

Nörodejeneratif hastalıklarda beslenme, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri

Ebru Coşkun



1994 yılında İstanbul'da doğdu. 2016 yılında İstanbul Medipol Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nden mezun oldu. Sinirbilim yüksek lisans eğitimini tamamlayarak 2019 yılında sinirbilim doktora programına başladı. Nörorejenerasyon, hayvan çalışmaları ve kas metabolizması alanlarında çalışmalar gerçekleştiren Coşkun, halen hocası Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu ile kognitif sinirbilim alanında çalışmalarını sürdürmektedir.

Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu



1962'de Manisa'da doğdu. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Nöroloji ihtisası yaptığı Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde nöropsikoloji laboratuvarı ve davranış nörolojisi konsültasyon polikliniğini kurdu ve yönetti. 2000 yılından itibaren devlet hizmetinden ayrılarak özel sektörde çalışmaya başladı. Hanoğlu, halen Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfusu gün geçtikçe artmaktadır (1). Bu durum Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların yaygınlığını gün geçtikçe arttırmakta ve yaşlı bireyler, aileler ve toplum üzerinde ciddi bir etki/yük oluşturmaktadır. Günümüzde yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıkların önüne geçebilecek, yaşlanma sürecini geciktirecek, sağlıklı ve aktif yaşlanmayı sağlayacak stratejiler geliştirmek temel hedeflerden biri haline gelmiştir. Bilişsel gerileme ile ilişkili, hafıza ve muhakemedeki bozukluklar yaşlılıkta yetersizlik ve bağımlılığın ana nedenlerindedir. Nörodejeneratif hastalıkların günümüzde tedavileri bulunmamaktadır (2). Bu nedenle nörodejeneratif hastalıklara karşı bilişsel bozulmayı geciktirecek, önleyebilecek, girişimsel olmayan, uygun maliyetli, güvenli ve kolay uygulanabilir, alternatif müdahale stratejileri geliştirmek oldukça önemlidir. Geliştirilebilecek bu stratejilere hastalık belirtileri ortaya çıkmadan mümkün olduğu kadar erken

dönemde başlanması gerektiğinin altı çizilmektedir (3, 4).

Aslında, bazı araştırmacılara göre nörodejeneratif hastalıklar yaşlanma süreciyle paylaşılan aynı sınırlı, temel mekanizma seti ile ilgili değişikliklerin özel kombinasyonlarının sonucudur. Bu bakışla son dönemde bu hastalıklar "Yaşla ilişkili hastalıklar" olarak da adlandırılmaktadırlar (5). Bu yaklaşıma göre; bireyin hızlandırılmış ya da yavaşlamış yaşlanmanın bir yörüngesini takip edip etmeyeceği, yaşam süresi boyunca çevresel ve yaşamsal faktörlerle etkileşime giren genetik geçmişine bağlı olacaktır. Hızlandırılmış yaşlanma belirtileri, yaş ile ilişkili nörodejeneratif hastalıkları geliştirme riski yüksek olanları belirlemek, biyolojik ve kronolojik yaş arasında ayırım yapabilen işaretleyicileri tanımlamak için önemlidir. Bu amaçla, mevcut hastalığa özgü belirteçlerin tamamlanması için DNA metilasyonu, N-glikanlar profillemesi ve bağırsak mikrobiyota bileşiminin kullanımı önerilmiştir (5).

