



# TÜRKİYE VE DÜNYADA FİZİKSEL AKTİVİTE VE SAĞLIK

Editör: Doç.Dr. Muhammed YILDIZ

**yaz**  
yayınları

# **Türkiye ve Dünyada Fiziksel Aktivite ve Sağlık**

**Editör**

Doç.Dr. Muhammed YILDIZ

**yaz**  
yayınları

2025

## **Türkiye ve Dünyada Fiziksel Aktivite ve Sağlık**

Editör: Doç.Dr. Muhammed YILDIZ

---

### **© YAZ Yayınları**

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

---

E\_ISBN 978-625-8574-22-7

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3  
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

[www.yazyayinlari.com](http://www.yazyayinlari.com)

[yazyayinlari@gmail.com](mailto:yazyayinlari@gmail.com)

## İÇİNDEKİLER

|                                               |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| <b>Doping and Health Risks in Sports.....</b> | <b>1</b>  |
| <i>Gulseren YUREKLI, Hilal BAHCECIOGLU</i>    |           |
| <b>Egzersiz ve Ketojenik Diyet.....</b>       | <b>21</b> |
| <i>Kürşat Yusuf AYTAÇ</i>                     |           |
| <b>Otofaji ve Egzersiz .....</b>              | <b>41</b> |
| <i>Kürşat Yusuf AYTAÇ</i>                     |           |

*"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."*

## **DOPING AND HEALTH RISKS IN SPORTS**

**Gulseren YUREKLI<sup>1</sup>**

**Hilal BAHCECIOGLU<sup>2</sup>**

### **1. COMMON TYPES OF DOPING SUBSTANCES IN SPORTS**

Anabolic-androgenic steroids (AAS) remain among the most widely misused substances in both competitive sports and recreational strength-training contexts. Large-scale global estimates from a comprehensive meta-analysis indicate that approximately 6% of men and 1–2% of women report having used AAS at least once in their lifetime (Sagoe et al., 2014). More recent research confirms that AAS use continues to be concentrated among resistance-training practitioners, bodybuilders, and certain athlete subgroups (Pereira et al., 2019). Motivations for use include the pursuit of enhanced muscularity, performance gains, and conformity to sport-specific aesthetic expectations. Importantly, accumulating evidence from the last decade shows that AAS use is associated with substantial health risks, including increased morbidity and mortality, higher rates of hospital contacts, and significant cardiovascular, endocrine, and psychiatric complications (Horwitz et al., 2018; Windfeld-Mathiasen et al., 2024). Furthermore, systematic reviews underscore the extensive healthcare needs of AAS users and highlight gaps in engagement with medical and harm-reduction

---

<sup>1</sup> Res. Asst. İzmir Demokrasi University, Faculty of Health Sciences, Department of Exercise and Sports Sciences, ORCID:0000-0002-5195-4766.

<sup>2</sup> Res. Asst. İzmir Demokrasi University, Faculty of Health Sciences, Department of Exercise and Sports Sciences, ORCID:0009-0004-7456-990X.

services (Amaral et al., 2022). Given both the documented prevalence and escalating evidence of harm, targeted prevention strategies and multidisciplinary awareness remain essential for sports organizations, healthcare providers, and athletes.

Erythropoietin (EPO) and blood doping are other prevalent forms of performance enhancement, especially in endurance sports such as cycling and long-distance running (Faiss et al., 2020). EPO works by increasing red blood cell production, thereby boosting the oxygen-carrying capacity of the blood and improving an athlete's stamina and recovery time (Jelkmann, 2011; Lundby et al., 2016). Despite the short-term improvements in endurance, the use of EPO and other blood doping techniques exposes athletes to significant health risks. These include an increased risk of infections due to unsterile injection practices, major cardiovascular complications such as blood clots, strokes, and heart attacks (Faiss et al., 2020), and elevated blood viscosity, which can strain the heart and lead to long-term organ damage (Jelkmann, 2011). While the appeal of enhanced performance is undeniable, the potential for life-threatening side effects makes EPO and blood doping a dangerous choice for athletes.

Stimulants and masking agents also play a prominent role in the landscape of sports doping, often used to boost alertness, decrease fatigue, or conceal the use of other prohibited substances (World Anti-Doping Agency [WADA], 2023). Stimulants, such as amphetamines and cocaine, directly affect the cardiovascular system, increasing heart rate and blood pressure, which can lead to serious adverse outcomes like cardiac arrhythmias, palpitations, and even myocardial ischemia (Deligiannis & Kouidi, 2018). Additionally, the risks associated with stimulant use vary from drug to drug but generally remain high, with potential consequences including panic attacks, anxiety, and sudden cardiac events (Deligiannis & Kouidi, 2012). Masking agents, on the other hand, are employed to interfere with drug

testing protocols, further complicating efforts to maintain fair competition and athlete safety. The health hazards linked to these substances underscore the urgent need for stringent regulation and comprehensive education within the sporting community (WADA, 2023).

## **2. PHYSICAL HEALTH RISKS ASSOCIATED WITH DOPING**

The use of performance-enhancing drugs in sports poses significant cardiovascular risks to athletes, with substances such as anabolic steroids and erythropoietin (EPO) being particularly notorious for their harmful effects on the heart and blood vessels (Baggish et al., 2017; Deligiannis et al., 2012). These drugs can elevate blood pressure, increase cholesterol levels, and contribute to the development of heart disease, including acute myocardial infarction and cardiomyopathy (Deligiannis et al., 2012). In addition, some doping agents may cause structural changes to the heart muscle, potentially leading to arrhythmias or even sudden cardiac death (Baggish et al., 2017). Athletes who misuse these substances often face a heightened risk of cardiovascular complications, which can have long-term and sometimes fatal outcomes (Montisci et al., 2012).

Hormonal imbalances and organ damage are also prevalent physical health risks associated with doping, especially with the abuse of anabolic androgenic steroids and growth hormone (Kanayama et al., 2008; Nieschlag & Vorona, 2015). These substances disrupt the body's natural hormonal regulation, leading to side effects such as prostate enlargement, liver dysfunction, and adverse lipid profile alterations (Nieschlag & Vorona, 2015). Over time, organ damage may develop, particularly affecting the liver and kidneys, as these organs play a central role in the metabolism and excretion of performance-

enhancing drugs (Kanayama et al., 2008). Furthermore, athletes may experience additional health complications, including insulin resistance or diabetes, impaired bone metabolism, and reproductive dysfunction, all of which can significantly compromise athletic performance and long-term health outcomes (Pope et al., 2014).

Another serious concern related to doping in sports is the increased risk of infectious diseases, primarily due to unsafe injection practices (Hope et al., 2013). Athletes who use injectable performance-enhancing drugs may share needles or use non-sterile injecting equipment, substantially increasing the risk of transmitting blood-borne infections such as hepatitis B, hepatitis C, and HIV (Hope et al., 2013). This risk is further exacerbated when athletes rely on underground or counterfeit substances, which may be contaminated and produced without adequate quality control, thereby posing additional health hazards (Sagoe et al., 2014). As a result, the threat of infectious disease transmission represents an additional and significant layer of risk associated with doping beyond its well-documented physiological harms (Hope et al., 2013).

### **3. PSYCHOLOGICAL AND BEHAVIORAL CONSEQUENCES**

Mood swings and aggression are among the most prominent psychological consequences associated with doping in sports (Pope et al., 2014; Kanayama et al., 2008). Athletes who use anabolic androgenic steroids and other performance-enhancing drugs often report marked changes in emotional regulation, including heightened irritability, increased hostility, and episodes of aggressive or violent behavior (Pope et al., 2014). These mood disturbances can negatively affect interpersonal relationships with teammates and coaches, disrupt team cohesion,

and diminish overall psychological well-being (Kanayama et al., 2008). Furthermore, emotional instability associated with doping has been linked to impaired impulse control and increased risk-taking behaviors, which may contribute to disciplinary problems, poor decision-making, and reputational harm both within and beyond the sporting context (Hall & Chapman, 2005).

