

Yetişkin Nörogenezi Ekseninde Aralıklı Oruç ve Kalori Kısıtlamasının Nörodejeneratif Hastalıkları Önlemede Rolü

The Role of Intermittent Fasting and Calorie Restriction in Preventing Neurodegenerative Diseases within the Context of Adult Neurogenesis

 Deniz Oruç¹,  Sevim Işık¹

¹Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

ÖZ

Yaşlanma, Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıkların en önemli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Dahası düzensiz nörogenezin de nörodejeneratif hastalıkların sebeplerinden biri olabileceği yorumlanmaktadır. Nörogenezi, sinaptik plastisiteyi ve hücre sağ kalımını teşvik ederek beyin gelişiminde ve plastisitesinde önemli rol oynadığı bilinen bir büyüme faktörü olan beyin türevli nörotrofik faktör sinyalinin yaşlanma ile birlikte beyinde azaldığını ve nörodejeneratif hastalıkların sebebi olabileceğini ortaya koyan çalışmalar vardır. Bir beslenme metodu olan aralıklı oruç veya kalori kısıtlamasının insan ve kemirgen beyninin çeşitli bölgelerinde beyin türevli nörotrofik faktör ekspresyonunu arttırdığı bulgulanmıştır. Bu durum bize, yaşa bağlı azalma gösteren beyin türevli nörotrofik faktörün beslenme düzeni ile zenginleştirilebilecek bir nörotrofin olabileceğinin sinyalini vermektedir. Buradan hareketle söz konusu beslenme metotlarının beyin türevli nörotrofik faktörü sinyalleterek yetişkin hipokampal nörogenezini tetiklemesi ve beyin öğrenme, hafıza ve ruh halini kontrol eden hipokampus alanında değişiklikler yaparak, yaşlanmaya karşı beyin direncini nasıl etkilediği araştırılmıştır. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen önemli kanıtlar, aralıklı oruç ve kalori kısıtlamasının beyin yaşlanması üzerindeki yararlı etkilerinde beyin türevli nörotrofik faktörün sinyalleşmesinin rol oynadığını ve bunun da nörodejeneratif hastalıkları önlemede fonksiyonel bir sonuç vaat etmesi açısından önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: Yetişkin nörogenezi, aralıklı oruç, kalori kısıtlaması, nörodejeneratif hastalıklar

ABSTRACT

Aging is considered the most important risk factor for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. Moreover, it is interpreted that irregular neurogenesis may also be one of the causes of neurodegenerative diseases. The brain-derived neurotrophic factor signal, a growth factor known to play an important role in the development and plasticity of the brain by promoting neurogenesis, synaptic plasticity and cell survival, decreases in the brain with aging and may be the cause of neurodegenerative diseases. Intermittent fasting or calorie restriction, a nutritional method, increases brain-derived neurotrophic factor expression in various regions of the human and rodent brain. This brings to mind the question of whether nutritional methods such as intermittent fasting and calorie restriction may play a role in preventing neurodegenerative diseases. Based on this, it has been investigated how these nutritional methods trigger adult hippocampal neurogenesis by signaling brain-derived neurotrophic factor and how they affect the brain's resistance to aging by causing changes in the hippocampus area of the brain that controls learning, memory and mood. Significant evidence obtained from human and animal studies reveals that brain-derived neurotrophic factor signaling plays a role in the beneficial effects of intermittent fasting and calorie restriction on brain aging and that this is important in terms of promising a functional result in preventing neurodegenerative diseases.

Keywords: Adult hippocampal neurogenesis, intermittent fasting, calorie restriction, neurodegenerative disorders

Giriş

Beynin çeşitli uyaranlara tepki olarak değişebilme yeteneği, en dikkat çekici özelliklerinden biridir. Öğrenme, çevresel değişikliklere uyum sağlama gibi olumlu durumlar veya beyin travması ve hastalık gibi olumsuz durumlar karşısında beyin sürekli değişim içerisindedir. İnsan beyinde, olumsuz durumlarda kaybedilen işlevi telafi etme amacıyla, ara bağlantıları plastik değişikliklere tabi olan milyarlarca nöron üretebilir. Ancak insan beyinin plastisitesi, hasar görmüş veya dejenere olmuş nöronların kendiliğinden yenilenmesini gerçekleştiremez. Bu durum kalıcı problemlere sebep olabilir (Wood 2011, Ansari ve ark. 2025). Nörodejenerasyon, normal işleyiş için gerekli olan sinir bağlantılarının ve nöron hücrelerinin ilerleyici kaybı olarak tanımlanan zorlayıcı bir hastalıktır (Toda ve ark. 2019). Nörodejeneratif bozukluklar için, genellikle nöron ölümüyle ilişkilendirilen, nöronların yapısının ve fonksiyonunun ilerleyici kaybından bahsedilebilir (Gilmore ve ark. 2008, Re ve ark. 2012, Shivani ve ark. 2018).

Yaşlanma, nörodejenerasyon için önemli bir risk faktörüdür ve en sık görülen nörodejeneratif hastalıkların yaşlılarda görüldüğü bilinmektedir (Hou ve ark. 2018). Dahası literatürde, nörodejeneratif hastalıkların önemli sebeplerinden birinin düzensiz nörojenез olduğuna işaret edilmektedir. Nörojenез, sinaptik iletim için çok önemli bir süreçtir ve aksonal ve dendritik oluşumla ilişkilidir. Nörodejeneratif hastalıklarda bozulmuş yetişkin hipokampal nörojenезi (YHN), mevcut nöronların kaybına ve nöral kök hücrelerin (NKH) yenileme kapasitesinin azalmasına neden olur. Bu nedenle yeni nöronların varsayılan işlevi tehlikeye girer veya kaybolur (Horgusluoglu ve ark. 2017, Toda ve ark. 2019).

Yaşlanmanın beyindeki beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) sinyalinin azalmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Hayashi ve ark. 2001). BDNF; hipokampus, amigdala, entorinal korteks (kısa süreli hafızayla ilgili alanlar), talamik, kortikal ve striatal bölgelerde ifade edilir (Katoh-Semba ve ark. 1997, Leal ve ark. 2016). Bir beslenme metodu olan aralıklı orucun (AO) BDNF ekspresyonunu arttırdığı (Li ve ark. 2020), hem AO hem de kalori kısıtlamasının (KK), kemirgenlerde hipokampus ve prefrontal korteks gibi farklı beyin bölgelerinde BDNF sinyalini güçlendirdiği rapor edilmiştir (Lee ve ark. 2002, Kaptan ve ark. 2015).

Hipokampal hacimdeki yaşa bağlı azalmanın altında yatan nedenlerden biri, yaşlanma süreci sırasında bu beyin yapısında meydana gelen nöronal kayıp olabilir. Yaşla birlikte hipokampal atrofının arttığı fikrine uygun olarak, 25 aylık dişi farelerin hipokampusünde, 7 aylık farelerle karşılaştırıldığında hem NeuN pozitif nöronların hem de nöronal olmayan hücrelerin sayısında önemli bir azalma bulunmuştur (Fu ve ark. 2015). Ayrıca, hipokampusta sürekli nöron üretiminin bozulmasının nöroinflamasyonla birlikte bazı nörodejeneratif hastalıkların ayırt edici özelliklerinden biri olduğu da açıktır (Sung ve ark. 2020).

Bu makale AO ve KK beslenme metodlarının beyinde BDNF düzeyine etkisi üzerinden YHN'yi tetiklemesi, bunun sonucunda hipokampal alandaki moleküler değişiklikleri devreye sokarak, beyin yaşlanma sırasında karşılaşılabileceği nörodejeneratif hastalıklara karşı dirençli olmasını ve sağlıklı bir şekilde yaşlanmasını vadeden bir bakış açısı sunmaktadır.

Yaşlanma ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Bireyin fiziksel görünümü ve işlevi ile ilişkili karakteristik değişikliklerle kolayca tanımlanabilen yaşlanma süreci, hastalık ve ölüm riskini artıran kaçınılmaz ve geri döndürülemez biyolojik bir gerçektir. Bilişsel olarak gerilemeye de etki eden biyolojik, psikolojik ve fiziksel işlevlerin kademeli olarak azalmasıyla kendini gösteren yaşlanma süreci doğal ve karmaşık bir olaydır (Zhavoronkov ve ark. 2019). Vücuttaki diğer birçok organ gibi beyin de yaşlanmayla ilişkili değişikliklere ve işlevsel gerilemeye karşı hassastır. Nörodejenerasyon için birçok risk faktörü arasında, yaşlanma sürecinin kendisi açık ara en büyük etkiye sahiptir. (Bondi ve ark. 2017, Wassouf ve ark. 2018). Ek olarak, biriken kanıtlar yaşlanmanın YHN'de azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Go ve ark. 2018).

Sağlık hizmetlerindeki ilerlemeler ortalama yaşam süresini artırsa da yaşlanmayı önlemeye yönelik herhangi bir tedavi henüz geliştirilmemiştir. Bu durum yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların yaygınlığını artırmaktadır. (Dorsey ve ark. 2013, Zahra ve ark. 2020). Nörodejeneratif hastalıklar; Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH) ve diğer çeşitli türler de dahil olmak üzere

heterojen bir beyin bozukluğu grubudur (Toda ve ark. 2019). Nörodejeneratif hastalıkların nedenleri karmaşık olup yaş, kalıtım, yaşam tarzı ve çevresel faktörler gibi çok sayıda faktörle ilişkilidir (Gilmore ve ark. 2008, Re ve ark. 2012). Farklılık gösteren klinik belirtilere ve patolojik mekanizmalara rağmen bu hastalıkların karakteristik özellikleri ilerleyici nöron kaybı ve sinir sistemindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardır (Chi ve ark. 2018).

