



Alzheimer Hastalığında Koruyucu ve Tedavi Edici Bir Müdahale Olarak Egzersiz Exercise as a Protective and Therapeutic Intervention in Alzheimer's Disease

İdil Alpat¹ , Gülgün Ersoy¹ 

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET


Alzheimer hastalığı; bilişsel ve motor bozukluklar ile kendini gösteren, sinsiz başlangıçlı, ilerleyici vasıflı, ülkemizde ve dünyada en sık görülen demans türüdür. Epidemiyolojik veriler, egzersiz ile bu hastalığın gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Bu önleyici rolün ötesinde, egzersiz hastalığın ilerlemesini de yavaşlatabilir. Özellikle aerobik egzersiz, nörotrofik faktörlerin salınımını aktive ederek sırasıyla hafıza ve bilişsel işlevleri geliştirir. Alzheimer hastalığında tedavi yöntemi olarak uygulanan egzersiz müdahalesi; bilişsel işlevde iyileşme, nöropsikiyatrik semptomlarda azalma ve günlük yaşam aktivitelerinde daha yavaş bir etkilenim ile sonuçlanmaktadır. Alzheimer hastalığı yaşlanan toplumlarda yaygın olarak görülmekte, bu nedenle egzersiz gibi farmakolojik olmayan müdahalelerin yarattığı küçük bir etki bile halk sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilmektedir. Bu derlemede, Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde egzersiz müdahalesinin etkisi tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, egzersiz, nörodejenerasyon, demans

ABSTRACT

Alzheimer's disease; is the most common type of dementia in our country and the world, manifested by cognitive and motor disorders with insidious onset and progressive character. Epidemiological data support an inverse relationship between exercise and the risk of developing this disease. Beyond this preventive role, exercise can also slow the progression of the disease. In particular, aerobic exercise activates the release of neurotrophic factors, which in turn improves memory and cognitive functions. Exercise intervention applied as a treatment method for Alzheimer's disease; results in an improvement in cognitive function, a reduction in neuropsychiatric symptoms, and a slower decline in activities of daily living. Alzheimer's disease is common in aging populations, so even a small impact from non-pharmacological interventions such as exercise can significantly impact public health. In this review, the effect of exercise intervention in preventing and treating Alzheimer's disease is discussed.

Keywords: Alzheimer's disease, exercise, neurodegeneration, dementia

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İdil Alpat 

E-posta / E-mail: ialpat@medipol.edu.tr

Adres / Address: Göztepe Mah. Atatürk Cad. No:40 İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüsü, Beykoz/İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90 505 946 69 47

Geliş Tarihi / Received: 01.09.2022 **Kabul Tarihi / Accepted:** 08.12.2022



GİRİŞ

Hem nörolojik hem de zihinsel sağlık sorunları, dünya çapında önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun hayatlarının bir döneminde zihinsel bir bozukluk yaşadığı tahmin edilmektedir (1). Lancet'te 2018 yılında yayınlanan ruh sağlığı raporunda, ruh sağlığı bozukluklarının dünya çapında her ülkede yükselişte olduğu ve 2030 yılına kadar küresel ekonomiye muhtemelen 16 trilyon dolara mal olacağı belirtilmiştir. Bu nedenle, nörolojik ve zihinsel sağlık bozukluklarını önlemek ve tedavi etmek için etkili stratejilere gerek duyulmaktadır. Bu gereklilik, küresel ekonomik yükü de azaltmak için kritik öneme sahiptir (1,2).

Egzersiz, yaşlanan beyindeki bilişsel düşüşü önlemek veya ertelemek için bir strateji olabilmektedir (3). Yapılan çalışmalar, egzersizin ruh hali ve nöron bütünlüğünü koruyarak nörolojik bozukluklar ve ilişkili psikolojik rahatsızlıkları önlemek için oldukça etkili bir müdahale olduğunu göstermektedir. Diğer tedavilerin yanı sıra ek bir tedavi ve farmakolojik olmayan müdahale olarak egzersizin dahil edilmesi, farmakolojik müdahalelerden kaynaklanabilecek yan etki yükü olmadan mortaliteyi büyük ölçüde azaltmaktadır (3).