Sonuç olarak, iyi yaşlanmanın temel koşullarından biri bu süreci, yani nörodejenerasyonu yavaşlatabilmek/önleyebilmektir. Yaşlanma ile ilgili olarak sık görülen durumlara karşı koruyucu önlemler almak gerekir. Yukarıda bahsedilen ve giderek geliştirilen laboratuvar testleri ve biyobelirteçlerin ötesinde kendimizde fark edebileceğimiz nörodejenerasyonun en erken üç belirtisi beyin aktivitesi sonrasında yaşanan yorgunluk, depresyon ve yetersiz sindirim fonksiyonudur. Beyin aktivitesi gerektiren herhangi bir şey yaptıktan sonra ciddi bir yorgunluk yaşanması nöronların dejenere olduğunun ve ATP yapma yeteneğini kaybettiğinin bir işaretidir. Yaşlılıkta ortaya çıkan depresyonda, frontal korteksteki nöronlar optimal şekilde ateşlenmez ve atrofiye uğrarlar. Bu durumda, rutin olarak yapıldığı gibi sinaptik aralıkta nörotransmitter düzeylerini arttırmak için antidepressanlar kullanılsa bile, etkileri sınırlı olacaktır. Beyin bir yandan sürekli olarak periferden girdi alırken, diğer yandan da çıktılar göndermektedir. Beyinden çıkışların ana

iletim hattı beyin sapıdır; spesifik olarak, parasempatik kranial sinir çekirdekleri ve özellikle vagus siniridir. Vagus siniri, sindirim sisteminin yönetilmesinden de sorumludur. Mide asidi ve pankreas enzimlerinin salgılanmasından bağırsak hareketlerine, safra kesesi kasılmasına kadar sindirimle ilgili her şeyi kontrol etmektedir. Beynin çıktılarının yüzde 90'ı vagus bölgesine girer, ancak burada nöronlar iyi ateşlenmiyorsa sindirim sorunları ortaya çıkacaktır. Son zamanların popüler deyimleriyle bağırsak-beyin aksı olarak adlandırılan bu yapının düzensizliğinin diğer belirtileri arasında soğuk el ve ayaklar, iyileşmeyen ayak tırnağı mantarı ve beyin sisi gibi belirtiler bulunmaktadır (6). Aslında geriatrik popülasyonun pratikte yaşadığı en temel sorunlardan üçü nelerdir diyecek olsak, yukarıda bahsedilen nörodejenerasyonun üç temel belirtisini saymış oluruz: yorgunluk, depresyon ve sindirim problemleri.

Nörodejenerasyona Ne Sebep Olur?

Nörodejenerasyonun tamamen önlenmesi mümkün olmayabilir. Ancak kan şekeri sorunları, hipoksi, sistemik enflamasyon, hormon dengesizlikleri, metilasyon bozuklukları, travmatik beyin hasarı gibi faktörlerin beyin hücrelerini çok daha hızlı bir şekilde hasarlandığı aşıkardır. Metilasyon bozuklukları, yüksek homosistein ve insanda hafızanın en önemli beyin alanı olan hipokampusun atrofisine neden olmaktadır.

Nörodejenerasyonla mücadelede, aşağıda yer aldığı üzere birçok faktörden kolayca yararlanılabilir (6).

• **Gıda toksinlerinden mümkün olduğu kadar kaçınma:** Bunlara endüstriyel tohum yağları, fazla şeker, tahıllar, işlenmiş soya ve her türlü endüstriyel paketli gıda dahildir.

• **Yeterli miktarda mikro besin alımı:** Özellikle B12, demir, folat, C vitamini, D vitamini, magnezyum gibi mikronutrientler.

• **Yağ asitleri dengesinin (Omega-6:Omega-3 oranı) iyileştirilmesi:** Beynin %60'ı fosfolipid yapıdadır. Özellikle DHA'nın (dokosaheksaenoik asit) enflamasyona ve nörodejenerasyona yol açan koşulları azaltırken, plastisite ve beyin fonksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir.

• **Bağırsak fonksiyonlarının iyileştirilmesi:** Bağırsak-beyin aksının işlevi göz önüne alındığında, bağırsaktaki sorunların beyne de etkilemekte olduğu aşıkardır. Bağırsaktaki enflamasyon, beynin mikroglial hücrelerinin (beynin bağırsıklık hücreleri) aktivasyonuna neden olmaktadır.

• **Zihinsel olarak aktif olunması:** Nöronlar sürekli uyarılmaya ihtiyaç duyar, yoksa atrofiye olur ve ölürlür. Bu yüzden zihinsel olarak aktif olan kişiler daha iyi yaş alırlar.