Yaşlanma ve bilişsel gerilemeyi ele alırken öğrenme, hafıza konsolidasyonu, duygusal davranışlar ve ruh hali düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinen hipokampusün incelenmesi önemlidir. Burası hem işlevsel hem de nörogenez gibi yapısal esnekliğin yetişkinlik de dahil devam ettiği bir beyin bölgesidir (Bettio 2017). Beyinde ki BDNF sinyalinin azalmasıyla yaşlanma arasında pozitif bir korelasyon vardır. Maymunlarla yapılan çalışmada hipokampal piramidal nöronlardaki ve dentat granül hücrelerindeki BDNF proteini miktarlarının, yaşlanma sırasında azaldığı anlaşılmıştır (Hayashi ve ark. 2001, Mendonça ve ark. 2025). NKH sayısında ve/veya aktivitesinde yaşa bağlı bir kayıp, beyin fonksiyonunda bu düşüşe neden olabilir. Yaşlanan hipokampusta görülen, artan oksidatif stres ve nöroinflamasyon, değişen hücre içi sinyalleme ve gen ifadesi ve ayrıca azalmış nörogenez ve sinaptik esneklik gibi nörobiyolojik değişikliklerin yaşa bağlı bilişsel gerilemeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bettio 2017). Dolayısıyla NKH'de yaşlanmayı tersine çeviren müdahaleler, insanın bilişsel sağlık süresini artırabilir. İlgi çekici bir yaklaşım, yaşla birlikte beyin fonksiyonundaki azalmanın, zaman içinde kök hücre sayısı ve/veya aktivitesinde meydana gelen bir kayıptan kaynaklandığı ve kök hücrelerdeki yaşlanmayı geciktiren veya tersine çeviren müdahalelerin insan ömrünü ve sağlıklı kalma süresini uzatabileceği yönündedir (Schultz ve Sinclair 2016). Hipokampusta yaşa bağlı gelişen yapısal ve işlevsel yöndeki olumsuz değişikliklerin KK, fiziksel egzersiz ve çevresel zenginleştirme gibi invaziv olmayan stratejilerle etkisiz hale geldiği gösterilmiştir. Bu nedenle, bahsi geçen stratejilerin yaşlanmanın zararlı etkilerine karşı koymada ve beyni yaşa bağlı nörodejeneratif süreçlere karşı korumada terapötik değeri olabilir (Bettio 2017, Hou ve ark. 2019).

Mevcut bulgular göz önüne alındığında, önleyici bir müdahale yaklaşımı olarak kök hücre sayısında azalmanın durdurulabilmesi ve hatta artış gerçekleştirilmesi halinde, yaşlanmaya bağlı hastalıkların oluşumunun önüne geçilebileceği düşünülebilir. Öte yandan özellikle yaşlanma ile birlikte gelişen nörodejeneratif hastalıkların ve bu hastalıkların yaşama olumsuz etkisinin de önüne geçmenin mümkün olabileceği önerilebilir.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı (AH) merkezi sinir sisteminin sürekli ilerleyen bir nörodejeneratif hastalığıdır. AH, yetişkin başlangıçlı demansın en yaygın biçimidir. Hastalarda başta hipokampal atrofi, hafıza bozukluğu ve diğer bilişsel bozukluklarla birlikte koku almada da azalma görülür (Horgusluoglu ve ark. 2017). AH, dünya genelinde demans vakalarının %60-70'inden sorumlu olup, en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. AH'den sonra gelen ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır PH'dir ve dünya genelinde yaklaşık 8,5 milyon insanı etkilemektedir. HH ise bahsi geçen AH ve PH kadar yaygın olmayıp, dünya genelinde 2,7 milyon kişiyi etkilemektedir. Bu hastalıkların sıklığı güncel epidemiyolojik verilere dayanarak AH başta gelip son sırada HH şeklindedir (Medina ve ark. 2022). AH yakın dönem yani hastanın mevcut yaşına yakın hafızanın bozulmasıyla kendini gösterir (Jack ve ark. 2018, McGregor ve Nelson 2019). Hastalığın şiddeti ilerledikçe, bahsi geçen belirtilerin şiddeti artarak AH hastalarında dil, yönelim ve yönetici işlevlerde bozulma gibi kapsamlı semptomlar görülür ve bu da öz bakım becerisinde düşüşe neden olur (Jack ve ark. 2018).

AH, temel olarak hücre dışı Amiloid-beta (A β) plaklarının ve hücre içi tau (τ) protein yumaklarının birikmesinden kaynaklanan, kronik bir nörodejeneratif hastalıktır (Shefa ve ark. 2019). Sinapslar, Amiloid-beta (A β) plaklarına maruz kaldığında bozulma ve geri dönüşü olmayan hasarlar meydana gelir. Sinapslar, nörodejeneratif sürecin başlamasında anahtar bölge olarak kabul edilir (Murphy ve ark. 2014). AH ilerledikçe, kortekse kıyasla hipokampusta, entorhinal kortekste ve olfaktör bulbusta daha önce yumaklar ve plaklar oluşur (Culig ve ark. 2022). Öğrenme, hafıza ve yürütücü işlevlerden sorumlu olan hipokampus AH'de en çok etkilenen beyin bölgesi olduğundan bu işlevlerin zayıflaması dikkat çeken belirtilerdir (Holtzman ve ark. 2011 Holger 2013). Hipokampus; hafıza, duygusal işleme ve strese karşı hassasiyetle ilgili önemli bir beyin bölgesidir (Brown 1999). Tobin ve ark. (2019) Hipokampusta bulunan yeni doğan nöronların

sayısının ve olgunlaşmasının AH ilerledikçe giderek azaldığını ve bu düşüşün bilişsel eksiklikleri artırabileceğini öne sürmüştür. Bu nedenle YHN düzeyleri, AH gibi nörodejeneratif hastalıklar için potansiyel biyo belirteçlerden biri olarak düşünülebilmekte ve AH'nin tamamlayıcı bir yönü olarak kabul edilmektedir (Lazarov ve ark. 2010). Bununla birlikte büyüme faktörü olan BDNF de AH'de önemli bir belirteçtir. AH hipokampal doku örneklerinde BDNF ekspresyonunun, aynı yaştaki kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında azaldığı bulgulanmıştır (Mattson ve ark. 2004). AH fare modeli ve AH hastalarıyla yapılan araştırmalarda beyin BDNF mRNA seviyelerinin azaldığı bulgulanmıştır. Ek olarak bu çalışmalar AH hastalarının beyin omurilik sıvısında da BDNF seviyelerinin azaldığını ortaya koymuştur (Franzmeier ve ark. 2021). AH kadavralarda tespit edilen BDNF azalmasının AH'de gözlemlenen bilişsel bozukluğu tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (Peng ve ark. 2005). Otopsi çalışmaları, AH demansı veya hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda diğer beyin bölgelerine kıyasla hipokampal BDNF düzeylerinin azaldığını ortaya koymuştur (Franzmeier ve ark. 2021). AH hastalarıyla yapılan ölüm sonrası çalışmalarda hipokampus ve temporal kortekste hem BDNF-immünopozitif nöronların sayısında hem de hücre gövdeleri içindeki immünboyama yoğunluğunda bir azalma olduğu gözlenmiştir (Connor ve ark. 1997). Yaşlanma ve demans üzerine AH'li hastalarla yürütülen boylamsal bir çalışmada da demanslı deneklerin, demanslı olmayan gruplara göre daha düşük BDNF mRNA seviyesi gösterdiği bulgulanmıştır. BDNF seviyelerinin azalmasıyla gelişen ve hipokampal bölgede oluşan sinaptik kayıp bilişsel bozuklukla kendini göstermektedir (Michalski ve ark. 2015). Bu gözlemler, değişen BDNF seviyelerinin AH patolojisinin beyin fonksiyonu üzerindeki etkisini düzenleyip düzenlemediği konusunda önemli bir soru ortaya çıkarmaktadır. Transgenik AH fare modeli klinik öncesi araştırmalar, BDNF'nin genetik iletimi veya aşırı ekspresyonunun hipokampusta uzun süreli hafızayı iyileştirdiğini ve amiloid veya tau patolojisinin hücre kaybı ve hafıza üzerindeki etkisini hafiflettiğini göstermiştir. Bu sonuç da BDNF'nin AH'de koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir (Franzmeier ve ark. 2021).

Parkinson Hastalığı

Yaygınlık oranı ikinci sırada olan Parkinson Hastalığı (PH) çoklu genetik, epigenetik ve çevresel risk faktörlerini içeren heterojen, karmaşık bir nörodejeneratif hastalıktır. Yaşlanma PH'de önde gelen risk faktördür. 60 yaş üstü erkekleri etkiler ve bozukluğun ortaya çıkması oranı ilerleyen yaşla birlikte artar (Levi ve Michaelson 2007, McGregor ve Nelson 2019, Qi ve ark. 2021).

PH'nin patofizyolojisi, esas olarak nigrostriatal yoldaki dopaminerjik nöronların ilerleyici nöronal kaybı ile ilişkilidir (Pandey ve ark. 2018, Tolosa ve ark. 2021). Lewy cisimciklerinin oluşumuna yol açan alfa-sinüklein proteininin birikmesi ve değişimi, PH'de önemli nöronal kayba sebep olan faktörler arasındadır. Bu birikmeler dopaminerjik nöronlarda çeşitli sitotoksik mekanizmaları tetikler ve nöron kaybı gerçekleşir (Pandey ve ark. 2018, Leão ve ark. 2015, Villegas ve ark. 2014). Lewy cisimcikleri, substantia nigra pars compacta'da bulunan dopamin üretmekten sorumlu nöronlarda birikerek, bu nöronların dejenerasyonuna neden olur. Bu durum dopamin düzeyinin belirgin şekilde azalmasına neden olur. Dopamin azalmasının, Parkinson hastalığına özgü motor semptomların (bradikinezi, rijidite, tremor) ortaya çıkmasında önemli bir rolü vardır (Vidyadhara ve ark. 2019). Öte yandan son zamanlarda dikkat çeken patofizyolojik mekanizmalar arasında BDNF ifadesinin azalması yer almaktadır (Alomari ve ark. 2018, Wang ve ark. 2019). Beyinde BDNF seviyelerinin artırılmasının monoaminerjik sistemleri düzenleyebileceği ve motor fonksiyon bozukluklarını azaltabileceği bilinmektedir (Campêlo ve ark. 2017). Bu sonuç ile PH patofizyolojisini anlama ve tedavi müdahalesi parametresi olarak BDNF'nin önemi anlaşılmaktadır.