The risk of addiction and dependency is another critical psychological and behavioral consequence of doping (Kanayama et al., 2008). Performance-enhancing drugs, particularly anabolic-androgenic steroids, have been shown to induce both psychological and physiological dependence, making cessation difficult even when users are aware of adverse health effects (Pope et al., 2014; Kanayama et al., 2008). This dependency may manifest as a compulsive drive to maintain or enhance performance and physique, often resulting in prolonged and escalating patterns of drug use (Kanayama et al., 2008). Over time, athletes may become trapped in a cycle in which cessation leads to withdrawal symptoms—such as fatigue, depressed mood, and reduced motivation—as well as perceived declines in performance, thereby reinforcing continued use despite known risks (Pope et al., 2014).

Cognitive and emotional disturbances also represent significant concerns among athletes who engage in doping behaviors (Hall & Chapman, 2005). Evidence indicates that anabolic steroids and other performance-enhancing substances can impair judgment, disrupt decision-making processes, and contribute to mental health problems including depression, anxiety, and sleep disturbances (Kanayama et al., 2008). In addition, affected athletes may experience deficits in attention, memory, and emotional regulation, which can negatively influence both athletic performance and everyday functioning (Hall & Chapman, 2005). These cognitive and emotional impairments may further intensify psychological stress and

hinder recovery, complicating efforts to discontinue doping behaviors and restore long-term mental well-being (Pope et al., 2014).

#### **4. IMPACT ON ATHLETIC PERFORMANCE**

Short-term performance enhancement is one of the primary reasons athletes may turn to doping, as performance-enhancing drugs (PEDs) can provide rapid improvements in strength, stamina, and physical capacity beyond what traditional training alone can achieve (Sagoe et al., 2014; van Amsterdam et al., 2010). For example, anabolic androgenic steroids stimulate muscle hypertrophy and strength development, leading to faster gains in muscle mass and power compared with natural physiological adaptation (Wenbo & Yan, 2023). This immediate performance advantage can be particularly appealing in highly competitive sporting environments, where marginal gains may determine success. However, these short-term benefits often come at the expense of long-term health and sustainable performance.

Despite the initial improvements, long-term use of PEDs frequently results in declining athletic performance due to cumulative adverse health effects (van Amsterdam et al., 2010). Prolonged exposure to anabolic steroids and other doping agents is associated with dyslipidemia, hypertension, hepatic dysfunction, and cardiovascular impairment, all of which negatively affect endurance, recovery, and overall physical capacity over time (Sagoe et al., 2014). In addition, dependence on these substances may develop, leading to performance deterioration and psychological distress when drug use is reduced or discontinued (Wenbo & Yan, 2023). As use continues, the risk of irreversible physiological damage increases, ultimately undermining long-term athletic potential.

Another significant consequence of doping is the elevated risk of injury, which compromises both short- and long-term performance outcomes. Rapid increases in muscle strength induced by anabolic steroids are not matched by proportional adaptations in tendons and connective tissue, creating a biomechanical imbalance that predisposes athletes to musculoskeletal injuries. This imbalance increases susceptibility to muscle strains, tendon ruptures, and overuse injuries, while systemic health effects of PED use may further delay recovery and rehabilitation (van Amsterdam et al., 2021). Consequently, although doping may offer temporary performance gains, its long-term physiological costs can substantially limit athletic longevity and overall well-being.

## **5. LEGAL AND REGULATORY FRAMEWORKS**

Anti-doping agencies play a pivotal role in maintaining the integrity and fairness of competitive sports by developing, implementing, and enforcing comprehensive anti-doping policies. Organizations such as the World Anti-Doping Agency (WADA) and national bodies including the United States Anti-Doping Agency (USADA) are responsible for the governance and application of the World Anti-Doping Code, which establishes harmonized rules and regulations that all signatory sports organizations are required to follow (WADA, 2021; USADA, 2024). The Code provides a unified framework for prohibited substances, testing procedures, sanctions, and athlete rights, ensuring consistency across international sport.

Beyond detection and deterrence, anti-doping agencies are also tasked with safeguarding clean athletes and promoting ethical sporting values. Their core responsibilities include maintaining and updating the Prohibited List, administering Therapeutic Use Exemptions (TUEs), conducting doping control

programs, and delivering education and prevention initiatives aimed at increasing awareness of doping risks and athletes' responsibilities (WADA, 2024; USADA, 2024). Through these regulatory and educational functions, anti-doping organizations foster transparency, accountability, and trust, thereby serving as a cornerstone of fair and ethical sporting environments.

Testing procedures and technological advancements have significantly enhanced the ability of anti-doping agencies to detect and deter the use of performance-enhancing drugs. Modern testing methods, such as the Athlete Biological Passport (ABP) and advanced analytical techniques, have increased both the sensitivity and specificity of doping detection (WADA, 2019). These improvements have enabled more effective identification of a wider range of substances, including designer steroids and other emerging drugs that were previously difficult to detect (WADA, 2021). Key advancements include the implementation of out-of-competition testing, which reduces opportunities for evading detection, the use of longitudinal biomarker profiles to identify abnormal physiological changes over time, and the growing integration of data analytics to support anti-doping investigations (WADA, 2019; WADA, 2021). Such technological progress not only increases the likelihood of identifying anti-doping rule violations but also acts as a strong deterrent for athletes considering the use of prohibited substances.

Sanctions and penalties for anti-doping rule violations are designed to uphold the core values of sport and discourage athletes from seeking unfair advantages. Depending on the nature and severity of the infraction, consequences can range from warnings and reprimands to lengthy suspensions or lifetime bans from competition (World Anti-Doping Agency [WADA], 2021; International Weightlifting Federation [IWF], 2025). Athletes found guilty of doping may also face the stripping of medals, disqualification from events, and forfeiture of results in

competitions where the violation occurred (WADA, 2021; IWF, 2025). In addition to formal sporting sanctions, violators often experience reputational damage and social stigmatization that can affect their professional and personal lives, including loss of sponsorship, public disclosure, and negative perceptions from peers and the broader community (IWF, 2025; International Wheelchair Basketball Federation [IWBF], 2024). These stringent penalties underscore the commitment of regulatory bodies to fostering a culture of honesty, athlete health, and fair competition within sport.

## **6. DETECTION METHODS AND CHALLENGES**

The Athlete Biological Passport (ABP) has revolutionized the landscape of doping detection by shifting the focus from identifying specific prohibited substances to monitoring the physiological markers in an athlete's body over time. Instead of relying solely on direct detection of banned substances, the ABP tracks selected biomarkers, such as hematological variables and steroid profiles, to identify abnormal changes that may indicate doping practices (WADA, 2024; Dragčević et al., 2024). This longitudinal approach enables anti-doping agencies to spot subtle deviations in an athlete's biological data, which might otherwise go undetected during routine drug tests (Dragčević et al., 2024; USADA, 2022). As a result, the ABP has become a powerful tool in the fight against doping, providing a more holistic and individualized assessment of athletes' biological responses and increasing the likelihood of uncovering illicit performance-enhancing methods (USADA, 2022; WADA, 2024).

Advanced analytical techniques have significantly enhanced the sensitivity and specificity of doping detection in sports (Lu et al., 2023). Modern testing now incorporates state-of-the-art technologies such as mass spectrometry and

chromatography, which can identify minute traces of performance-enhancing substances in blood and urine samples (Thevis et al., 2022; Thevis & Geyer, 2021). These methods are continually evolving, allowing for the detection of new drugs and masking agents that athletes may attempt to use (Lu et al., 2023). Key advancements include: improved detection windows for substances that previously cleared the system quickly (Cui et al., 2025), ability to distinguish between endogenous and exogenous substances (Li et al., 2025), and expanded panels for identifying a broader range of prohibited substances (Thevis et al., 2022). These innovations play a critical role in keeping up with the constantly changing landscape of doping, ensuring that even the most sophisticated attempts to cheat are met with robust scientific scrutiny (Cui et al., 2025).

