Marinus, N., Hansen, D., Feys, P., Meesen, R., Timmermans, A., & Spildooren, J. (2019). The impact of different types of exercise training on peripheral blood brain-derived neurotrophic factor concentrations in older adults: a meta-analysis. *Sports medicine*, 49, 1529-1546.
- Mee-Inta, O., Zhao, Z.-W., & Kuo, Y.-M. (2019). Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *Cells*, 8(7), 691.
- Merom, D., Grunseit, A., Eramudugolla, R., Jefferis, B., Mcneill, J., & Anstey, K. J. (2016). Cognitive benefits of social dancing and walking in old age: the dancing mind randomized controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 26.
- Nelson, A. P., & O'Connor, M. G. (2008). Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. *CNS spectrums*, 13(1), 56-64.
- Organization, W. H. (2013). Oral health surveys: basic methods. World Health Organization.
- Overton, M., Pihlsgård, M., & Elmståhl, S. (2019). Prevalence and incidence of mild cognitive impairment across subtypes, age, and sex. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 47(4-6), 219-232.
- Pang, R., Wang, X., Pei, F., Zhang, W., Shen, J., Gao, X., & Chang, C. (2019). Regular exercise enhances cognitive function and intracephalic GLUT expression in Alzheimer's disease model mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(1), 83-96.
- Pedersen, M. M., Holt, N. E., Grande, L., Kurlinski, L. A., Beauchamp, M. K., Kiely, D. K., Petersen, J., Leveille, S., & Bean, J. F. (2014). Mild cognitive impairment status and mobility performance: an analysis from the Boston RISE study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(12), 1511-1518.
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., & Day, G. S. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135.
- Rodakowski, J., Saghafi, E., Butters, M. A., & Skidmore, E. R. (2015). Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Molecular aspects of medicine*, 43, 38-53.
- Saco-Ledo, G., Valenzuela, P. L., Ruiz-Hurtado, G., Ruilope, L. M., & Lucia, A. (2020). Exercise reduces ambulatory blood pressure in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 9(24), e018487.
- Townsend, L. K., MacPherson, R. E., & Wright, D. C. (2021). New horizon: exercise and a focus on tissue-brain crosstalk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(8), 2147-2163.
- Wortmann, M. (2012). Dementia: a global health priority-highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimer's research & therapy*, 4, 1-3.