PH'de hem motor hem de motor olmayan fonksiyon bozuklukları vardır. Motor semptomlar hareket zorluğu (yavaşlık ve yürüyüşte değişiklik), kas sertliği, postüral dengesizlik, uzuvlarda ve yüzde titreme olarak kendini gösterir (Church 2021). Motor olmayan belirtiler arasında uyku bozukluğu, koku alma bozukluğu, görme bozukluğu, psikiyatrik semptomlar ve bilişsel bozulma yer almaktadır (Obeso ve ark. 2017). Şu anda PH için semptomların giderilmesi ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması dışında etkili bir tedavi mevcut değildir (Raza ve Anjum 2019). Farklı PH hayvan modellerinde YHN'nin azaldığı bulgulanmıştır. (Le Grand ve ark. 2015 ve Lim ve ark. 2018). Hipokampal nörogenezin gerçekleştiği nörojenik bölgelerdeki α -sinüklein birikimi hipokampal nörogenezini bozar (Horgusluoglu ve ark. 2017).

Huntington Hastalığı

Huntington Hastalığı (HD), mutant Huntingtin (mHtt) geninin birçok hücrel aktiviteyi bozarak nöronal arıza ve hücre ölümüne sebep olduğu ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır (Khalil ve ark. 2015). HD'nin tipik özelliği striatum, korteks ve hipokampusta nöron kaybına bağlı bilişsel işlev bozukluğu ve ciddi motor bozukluklara sebep olmasıdır (Culig ve ark. 2022). HD hastalarında hipokampus da dahil olmak üzere striatal olmayan beyin bölgelerinde hücre kaybı bulgulanmıştır (Gil-Mohapel ve ark. 2011).

Beynin birçok bölgesini etkileyerek bilişsel ve motor bozukluklara sebep olan bu hastalığı geliştirme potansiyeli olan bireylerin klinik başlangıcından önce birtakım öngörücü genetik testlerle belirlenebilmesi mümkündür. Bu çalışma, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce nörodejeneratif süreci incelemeyi mümkün kılar (Garcia-Gorro ve ark. 2019). HD genetik kemirgen modellerinde, motor semptomların başlangıcından önce hipokampal nörojenizde dramatik bir azalma tespit edilmiş ve bu azalma tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir (Kandasamy ve ark. 2010). Bu da bize hipokampal bölgede YHN'nin ve YHN'yi destekleyen hücrel süreçlerdeki azalmanın HD'nin oluşumuna etkisi olduğunu göstermektedir (MacMillan ve ark. 2011). Mutant HD farelerde hipokampusun dentat girusundaki nöral progenitör bölgesinde nöral progenitör hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşması üzerinde önemli bir etkiye sahip NeuroD1'in azaldığını ve yeni doğan nöronlarda doublecortin ve kalretinin ekspresyonunun bozulduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar HD patolojisindeki protein değişikliklerinin YHN'yi bozabileceğini ve bilişsel bozukluğa neden olabileceğini gösterebilir (Horgusluoglu ve ark. 2017).

BDNF temelli araştırmalar, BDNF'nin HD hastalarında ve ayrıca transgenik ve nakavt HD farelerde azaldığını göstermiştir (Ferrer ve ark. 2000). BDNF'nin YHN'yi arttırdığı gösterilmiş olduğu gerçeği göz önüne alındığında (Benraiss ve ark. 2001), BDNF düzeyinin azalmasının HD için de biyobelirteç olduğunu yorumlamak mümkündür.

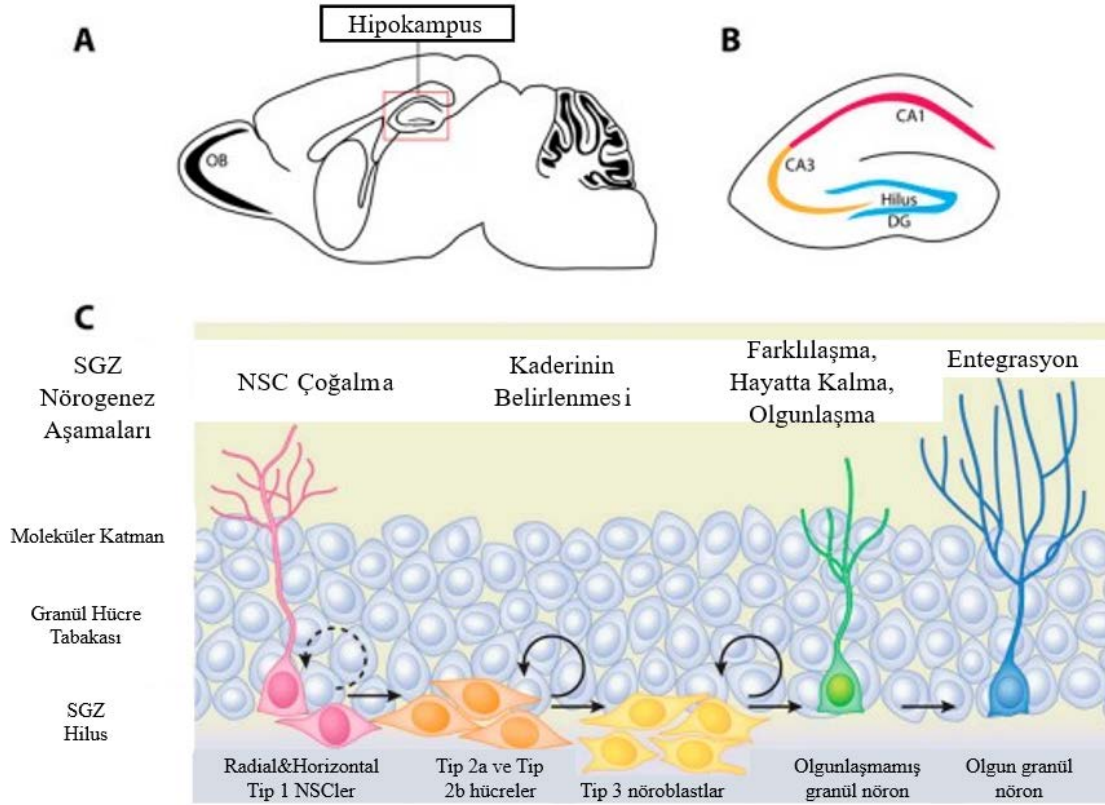
Yukarıda bahsedilen nörodejeneratif hastalıklara ek olarak çok sayıda farklı türde nörodejeneratif hastalıklar da bulunmaktadır. Bu hastalıklarla oluşan zorlayıcı koşullar hastalar için önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu durum, bugüne kadar etkili bir tedavisi olmayan nörodejeneratif bozukluklar için yeni ve etkili terapötik yaklaşımlar geliştirmeye yönelik artan ihtiyacı vurgulamaktadır (Gorelick2011).

Hipokampus ve Yetişkin Hipokampal Nörojenezi

Joseph Altman ve GopalDas, 1960'larda yetişkin memeli beyinde nörojenezi keşfetti (Culig ve ark. 2022). Nörojenizin, beyin nörojenik olarak adlandırılan iki bölgesinde meydana geldiği düşünülmektedir. Birincisi, hipokampal dentat girusun subgranüler bölgesi (SGZ) ve ikincisi lateral ventriküllerin subventriküler bölgesidir (SVZ) (Hagg 2009). Dentat girus; granül hücre tabakası, SGZ, hilus ve moleküler tabakadan oluşur. Dentat girusdaki SGZ, granül hücre tabakası ile hilus arasındaki sınırdır. Yetişkinlik boyunca memeli beyinin esas olarak iki ana bölgesinde devam eden nörojenizde SVZ'de üretilen hücreler, rostral göç yolu boyunca olfaktör bulbusa doğru göç eder, burada olgunlaşır ve mevcut sinir devresine entegre olurlar. Dentat girusdaki granül hücreler, hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücrelere uzanır (Hsieh 2012).

Hipokampusun, özellikle dentat girus alt bölgesinin özelliği, doğum sonrası yaşam boyunca sürekli olarak yeni fonksiyonel nöronların üretilmesi konusundaki köklü yeteneğidir. YHN'nin bu süreci, kendini yenileme ve olgun nöronlara farklılaşma yeteneğine sahip NKH'lerin varlığı hem proliferatif aktiviteyi hem de nöronal farklılaşmayı kontrol eden sinyal yolları ve aynı zamanda nörojenik niş mikro ortamının varlığıyla gerçekleştirir (Mu ve ark. 2010). Nörojeniz olarak adlandırılan NKH'lerin yeni nöronlar oluşturma süreci, nöral progenitör hücrelerin ve NKH'lerin, çoğalması, farklılaşması, göçü ve hücrenin hayatta kalması olarak dört aşamadan oluşur (Hsieh 2012). Yetişkin nörojenizinin önemli özelliği, genetik, transkripsiyonel ve epigenetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler ve hastalık durumu da dahil olmak üzere NKH proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve hayatta kalması sırasında rol oynayan birçok modülatörün olmasıdır (Mu ve ark. 2010). Yeni doğan nöronların önceden var olan devrelere yönelimi, göçü ve entegrasyonu nörojenik niş içindeki karmaşık sinyallemeyle ilgili olduğu için YHN oldukça düzenlenmiş bir mekanizmadır (Mu ve ark. 2010).