Despite technological progress in detection, athletes continue to employ increasingly sophisticated evasive tactics to avoid being caught (Lu et al., 2023; Thevis et al., 2022). These tactics include micro-dosing and timing substance use to fall outside typical testing windows, as well as the use of designer compounds intentionally developed to evade detection by some standard analytical assays (Heiland et al., 2025; Savkovic et al., 2021; Gheddar, 2019). Some athletes may also resort to tampering with samples or co-administering masking agents and adulterated supplements that interfere with laboratory analyses (Puscasiu et al., 2025; WADA, 2012). The persistent use of such strategies poses ongoing challenges for anti-doping authorities, who must continually adapt analytical methodologies, develop novel biomarkers, and integrate intelligence-led testing approaches to remain effective (Lu et al., 2023; Thevis et al., 2022). Consequently, the contest between dopers and regulators remains dynamic and adversarial, underscoring the need for constant vigilance, sustained research investment, and ongoing innovation in detection methods (Thevis et al., 2022).

## **7. SOCIETAL AND ETHICAL IMPLICATIONS**

Fairness and integrity are fundamental values in competitive sport, yet the use of performance-enhancing drugs (PEDs) is widely argued to undermine these principles by granting users an artificial advantage over others (Palmi, 2019). The use of PEDs creates an uneven playing field and erodes the ideal of fair competition by granting some athletes an advantage that is not based on training or skill (Johnson, 2023). When athletes resort to banned substances, the legitimacy of their performances is questioned, weakening the trust placed in sport by spectators, sponsors, and other competitors (Woolway et al., 2020). Moreover, tolerating or overlooking such practices would threaten the core ethical foundations of sport, which emphasize respect for rules and equal opportunity for all participants (Palmi, 2019). Consequently, the fight against doping is not only about identifying violations but also about preserving the integrity, credibility, and moral value of sport itself (Johnson, 2023).

Athletes are often exposed to significant pressure from coaches and the sporting environment to succeed, which can be linked to increased temptation toward doping behaviours when the motivational climate is performance-oriented (Kristensen et al., 2025). Research shows that athletes who perceive a performance motivational climate and have higher perfectionistic concerns are more tempted to dope, partly because their attitudes toward doping become more favourable under such pressures (Kristensen et al., 2025). Furthermore, recent evidence indicates that perfectionistic concerns are positively associated with athletes' willingness to engage in doping, with moral disengagement playing a mediating role in this relationship (Jowett et al., 2023). The desire to achieve peak performance and the fear of failure can lead athletes to overlook the ethical implications and health risks associated with doping in highly competitive environments (Kristensen et al., 2025). Moreover,

such pressure may manifest in implicit or explicit messages that normalise the idea that “doing whatever it takes” to win is acceptable, thereby increasing the likelihood of unethical decision-making (Jowett et al., 2023). Consequently, the culture surrounding high-performance sport plays a critical role in shaping athletes’ choices about doping and highlights the need for ethical leadership and supportive mentoring to counterbalance these pressures (Kristensen et al., 2025).

The public perception of athletes and their role as societal role models is significantly influenced by the prevalence of doping in sport (Woolway et al., 2020). When elite athletes are implicated in doping scandals, their status as sources of inspiration is undermined, which can negatively affect young people who identify with them and aspire to similar success (Donovan et al., 2012). Such incidents not only damage the reputation of the individual athlete but also erode public trust in the sport as a whole. Moreover, widespread doping conveys a problematic social message, suggesting that success can be achieved through shortcuts rather than effort, discipline, and ethical behaviour (Backhouse et al., 2012). Consequently, the consequences of doping extend beyond individual athletes, shaping broader societal values and expectations related to fairness, health, and achievement in sport (Woolway et al., 2020).

## **8. CONCLUSION**

Doping in sport represents a complex public health, ethical, and regulatory challenge that extends far beyond the pursuit of short-term performance enhancement. As demonstrated throughout this chapter, the use of performance-enhancing substances is associated with substantial physical, psychological, and behavioral risks, including cardiovascular disease, hormonal dysfunction, mental health disturbances, and increased

vulnerability to injury. Although certain substances may offer temporary improvements in strength or endurance, the long-term consequences frequently undermine both athletic performance and overall well-being. Advances in detection technologies and regulatory frameworks have strengthened anti-doping efforts; however, the persistent evolution of doping methods continues to pose significant challenges for authorities. Importantly, the societal and ethical implications of doping—such as the erosion of fair competition, loss of public trust, and negative role-model effects—highlight that doping is not solely an individual issue but a broader threat to the integrity of sport. Therefore, effective anti-doping strategies must integrate rigorous scientific detection, robust legal enforcement, and sustained education focused on athlete health, ethical values, and long-term performance sustainability. Addressing doping through this multidimensional approach is essential for protecting athletes, preserving public confidence, and ensuring the credibility and future of competitive sport

## REFERENCES

- Amaral, J. M. X., Kimergård, A., & Deluca, P. (2022). Prevalence of anabolic steroid users seeking support from physicians: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 12(7), e056445. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056445>
- Backhouse, S. H., Patterson, L., & McKenna, J. (2012). Achieving the Olympic ideal: Preventing doping in sport. *Performance Enhancement & Health*, 1(2), 83–85.
- Baggish, A. L., Weiner, R. B., Kanayama, G., Hudson, J. I., Picard, M. H., Hutter, A. M., & Pope, H. G. (2017). Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation*, 135(21), 1991–2002. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945>
- Cui, S., et al. (2025). Advanced microscale separation and mass spectrometry approaches for next-generation anti-doping in sports. *Microchemical Journal*, 215, 114516. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.114516>
- Deligiannis, A. P., & Kouidi, E. I. (2012). Cardiovascular adverse effects of doping in sports. *Hellenic Journal of Cardiology*, 53(6), 447–457.
- Donovan, R. J., Egger, G., Kapernick, V., & Mendoza, J. (2002). A conceptual framework for achieving performance enhancing drug compliance in sport. *Sports Medicine*, 32(4), 269–284. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232040-00005>
- Dragčević, D., Pandžić Jakšić, V., & Jakšić, O. (2024). Athlete biological passport: Longitudinal biomarkers and statistics in the fight against doping. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 75(1), 24–31. <https://doi.org/10.2478/aiht-2024-75-3793>

- Faiss, R., Saugy, J., Zollinger, A., Robinson, N., Schuetz, F., Saugy, M., & Garnier, P. Y. (2020). Prevalence estimate of blood doping in elite track and field athletes during two major international events. *Frontiers in Physiology*, 11, 160. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00160>
- Gheddar, L., Ameline, A., Raul, J. S., & Kintz, P. (2019). Designer anabolic steroids: A challenge for toxicologists. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 31(4), 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2019.07.001>
- Hall, R. C., Hall, R. C., & Chapman, M. J. (2005). Psychiatric complications of anabolic steroid abuse. *Psychosomatics*, 46(4), 285–290.
- Heiland, C., Hopcraft, O., Johanson, M., Pohanka, A., Lehtihet, M., & Ekström, L. (2025). Detection of a single microdose of testosterone and recombinant EPO in healthy volunteers. *Drug Testing and Analysis*, 17(11), 2220–2227. <https://doi.org/10.1002/dta.3932>
- Hope, V. D., McVeigh, J., Marongiu, A., Evans-Brown, M., Smith, J., Kimergård, A., ... Ncube, F. (2013). Prevalence of, and risk factors for, HIV, hepatitis B and C infections among men who inject image and performance enhancing drugs: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 3(9), e003207.
- Horwitz, H., Andersen, J. T., & Dalhoff, K. P. (2018). Health consequences of androgenic anabolic steroid use. *Journal of Internal Medicine*, 285(3), 333–340. <https://doi.org/10.1111/joim.12850>
- International Weightlifting Federation. (2025). *Consequences of doping*. <https://iwf.sport/anti-doping/consequences-of-doping>