• **Beyne giden kan akışının artırılması:** Egzersiz, bunu yapmanın en iyi yollarından biridir.

• **Stresin yönetilmesi:** Stres sadece beyne değil, tüm vücut sağlığına zarar verir.

• **Yeterli uyku:** Yeterince uyuyamamak, akla gelebilecek her şekilde beyin sağlığına zarar verebilir.

Beslenme, uyku, egzersiz, stres yönetimi gibi yaşam tarzı müdahale değişikliklerinin, nörodejeneratif hastalıkları önlemede önemli bir yeri vardır. Öte yandan yaşam tarzı müdahalelerinin bu hastalıkların tedavi modaliteleri üzerinde de önemli etkisi vardır ve bu konuda günümüzde pek çok çalışma yapılmaktadır. En ses getirenlerinden biri ABD'de 200 Alzheimer hastasıyla yapılmıştır. İlk etapta bu hastaların hepsinden gluten kesilmiş ve öğünler ikiye indirilerek özel bir beslenme rejimi uygulanmıştır. Bunun yanında açlık süreleri genelde gece olmak üzere 12-14 saate kadar uzatılmıştır. Hastaların, uyku kaliteleri artırılmış, alternatif egzersiz programları hayatlarına adapte edilmiştir. Ayrıca stresi yönetebilme yetileri için kişiye özel çeşitli teknikler uygulanmıştır. Hastalardan elde edilen sonuçlar son derece şaşırtıcı bulunmuştur. Hastaların neredeyse tamamında Alzheimer hastalığı progresyonu durmakla kalmamış, aynı zamanda bu grup içindeki hastalardan çoğu premorbid bilişsel düzeylerine dönmüşlerdir. Sonuç olarak bu ve benzer yaşam biçimi değişikliği programlarının sağlıklı insanlarda da koruyucu etki göstermesi için kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır (7, 8).

1200 bilişsel bozukluk riski bulunan katılımcı ile 2 yıl süresince yapılan

bir başka çalışmada ise beslenme, egzersiz, bilişsel eğitim gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile katılımcılarda, ilk duruma kıyasla bilişsel iyileşme görülmüştür (4). Hafif bilişsel bozulma sağıp olan hastalarda uygulanan bilişsel eğitim; kontrol gruplarına kıyasla, genel bilişsel durum, çalışma belleği, yürütücü işlevler, bellek performansında anlamlı iyileşme olmasını sağlamıştır (9). Tüm bu sonuçlar, bilişsel bozulma riski taşıyan geriatrik popülasyonda yaşam tarzı müdahaleleri ile bilişsel bozulmanın geciktirilebileceği veya önlenilebileceği fikrini desteklemektedir.

Nörodejeneratif hastalıklar için genetik yatkınlık taşıyan hastalarda da benzer çalışmalar yürütülmüştür. APOE4 geni bilişsel gerileme, Alzheimer hastalığı ve diğer demans türleri için güçlü bir risk faktörüdür. APOE4 ile ilişkili demansa karşı bile çoklu yaşam tarzı değişiklikleri ile risk altındaki bireylerin yürütücü işlevler, işleme hızı ve hafıza kapasitelerinde iyileşmeler görülmüştür. Bilişsel kapasitedeki bu değişiklikler bilişsel işlev test skorlarına da yansımaktadır (10).

Bu farmakolojik olmayan stratejilerin sağlıklı yaşlı bireylerde bilişsel bozulmanın önlenmesinde ve/veya geciktirilmesinde anlamlı etkilerinin olduğu artık iyi bilinmektedir. Bu nedenle, bu yaşam tarzı müdahalelerinin aktif ve kaliteli yaşlanma için bireylerin günlük hayatına optimal düzeyde entegre edilmeleri gerektiğinin altını çizmekte fayda görüyoruz.

Bunu Nasıl Yapacağız?