YHN, öğrenme, hafıza ve stres durumlarıyla yakından ilişkili, nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluklarda da önemli rol oynayan bir süreçtir. Yaşa bağlı bir süreç olarak YHN, beyin gelişiminin doğum öncesi ve sonrası aşamalarında meydana gelen değişikliklerden büyük ölçüde etkilenir ve önemli bir araştırma alanı oluşturur (Ortega-Martínez 2015). Nörogenez, sinaptik iletim için çok önemli bir süreçtir ve akson ve dendritik oluşumla ilişkilidir. Nörodejeneratif hastalıklarda bozulmuş yetişkin nörogenezi, mevcut nöronların kaybına ve NKH yenileme kapasitesinin azalmasına neden olur; yeni nöronların varsayılan işlevi sonunda tehlikeye girer veya kaybolur (Horgusluoglu ve ark. 2017). Hipokampus, epizodik ve mekansal hafızanın oluşumunda önemli bir rol oynar ve birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilir (Horgusluoglu ve ark. 2017). Şekil 1'de YHN aşamaları gösterilmektedir.



Şekil 1. Hipokampus içindeki dentat girusun SGZ'sindeki yetişkin nörogenezi

(A) Hipokampal oluşumu özetleyen kutulu bölge ile kemirgen beyninin sagittal görünümü. (B) CA1, CA3, DG ve hilus bölgeleri ile hipokampusün şeması. (C) SGZ nişi radyal ve horizontal tip 1 NSC'lerden (pembe), erken aşama tip 2a ve tip 2b hücreler (turuncu), geç aşama tip 3 hücreler (sarı), olgunlaşmamış granül nöronlardan (yeşil) ve olgun granül nöronlardan (mavi) oluşur (Hsieh 2012).

Hipokampusün bilişsel işlevin sürdürülmesinde, özellikle de öğrenme ve hafıza depolamada kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (Luo ve ark. 2017). Kanıtlar, YHN ile kemirgenlerde bilişsel işlev arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Anacker ve Hen 2017). Hipokampal nörogenezin genetik olarak bozulmasının ardından dentat girustaki uzaysal hafızadaki ve elektrofizyolojik özelliklerindeki kusurlar doğrulanmıştır (Massa ve ark. 2011). İşlevsel olarak, YHN'nin, olmayışı veya kısmi bozulması, öğrenme yeteneklerinde ciddi oranda bozulmaya ve ayrıca depresif ve anksiyete ile ilişkili davranışlarda artışa yol açmıştır. Mevcut etkileri ile YHN'nin, bilişsel ve duygusal düzenleme için gerekli olduğu açıkça ortadadır (Revest ve ark. 2009).

Yetişkinlikte hipokampus, hem duygusal hem de bilişsel hipokampal fonksiyonların modülasyonunda rol oynayan nörogenez aktivitesi daha fazla olan bölgelerden biridir. Bu karmaşık süreç, beslenme de dahil olmak üzere birçok içsel ve dışsal faktörden etkilenir. BDNF, nörotrofin ailesinin bir parçasıdır. Yaşam boyu nörogenez, sinaptik plastisite ve onarımda kritik bir rol oynar. Çok sayıda çalışma, BDNF'nin nörogenezle yakından ilişkili olduğunu ve hipokampusta nöronal proliferasyonu, apoptozu ve sinaps oluşumunu düzenlediğini doğrulamıştır. Bu özellikleri yönüyle BDNF, hipokampusta hafıza ve öğrenme fonksiyonları için gereklidir (Franzmeier ve ark. 2021, Xie ve ark. 2025). BDNF; hipokampusta, amigdalada, entorinal

kortekste (kısa süreli hafızayla ilgili alanlar), talamik, kortikal ve striatal bölgelerde ifade edilir (Katoh-Semba ve ark. 1997, Leal ve ark. 2016). Bu bölgelerdeki BDNF'nin azalması nörogenezi ve yeni nöronal ağların oluşumunu bozarak nörodejenerasyona ve nöroinflamasyona yol açar. (Miranda ve ark. 2019, Miao ve ark. 2020, Zhang ve ark. 2023, Nieto ve ark. 2023).

Aralıklı Oruç ve Kalori Kısıtlaması

AO, kişilerin istediği kadar yeme ve gıda alımının olmadığı döngülerin tekrarlandığı bir beslenme türüdür (Erbaba ve ark. 2021). Diğer bir tanımıyla AO, çok uzun süre (örn. 16-24 saat) çok az veya hiç gıda almadan tekrarlanan döngülerle yememe ve ardından yeniden beslenmenin takip ettiği değiştirilmiş bir yeme düzenidir (Mattson ve ark. 2017). Özetle AO metabolik anahtarın açık olduğu yememe ile metabolik anahtarın kapalı olduğu yemek yeme dönemleri arasındaki döngüyü temsil eder (Li ve ark. 2020).

KK ise gıdadan enerji alımının sınırlandırılması anlamına gelir. Örneğin erkekler için 1.800-2.200 kcal/gün iken kadınlar için 1.600-2.000 kalori olacak şekilde beslenme içeriğinin kısıtlanmasıdır (Mattson 2019). Bir diğer tanım ise genellikle "yeterli besin alımını korurken kalori alımının %20-40'sı kadar azaltılmasıdır (Trepanowski ve ark. 2011). Bu terim bazen toplam enerji alımında herhangi bir azalma olmaksızın protein, karbonhidrat ve amino asit gibi belirli makro/mikro besinlerin kısıtlandığı bir müdahale olan diyet kısıtlaması ile birbirinin yerine kullanılır (Selman 2014).

AO, son yıllarda beyin fonksiyonlarını optimize etme ve çeşitli beyin hasarlarına karşı dayanıklılık geliştirme konusunda umut verici özellikte, tıbbi olmayan, diyetel bir müdahale olarak ortaya çıkmıştır (Mattson ve ark. 2017, De Cabo ve Mattson 2019). AO, noninvazif, uygulaması ucuz, birçok ortamda uygulanabilir ve farklı kronik ağrı tedavilerine uygulanabilecek uygun bir beslenme türüdür (Sibille ark. 2016). Hücrel açıdan bakıldığında ise AO, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak ve hücrel metabolizmayı artırarak hücrel işleyişin iyileşmesini destekler. Performansla ilgili olarak, duysal ve motor işlevlerde, öğrenmede ve hafızada iyileşmeler gözlemlenmiştir (Longo ve Mattson 2014). Ayrıca, AO'nun nöroprotektif etkisi aynı zamanda öğrenme ve hafıza performansının korunmasıyla da ilişkilidir (Mattson ve Wan 2005). Nörobiyolojik olarak AO, sinaptik plastisiteyi artırır ve nöronal kök hücrelerden yeni nöronların üretimine yardım edebilir (Mattson ve ark. 2003).

KK'nın genel olarak öğrenme ve hafıza üzerinde olumlu etkileri vardır (Culig ve ark. 2022). Kronik KK'nın farelerin öğrenme yeteneği ve hafızasını geliştirdiği bulgulanmıştır (Kuhla ve ark. 2013, Wahl ve ark. 2018). KK uygulanan farelerde, isteye bağlı beslenen farelere kıyasla rostral dentat girusta yeni yetişkin doğmuş nöronlarda %52'lik bir artış bulunmuştur (Hornsby ve ark. 2016). Sağlıklı insanlarda, uzun süreli KK (2 yıl boyunca enerji alımında %25 azalma) şeklinde randomize bir klinik çalışma ile KK'nın çalışma belleğine olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Bu etkiler; özellikle çalışma belleğinin kapasitesinde artış, bilgi işleme hızında iyileşme ve dikkat süresinin uzaması olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu beslenme şeklinin hipokampal nörogenezi destekleyerek sinaptik plastisiteyi artırdığı ve bundan dolayı bilişsel fonksiyonların korunmasını desteklediği bildirilmiştir. Yaşlı deneklerde yürütülen girişimsel bir deney, 3 aylık KK'nın (önceki alışkanlıklara göre enerji alımında %30 azalma) hafıza performansı üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir (Culig ve ark. 2022).

AO ve KK, nörodejenerasyonu tetiklemede önemli bir etken olan yaşlanmanın neden olduğu epigenetik değişikliklerin azaltılmasında faydalıdır (Mayor 2023). Otofajinin arttırılması, yaşlanan hücrelerin ortadan kaldırılması, genç kandan plazma transfüzyonu, AO, yetişkin nörogenezinin arttırılması, fiziksel egzersiz, antioksidan alımı ve kök hücre tedavisi gibi prosedürleri içeren, geliştirilmekte olan birçok yaşlanma karşıtı strateji vardır (Shetty ve ark. 2018). KK ve AO, yaşam süresini uzatmak, yaşa bağlı hastalıkların başlangıcını ertelemek, yaşa bağlı beyin fonksiyonu problemlerini geciktirmek veya önlemek, görsel korteks plastisitesini arttırmak ve bilişsel işlevi iyileştirmek dahil olmak üzere çok sayıda sağlık yararı sağlar (Martin ve ark. 2006, Spolidoro ve ark. 2011, Fusco ve Pani 2013). Nörojenik aktivite, yaşlı farelerde DG'deki yeni doğan glial hücrelerde yaşa bağlı azalmayı tersine çevirir ve yeni doğan glial hücrelerin hayatta kalmasını önemli ölçüde artırır (Bondolfi ve ark. 2004).