- International Wheelchair Basketball Federation. (2024). *Consequences of doping*. <https://www.iwbf.org/anti-doping/consequences-of-doping>
- Jelkmann, W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *The Journal of Physiology*, 589(6), 1251–1258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
- Jowett, G. E., Stanger, N., Madigan, D. J., Patterson, L. B., & Backhouse, S. H. (2023). Perfectionism and doping willingness in athletes: The mediating role of moral disengagement. *Psychology of Sport and Exercise*, 66, 102402. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2023.102402>
- Kanayama, G., Hudson, J. I., & Pope, H. G., Jr. (2008). Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic–androgenic steroid abuse: A looming public health concern? *Drug and Alcohol Dependence*, 98(1–2), 1–12.
- Kristensen, J. Å., Kavussanu, M., & Ommundsen, Y. (2025). Perceived motivational climate, doping attitudes and doping temptation among elite adolescent athletes: The moderating role of perfectionism. *European Journal of Sport Science*, 25(3), 1–11. <https://doi.org/10.1002/ejsc.12244>
- Li, Z., Cheng, J., Zhao, C., Chen, Q., & Liu, B. (2025). Advances in steroid purification for novel techniques in carbon isotope ratio mass spectrometry of doping control. *RSC Advances*, 15(22), 17548–17561. <https://doi.org/10.1039/D5RA00751H>
- Lu, Y., Yan, J., Ou, G., & Fu, L. (2023). A review of recent progress in drug doping and gene doping control analysis. *Molecules*, 28(14), 5483. <https://doi.org/10.3390/molecules28145483>

- Lundby, C., Montero, D., & Joyner, M. (2016). Biology of VO<sub>2</sub>max: Looking under the physiology lamp. *Acta Physiologica*, 220(2), 218–228. <https://doi.org/10.1111/apha.12827>
- Montisci, M., El Mazloun, R., Cecchetto, G., Terranova, C., Ferrara, S. D., & Thiene, G. (2012). Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: Morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Science International*, 217(1–3), e13–e18. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.10.032>
- Nieschlag, E., & Vorona, E. (2015). Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: Effects on reproductive functions. *European Journal of Endocrinology*, 173(2), R47–R58. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>
- Palmi, I., Berretta, P., Tini, A., Ricci, G., & Marinelli, S. (2019). The unethicity of doping in sports. *La Clinica Terapeutica*, 170(2), e100–e101. <https://doi.org/10.7417/CT.2019.2117>
- Pereira, E., Moyses, S. J., Ignácio, S. A., Mendes, D. K., Silva, D. S. D. A., Carneiro, E., ... Johann, A. C. B. (2019). Prevalence and profile of users and non-users of anabolic steroids among resistance training practitioners. *BMC Public Health*, 19, 1650. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-8004-6>
- Petróczi, A., Norman, P., & Brueckner, S. (2017). Can we better integrate the role of anti-doping in sports and society? *Performance Enhancement & Health*, 5(1), 1–2. <https://doi.org/10.1159/000460726>
- Pope, H. G., Wood, R. I., Rogol, A., Nyberg, F., Bowers, L., & Bhasin, S. (2014). Adverse health consequences of

- performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 35(3), 341–375. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1058>
- Puscasiu, D., Flangea, C., Vlad, D., Popescu, R., Vlad, C. S., Barac, S., ... Laitin, S. M. D. (2025). Adulteration of sports supplements with anabolic steroids—From innocent athlete to vicious cheater. *Nutrients*, 17(19), 3146. <https://doi.org/10.3390/nu17193146>
- Sagoe, D., Molde, H., Andreassen, C. S., Torsheim, T., & Pallesen, S. (2014). The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Annals of Epidemiology*, 24(5), 383–398. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.009>
- Savkovic, S., Ly, L. P., Desai, R., Howa, J., Nair, V., Eichner, D., & Handelsman, D. J. (2021). Detection of testosterone micro-dosing in healthy females. *Drug Testing and Analysis*, 14(4), 653–666. <https://doi.org/10.1002/dta.3202>
- Thevis, M., & Geyer, H. (2021). Sports drug testing and the athletes' exposome. *Drug Testing and Analysis*, 13(11–12), 1814–1821. <https://doi.org/10.1002/dta.3187>
- Thevis, M., Görgens, C., Guddat, S., Thomas, A., & Geyer, H. (2022). Mass spectrometry in sports drug testing—Analytical approaches and the athletes' exposome. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 34(1), e14228. <https://doi.org/10.1111/sms.14228>
- Thevis, M., Kuuranne, T., & Geyer, H. (2022). Annual banned-substance review—Analytical approaches in human sports drug testing 2022/2023. *Drug Testing and Analysis*, 15(1), 5–26. <https://doi.org/10.1002/dta.3408>

- United States Anti-Doping Agency. (2022). *2022 USADA annual report: Athlete biological passport*.  
<https://www.usada.org/wp-content/uploads/2022-USADA-Annual-Report.pdf>
- United States Anti-Doping Agency. (2024). *About USADA*.  
<https://www.usada.org/about/>
- van Amsterdam, J., Opperhuizen, A., & Hartgens, F. (2010). Adverse health effects of anabolic–androgenic steroids. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 119, 104746.  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.02.001>
- Wenbo, Z., & Yan, Z. (2023). The uses of anabolic androgenic steroids among athletes: Its positive and negative aspects—A literature review. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 4293–4305.  
<https://doi.org/10.2147/JMDH.S439384>
- Windfeld-Mathiasen, J., Heerfordt, I. M., Dalhoff, K. P., Andersen, J. T., & Horwitz, H. (2024). Mortality among users of anabolic steroids. *JAMA*, 331(14), 1229–1230.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2024.3180>
- Woolway, T., Lazuras, L., Barkoukis, V., & Petróczi, A. (2020). “Doing what is right and doing it right”: A mapping review of athletes' perception of anti-doping legitimacy. *International Journal of Drug Policy*, 84, 102865.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102865>
- World Anti-Doping Agency. (2012). *Masking strategies in sport doping: Modulation of phase II metabolism* (Scientific research project report).
- World Anti-Doping Agency. (2019). *Athlete biological passport operating guidelines*.  
<https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/athlete-biological-passport>

- World Anti-Doping Agency. (2021). *International standard for testing and investigations*. <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/international-standard-testing-and-investigations>
- World Anti-Doping Agency. (2021). *World Anti-Doping Code*. <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/world-anti-doping-code>
- World Anti-Doping Agency. (2023). *The World Anti-Doping Code: Prohibited list*. <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>
- World Anti-Doping Agency. (2024). *Athlete biological passport*. <https://www.wada-ama.org/en/athlete-biological-passport>
- World Anti-Doping Agency. (2024). *The World Anti-Doping Code: The 2025 prohibited list*.

# EGZERSİZ VE KETOJENİK DİYET<sup>1</sup>

**Kürşat Yusuf AYTAÇ<sup>2</sup>**

## 1. GİRİŞ

Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz, insan sağlığı üzerinde çok yönlü faydalar sağlar. Bu faydalar arasında kardiyovasküler hastalık riskinin azalması, tüm nedenlere bağlı mortalitede düşüş ve metabolik sağlıkta iyileşme yer almaktadır. Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar ve meta-analizler, fiziksel aktivite düzeyi yüksek bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalitenin %30–35 oranında daha düşük olduğunu, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin ise anlamlı biçimde azaldığını göstermektedir (Lee et al., 2012; Warburton & Bredin, 2017).

Ayrıca, düzenli egzersizin kan basıncı, lipid profili ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Kronik kalp yetmezliği bulunan bireylerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, orta şiddette uzun süreli egzersiz programlarının fonksiyonel kapasiteyi, maksimum oksijen tüketimini (VO<sub>2</sub>max) ve yaşam kalitesini anlamlı biçimde artırdığı rapor edilmiştir (Belardinelli et al., 2001).

Bununla birlikte, fiziksel aktivitenin sağladığı yararlar yalnızca düzenli ve yoğun antrenman yapan bireylerle sınırlı değildir. Haftanın belirli günlerinde yoğun egzersiz yapan ancak günlük olarak aktif olmayan bireylerde de (“weekend warrior”

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Adıyaman Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü, ORCID: 0000-0002-7827-4242.

modeli), kardiyovasküler hastalık mortalitesinin ve tüm nedenli ölüm riskinin anlamlı biçimde azaldığı gösterilmiştir (O'Donovan et al., 2017).

Egzersiz kardiorespiratuvar sistem üzerindeki adaptasyonları da oldukça belirgindir. Uzun süreli dayanıklılık egzersizi, iskelet kasında mitokondriyal biyogenez, kapiller yoğunluk artışı ve oksidatif kapasitenin yükselmesini tetikleyerek aerobik performansın gelişmesini sağlar (Holloşy & Coyle, 1984; Hudlicka, Brown, & Egginton, 1992).