Son araştırmalar doğrultusunda beyin ve tüm sinir sistemini koruduğunu gösteren çeşitli müdahale araçları mevcuttur. Öncelikle deniz ürünlerinde bulunan uzun zincirli bir omega-3 yağ asidi olan DHA, beyin sağlığı için oldukça önemlidir. DHA, hücrelerin işlevlerini sürdürebilmeleri için gerekli maddeleri sağlayarak, sistemin dejenere olmasını önlemeye çalışmaktadır. Vücudumuz DHA'yı keten tohumu gibi bitkilerde bulunan alfa-linolenik asitten sentezleyebilir, ancak bu endojenik sentez oldukça yavaş ve yetersizdir. Beynin %60 yağdan oluşmaktadır ve bunun %8'i DHA'dır. Tüm bu sebeplerle beslenmedeki DHA kaynaklarını arttırmak önem arz etmektedir (6).



Akdeniz Tipi Diyet

Sağlıklı yağ kaynakları beyin sağlığı için kritik öneme sahiptir. Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırma, sebzeler, balıklar, kabuklu yemişler, tohumlar ve zeytinyağı gibi besleyici yağlar bakımından zengin olan Akdeniz diyetinin Alzheimer ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı hususuna dikkat çekmektedir (6). Akdeniz tipi beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıklı bireylerde yaşlanma ile ortaya çıkan çalışma belleği, işleme hızı ve dikkat gibi alanlarda ortaya çıkan bilişsel bozulmaları geciktirmekte, önleyebilmekte ve bilişsel yetenekleri geliştirmektedir (3, 11). Bu diyet kapsamında tüketilen besinlerin kombinasyonu ile birlikte düşük serebral kan akımı, insülin direnci, oksidatif stres, nöroinflamasyon gibi nörodejeneratif süreçlerin önüne geçilebileceği öne sürülmüştür. Öte yandan yağ ve şeker bakımından yüksek beslenme modellerinin ise ileri yaşta bilişsel yetenekler üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (11).

Alzheimer hastalığı, hücre içi ve hücre dışı proteinlerin birikimiyle karakterize, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı, hücreleri koruyan otofaji (hücresel sindirim) sisteminin yetersizliğine bağlı olarak proteinlerin birikimi, hasarlı mitokondrilerin ortadan kaldırılamaması sonucunda hücrede toksisiteye ve oksidatif strese neden olur (12). Akdeniz diyetinin bilişsel bozulmayı ortadan kaldıran etki mekanizması olarak, bu beslenme modelinde yoğun olarak kullanılan sızma zeytinyağındaki polifenollerin otofajiyi artırması hususu gösterilmektedir. Bunun sonucu olarak, protein birikimi, hasarlı mitokondri miktarı, serbest radikaller ve dolay-

sıyla bilişsel bozulma azalmaktadır. Bu nedenle, Akdeniz diyetinin hayata adapte edilmesinin, Alzheimer hastalığındaki bilişsel bozulmanın azaltılması ve önlenmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (12).

Ketojenik Diyet

Nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi hususunda umut vaat eden bir diğer diyet tipi, karbonhidrat bakımından düşük, yağ ve nispeten protein bakımından zengin olan ketojenik diyettir. Birçok çalışmada, bu beslenme biçiminin hem Alzheimer hem de Parkinson hastalığında inflamasyonu azalttığı, oksidatif stresi önlediği ve hücre ölümünü sınırladığı gösterilmiştir. Beynin yenilenme yeteneğinin kilit faktörlerinden biri, BDNF (Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör) olarak adlandırılan bir büyüme faktörüdür. BDNF'nin nörojenizi uyardığı ve kalori kısıtlamasına gidildiğinde arttığı gösterilmiştir (6). Ketojenik diyetle olduğu gibi kalorik kısıtlama da, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmaktadır, hücre ölümünü önlemektedir. Ayrıca literatürde ketoflex olarak adlandırılan yarı ketojenik diyet ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (13). Bu diyetle yağ oranı artırılarak, az miktarda meyve ve işlenmemiş karbonhidrat eklenmektedir. Nörodejeneratif hastalarda esnek ketojenik diyetleri uygulayan çalışmacılar da bulunmaktadır. Doğrudan ketojenik yerine yarı-ketojenik diyetler uygulanarak bu hastalıkların progresyonunun durdurulabileceği öne sürülmektedir (14).