Klinik uygulamalarda zorunlu KK, özellikle bariatrik cerrahi sonrası ya da belirli nörolojik hastalık modellerinde görülebilen metabolik ve psikiyatrik etkiler açısından kritik bir konudur. Bu nedenle KK'nın psikiyatrik parametreler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Bariatrik cerrahi sonrası hastalarda yapılan çalışmalar, beslenme stillerindeki değişimlerin depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları gibi psikiyatrik durumlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Sevinçer ve ark. 2014, Bayrak ve ark. 2020). Bu tür psikiyatrik değerlendirmeler, KK'nın sadece nörobiyolojik yönde değil, aynı zamanda davranışsal ve psikososyal etkileri yönüyle de göz önünde bulundurulmasına olanak tanıyacaktır.

Aralıklı Oruç ve Kalori Kısıtlamasının Nörodejeneratif Hastalıklara Etkisi

Epidemiyolojik ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, AO ve KK'nın sağlıklı beyin yaşlanmasını destekleyebileceğini göstermektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen önemli kanıtlar, AO ve KK'nın beyin yaşlanması üzerindeki yararlı etkilerinde BDNF sinyallesinin rol oynadığını göstermektedir. Sıçanlar veya fareler aralıklı AO döngüsüyle beslendiğinde, hipokampus, serebral korteks ve striatum dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde BDNF seviyeleri artar ve sinyali güçlendirir (Duan ve ark. 2001, Lee ve ark. 2002, Setel ve ark. 2022). Ayrıca, azalan BDNF seviyelerinin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu (Shetty ve ark. 2018) bulgusu dikkate alındığında, beslenme şeklinin beyin sağlığı üzerinde önemli bir etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

BDNF; nörogenezi, sinaptik plastisiteyi ve hücre sağkalımını teşvik ederek beyin gelişiminde ve plastisitesinde önemli rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Serebral korteks ve hipokampusun gelişimi sırasında BDNF, NKH'lerin nöronlara farklılaşmasını tetikler ve yeni üretilen nöronların hayatta kalmasını destekler (Lee ve ark. 2002, Barnabé-Heider ve Miller 2003, Cheng ve ark. 2003). Sinapslardaki BDNF sinyallesini, öğrenme ve hafızayla ilişkili bir sinaptik güçlendirme süreci olan uzun süreli güçlenmeyi (LTP) artırır (Mattson ark. 2003). Beyindeki BDNF üretimini artırmanın yanı sıra, diyet ve davranışsal faktörlerin nöronal plastisiteyi artırarak yaşa bağlı nörodejenerasyona karşı koruma sağladığı bilinmektedir. BDNF seviyelerinin veya aktivitesinin seçici olarak azaltıldığı veya artırıldığı kemirgen çalışmalarında, diyet kısıtlamasının hipokampal nörogenezi artırma yeteneği, BDNF heterozigot nakavt farelerde önemli ölçüde zayıflamıştır (Lee ve ark. 2002). Farelerin lateral ventriküllerine BDNF bloke edici bir antikorun infüzyonu, diyet kısıtlamasının hipokampal nöronları eksitotoksik karşı koruma yeteneğini ortadan kaldırmıştır (Duan ve ark. 2001). Bu çalışmalar BDNF sinyallesinin nörogeneze aracılık etmede önemli bir fonksiyonu olduğunu kanıtlamaktadır. AH transgenik fare modelinde 4 aylık sürede %30 oranında KK uygulamasının, hastalığın patofizyolojisi üzerinde oldukça belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle hipokampuste, nöroenez ve sinaptik plastisite süreçlerini destekleyen genlerin ekspresyonunda artış saptanırken, inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunda azalma gerçekleştiği bulgulanmıştır. Bu değişiklikler, KK'nın hipokampal nörogenezi artırarak hastalığın ilerlemesini yavaşatabileceğine işaret etmektedir. (Murphy ve ark. 2014). Ayrıca AO'nun PH'de (Duan ve Mattson 1999) ve HH'de (Duan ve ark. 2003) bozulmuş hareket ve motor fonksiyon bozukluklarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Andika ve ark. 2021). KK uygulanan HH farelerde BDNF seviyeleri normalleştirilebilir ve hastalığın ilerlemesi geciktirilebilir. Bu, nöronal plastisiteyi artıran ve nöronları oksidatif ve metabolik zararlardan koruyan bir müdahaledir (Mattson 2003). Toplam alımı, sıklığı ve içeriği kapsayan diyet aynı zamanda YHN de dahil olmak üzere beyin plastisitesini etkileyen önemli bir çevresel faktördür (Zainuddin ve Thuret 2012).

AO'nun daha önce yaşam süresini uzatan etkilerine (McCay ve ark. 1935) ve nöronal bütünlüğü koruma özelliklerine (Halagappa ve ark. 2007, Arumugam ve ark. 2010) ek olarak yetişkin hipokampusünde nöroenez için belirteçlerin üretimini tetiklediği ve nöronal proliferasyonu teşvik eden nörotrofik seviyeleri arttırdığı da gösterilmiştir (Duan ve ark. 2001, Kristina ve ark. 2014). Ayrıca KK'nın bilişsel yaşlanma üzerindeki yararlı etkilerini açıklamak için önerilen mekanizmalardan biri, nöroenezdeki değişikliklerdir. Kemirgenlerde KK'nın yetişkin nöroenezini genç yetişkin sıçanlarda arttırdığını rapor etmiştir (Lee ve ark. 2000, Hornsby ve ark. 2016). Obez yetişkinlerde yapılan bir çalışma, KK'nın yetişkin nöroenezini modüle ederek hafıza fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermiştir (Kim ve ark. 2020). KK, genç farelerde yalnızca NKH'lerin çoğalmasını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda SVZ'de yaşa bağlı nöroenez kaybını da önlemektedir. Bu durum, koku alma hafızasındaki iyileşmeyle ilişkili bir etkidir (Apple ve ark. 2019).

Nörotrofik faktörlerin oluşumu, KK'ya karşı bir başka önemli adaptif ve nöroprotektif yanıttır (Rothman ve ark. 2012). AO dönemlerinde metabolik anahtar açık olduğunda dolaşımdaki glikoz ve insülin seviyeleri düşer, BDNF ekspresyonu artar (Wei ve ark. 2020). Yetişkin nörojenезinin beslenme faktörlerinden etkilendiği (Poulose ve ark. 2017) sonucundan hareketle, son yıllarda, gıda kısıtlaması ile hipokampuse bağlı biliş arasında pozitif bir ilişki öne sürülmüştür (Hu ve ark. 2017, Andika ve ark. 2021). AO ile hipokampal nörojenез arasındaki ilişkiye istinaden (Baik ve ark. 2020) beyin hasarı oluşturularak yapılan bir çalışmada da 1 aylık AO'nun yaralanma sonrası hipokampal nörojenезi artırabildiği ve bilişsel performansı geliştirebildiğini bulunmuştur (Cao ve ark. 2022). Bu bulgu beslenme sitilinin mevcudu koruması ve iyileştirmesinin yanında bozulana da düzeltmeyi vadetmesi açısından oldukça önemlidir. AO, hipokampal nöronların eksitotoksik strese karşı direncini artırır, bu da AO'nun farklı nöroprotektif etkilerine işaret eder (Anson ve ark. 2003). Bu nedenle, beslenme müdahaleleri ile nörojenезi uyararak nörodejeneratif hastalıkları hafifletmeyi amaçlamak umut verici bir bakış açısidir (Melgar-Locatelli ve ark. 2023).

AO ve BDNF ilişkisi konusunda literatür çoğunlukla hayvan modellerine dayanmaktadır. İnsan çalışmalarında ise daha çok KK'nın bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkileri çalışılmıştır. Örneğin, klinik çalışmalarda KK'nın, çalışma belleği, episodik hafıza ve dikkat gibi bilişsel performans parametrelerini iyileştirdiği ortaya konulmuştur. Bu etkilerin temelinde, KK'nın BDNF seviyelerini artırarak sinaptik plastisiteyi desteklemesi ve nörojenезi teşvik etmesi yer almaktadır (Witte ve ark. 2009, Mattson ve ark. 2017). Aşağıdaki tablo 1'de, YHN, AO, KK ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalardan elde edilen bulguları özetlemektedir. Bu bulgular, çalışmamızda ortaya koyduğumuz temel hipotezleri desteklemektedir.

Tablo 1. Yetişkin hipokampal nörojenезi, aralıklı oruç, kalori kısıtlaması ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki bulguları

Yazar (Yıl)	Örneklem	Yöntem	Sonuç
Anacker ve Hen (2017)	İnsan ve hayvan modelleri çalışmalarının derlemesi	YHN ile öğrenme, hafıza ve bellek üzerine etkisinin deneysel ve klinik çalışmaları analizi	YHN'nin, öğrenme ve hafıza süreçlerinde bilişsel esnekliği artırdığı vurgulandı.
Bondolfi ve ark. (2004)	Farklı yaş gruplarında C57BL/6 fareler	Dentat girusta nörojenез analizi	Yaşla birlikte dentat girusta nörojenезde belirgin azalma, KK'nın bu azalmayı tamamen önleyemese de özellikle yaşlı (24 aylık) farelerde yeni nöron oluşumunu anlamlı düzeyde artırması, KK grubunda artmış nöronal farklılaşma sonuçlarına ulaşıldı.
Cao ve ark. (2022)	Travmatik beyin hasarlı fareler	AO ve hipokampal nörojenез değerlendirilmesi	Aralıklı oruç ile NPY düzeylerinde artış ve buna bağlı BrdU+ ve DCX+ hücre sayısında artış ile nörojenезde artış gözlemlendi.
Culig ve ark. (2022)	Derleme çalışması	Yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda nörojenез analizi	Yaşlanma ile birlikte nörojenезde belirgin azalmanın gözlemlendiği, AH ve PH gibi hastalıklarda hipokampal nörojenезin daha fazla bozulduğu, KK gibi beslenme müdahalesinin azalan YHN üzerinde koruyucu ve destekleyici etkisi olabileceği sonuçlarına ulaşıldı.
Duan ve ark. (2001)	3-6 aylık erkek C57BL/6J fareler	KK ve serbest beslenmenin BDNF aracılığıyla etkisi	KK, hipokampusta BDNF seviyesini artırdı. Apoptoz ve oksidatif stres belirteçleri azaldı.
Fu ve ark. (2015)	Yaşlı ve genç fare beyin ve omurilik dokuları	Hücre kompozisyonu analizi; yaşa bağlı değişikliklerin karşılaştırılması	Yaşlanmayla birlikte beyin ve omurilikte hücresel bileşim değişiklikleri gözlemlendi.
Hayashi ve ark. (2001)	Yetişkin ve yaşlı makak maymunları	BDNF immünreaktif yapılarının histolojik analizi	Yaşlanmayla birlikte hipokampal nöronların gövde ve dendritlerinde BDNF-immünoaktivitelerin yoğunluklarında belirgin azalma saptandı. CA2 bölgesi hariç, tüm alt alanlarda düşüş gözlemlendi.