Aerobik egzersiz, nörolojik bozukluğu olan kişilerde çeşitli olumlu etkiler yaratan bir müdahaledir. Farklı nörolojik hastalıklar üzerinde egzersizin etkilerini araştıran birçok çalışma yürütülmüştür. Johansson ve arkadaşlarının (4) 130 Parkinson hastası ile yürüttüğü bir çalışmada, katılımcılar altı ay boyunca haftada üç gün 30-45 dakika süreyle aerobik egzersiz ya da esneme hareketleri yapmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre aerobik egzersizin bilişsel kontrolü iyileştirdiği ve beyin atrofisini azalttığı görülmüştür. Multipl Skleroz (MS) hastalığında egzersizin etkileri konusunda yayımlanmış altı farklı rehberin derlenerek

incelendiği bir çalışmada; haftada 2-3 kez düzenli olarak yapılan orta yoğunluklu aerobik egzersizin MS hastalarında kardiyovasküler uygunluk, mobilite, yorgunluk ve depresyon belirtilerini iyileştirdiği belirtilmiştir (5). Başka bir deneysel çalışmada, Huntington hastası farelere 12 hafta boyunca haftada üç kez, bir saat boyunca koşu bandı egzersizi uygulanmış ve egzersizin artan glikoliz ile birlikte mitokondriyal fonksiyonu güçlendirdiği ve rotarod testlerinde (kemirgenlerde motor aktivitenin ölçüldüğü performans testi) bunun gelişmiş motor performans ile ilişkili olduğu görülmüştür (6).

Aerobik egzersizin beyin hasarının iyileşme süresi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, son 10 gün içinde spora bağlı beyin sarsıntısı geçirmiş 13-18 yaşları arasındaki kişiler dinlenme, aerobik egzersiz ve plasebo esneme egzersizleri olmak üzere üç farklı gruba ayrılmıştır. Dinlenme grubundaki kişiler egzersiz yapmamış, diğer gruplar günde 20 dakika aerobik egzersiz veya günde 20 dakika plasebo esneme egzersizleri uygulamıştır. Katılımcıların iyileşme süreleri incelenmiş ve çalışma sonucunda dinlenme grubunun 16 gün, aerobik egzersiz grubunun 13 gün, plasebo egzersiz grubunun ise 17 günde iyileştiği belirlenmiştir (7).

Aerobik egzersizin belirtilen olumlu etkilerini açıklayabilmek için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar; artan serebral kan akışı, nörotransmitter salınımında gerçekleşen değişiklikler, merkezi sinir sistemindeki yapısal değişiklikleri içermektedir. Daha yeni bir mekanizmaya göre ise nörotrofik faktörler, özellikle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), motor performansın geliştirilmesinde olası bir agonist olarak gösterilmiştir (8).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), periferik ve merkezi sinir sistemlerinde bulunan; nöronların gelişimi, plastisitesi, farklılaşması ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynadığı bilinen nörotrofin protein ailesinin

bir üyesidir. Aerobik egzersizin, merkezi sinir sistemi boyunca BDNF ekspresyonunu uyardığı bildirilmektedir (9). Sağlıklı insanlarda egzersizin BDNF seviyeleri üzerindeki etkisini araştıran 29 çalışmanın derlendiği ve meta-analizde, tek bir aerobik egzersiz seansının bile egzersizden hemen sonra BDNF düzeylerini önemli ölçüde artırdığı ve orta düzeyde bir etki gösterdiği belirtilmiştir (10).