Glutenden Fakir Beslenme

Tahıllarda bulunan glüten, glütenin ve gliadin proteinlerinin kompleks olarak bir arada bulunduğu protein bir yapıdır.

Glidain peptidinin, zonulin sinyal yolağını aktive ederek, bağırsakların geçirgenliğine neden olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla tahıllarda bulunan gliadin molekülleri bağırsak geçirgenliğine neden olmaktadır. Geçirgen bağırsak sendromunda, tam olarak sindirilmemiş besin parçacıkları, gliadin molekülleri, bağırsaktaki patojen bakteriler kan dolaşımına geçmektedir. Bu durumun kronikleşmesi, sistemik inflamasyona, immün toleransın azalmasına, otoimmün hastalıkların görülmesine neden olmaktadır (6).

Açlık

Literatürde pek çok hastalık grubunda protektif mekanizmaları olduğu iddia edilen bir diğer beslenme şekli ise "intermittent fasting"tir (aralıklı oruç ya da aralıklı açlık). Aralıklı açlık, genel sağlığı iyileştirmek için kısa süreli açlıklarla birlikte kullanılan, bir gün boyunca normal yemek yeme zamanını değiştiren çeşitli yaklaşımları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Başka bir deyişle, aralıklı aç kalma, bireylerin normal gece açlıklarından daha uzun süre periyodik olarak aç kalmalarıdır. Aralıklı açlık günün bir öğünü atlamak, gece açlık süresini 12 ila 20 saat arasında herhangi bir süreye uzatmayı ifade etmektedir (15).

Yaklaşık 18 ila 24 saatlik açlık süresince hücrelerimiz, birincil yakıt kaynağı olan glikoz kullanımından yağ kullanımına geçmektedir. Bu durum, yağ depolarımızın, yani trigliseritlerin, parçalara ayrıldığı ve enerji için kullanıldığı anlamına gelmektedir (16). Birçok çalışma aralıklı açlığın toplam kolesterolün yaklaşık yüzde 20 oranında azalmasına yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, trigliseritlerde aralıklı açlık uygulanmadan önce ölçülen seviyelerin yaklaşık %30 altına düştüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (6).

Birçok çalışmada, aralıklı açlığın, motor koordinasyonda ve öğrenme yanıtında iyileşmeye, oksidatif strese azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle aralıklı açlığın, beynin sağlıklı yaşlanmasını iyileştirirken, genellikle yaşlanmanın normal bir parçası olarak kabul edilen bilişsel düşüşü azaltabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (6, 8).

Kronik nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar ve depresyon gibi duygudurum bozuklukları ile giderek

artan oranda ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada, sıçanlarda nöroinflamasyon belirteçlerinde aralıklı açlığın rolü incelenmiş ve bu diyet yaklaşımının gerçekte uyarlanabilir bir cevabı sağlayacak şekilde gen ekspresyonunu değiştirdiği bulunmuştur. Bu durum, aralıklı açlığın, nöroinflamasyonla ilişkili koşullarda yararlı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (17).

Şunu da belirtmek gerekir ki; aralıklı açlık herkes için uygun olmayabilir. Hamilelik ve emzirme sırasında aralıklı açlıktan daima kaçınılmalı ve genellikle adrenal yorgunluk sendromuna ya da daha spesifik olarak ifade edecek olursak hipotalamik-hipofiz adrenal (HPA) eksen fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan stresin arttığı zamanlarda uygulamadan kaçınılmalıdır. Ek olarak, beslenme yetersizlikleri, elektrolit anormallikleri ve aşırı diyetler uygun bir denetim yapılmadan yapılırsa, potansiyel olarak daha ciddi risklere neden olabilmektedir. Aralıklı açlık, doğru zamanda ve dikkatli bir şekilde uygulandığında kilo kaybı ve genel sağlık için büyük bir strateji olabilir. Aralıklı açlık yol açabileceği riskler nedeniyle, bu riskleri iyi değerlendirebilecek, deneyimli bir hekim rehberliğinde uygulanmalıdır.