Tablo 1. Yetişkin hipokampal nörogenezi, aralıklı oruç, kalori kısıtlaması ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki bulguları

Yazar (Yıl)	Örneklem	Yöntem	Sonuç
Horgusluoglu ve ark. (2017)	Sistem biyolojisi temelli derleme çalışması	Yetişkin nörogenezi ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki bağlantıların analizi	Yetişkin nörogenezin, nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği öne sürüldü.
Hornsby ve ark. (2016)	8 haftalık erkek farelerde 3 gün %60 KK	Kısa süreli KK ve Ghnr ilişkisi ayrıca DCX immatür nöronların değerlendirilmesi	KK'nın Ghnr+/+ farelerde dentat girusta BrdU+ ve DCX+ hücre sayısını anlamlı olarak artırdığı, Ghnr-/- farelerde bu artış gözlenmediği ortaya konuldu.
Kandasamy ve ark. (2010)	HH hayvan modeli	TGF- β düzeyleri ve kök hücre aktivitesi analizi	HH genetik kemirgen modelinde hipokampal nörogenezde azalmanın motor semptomlardan önce tespiti. HH'de artmış TGF- β sinyali ile birlikte kök hücre sessizliği gözlemlendi.
Kaptan ve ark. (2015)	Ergenlik çağında (adolesan) dişi Sprague-Dawley sıçanlar, KK uygulanan grup	BDNF düzeyi, NeuN ekspresyonu ve dentat girusta hücre proliferasyonu analizi	Ergenlik döneminde KK'nın yetişkin dönemde spatial öğrenme ve hafıza işlevlerini iyileştirdiği, hippocampus ve prefrontal kortekste BDNF seviyeleri ile nörogenez belirteçlerinin arttığı gösterildi.
Kuhla ve ark. (2013)	Ömür boyu KK'ya tabi tutulan fareler	Çalışan bellek değerlendirmesi	KK ile çalışan bellek performansında artış gözlemlendi.
Lazic ve ark. (2006)	R6/1 transgenik HH modeli fareler	Çevresel zenginleştirme etkisi değerlendirilmesi	Çevresel zenginleştirme ile nörogenezde artış ve bilişsel işlevlerde iyileşme gözlemlendi.
Le Grand ve ark. (2015)	PH modelleri	Nörogenez ile ilişkili kök hücre dinamiklerinin analizi	Parkinson hastalığında nörogenez bozulmalarının hastalığın başlangıç ve ilerleyişinde rol oynayabileceği belirtildi.
Lee ve ark. (2000)	%40 KK uygulanan 3 aylık erkek Sprague-Dawley sıçanlar	KK; dentat girusta nörogenez ölçümü	KK'nın BDNF ekspresyonunu ve yeni nöral hücre sayısını anlamlı düzeyde artırdığı ve KK'nın hipokampal nörogenezi ve nöronal sağkalımı desteklediği bulundu.
Lee ve ark. (2002)	Yetişkin fareler (yaban tipi ve BDNF heterozigot (+/-) knockout modelleri)	3 ay süreyle iki grup: ad libitum beslenme vs. KK; BrdU ile nörogenez ölçümü	BDNF'nin bazal nörogenez için gerekli olduğu ve KK nörogenezdeki artışın kısmen BDNF aracılığıyla gerçekleştiği gösterildi.
Lim ve ark. (2018)	PH modeli fareler	Hipokampal nörogenezin değerlendirilmesi	Parkinson modelinde hipokampal nörogenezde ciddi bozulma olduğu ve hastalarda hipokampal atrofi ve yeni nöron formasyonunda azalma gözlemlendi.
Mattson (2003)	Hayvan ve insan çalışmaları derlemesi	KK ve AO gibi beslenme türleri ile gen etkileşimlerinin yaşlanma üzerindeki etkileri	KK, oksidatif stresin azalması, BDNF artışı, sinaptik plastisite, nöron sağkalımı hipokampal nörogenez üzerinde olumlu etkilerle beyin yaşlanmasını yavaşlatabilir. AO'nun etkilerinin KK'na benzer olabileceği öne sürülmüştür.
Mendonça ve ark. (2025)	PH modeli yaşlanan fareler	Dorsal striatum ve bilişsel alanlarda BDNF düzey analizi	Yaşlanma ile birlikte dorsal striatum ve bilişsel alanlarda BDNF ekspresyon seviyelerinde belirgin değişiklikler tespit edildi
Murphy ve ark. (2014)	Hayvan ve insan çalışmaları literatür taraması	KK ve AO'nun beyin plastisitesi, nörogenez ve BDNF gibi nörotrofik faktörler üzerindeki etkileri incelenmesi, insan ve hayvan verilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi	KK ve AO, hayvan çalışmalarında hipokampal nörogenez ve sinaptik plastisiteyi artırmış; inflamasyonla ilişkili gen ekspresyonlarını azaltmıştır. İnsan çalışmalarında da bu beslenme müdahalelerinin BDNF seviyelerini etkileyebileceği, ancak verilerin sınırlı olduğu vurgulanmıştır.
Setel ve ark. (2022)	KK ve bitkisel tedavi uygulanan yetişkin erkek Sprague Dawley sıçanlar	Hippokampusta nörogenez ve apoptozis belirteçleri analizi	KK'nın tekbaşına daha az, Astragalus membranaceus ile daha etkili bir şekilde nörogenezi artırıp apoptozisi azalttığı gözlemlendi.

Tablo 1. Yetişkin hipokampal nörojenezi, aralıklı oruç, kalori kısıtlaması ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki bulguları

Yazar (Yıl)	Örnekleme	Yöntem	Sonuç
Wahl ve ark. (2018)	Erkek C57BL/6J fareler; yaşam boyu farklı diyet koşullarında gruplar	Düşük proteinli ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin kalori kısıtlamasıyla karşılaştırılması	KK beyin yaşlanmasını geciktirmede daha etkili olduğu gösterildi.

Sonuç

Hayvan çalışmaları, çok sayıda beslenme biçimi ve bileşeninin, yetişkinlerde hipokampal nörojenez düzeyini artırdığını ve aynı zamanda sinaptik fonksiyonu arttırıcı etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca AO veya KK'nın YHN'yi tetikleyebileceği bilinmektedir. Dolayısıyla beslenme müdahaleleri ile nörojenezi uyarak nörodejeneratif hastalıkları hafifletmeyi amaçlamak umut verici bir bakış açısıdır. Yetişkin nörojenезinin beslenme faktörlerinden etkilendiği sonucundan hareketle, son yıllarda, gıda kısıtlaması ile hipokampuse bağlı biliş arasında pozitif bir ilişki kendini göstermektedir. AO ile hipokampal nörojenez arasındaki ilişki dikkate alındığında AO'nun beyinde yaralanma sonrası hipokampal nörojenezi artırabildiği ve bilişsel performansı geliştirebildiğinin bulunmuş olması beslenme sitilinin mevcudu koruma ve güçlendirmesinin yanı sıra bozulana da düzeltmeyi vadetmesi açısından oldukça önemlidir. AO beslenme ile hipokampal nöronların eksitotoksik strese karşı direncinin arttırması, AO'nun farklı nöroprotektif etkilerine de işaret eder. Bu hücrel ve moleküler değişiklikler muhtemelen, bu farklı diyet rejimleriyle desteklenen hayvanlarda çeşitli hastalık bağlamlarında bilişsel performans ve duygusal düzenlemede belirgin iyileşmelerin altında yatmaktadır. Yaşlanmanın; nörodejenerasyon için önemli bir risk faktörü ve en sık görülen nörodejeneratif hastalıkların yaşlanma ile gelişiyor olması, BDNF sinyalinin azalmasıyla ilişkili olması ve ayrıca yaşa bağlı olarak NKH sayısında ve/veya aktivitesinde kayıp ve buna bağlı olarak beyin fonksiyonunda düşüşe neden olabilmesi bulguları, kök hücrelerdeki yaşlanmayı geciktiren veya tersine çeviren müdahalelerin insan ömrünü ve sağlık süresini uzatabileceği sonucuna götürmektedir. KK ve AO'nun; insanların yaşam süresini uzatmak, yaşa bağlı hastalıkların başlangıcını ertelemek, yaşa bağlı beyin fonksiyonu eksikliklerini geciktirmek veya önlemek ve bilişsel işlevi iyileştirmek dahil olmak üzere çok sayıda sağlık yararı sağlaması, sağlıklı beyin yaşlanması üzerindeki yararlı etkilerinde BDNF sinyalleşmesinin rol oynaması, AO beslenme döngüsündeki kemirgenlerin hipokampus, serebral korteks ve striatum dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde BDNF seviyelerinin artması ve sinyalinin güçlenmesi sağlaması yönüyle AO ve KK beslenme rutinin; cevabını bulmaya çalıştığımız soru olan nörodejeneratif hastalıkları önlemede fonksiyonel bir sonuç vadetmesi açısından önemli aday olarak kendini ortaya koymasını sağlamaktadır.