Nörolojik hastalıklar arasında bulunan Alzheimer hastalığı (AH), literatürde düşük BDNF seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ölüm sonrası beyin yapıları incelendiğinde, AH hastalarında BDNF salınımının düşük olduğu bulunmuştur (11). Bu durum, egzersizin AH'nin önlenmesi ve tedavisi için olası bir terapötik yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

ALZHEIMER HASTALIĞININ TANIMI VE SIKLIĞI

AH, hafıza kaybı ve çoklu bilişsel bozukluklarla karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (12). Demansın en sık görülen türü olarak bilinmekte ve getirdiği sosyoekonomik yük ile hızla bu yüzyılın en pahalı ve ölümcül hastalıklarından biri haline gelmektedir (13). Demans, kişinin günlük aktivitelerinde etkilenme; hafıza, dil, problem çözme ve diğer bilişsel becerilerde azalma ile karakterizedir. Bu azalma, beynin bilişsel işlevle ilgili bölümlerindeki sinir hücrelerinin (nöronlar) hasar görmesi veya tahrip olması nedeniyle oluşur (14).

Mevcut araştırmalar AH'nin üç aşaması olduğunu bildirmektedir. Bunlar; klinik öncesi AH, AH'ye bağlı hafif bilişsel bozukluk ve AH'ye bağlı demans olarak tanımlanmaktadır. Son iki aşamada semptomlar mevcuttur, ancak şiddetleri değişebilmektedir (15).

Alzheimer hastalığı hem hastanın hem de bakım verenlerin yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, ayrıca toplumsal maliyet üzerinde

önemli bir etki göstermektedir (16). Ek olarak, AH hastalarında depresif belirtilerin görülme oranının normal popülasyona göre 10 kat daha fazla ve tedavi için gereken yıllık maliyetin ise 600 milyar dolar kadar yüksek olduğu belirtilmektedir (17). Hastalığın kesin teşhisi ancak otopsi yoluyla beyin dokusunun detaylı incelenmesi ile yapılabilmektedir. Olası AH teşhisi ise; fizik ve nörolojik muayene, bellek değerlendirmesini sağlayan detaylı nöropsikolojik testler (dikkat, bellek, görsel ve dil becerilerinin, yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi), beyin görüntüleme yöntemleri, beyin omurilik sıvısı ve laboratuvar testleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde koyulabilmektedir (18). Yüksek oranda doğruluk payı olduğu kanıtlanan bazı serum ya da omurilik sıvısı biyobelirteçleri klinikte %85-90 doğruluk payı ile tanıya yardımcıdır (19). AH hastalarında, hipokampus ve serebral korteksin düşünme ve karar verme işlevlerinde rol alan diğer alanlarında β -amiloid plakları oluştuğu bilinmektedir (20).

Alzheimer Derneği'nin yayımladığı verilere göre; AH hastalarının yaklaşık %81'i 75 yaşın üzerindedir (21). Alzheimer Derneği, 2000-2019 yılları arasında kalp hastalığı nedeni ölümler %7,3 oranında azalırken, AH nedeni ölüm oranının %145 arttığını bildirmiş, ayrıca 2020 yılında, COVID-19 pandemisinin AH ve demans kaynaklı ölümlerin %17 oranında artmasına neden olduğunu belirtmiştir (21). Türkiye Alzheimer Derneği tarafından toplamda 600.000 ailenin AH ile mücadele ettiği ve her 3 saniyede 1 kişinin demans hastası olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, AH'nin kadınlarda daha sık görüldüğü; 65 yaşından sonra her 6 kadından 1'i AH teşhisi alırken, erkeklerde bu oranın 11'de 1 olarak görüldüğü belirtilmiştir (22).