Egzersiz

Egzersiz beyin dokusunda yenilenme, plastisite ve yeni nöron oluşumu ile ilişkili kimyasalların üretilme düzeylerini arttırmaktadır. BDNF, sinaptik plastisite ve nöronal sağlık için önemli bir faktördür ve egzersiz ile birlikte beyindeki ifadesi artmaktadır. Artmış BDNF stresin ve anksiyetenin azalması, öğrenmenin, hafıza ve bilişsel düzeyin iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (18). Ayrıca yeni nöron oluşumu ile ilişkili proteinlerin miktarının, egzersiz ile birlikte beyindeki hafıza merkezinde arttığı gözlenmiştir. Bu hücreler düzeyindeki değişiklikler ile egzersizin beyin plastisitesi ve yeni nöron oluşumu için önemli bir araç olduğu bilinmektedir (19). Nörodejeneratif hastalıklarda yeni nöron oluşumu ve sinir hücreleri arasındaki bağlantının yenilenmesi kritik öneme sahiptir. Fiziksel egzersiz beyinde kan akımının artması, hafıza merkezinin boyutunun artması, yeni nöron oluşması, bilişsel kapasitenin artması gibi pek çok olumlu etki ile ilişkilendirilmiştir. Egzersiz, nörodejeneratif hastalıklarda ilaçların karmaşık etkileri nedeniyle koruyucu strateji olarak kabul görmektedir (20).

Ayrıca pek çok yaş grubunda düşük fiziksel aktivite düzeyinin daha düşük bilişsel performans ve beyin aktivasyon düzeyiyle ilişkili olduğu görülmüştür (21).

Hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda aerobik egzersizin 6 ay düzenli olarak uygulanması bilişsel test skorlarında iyileşme sağlamıştır (21). Aerobik egzersizler beyindeki hafıza merkezinde yeni sinir hücresi oluşumunu uymaktadır. Aerobik egzersizler olarak yürüyüş, yüzme, bisiklet sürme gibi aktiviteler, yaşam tarzı değişikliklerine dahil edilebilir (19). Nörodejeneratif hastalıklarda egzersizin yaşam tarzı değişikliklerine dahil edilmesinin pek çok yararı olduğu görülmüştür. Ancak egzersiz programlarının türü, sıklığı, yoğunluğu hakkında bir görüş birliği sağlanamamıştır. Özellikle aerobik, kuvvetlendirme, denge, esneklik egzersizlerini içeren kişiye özgü çok bileşenli egzersiz programlarının uygun olacağı belirtilmiştir.

Sonuç olarak, araştırmalar nörodejenerasyonu ve bilişsel bozulma gibi etkilerini geciktirebilecek değiştirilebilir risk faktörleri olarak; sedanter yaşam, sigara tüketimi, orta yaş obezitesi, hipertansiyon, diyabet, orta yaş depresyonunu işaret etmektedir. Bu risk faktörlerinin özellikle yaşam tarzı müdahaleleri ile değiştirilmesi sonucunda, bilişsel bozulmanın geciktirilebileceği veya önlenilebileceği düşünülmektedir (3). Mevcut çalışmalardan elde edilen verilere göre bilişsel bozulmayı önleyebilecek, uygun maliyetli, güvenli, kolay uygulanabilir yöntem yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişikliklerine egzersiz, bilişsel eğitim, beslenme, uyku düzeni, stres yönetimi ve sosyal aktivite faaliyetleri dahil edilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri nörodejeneratif süreçlerin tetikleyicisi olan pek çok risk faktörünün önüne geçebilme fırsatı vermektedir. Ayrıca, sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi doğrudan bilişsel bozulma karşıtı olarak değerlendirilmektedir (3).