Kaynaklar

- Alomari MA, Khalil H, Khabour OF, Alzoubi KH, Dersieh EH (2018) Altered cardiovascular function is related to reduced BDNF in Parkinson's disease. *Exp Aging Res*, 44:232-245.
- Anacker C, Hen R (2017) Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility—linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci*, 18:335-346.
- Andika FR, Yoon JH, Kim GS, Jeong Y (2021) Intermittent fasting alleviates cognitive impairments and hippocampal neuronal loss but enhances astrocytosis in mice with subcortical vascular dementia. *J Nutr*, 151:722-730.
- Ansari A, Thibault PA, Salapa HE, Clarke JP, Levin MC (2025) Mutations in hnRNP A1 drive neurodegeneration and alternative RNA splicing of neuronal gene targets. *Neurobiol Dis*, 206:106814.
- Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A et al. (2003) Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:6216-6220.
- Apple DM, Mahesula S, Fonseca RS, Zhu C, Kokovay E (2019) Calorie restriction protects neural stem cells from age-related deficits in the subventricular zone. *Aging (Albany NY)*, 11:115-126.
- Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R (2010) Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*, 67:41-52.

- Baik SH, Rajeev V, Fann DYW, Jo DG, Arumugam TV (2020) Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav*, 10:e01444.
- Barnabé-Heider F, Miller FD (2003) Endogenously produced neurotrophins regulate survival and differentiation of cortical progenitors via distinct signaling pathways. *J Neurosci*, 23:5149-5160.
- Bayrak E, Serter R, Işıklı S. (2020) Duygusal, dışsal ve kısıtlayıcı yeme bozukluklarının metabolik sendrom gelişimi üzerine etkisi. *Ankara Hastanesi Tıp Dergisi*, 53:36-43.
- Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA (2001) Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci*, 21:6718-6731.
- Bettio LE, Rajendran L, Gil-Mohapel J (2017) The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev*, 79:66-86.
- Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP (2017) Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc*, 23:818-831.
- Bondolfi L, Ermini F, Long JM, Ingram DK, Jucker M (2004) Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. *Neurobiol Aging*, 25:333-340.
- Brown ES, Rush AJ, McEwen BS (1999) Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 21:474-484.
- Campêlo CL, Santos JR, Silva AF, Dierschnabel AL, Pontes A, Cavalcante JS et al. (2017) Exposure to an enriched environment facilitates motor recovery and prevents short-term memory impairment and reduction of striatal BDNF in a progressive pharmacological model of parkinsonism in mice. *Behav Brain Res*, 328:138-148.
- Cao S, Li M, Sun Y, Wu P, Yang W, Dai H, et al. (2022) Intermittent fasting enhances hippocampal NPY expression to promote neurogenesis after traumatic brain injury. *Nutrition*, 97:111621.
- Cheng A, Wang S, Cai J, Rao MS, Mattson MP (2003) Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev Biol*, 258:319-333.
- Chi H, Chang HY, Sang TK (2018) Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 19:3082.
- Church FC (2021) Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Biomolecules*, 11:612.
- Connor B, Young D, Yan Q, Faull RLM, Synek B, Dragunow M (1997) Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Mol Brain Res*, 49:71-81.
- Culig L, Chu X, Bohr VA (2022) Neurogenesis in aging and age-related neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 78:101636.
- De Cabo R, Mattson MP (2019) Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med*, 381:2541-2551.
- Dorsey ER, George BP, Leff B, Willis AW (2013) The coming crisis: obtaining care for the growing burden of neurodegenerative conditions. *Neurology*, 80:1989-1996.
- Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li XJ, Mattson MP (2003) Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 100:2911-2916.
- Duan W, Guo Z, Mattson MP (2001) Brain-derived neurotrophic factor mediates an excitoprotective effect of dietary restriction in mice. *J Neurochem*, 76:619-626.
- Duan W, Mattson MP (1999) Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*, 57:195-206.
- Erbaba B, Arslan-Ergul A, Adams MM (2021) Effects of caloric restriction on the antagonistic and integrative hallmarks of aging. *Ageing Res Rev*, 66:101228.
- Ferrer I, Goutan E, Marin C, Rey MJ, Ribalta T (2000) Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease. *Brain Res*, 866:257-261.
- Franzmeier N, Ren J, Damm A, Monté-Rubio G, Boada M, Ruiz A et al. (2021) The BDNF Val66Met SNP modulates the association between beta-amyloid and hippocampal disconnection in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 26:614-628.
- Fu Y, Yu Y, Paxinos G, Watson C, Rusznák Z (2015) Aging-dependent changes in the cellular composition of the mouse brain and spinal cord. *Neuroscience*, 290:406-420.
- Fusco S, Pani G (2013) Brain response to calorie restriction. *Cell Mol Life Sci*, 70:3157-3170.
- García-Gorro C, Garau-Rolandi M, Escrichs A, Rodríguez-Dechich N, Vaquer I, Subira S et al. (2019) An active cognitive lifestyle as a potential neuroprotective factor in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 122:116-124.
- Gil-Mohapel J, Simpson JM, Ghilan M, Christie BR (2011) Neurogenesis in Huntington's disease: can studying adult neurogenesis lead to the development of new therapeutic strategies? *Brain Res*, 1406:84-105.
- Gilmore JL, Yi X, Quan L, Kabanov AV (2008) Novel nanomaterials for clinical neuroscience. *J Neuroimmune Pharmacol*, 3:83-94.
- Go J, Park TS, Han GH, Park HY, Ryu YK, Kim YH et al. (2018). Piperlongumine decreases cognitive impairment and improves hippocampal function in aged mice. *Int J Mol Med*, 42:1875-1884.

- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42:2672-2713.
- Jahn H (2013) Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*, 15:445-454.
- Hagg T (2009) From neurotransmitters to neurotrophic factors to neurogenesis. *Neuroscientist*, 15:20-27.
- Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, LaFerla FM, Mattson MP (2007) Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 26:212-220.
- Hayashi M, Mistunaga F, Ohira K, Shimizu K (2001) Changes in BDNF-immunoreactive structures in the hippocampal formation of the aged macaque monkey. *Brain Res*, 918:191-196.
- Hsieh J. (2012) Orchestrating transcriptional control of adult neurogenesis. *Genes Dev*, 26:1010-1021.
- Holtzman DM, Morris JC, Goate AM (2011) Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med*, 3:77sr1.
- Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, Saykin AJ (2017) Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 174:93-112.
- Hornsby AK, Redhead YT, Rees DJ, Ratcliff MS, Reichenbach A, Wells T, et al. (2016) Short-term calorie restriction enhances adult hippocampal neurogenesis and remote fear memory in a Ghrelin-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*, 63:198-207.
- Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch S G, Croteau D L et al. (2019) Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 15:565-581.
- Hou Y, Lautrup S, Cordonnier S, Wang Y, Croteau DL, Zavala E (2018) NAD⁺ supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115:E1876-E1885.
- Hu Y, Yang Y, Zhang M, Deng M, Zhang JJ (2017) Intermittent fasting pretreatment prevents cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Nutr*, 147:1437-1445.
- Jack JCR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. (2018) NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14:535-562.
- Kandasamy M, Couillard-Despres S, Raber KA, Stephan M, Lehner B, Winner B, (2010) Stem cell quiescence in the hippocampal neurogenic niche is associated with elevated transforming growth factor- β signaling in an animal model of Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 69:717-728.
- Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, Kato K (1997) Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J. Neurochem*. 69:34-42.
- Kaplan Z, Akgün-Dar K, Kapucu A, Dedeakayoğulları H, Batu Ş, Üzümlü G (2015) Long term consequences on spatial learning-memory of low-calorie diet during adolescence in female rats; hippocampal and prefrontal cortex BDNF level, expression of NeuN and cell proliferation in dentate gyrus. *Brain Res*, 1618:194-204.
- Khalil B, El Fissi N, Aouane A, Cabirol-Pol MJ, Rival T, Liévens JC (2015) PINK1-induced mitophagy promotes neuroprotection in Huntington's disease. *Cell Death Dis*, 6:e1617.
- Kim C, Pinto AM, Bordoli C, Buckner LP, Kaplan PC, Del Arenal IM, et al. (2020) Energy restriction enhances adult hippocampal neurogenesis-associated memory after four weeks in an adult human population with central obesity; a randomized controlled trial. *Nutrients*, 12:638.
- Kuhla A, Lange S, Holzmann C, Maass F, Petersen J, Vollmar B (2013) Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *PloS one*, 8:e68778.
- Lazarov O, Mattson MP, Peterson DA, Pimplikar SW, van Praag H (2010) When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends Neurosci*, 33:569-579.
- Le Grand JN, Gonzalez-Cano L, Pavlou MA, Schwamborn JC (2015) Neural stem cells in Parkinson's disease: a role for neurogenesis defects in onset and progression. *Cell Mol Life Sci*, 72:773-797.
- Leal PC, Lins LC, De Gois AM, Marchioro M, Santos JR (2016) Commentary: evaluation of models of Parkinson's disease. *Front. Neurosci*, 10:283.
- Leão AH, Sarmiento-Silva AJ, Santos JR, Ribeiro AM, Silva RH (2015) Molecular, neurochemical, and behavioral hallmarks of reserpine as a model for Parkinson's disease: new perspectives to a long-standing model. *Brain Pathol*, 25:377-390.
- Lee J, Duan W, Long JM, Ingram DK, Mattson MP (2000) Dietary restriction increases the number of newly generated neural cells, and induces BDNF expression, in the dentate gyrus of rats. *J Mol Neurosci*, 15:99-108.
- Lee J, Duan W, Mattson MP (2002) Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*, 82:1367-1375.