Son olarak, fiziksel aktivitenin sağladığı olumlu etkiler egzersizin yoğunluğundan bağımsız olarak ortaya çıkabilmektedir. Orta veya yüksek şiddette yapılan fiziksel aktivite, uzun süreli oturma davranışının olumsuz metabolik etkilerini dengeleyebilmekte ve kardiyovasküler dayanıklılığın korunmasına katkı sağlamaktadır (Ekelund et al., 2016).

Bu çalışma içerisinde egzersiz ve bir diyet çeşidi olan ketojenik diyet literatür ışığında genel bir bakış amaçlanmıştır. Çalışmalar 20 sayfayı aşmamalıdır. Sayfa düzeni akademik kitap boyutunda (Genişlik 16cm, Yükseklik 24cm) ve alt-üst-sağ ve soldan 2,5 cm boşluk bırakılacak şekilde olmalıdır. Çalışmalar Microsoft Word formatında iki yana yaslı şekilde hizalanmış, her paragraf 1,25 cm içeriden başlayarak önce ve sonra 6nk boşluk bırakılmış şekilde ve 1,15 satır aralığında yazılmalıdır. Çalışmalar kitap içi bölüm olarak değerlendirileceğinden dolayı tam metinlerde özet, abstract, anahtar kelime, jel kod gibi bölümlere yer verilmeyecektir. Her çalışma kendi içinde giriş, çalışma içeriği, sonuç ve kaynakça bölümlerinden meydana gelecektir. Kaynak gösterme, kaynakça, dipnot, şekil, şablonlarında APA 6 stili kullanılmalıdır.

## **2. EGZERSİZİN FİZYOLOJİK ve METABOLİK ADAPTASYONLARI**

Egzersiz uygulandığında vücut, enerji sistemlerini ve hücresel yapıları yeniden düzenleyen kapsamlı adaptasyonlar geliştirir. Özellikle dayanıklılık antrenmanı, iskelet kasındaki mitokondri sayısını artırarak oksidatif fosforilasyon kapasitesini ve metabolik verimliliği geliştirir (Holloszy & Coyle, 1984).

Bu adaptasyon süreci aynı zamanda kapiller yoğunluğun artmasını sağlar; bu durum kas dokusuna daha fazla kan akışı, oksijen ve besin maddesi taşınmasını destekleyerek aerobik kapasitenin yükselmesine katkıda bulunur (Hudlicka et al., 1992).

Metabolik düzeyde egzersiz, kronik inflamasyonu azaltabilir, oksidatif stresle mücadeleyi güçlendirebilir ve mitofaji süreçlerini aktive ederek hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılmasını sağlar. Bu mekanizmalar hücresel enerji homeostazının korunmasında önemli rol oynar (Gomes, Di Benedetto, & Scorrano, 2011).

Ayrıca egzersiz, kardiorespiratuvar fitnessin artmasına yol açarak VO<sub>2</sub>max değerlerinde anlamlı yükselmeler sağlar ve bu adaptasyonlar uzun vadeli sağlık ve performans avantajları sunar (Hawley et al., 2014).

Egzersiz yükünün (antrenman hacmi ve şiddeti) metabolik adaptasyonlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda, daha yüksek toplam yüklerin mitokondriyal içerik ve aerobik kapasite üzerindeki etkilerinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu süreçte AMPK ve PGC-1 $\alpha$  gibi sinyal yollarının merkezi rol oynadığı bildirilmektedir (Jäger et al., 2007).

## **3. KETOJENİK DİYET (KD)**

Beslenmeye yönelik müdahaleler ve takviye kullanımı, hem vücut ağırlığını azaltmak hem de egzersiz performansını

artırmak için sıkça başvurulanan stratejiler arasında yer almaktadır. Son yıllarda ketojenik diyet (KD), obezite ve diyabet yönetiminde etkili bir beslenme yaklaşıımı olarak öne çıkmıştır (Joshi, Ostfeld, & McMacken, 2019). KD ve/veya “keto” takviyeleri, sporcular arasında potansiyel bir “süper yakıt” olarak görülmekte ve bu nedenle önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Bununla birlikte, KD’nin uzun vadeli etkileri hlen tartışmalı olup, özellikle obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerindeki sonuçları tam olarak netleşmemiştir. Ayrıca, KD’nin performans artırıcı bir strateji olarak etkinliği de hlen araştırılmaktadır (Cox et al., 2016; Murray et al., 2016).

Ketojenik diyetler, genellikle enerjinin yaklaşık %80’ini yağlardan, %15’ini proteinlerden ve %5’ini karbondhidratlardan sağlayan, düşük karbondhidratlı ve yüksek yağlı bir beslenme modelidir (Paoli, 2014; Veech, 2004). Yaklaşık bir asırdır epilepsi tedavisinde kullanılmakta olan bu diyet, son yıllarda yeniden popülerlik kazanmıştır. Diyetin yüksek yağ ve düşük karbondhidrat içeriği, yağ oksidasyonunu artırmakta ve dolayısıyla yağ kaybını desteklemektedir. Diyetin etkileri üzerine tartışmalar sürse de (Paoli, 2014; Kosinski & Jornayvaz, 2017; Shilpa & Mohan, 2018), KD tüketimi “ketozis” olarak bilinen ve serum keton cisimciklerinin yükseldiği metabolik bir durumu teşvik eder (Krebs, 1966).

Güncel araştırmalar, keton metabolizmasına artan bağımlılığın kalp yetmezliği gibi durumlarda metabolik avantaj sağlayabileceğini ve egzersiz performansını destekleyebileceğini göstermektedir (Aubert et al., 2016; Bedi et al., 2016; Horton et al., 2019). Bu bulgular, KD’lerin hem sağlık hem de performans açısından potansiyel yararlarını değerlendirme konusunda ilginin artmasına katkıda bulunmuştur.

Ketojenik diyet, karbondhidrat alımının ciddi biçimde sınırlandırıldığı (genellikle <50 g/gün), yağ alımının yüksek ve

protein tüketiminin orta düzeyde olduğu bir beslenme yaklaşımıdır. Bu diyetin temel amacı, vücudu ketozis durumuna sokarak enerji üretiminde keton cisimlerinin kullanımını artırmaktır (Volek & Phinney, 2012).

Ketozis durumunda karaciğer, yağ asitlerini keton cisimlerine dönüştürür ve bu moleküller başta beyin ve iskelet kası olmak üzere birçok doku tarafından enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Bu süreçte karbonhidrat bağımlılığı azalır ve yağ oksidasyonu ön plana çıkar (Burke, Hawley, Wong, & Jeukendrup, 2011).

“Keto-adaptasyon” olarak tanımlanan süreçte, vücut birkaç haftalık adaptasyon sürecinin ardından keton kullanım kapasitesini artırır ve metabolik esnekliğini geliştirir. Bu adaptasyon, egzersiz sırasında enerji substratı kullanımını önemli ölçüde etkileyebilir (Volek & Phinney, 2012).

### **3.1. Ketojenik Diyet Türleri**

Ketojenik diyetler, içerdiği besin öğeleri açısından farklılık gösteren dört temel türe ayrılmaktadır. Bunlardan ilki olan **klasik ketojenik diyet (KD)**, 1921’de Wilder tarafından tanımlanmış olup, ilaca dirençli epilepsi (İDE) tedavisinde en yaygın kullanılan türdür. Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriğine sahip olan bu diyetle genellikle 4:1 oranı uygulanmakta ve yağın büyük kısmını uzun zincirli trigliseritler (LCT) oluşturmaktadır (Wilder, 1921; Kossoff & Dorward, 2008).

Enerji sınırlandırması gerektirdiği için genellikle hastane yatışı sonrası başlatılması önerilir ve çocuk hastalarda büyüme-gelişmeyi desteklemek amacıyla 3,5:1 veya 3:1 oranları da tercih edilebilir (Kossoff et al., 2009). Klasik ketojenik diyetin içeriği yaklaşık olarak %90 yağ, %7 protein ve %3 karbonhidrattan oluşur (Lefevre & Aronson, 2000). Diyet uygulanmadan önce yağ asidi transportu ve oksidasyon bozuklukları açısından hastaların

taranması gereklidir; özellikle çocuklarda metabolik hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır (Sampaio et al., 2016).