EGZERSİZİN ALZHEIMER HASTALIĞINA KARŞI KORUYUCU ETKİLERİ

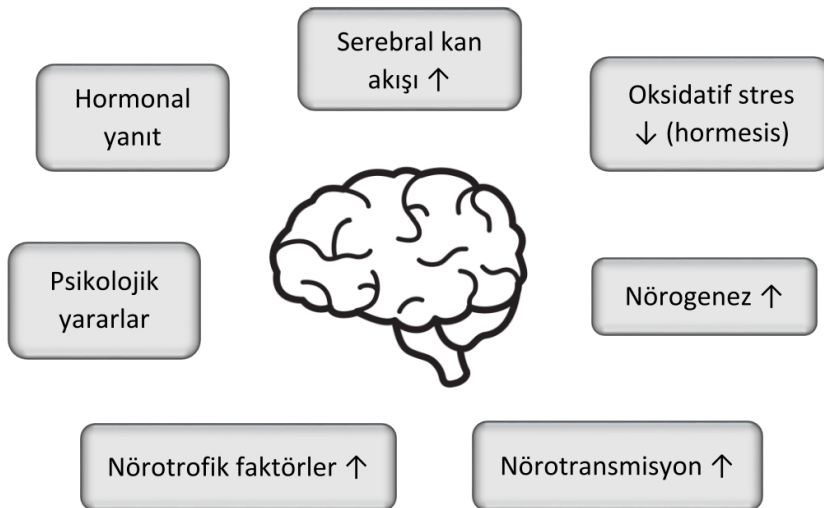
Egzersiz; bilişsel işlevdeki gelişmelerle birlikte, yaşlı erişkinlerde beyin sağlığını iyileştirmek için düşük maliyetli, tedavi amaçlı yaşam tarzı seçeneği olarak önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yaşlı yetişkinlerin (≥ 65 yaş) haftada en az 150 dakika orta şiddetli aerobik egzersiz (örn. tempolu yürüyüş) veya haftada 75 dakika şiddetli aerobik egzersiz ya da haftada en az iki gün bu iki aerobik egzersiz türünün kombinasyonunu yapmasını önermektedir (23). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, DSÖ'nün egzersiz önerileriyle uyumlu olarak, haftada 3 gün seans başına yaklaşık 45 dakika süreyle yapılan orta şiddetli egzersizin, kontrol grubuna göre daha iyi bilişsel işlevlerle sonuçlandığı saptanmıştır (24).

Egzersiz yapan yaşlı yetişkinlerin bilişsel sağlığını koruma olasılığının daha yüksek olduğu ve egzersizin AH üzerinde koruyucu bir etki gösterdiği düşünülmektedir (25). Yüz altmış binden fazla katılımcıyla yürütülen 16 farklı çalışmayı içeren bir meta-analiz, düzenli egzersizin AH gelişme riskinde %45'lik bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (26). Bunun yanı sıra, 716 yaşlı katılımcının dahil edildiği bir çalışmada, günlük fiziksel aktivite

düzeyi düşük olan bireylerin, daha aktif yaşam süren kişilere göre AH'ye yakalanma olasılığının %53 daha fazla olduğu bildirilmektedir (27).

Egzersiz; AH öncesi evre olarak kabul edilen hafif bilişsel bozukluk döneminde de olumlu etki gösterebilmektedir. Bu konuda yapılan, 55 ile 86 yaşları arasında hafif bilişsel bozukluk tanısı almış 100 kişiyi içeren randomize, çift kör bir çalışmada, 6 aylık direnç egzersizinin hafıza, dikkat ve yönetici işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (28). Ayrıca, bu faydalar müdahalenin bitiminden 12 ay sonra da devam etmiştir.

Egzersiz, farklı fizyolojik olayları tetikleyen bir dizi hücrel ve moleküler süreçleri indükleyerek beyinde anatomik, hücrel ve moleküler seviyelerde değişikliklere neden olmaktadır. Egzersizin beyin yaşlanması üzerindeki koruyucu etkilerine yönelik önerilen bazı mekanizmalar Şekil 1'de gösterilmiştir (25). Bu mekanizmalar arasında, amiloid beta peptid ($A\beta$) oluşumundaki azalma ile birlikte çeşitli kortikal ve subkortikal alanlarda serebral kan akışında bir artış görülmesi yer almaktadır. Ayrıca, AH varlığında bir nörotrofin olan BDNF seviyelerinin düşük olduğu, egzersizin BDNF düzeylerini artırdığı ve bu sayede



Şekil 1. Beynin yaşlanma sürecinde egzersizin potansiyel koruyucu mekanizmaları (25)

nörodejenerasyon üzerinde koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir. Ek olarak, egzersizin depresif semptomları azalttığı ve psikososyal durum üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (25,29).