- Levi O, Michaelson DM (2007) Environmental enrichment stimulates neurogenesis in apolipoprotein E3 and neuronal apoptosis in apolipoprotein E4 transgenic mice. *J Neurochem*, 100:202-210.
- Li W, Wu M, Zhang Y, Wei X, Zang J, Liu Y, et al. (2020) Intermittent fasting promotes adult hippocampal neuronal differentiation by activating GSK-3 β in 3xTg-AD mice. *J Neurochem*, 155:697-713.
- Lim J, Bang Y, Choi HJ (2018) Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease. *Arch Pharm Res*, 41:943-954.
- Longo VD, Mattson MP (2014) Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*, 19:181-192.
- Luo Y, Kuang S, Li H, Ran D, Yang J (2017) cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus mediates cyclooxygenase 2-induced learning/memory deficits of rats subjected to chronic unpredictable mild stress. *Oncotarget*, 8:35558-35572.
- MacMillan KS, Naidoo J, Liang J, Melito L, Williams NS, Morlock L et al. (2011) Development of proneurogenic, neuroprotective small molecules. *J Am Chem Soc*, 133:1428-1437.
- Marosi K, Mattson MP (2014) BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*, 25:89-98.
- Martin B, Mattson MP, Maudsley S (2006) Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res Rev*, 5:332-353.
- Massa F, Koehl M, Wiesner T, Grosjean N, Revest JM, Piazza PV, et al. (2011) Conditional reduction of adult neurogenesis impairs bidirectional hippocampal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:6644-6649.
- Mattson MP (2003) Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann Intern Med*, 139(5 Pt 2):441-444.
- Mattson MP (2019) An evolutionary perspective on why food overconsumption impairs cognition. *Trends Cogn Sci*, 23:200-212.
- Mattson MP, Duan W, Guo Z (2003) Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. *J Neurochem*, 84:417-431.
- Mattson MP, Longo VD, Harvie M (2017) Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 39:46-58.
- Mattson MP, Maudsley S, Martin B (2004) BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*, 27:589-594.
- Mattson MP, Wan R (2005) Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem*, 16:129-137.
- Mayor E (2023) Neurotrophic effects of intermittent fasting, calorie restriction and exercise: a review and annotated bibliography. *Front Aging*, 4:1161814.
- McCay C M, Crowell M F, Maynard L A (1935). The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size: one figure. *J Nutr*, 10:63-79.
- McGregor MM, Nelson AB (2019) Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*, 101:1042-1056.
- Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T (2022). Prevalence and incidence of Huntington's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 37:2327-2335.
- Mendonça MS, Melo JE, Franco HS, Bispo JM, Luz AC, Souza JL et al. (2025) Patterns of BDNF expression in the dorsal striatum and cognitive processing areas during aging in a progressive model of parkinsonism. *Brain Mech*, 144:202485.
- Melgar-Locatelli S, Rodríguez-Pérez C, Castilla-Ortega E, Castro-Zavala A, Rivera P (2023) Nutrition and adult neurogenesis in the hippocampus: Does what you eat help you remember? *Front Neurosci*, 17:1147269.
- Miao Z, Wang Y, Sun Z (2020) The relationships between stress, mental disorders, and epigenetic regulation of BDNF. *Int J Mol Sci*, 21:1375.
- Michalski B, Corrada MM, Kawas CH, Fahnestock M (2015) Brain-derived neurotrophic factor and TrkB expression in the "oldest-old," the 90+ Study: correlation with cognitive status and levels of soluble amyloid-beta. *Neurobiol Aging*, 36:3130-3139.
- Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P (2019) Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*, 13:472800.
- Mu Y, Lee SW, Gage FH (2010) Signaling in adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol*, 20:416-423.
- Murphy T, Dias GP, Thuret S (2014) Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plast*, 2014:563160.
- Nieto RR, Silva H, Armijo A, Nachar R, González A, Castañeda C (2023) BDNF and cognitive function in Chilean schizophrenic patients. *Int J Mol Sci*, 24:10569.
- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. (2017) Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*, 32:1264-1310.

- Ortega-Martínez S (2015) Influences of prenatal and postnatal stress on adult hippocampal neurogenesis: the double neurogenic niche hypothesis. *Behav Brain Res*, 281:309-317.
- Pandey S, Singh B, Yadav SK, Mahdi AA (2018) Novel biomarker for neurodegenerative diseases-motor neuron disease (MND), cerebellar ataxia (CA) and Parkinson's disease (PD). *Clin Chim Acta*, 485:258-261.
- Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M (2005) Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 93:1412-1421.
- Qi S, Yin P, Wang L, Qu M, Kan GL, Zhang H et al. (2021) Prevalence of Parkinson's disease: A community-based study in China. *Mov Disord*, 36:2940-2944.
- Wang Q, Liu J, Guo Y, Dong G, Zou W, Chen Z (2019) Association between BDNF G196A (Val66Met) polymorphism and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*, 52:e8443.
- Raza C, Anjum R (2019) Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci*, 226:77-90.
- Revest JM, Dupret D, Koehl M, Funk-Reiter C, Grosjean N, Piazza PV, et al. (2009) Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry*, 14:959-967.
- Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP (2012) Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci*, 1264:49-63.
- Poulose SM, Miller MG, Scott T, Shukitt-Hale B (2017) Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. *Adv Nutr*, 8:804-811.
- Re F, Gregori M, Masserini M (2012) Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Maturitas*, 73:45-51.
- Schultz MB, Sinclair DA (2016) When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. *Development*, 143:3-14.
- Sevinçer GM, Coşkun H, Konuk N, Bozkurt S. (2014) Bariatrik cerrahinin psikiyatrik ve psikososyal yönleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6:32-44.
- Selman C (2014) Dietary restriction and the pursuit of effective mimetics. *Proc Nutr Soc*, 73:260-270.
- Setel DD, Beker M, Terzioğlu-Usak S, Elibol, B. (2022) Astragalus membranaceus treatment combined with caloric restriction may enhance genesis factors and decrease apoptosis in the hippocampus of rats. *Arch Gerontol Geriatr*, 99:104584.
- Sibille KT, Bartsch F, Reddy D, Fillingim RB, Keil A (2016) Increasing neuroplasticity to bolster chronic pain treatment: a role for intermittent fasting and glucose administration? *J Pain*, 17:275-281.
- Shefa U, Jeong NY, Song IO, Chung HJ, Kim D, Jung J, et al. (2019) Mitophagy links oxidative stress conditions and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 14:749-756.
- Shetty AK, Kodali M, Upadhyay R, Madhu LN (2018) Emerging anti-aging strategies-scientific basis and efficacy. *Aging Dis*, 9:1165-1184.
- Spolidoro M, Baroncelli L, Putignano E, Maya-Vetencourt JF, Viegli A, Maffei L (2011) Food restriction enhances visual cortex plasticity in adulthood. *Nat Commun*, 2:320.
- Sung PS, Lin PY, Liu CH, Su HC, Tsai KJ (2020) Neuroinflammation and neurogenesis in Alzheimer's disease and potential therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*, 21:701.
- Trepanowski JF, Canale RE, Marshall KE, Kabir MM, Bloomer RJ (2011) Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings. *Nutr J*, 10:107.
- Tobin MK, Musaraca K, Disouky A, Shetti A, Bheri A, Honer WG et al. (2019) Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients. *Cell Stem Cell*, 24:974-982.
- Toda T, Parylak SL, Linker SB, Gage FH (2019) The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Mol Psychiatry*, 24:67-87.
- Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W (2021) Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 20:385-397.
- Vidyardhara DJ, Lee JE, Chandra SS (2019) Role of the endolysosomal system in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 150:487-506.
- Villegas Pedraza NL, Chávez Montes A, Montiel Condado D, González Hernández B, González-Horta A (2014) Análisis funcional de oligómeros de alfa-sinucleína en la permeabilidad de membranas. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 48:437-445.
- Wahl D, Solon-Biet SM, Wang QP, Wali JA, Pulpitel T, Clark X et al. (2018) Comparing the effects of low-protein and high-carbohydrate diets and caloric restriction on brain aging in mice. *Cell Rep*, 25:2234-2243.
- Wassouf Z, Hentrich T, Samer S, Rotermund C, Kahle PJ, Ehrlich I et al. (2018) Environmental enrichment prevents transcriptional disturbances induced by alpha-synuclein overexpression. *Front Cell Neurosci*, 12:112.
- Witte A V, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A. (2009) Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:1255-1260.
- Wood JD (2011) Enteric nervous system neuropathy: repair and restoration. *Curr Opin Gastroenterol*, 27:106-111.

- Xie H, Jiang Y, Zhang X, Min X, Zeng J, Chen L et al (2025) Corticosterone-induced postpartum depression induces depression-like behavior and impairs hippocampal neurogenesis in adolescent offspring via HPA axis and BDNF-mTOR pathway. *Neurobiol Stress*, 34:100708.
- Zahra W, Rai SN, Birla H, Singh SS, Dilnashin H, Rathore AS et al. (2020) The global economic impact of neurodegenerative diseases: Opportunities and challenges In. *Bioeconomy for Sustainable Development* (Ed C Keswani):333-345. Cham, Springer.
- Zainuddin MSA, Thuret S (2012) Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. *Br Med Bull*, 103:89-114.
- Zhang K, Wang F, Zhai M, He M, Hu Y, Feng L (2023) Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression. *Theranostics*, 13:1059-1075.
- Zhavoronkov A, Li R, Ma C, Mamoshina P (2019) Deep biomarkers of aging and longevity: from research to applications. *Aging (Albany NY)*, 11:10771-10780.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Etik Onay: Bu çalışma bir derleme yazısı olduğu için etik onaya gerek yoktur.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethical Approval: This review study does not require ethical clearance.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study..