Kaynaklar

- 1) www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24644 (Erişim Tarihi: 01.05.2019).
- 2) Hanoğlu L. En Ölümcül Nörodejeneratif Hastalık: Yaşlılık. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Derg. 10-11, 2015.
- 3) Toman J, Klímová B, Vališ M. Multidomain Lifestyle Intervention Strategies For The Delay Of Cognitive Impairment In Healthy Aging. *Nutrients*. (10); 1560, 2018.
- 4) Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T,

Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Pajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study To Prevent Cognitive Impairment And Disability (FINGER): Study Design And Progress. *Alzheimer's Dement*. (9); 657-665, 2013.

5) Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S. The Continuum Of Aging And Age-Related Diseases : Common Mechanisms But Different Rates. *Front Med*. (5); 1-23, 2018.

6) Kharrazian D. *Why Isn't My Brain Working*. USA, Elephant Press LP, 2013.

7) Bredesen E. *Reversal Of Cognitive Decline: A Novel Therapeutic Program*. Aging (Albany NY). (6); 707-717, 2014.

8) Bredesen E, Amos EC, Canick J, Ackerley M, Raji C, Fiala M. *Reversal Of Cognitive Decline In Alzheimer's Disease*. Aging (Albany NY). (8); 1250-1258, 2016.

9) Sherman DS, Mauser J, Nuno M, Sherzai D. *The Efficacy Of Cognitive Intervention In Mild Cognitive Impairment (MCI): A Meta-Analysis Of Outcomes On Neuropsychological Measures*. *Neuropsychol Rev*. (27); 440-484, 2017.

10) Andrieu S, Guyonnet S, Coley N et al. *Effect Of Long-Term Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation With Or Without Multidomain Intervention On Cognitive Function In Elderly Adults With Memory Complaints (MAPT): A Randomised, Placebo-Controlled Trial*. *Lancet Neurol*. (16); 377-389, 2017.

11) Klímová B, Vališ M. *Nutritional Interventions As Beneficial Strategies To Delay Cognitive Decline In Healthy Older Individuals*. *Nutrients*. (10); 905, 2018.

12) Cordero JG, García-Escudero R, Avila J, Garrigini R, García-Escudero V. *Benefit Of Oleuropein Aglycone For Alzheimer's Disease By Promoting Autophagy*. *Oxid Med Cell Longev*. (2018); 1-12, 2018.

13) Bredesen D. *The End Of Alzheimer's: the first program to prevent and reverse cognitive decline*. New York, Penguin Random House LLC, 2017.

14) McDonald TJW, Cervenka MC. *The Expanding Role Of Ketogenic Diets In Adult Neurological Disorders*. *Brain Sci*. (8); , 2018.

15) Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, Contaldo F, Pisanisi F, Ghigo E, Bo S. *Intermittent Versus Continuous Energy Restriction On Weight Loss And Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials*. *J Transl Med*. (16); 1-15, 2018.

16) Mattson MP, Longo VD, Harvie M. *Impact Of Intermittent Fasting On Health And Disease Processes*. *Ageing Res Rev*. (39); 46-58, 2017.

17) Krikorian R, Shidler M, Dangelo K, Couch S, Benoit S, Clegg D. *Dietary Ketosis Enhances Memory In Mild Cognitive Impairment Robert*. *Neurobiol Aging*. (33); 1-18, 2012.

18) Sleiman SF, Henry J, Al-haddad R, Hayek L EI, Haidar EA, Stringer T, Ulja D. *Exercise Promotes The Expression Of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Through The Action Of The Ketone Body B - Hydroxybutyrate*. *eLife Sci*. 1-21, 2016.

19) Nokia MS, Lenu S, Ahtainen JP, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, Kainulainen H. *Physical Exercise Increases Adult Hippocampal Neurogenesis In Male Rats Provided It Is Aerobic And Sustained*. *J Physiol*. (7); 1855-1873, 2016.

20) Cass SP. *Alzheimer's Disease And Exercise : A Literature Review*. *Curr Sports Med Rep*. 19-22, 2017.

21) Barnes JN. *Exercise , Cognitive Function , And Aging*. *Adv Physiol Educ*. (39); 55-62, 2015.