**Orta zincirli trigliserit (MCT) diyeti**, 1950’lerde geliştirilmiş olup İDE tedavisinde sıkça kullanılan bir başka ketojenik diyet türüdür. MCT diyeti, uzun zincirli trigliserit içeren diyetlere kıyasla daha fazla keton üretme kapasitesine sahip olan oktanoik ve dekanolik yağ asitlerini içerdiği için daha fazla karbonhidrat ve protein tüketimine izin verir; bu da çocuklarda uygulanmasını kolaylaştırmaktadır (Liu & Wang, 2013). Klasik ketojenik diyetle benzer etkinliğe sahip olduğu belirtilen bu diyetin, toplam kolesterol/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol oranını düşürdüğü, ancak ishal, kusma ve şişkinlik gibi gastrointestinal yan etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. MCT diyetinin içeriği ise yaklaşık olarak %70 yağ, %10 protein ve %20 karbonhidrattan oluşur (Liu & Wang, 2013).

**Modifiye Atkins Diyeti (MAD)**, 2003 yılında bir vaka serisi ile tanıtılmış olup, açlık, kalori, protein veya sıvı kısıtlaması olmadan uygulanabilen daha esnek bir ketojenik diyet türü olarak öne çıkmaktadır (Auvin, 2016). Klasik ketojenik diyetle kıyasla daha az kısıtlayıcı olan bu diyet, enerjinin yaklaşık %65’ini yağlardan karşılamakta ve başlangıçta pediatrik hastalar için 10 g/gün karbonhidrat içermekte, daha sonra toleransa bağlı olarak 20–30 g/gün’e kadar artırılabilir. Yetişkinlerde ise başlangıçtaki karbonhidrat miktarı 15 g/gün olup, ilerleyen süreçte 20–30 g/gün’e kadar artırılmaktadır. Düşük, orta veya yüksek glisemik indeks fark etmeksizin tüm karbonhidrat kaynaklarının tüketilebildiği bu diyetle, yağ oranı %70, protein oranı %25 ve karbonhidrat oranı %5’tir (Kossoff et al., 2009).

**Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (LGIT)**, 2005 yılında dirençli epilepsi tedavisinde etkili bir beslenme yöntemi olarak tanıtılmış olup, diğer ketojenik diyetlere kıyasla karbonhidrat kısıtlamasının daha esnek olduğu bir model sunmaktadır

(Muzykewicz et al., 2009). LGIT'nin ortalama yağ oranı %45, protein oranı %28 ve karbonhidrat oranı %27'dir (Muzykewicz et al., 2009).

Glisemik indeks (Gİ), karbonhidrat içeren besinlerin kan şekerini yükseltme eğilimini belirlemek için kullanılan bir ölçüttür ve glikoz, referans olarak 100 değeriyle kabul edilmektedir. Glisemik indeksi 55'ten düşük olan besinler düşük glisemik indeksli, 56–69 arası olanlar orta glisemik indeksli, 70 ve üzeri olanlar ise yüksek glisemik indeksli olarak sınıflandırılmaktadır (International Organization for Standardization [ISO], 2010)

#### **4. KETOJENİK DİYET ve AEROBİK EGZERSİZ**

Ketojenik diyetin (KD) aerobik performansı nasıl etkilediği, egzersiz şiddeti, antrenman durumu ve diyete alışma süresine bağlıdır. Bergström, Hermansen, Hultman ve Saltin (1967) sağlıklı, antrenmansız bireylerde üç günlük KD'nin submaksimal dayanıklılığı (%75 VO<sub>2</sub>maks) bozmak için yeterli olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, altı haftalık yüksek yağlı bir diyet (YYD), antrenmansız deneklerde 45 dakikalık bisiklet testinde yapılan iş miktarını anlamlı derecede azaltmıştır. Yazarlar bu bulguyu, egzersiz sırasında solunum değişim oranının (RER) düşmesiyle gözlenen artmış yağ oksidasyonu oranına bağlamıştır (Willi, Oexmann, Wright, Collop, & Key, 1998). Bununla birlikte, yüksek şiddetli egzersiz performansındaki bu olası azalma, artmış yorgunluk direnci karşılığında ortaya çıkan bir ödünleşme olabilir. Nitekim, altı hafta boyunca KD uygulayan orta derecede obez bireyler, öznel tükenmeye kadar yapılan koşu bandı testinde daha düşük egzersiz şiddeti sergilemelerine rağmen daha yüksek dayanıklılık göstermiştir (Phinney, Horton, Sims, Hanson, Danforth, & LaGrange, 1980). Bu çalışmalar, artmış yağ oksidasyonunun

yüksek şiddetli egzersizle enerji açısından tam uyumlu olmayabileceğini, ancak uzun süreli egzersizi destekleyebileceğini düşündürmektedir.

KD'ye adapte olmuş dayanıklılık sporcularında aerobik performansın enerji substratı kullanımındaki değişimlere daha az duyarlı olduğu görülmektedir. Antrenmanlı bisikletçiler üzerinde yapılan çalışmalar, dört haftalık KD'nin orta şiddetli (~%65 VO<sub>2</sub>maks) dayanıklılık egzersizi performansını etkilemediğini göstermiştir; RER'in düşmesiyle gözlenen artmış yağ oksidasyonu hızları, sabit durum glikoz oksidasyonundaki azalmayı telafi edebilmiştir (Lambert, Goedecke, Zyle, Murphy, Hawley, Dennis, & Noakes, 2001). Daha yakın tarihli bir çalışmada, düşük karbonhidratlı diyetle uzun süredir (>20 ay) alışmış elit ultra-dayanıklılık koşucuları, %64 VO<sub>2</sub>maks'ta yapılan 180 dakikalık koşu sırasında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek yağ oksidasyonu ve daha düşük karbonhidrat oksidasyonu oranları sergilemiştir. Ayrıca, en yüksek yağ oksidasyonu hızları DK grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ve kontrol grubuna kıyasla VO<sub>2</sub>maks'ın daha yüksek bir yüzdesinde gerçekleşmiştir (Volek, Freidenreich, Saenz, Kunces, Creighton, Bartley, et al., 2015).

Buna ek olarak, yalnızca iki haftalık yüksek yağlı diyet (~%70 yağ) sonrasında antrenmanlı bisikletçiler, orta şiddetli (%60 VO<sub>2</sub>maks) egzersiz sırasında daha düşük RER değerleri ve artmış dayanıklılık göstermiştir (Achten & Jeukendrup, 2003). Daha da dikkat çekici olan, YYD'nin yüksek şiddetli (%85 VO<sub>2</sub>maks) tükenmeye kadar egzersiz testinde performansı bozmadığıdır. Benzer şekilde, 6–15 günlük YYD, antrenmanlı bisikletçilerde yağ oksidasyonunu artırmış ve karbonhidrat oksidasyon oranlarını azaltmış; buna karşın 20–100 kilometrelik bisiklet zamana karşı yarışlarında performansı ya etkilememiş ya da hatta iyileştirmiştir (Fournier, Fairchild, Ferreira, & Bräu, 2004; Rhyu & Cho, 2014). Ancak Zajac, Poprzecki, Maszczyk,

Czuba, Michalczyk ve Zydek (2014), dört hafta boyunca KD uygulayan rekabetçi arazi bisikletilerinde egzersiz sırasında RER'in düşmesine eşlik eden maksimal iş yükü ve laktat eşiğindeki iş yükünde azalma olduğunu bildirmiştir.

Toplu olarak, KD ve aerobik egzersiz performansına ilişkin mevcut bulgular kesin bir sonuca ulaşmamış olsa da, antrenman durumunun KD'ye adaptasyonu ve ortaya çıkan performansı nasıl etkilediğinin daha fazla incelenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, KD yüksek şiddetli aerobik egzersiz performansını ( $< \%80 \text{ VO}_{2\text{maks}}$ ) bozmazsa, gelecekteki kanıtların hücrenin yüksek şiddetli aerobik egzersiz sırasında gerekli olan artmış ATP retim hızını karşılamasına olanak tanıyacak mitokondriyal morfolojik ve fonksiyonel değişimleri desteklemesi gerekmektedir.