ALZHEIMER HASTALARINDA OLASI BİR TEDAVİ YÖNTEMİ OLARAK EGZERSİZ

Alzheimer hastalığının henüz kesin bir tedavisi yoktur. Tedavisinde farmakolojik olarak birkaç farklı ilaç grubu (asetilkolinesteraz inhibitörleri, N-metil D-aspartat antagonistleri vb.) ya da farmakolojik olmayan sanat, müzik gibi sosyal grup aktiviteleri ve psikoterapi gibi tamamlayıcı tedaviler kullanılabilir (30). Bununla birlikte, günümüzde AH tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerine kıyasla egzersizin daha ön planda olduğu söylenebilir. Güncel literatürde, egzersizin hastalığın gelişme riskine karşı koruyucu etki sağlayabildiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra, düzenli egzersiz AH geliştikten sonra bilişsel hasarı azaltabilmekte ve/veya hastaların fiziksel işlevlerini iyileştirebilmektedir (31,32). Aerobik egzersiz ve direnç egzersizi; hafif, orta ve ağır düzeydeki AH hastalarında fiziksel işlevi, yönetici işlevleri (çalışma belleği, esnek düşünme, kendini kontrol etme) ve hafıza performansını iyileştirmektedir (33).

Beyinde üretilen BDNF, nöronların hayatta kalmasını ve sinaptik bütünlüğü destekleyen, hafıza fonksiyonunun düzenlenmesi için çok önemli olan bir nörotrofindir. Yüksek BDNF seviyeleri; hafızada gelişme ve bilişsel gerilemeye karşı direnç ile ilişkilidir. AH hastalarında hem kan hem de beyindeki BDNF seviyeleri düşüktür. Hem sağlıklı yetişkinlerde hem de AH hastası yaşlı bireylerde akut egzersiz bile BDNF üretimi için güçlü bir uyarıcıdır (32). Egzersizin BDNF seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, araştırmacılar aerobik egzersiz müdahalesi uygulanan kişilerde egzersiz sırasında BDNF

seviyelerinin dinlenme haline kıyasla 3 katına ulaştığını belirlemiştir. Aynı çalışmanın prelinik sonuçlarında, koşu bandında aerobik egzersize tabi tutulan farelerde beyin hipokampus ve korteks bölgelerinde BDNF seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (34).

On üç farklı randomize kontrollü çalışmanın incelendiği, toplamda 673 katılımcıyı içeren bir meta-analiz çalışmasında, ortalama 12-24 hafta boyunca ve ortalama 40 dakika süreyle orta yoğunluklu egzersiz veya aerobik egzersiz müdahalesi uygulanan kişilerde Mini Mental Durum Ölçeği skorlarında (kognitif fonksiyon) önemli iyileşme gözlenmiştir (35). On dokuz AH hastası ile yürütülen ve 6 ay süren bir çalışmada, katılımcılar aerobik egzersiz ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış, aerobik egzersiz grubu haftada 3 kez aerobik egzersiz yapmıştır. Bilişsel fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla Mini Mental Durum Ölçeği kullanılmış ve sonuçta ölçek skorlarının kontrol grubunda düşüş gösterdiği, egzersiz grubunda ise sabit kaldığı görülmüştür (36). AH görülen ratlarda, 8 ay boyunca uygulanan koşu bandı egzersizi, egzersiz yapmayan AH ratlara kıyasla anksiyete ve depresyonla ilişkili davranışlarda önemli azalma sağlamıştır (37). Yirmi sekiz farklı randomize klinik çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, vitamin desteklerini içeren beslenme müdahalesi de incelenmiş, diğer müdahalelere kıyasla anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (38). Morris ve arkadaşlarının (39) yürüttüğü bir çalışmada, katılımcılar iki gruba ayrılmış ve bir grup 26 hafta boyunca haftada 150 dakika aerobik egzersiz yaparken, ikinci grup her hafta değişen non-aerobik egzersizler (direnç bantları, modifiye edilmiş yoga vb) uygulamıştır. Çalışma sonuçlarına göre aerobik egzersiz, non-aerobik egzersizlere kıyasla Demans Değerlendirme Ölçeği ile ölçülen fonksiyonel yeteneği artırmış, ayrıca 6 dakikalık yürüyüş performansını iyileştirmiştir. Egzersizin bilişsel yetenek üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 12 hafta süren yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın (HIIT)