## **5. KETOJENİK DİYET VE ANAEROBİK EGZERSİZ**

Ketojenik diyet (KD) ile anaerobik performans arasındaki ilişkiye dair bilgi sınırlıdır. Konuya ilişkin yalnızca altı çalışma ve bir zet mevcuttur ve sonuçlar çelişkilidir. Dört alışma, KD'nin anaerobik performansı olumsuz etkileyebileceğini bildirmiştir. Bunlardan biri, rekreasyonel düzeyde antrenmanlı bireyleri kullanmış ve KD'nin,  $\%80 \text{ 1RM}$ 'de üç set squat tekrar toplamı ile ölçülen izotonik kuvveti anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (Zajac, Poprzecki, Maszczyk, Czuba, Michalczyk, & Zydek, 2014). Diğer iki çalışmada, sağlıklı fakat yüksek düzeyde antrenmanlı olmayan bireylerde anaerobik güç çıktısı bisiklet ergometresi ile ölçülmüş ve sonuçlar kısmen farklı bulunmuştur; bir çalışmada hem ortalama hem de pik gte azalma saptanırken, diğerinde yalnızca ortalama güç düşüşü gözlenmiştir (Lambert, Speechly, Dennis, & Noakes, 1994; Willi, Oexmann, Wright, Collop, & Key, 1998). İlk çalışmada yazarlar, ortalama gteki

azalmanın KD grubundaki vücut ağırlığı kaybı dikkate alındığında hafiflediğini belirtmişlerdir. Bu bulgular, iyi antrenmanlı bisikletçilerde altı günlük yüksek yağlı diyet sonrası bir günlük karbonhidrat yüklemesinin, egzersiz sırasında yağ oksidasyon oranlarını azalttığını ve yüksek şiddetli bisiklet sprint performansını bozduğunu gösteren bulgularla uyumludur (Rhyu & Cho, 2014).

Öte yandan, üç çalışma KD'nin kuvvet ve güç antrenmanı ile birlikte kullanımını destekleyen kanıtlar sunmaktadır. Bunlar arasında en güçlü kanıt, normal antrenman sürecinde KD uygulayan elit kadın jimnastikçilerin kas kuvveti, dayanıklılığı veya gücünde herhangi bir bozulma göstermediğini ortaya koyan çalışmadır (Paoli, Grimaldi, D'Agostino, Cenci, Moro, Bianco, & Palma, 2012). Benzer şekilde, bir pilot çalışma, KD'nin 8 haftalık periyotlandırılmış direnç antrenmanı programına yanıt olarak kuvvet veya anaerobik güç kazanımlarını engellemediğini göstermiştir (Leveritt & Abernethy, 1999).

Başka bir çalışma ise KD'nin klinik kullanımına dikkat çekmiş; aşırı kilolu kadınların KD'yi direnç antrenmanı ile birleştirdiğinde yağ kütlesi kaybederken yağsız vücut kütlesini koruduklarını göstermiştir (McCleary et al., 2014; Jabekk, Moe, Meen, Tomten, & Høstmark, 2010; Leveritt, Abernethy, Barry, & Logan, 1999).

Önemli olarak, yukarıda bahsedilen ve glikolitik akışı yaklaşık olarak değerlendiren iki çalışma, KD'nin anaerobik güç ve kas kuvveti üzerindeki etkisini incelerken benzer sonuçlar üretmiştir. Her iki çalışmada da KD uygulayan bireylerde 30 saniyelik supramaksimal bisiklet sürüşü ve 3 set squat egzersizi sonrasında kan laktat düzeylerinde azalma gözlenmiştir (Lambert, Speechly, Dennis, & Noakes, 1994; Apostol, Ionescu, & Vasilescu, 2013). Yazarlar, laktat üretiminin yüksek şiddetli eforlar sırasında glikolitik kapasite ile pozitif ilişkili olması

nedeniyle, gözlenen güç ve kuvvet azalmasını açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yukarıdaki çalışmaların ortak sınırlılığı, hiçbirinin KD'ye yeterli adaptasyon süresi tanımamış olmasıdır; bu durum sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Gelecek araştırmalar, testler başlamadan önce en az 8 haftalık diyet adaptasyon süresine izin vermelidir. Ayrıca, KD'ye adaptasyonun anaerobik egzersiz sırasında intramiyoselüler enerji dinamiklerini nasıl değiştirdiğine özel önem verilmelidir. Çalışmalar; anaerobik egzersiz setleri ve dinlenme aralıkları sırasında kreatin fosfat dönüşüm hızlarını ve KD'nin intramiyoselüler kreatin fosfat depolama düzeylerini etkileyip etkilemediğini açıkça belirtmelidir. Son olarak, anaerobik aktivite türleri çeşitlendirilmelidir; örneğin direnç temelli antrenmanlar dahil edilmeli ve “gerçek dünya” anaerobik egzersizlerini daha iyi yansıtacak şekilde tasarlanmalıdır.

## **6. KETOJENİK DİYETİN SPOR PERFORMANSINA ETKİLERİ: DAYANIKLILIK**

Ketojenik diyetin dayanıklılık sporcuları üzerindeki etkileri literatürde yoğun biçimde araştırılmıştır. Sistemati derlemeler ve meta-analizler, ketojenik diyetin yağ oksidasyonunu belirgin biçimde artırdığını ve uzun süreli düşük-orta yoğunluklu egzersizlerde yağ kullanımını optimize ettiğini göstermektedir (Cao, Lei, & Wang, 2021).

Bununla birlikte, bu artmış yağ oksidasyonunun  $VO_{2max}$ , zaman-yorgunluk (time-to-exhaustion) veya algılanan egzersiz şiddeti (RPE) gibi performans göstergeleri üzerinde anlamlı bir avantaj sağlamadığı da bildirilmiştir (Cao et al., 2021).

Bazı çalışmalarda keto-adaptasyon süreci tamamlandıktan sonra dayanıklılık performansının korunduğu ve bireysel farklılıklara bağlı olarak sınırlı performans iyileşmeleri görülebildiği rapor edilmiştir (McSwiney et al., 2018).

Buna karşın, yüksek yoğunluklu egzersizlerde ketojenik diyetin oksijen maliyetini artırarak egzersiz ekonomisini bozabileceği ve performansı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (Burke et al., 2017).

## **7. KETOJENİK DİYETİN SPOR PERFORMANSINA ETKİLERİ: KUVVET VE GÜÇ**

Kuvvet performansı üzerine yapılan kontrollü çalışmalar, ketojenik diyetin kısa ve orta vadede maksimal kuvvet ıktıları (rneğin 1RM squat veya bench press) zerinde belirgin bir olumsuz etki yaratmadığını göstermektedir (Wilson et al., 2020).

Bununla birlikte, kas hipertrofisi açısından ketojenik diyetin bazı sınırlamaları olabileceği belirtilmektedir. Karbonhidrat alımının kısıtlanması, özellikle yüksek hacimli direnç antrenmanlarında glikojen yenilenmesini sınırlayabilir ve yağsız kütle kazanımını etkileyebilir (Wilson et al., 2020).

Öte yandan, vücut kompozisyonu açısından ketojenik diyetin yağ kütlesinde azalma sağladığı ve toplam vücut ağırlığında düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (McSwiney et al., 2018). Bu değişim, kuvvet antrenmanı ile kombine edildiğinde performans üzerinde nötr veya bireysel olarak değişken etkiler yaratabilmektedir.

## **8. METABOLİK ADAPTASYONLAR VE HÜCRESEL ETKİLER**

Ketojenik diyet, yalnızca enerji substratı kullanımını değiştirmekle kalmaz; aynı zamanda hücresel sinyal yolları üzerinde de önemli etkiler oluşturur. Keton cisimlerinden  $\beta$ -hidroksibütiratın anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikler gösterebileceği bildirilmiştir (Newman & Verdin, 2014).