ve orta yoğunluklu sürekli antrenmanın (MICT), farelerde öğrenmeyi ve hafıza yeteneğini geliştirebileceği gözlenmiştir. Hem HIIT hem de MICT müdahaleleri, hipokampal β -Amiloid yükünü önemli ölçüde hafifletmiş ve hipokampusta mitokondriyal fonksiyonları iyileştirmiştir (40).

Egzersizin bilişsel fonksiyon üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, kan-beyin bariyerinden geçebilen bir mineral olan demir seviyeleri de incelenmektedir. Egzersiz, hepsidin düzeylerinin düzenlenmesi yoluyla beyindeki demir depolamasını düzenleyebilmektedir. Bir çalışmada, araştırmacılar egzersizin beyindeki demir seviyelerini düşürerek AH kaynaklı bilişsel gerilemeyi ve nöronal hücre ölümünü azalttığını öne sürmüştür (41).

SONUÇ

Mevcut bilgiler, egzersizin AH oluşumuna karşı önemli bir önleyici faktör olduğunu desteklemekte ve AH hastalarında optimal fonksiyonel beceri seviyelerinin sürdürülmesi veya düşüşünün yavaşlatılması için de çok önemli olduğunu vurgulamaktadır. Aerobik egzersiz, AH tedavisinin gerekli bir parçası olarak kabul edilmektedir (42).

Egzersiz ve AH ilişkisindeki mekanizmayı anlamak için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, egzersizin AH ve diğer yaşa bağlı nörodejeneratif bozuklukların önlenmesinde faydalı olduğu açıktır. Araştırmacılar ve sağlık çalışanları, yaşlı ve hasta popülasyonlarda egzersiz programı oluşturulması ve buna uyum sağlanmasına önem vermelidir.

Çıkar Çatışması ve Fonlama

Yazı için finansal destek alınmamıştır.

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Yazarların Makaleye Katkıları

Makale konusu, revizyon: GE; Literatür taraması, makale yazımı: İA

KAYNAKLAR

1. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol.* 2014; 43(2): 476-493.
2. Canady VA. Depression screening for adults without diagnosis remains low. *Mental Health Weekly.* 2018; 28(27): 3-4.
3. Nay K, Smiles WJ, Kaiser J, et al. Molecular Mechanisms Underlying the Beneficial Effects of Exercise on Brain Function and Neurological Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8): 4052.
4. Johansson ME, Cameron IGM, Van der Kolk NM, et al. Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Ann Neurol.* 2022; 91(2): 203-216.
5. Kim Y, Lai B, Mehta T, et al. Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019; 98(7): 613-621.
6. Caldwell CC, Petzinger GM, Jakowec MW, et al. Treadmill exercise rescues mitochondrial function and motor behavior in the CAG 140 knock-in mouse model of Huntington's disease. *Chem Biol Interact.* 2020; 315: 108907.
7. Willer BS, Haider MN, Bezherano I, et al. Comparison of Rest to Aerobic Exercise and Placebo-like Treatment of Acute Sport-Related Concussion in Male and Female Adolescents. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019; 100(12): 2267-2275.
8. Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plasticity.* 2017; 4716197.
9. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* 2004; 20(10): 2580-2590.
10. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res.* 2015; 60: 56-64.
11. Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease.* 2017; 97: 114-118.
12. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016; 388(10043): 505-17.
13. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019: estimating the prevalence of dementia in Europe. 2020. https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf. (Erişim tarihi: 19 Temmuz 2022).
14. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* 2016; 12: 459-509.
15. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* 2019; 15: 321-387.
16. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. World Health Organization, 24 Ağustos 2012. <https://www.who.int/publications/i/item/dementia-a-public-health-priority>. (Erişim tarihi: 20 Haziran 2022).

17. Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biological Psychiatry*. 2033; 54(3): 353-362.
18. Türkiye Alzheimer Derneği. Belirtiler ve Tanı, 2020. <https://www.alzheimerderneği.org.tr/belirtiler-ve-tani/>
19. Green C, Handels R, Gustavsson A, et al. Assessing cost-effectiveness of early intervention in Alzheimer's disease: An open-source modeling framework. *Alzheimers Dement*. 2019; 15(10): 1309-1321.
20. Rashid MH, Zahid MF, Zain S, et al. The Neuroprotective Effects of Exercise on Cognitive Decline: A Preventive Approach to Alzheimer Disease. *Cureus*. 2020; 12(2): e6958.
21. Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Association, Chicago, 2022.
22. Türkiye Alzheimer Derneği. <https://www.alzheimerderneği.org.tr/>. (Erişim tarihi: 29 Haziran 2022).
23. World Health Organization. Physical activity. 26 Kasım 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. (Erişim tarihi: 19 Temmuz 2022).
24. Panza GA, Taylor BA, MacDonald HV, et al. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018; 66(3): 487-495.
25. De La Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*. 2020; 9(5): 394-404.
26. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2009; 39(1): 3-11.
27. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012; 78(17): 1323-1329.
28. Singh MAF, Gates N, Saigal N, et al. The study of mental and resistance training (SMART) study—resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 873-880.
29. Cordes T, Bischoff LL, Schoene D, et al. A multicomponent exercise intervention to improve physical functioning, cognition and psychosocial well-being in elderly nursing home residents: a study protocol of a randomized controlled trial in the PROCARE (prevention and occupational health in long-term care) Project. *BMC Geriatrics*, 19, 369, 2019.
30. Ballard C, Khan Z, Clack H, et al. Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011; 56(10): 589-595.
31. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(8): 999-1020.
32. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev*. 2020; 62: 101108.
33. Cui MY, Lin Y, Sheng JY, et al. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease. *Neural Plast*. 2018; 9234105.
34. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*. 2009; 94(10): 1062-1069.
35. Jia RX, Liang JH, Xu Y, et al. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019; 19(1): 181.
36. Teixeira C, Rezende T, Magalhães T, et al. Effects of aerobic exercise on progression of hippocampal volume and cognition in amnesic mild cognitive impairment due to AD. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2017; 13(7): 389.
37. Wu C, Yang L, Li Y, et al. Effects of Exercise Training on Anxious-Depressive-like Behavior in Alzheimer Rat. *Med Sci Sports Exerc*. 2020; 52(7): 1456-1469.
38. Lai X, Wen H, Li Y, et al. The Comparative Efficacy of Multiple Interventions for Mild Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020; 12.
39. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0170547.
40. Li B, Liang F, Ding X, et al. Interval and continuous exercise overcome memory deficits related to β -Amyloid accumulation through modulating mitochondrial dynamics. *Behav Brain Res*. 2019; 376: 112171.
41. Choi DH, Kwon KC, Hwang DJ, et al. Treadmill Exercise Alleviates Brain Iron Dyshomeostasis Accelerating Neuronal Amyloid- β Production, Neuronal Cell Death, and Cognitive Impairment in Transgenic Mice Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2021; 58(7): 3208-3223.
42. Paillard T, Rolland Y, De Souto Barreto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Journal of Clinical Neurology*. 2015; 11(3): 212-219.