Keto-adaptasyon süreci mitokondriyal fonksiyonları etkileyerek biyolojik sinyal ağlarını yeniden düzenleyebilir. Bununla birlikte, uzun vadeli ketozisin mitokondriyal biyogenez, mitofaji ve mitokondriyal kalite kontrolü üzerindeki etkileri henüz tam olarak netleşmemiştir ve daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Gomes et al., 2011).

## **9. YAN ETKİLER, RİSKLER VE UYGULAMA ZORLUKLARI**

Ketojenik diyetin sportif bağlamda uygulanması, bazı potansiyel yan etkiler ve risklerle birlikte gelir. Uzun süreli uygulamalarda elektrolit dengesizlikleri, özellikle sodyum, potasyum ve magnezyum kaybı önemli bir sorun olarak ortaya çıkabilir (Volek & Phinney, 2012).

Ayrıca ketozis sırasında artan sıvı kaybı, dehidratasyon riskini artırabilir. Diyetin başlangıç döneminde “keto flu” olarak adlandırılan yorgunluk, baş ağrısı ve düşük egzersiz kapasitesi gibi geçici semptomlar da görülebilmektedir (Volek & Phinney, 2012).

## KAYNAKÇA

- Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2003). Maximal fat oxidation during exercise in trained men. *International Journal of Sports Medicine*, 24(8), 603–608.
- Apostol, A., Ionescu, A. M., & Vasilescu, M. (2013). Aerobic versus anaerobic - comparative studies concerning the dynamics of the aerobic and anaerobic effort parameters in top athletes. *Medicina Sportiva*, IX(2), 2130–2140.
- Aubert, G., Martin, O. J., Horton, J. L., Lai, L., Vega, R. B., Leone, T. C., Koves, T., Gardell, S. J., Kruger, M., Hoppel, C. L., et al. (2016). The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation*, 133(7), 698–705. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355>
- Auvin, S. (2016). Modified Atkins diet: Review of literature and practical considerations. *Epilepsy Research*, 127, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.08.006>
- Bedi, K. C., Jr., Snyder, N. W., Brandimarto, J., Aziz, M., Mesaros, C., Worth, A. J., Wang, L. L., Javaheri, A., Blair, I. A., Margulies, K. B., et al. (2016). Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*, 133(7), 706–716. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019131>
- Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., & Purcaro, A. (2001). Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Circulation*, 99(9), 1173–1182.

- Bergström, J., Hermansen, L., Hultman, E., & Saltin, B. (1967). Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiologica Scandinavica*, 71(2), 140–150.
- Burke, L. M., Hawley, J. A., Wong, S. H., & Jeukendrup, A. E. (2011). Carbohydrates for training and competition. *Journal of Sports Sciences*, 29(sup1), S17–S27.
- Burke, L. M., Ross, M. L., Garvican-Lewis, L. A., Welvaert, M., Heikura, I. A., Forbes, S. G., ... Hawley, J. A. (2017). Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates performance benefit from intensified training in elite race walkers. *Journal of Physiology*, 595(9), 2785–2807. <https://doi.org/10.1113/JP273230>
- Cao, J., Lei, S., & Wang, X. (2021). The effect of a ketogenic diet on endurance performance: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(8), 2896. <https://doi.org/10.3390/nu13082896>
- Cox, P. J., Kirk, T., Ashmore, T., Willerton, K., Evans, R., Smith, A., Murray, A. J., Stubbs, B., West, J., McLure, S. W., et al. (2016). Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metabolism*, 24(2), 256–268. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.010>
- Ekelund, U., Steene-Johannessen, J., Brown, W. J., Fagerland, M. W., Owen, N., Powell, K. E., ... Lee, I. M. (2016). Does physical activity attenuate the association of sitting time with mortality? *The Lancet*, 388(10051), 1302–1310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30370-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30370-1)
- Gomes, L. C., Di Benedetto, G., & Scorrano, L. (2011). During autophagy mitochondria elongate and sustain cell viability. *Nature Cell Biology*, 13(5), 589–598. <https://doi.org/10.1038/ncb2220>

- Fournier, P. A., Fairchild, T. J., Ferreira, L. D., & Bräü, L. (2004). Post-exercise muscle glycogen repletion in the extreme: effect of food absence and active recovery. *Journal of Sports Science and Medicine*, 3(3), 139–146.
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell*, 159(4), 738–749. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029>
- Holloszy, J. O., & Coyle, E. F. (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise. *Journal of Applied Physiology*, 56(4), 831–838. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.56.4.831>
- Hudlicka, O., Brown, M., & Egginton, S. (1992). Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiological Reviews*, 72(2), 369–417. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.2.369>
- International Organization for Standardization. (2010). *ISO 26642:2010 – Food products – Determination of the glycaemic index (GI) and recommendation for food classification*. ISO.
- Jabekk, P. T., Moe, I. A., Meen, H. D., Tomten, S. E., & Høstmark, A. T. (2010). Resistance training in overweight women on a ketogenic diet conserved lean body mass while reducing body fat. *Nutrition & Metabolism (London)*, 7, 17. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-17>
- Jäger, S., Handschin, C., St.-Pierre, J., & Spiegelman, B. M. (2007). AMP-activated protein kinase action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(29), 12017–12022. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705070104>

- Joshi, S., Ostfeld, R. J., & McMacken, M. (2019). The ketogenic diet for obesity and diabetes—Enthusiasm outpaces evidence. *JAMA Internal Medicine*, 179(8), 1163–1164. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1500>
- Kossoff, E. H., & Dorward, J. L. (2008). The modified Atkins diet. *Epilepsia*, 49(Suppl. 8), 37–41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01815.x>
- Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Amark, P. E., Ballaban-Gil, K. R., Bergqvist, A. G. C., Blackford, R., ... Vining, E. P. G. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 50(2), 304–317. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x>
- Lambert, E. V., Goedecke, J. H., Zyle, C., Murphy, K., Hawley, J. A., Dennis, S. C., & Noakes, T. D. (2001). High-fat diet versus habitual diet prior to carbohydrate loading: effects of exercise metabolism and cycling performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 11(2), 209–225.
- Lefevre, F., & Aronson, N. (2000). Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*, 105(4), e46. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.e46>
- Leveritt, M., & Abernethy, P. J. (1999). Effects of caloric restriction on strength performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 13(1), 52–57.
- Liu, H., & Wang, X. (2013). Medium-chain triglyceride ketogenic diet in children with intractable epilepsy: Efficacy and safety. *Chinese Medical Journal*, 126(9),

1713–1717. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121139>

McCleary, S. A., Sharp, M. H., Lowery, R. P., Silva, J. E., Rauch, J. T., Ormes, J. A., Shields, K. A., Georges, J. I., & Wilson, J. M. (2014). Effects of a ketogenic diet on strength and power. In *The Eleventh International Society of Sports Nutrition (ISSN) Conference and Expo 2014: Clearwater Beach, FL*.

McSwiney, F. T., Wardrop, B., Hyde, P. N., Lafountain, R. A., & Volek, J. S. (2018). Keto-adaptation and endurance performance. *Metabolism*, 81, 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.010>

Muzykewicz, D., Lyczkowski, D., Memon, N., Conant, A., Pfeifer, H., Thiele, E. A., ... Vining, E. P. G. (2009). Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in children with epilepsy. *Epilepsia*, 50(5), 1118–1126. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01836.x>

Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(1), 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.002>

O'Donovan, G., Lee, I. M., Hamer, M., & Stamatakis, E. (2017). Association of “weekend warrior” and guideline-compliant levels of physical activity with mortality. *JAMA Internal Medicine*, 177(3), 335–342. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.8014>

Paoli, A., Grimaldi, K., D'Agostino, D., Cenci, L., Moro, T., Bianco, A., & Palma, A. (2012). Ketogenic diet does not affect strength performance in elite artistic gymnasts. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-9-34>

- Sampaio, L. F., Reis, F. M., & Brito, F. C. (2016). Metabolic screening prior to ketogenic diet therapy in children. *Nutrition*, 32(1), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.018>
- Volek, J. S., & Phinney, S. D. (2012). *The art and science of low carbohydrate performance*. Beyond Obesity LLC.
- Wilder, R. M. (1921). The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Proceedings*, 2, 307–308.
- Wilson, J. M., Lowery, R. P., Roberts, M. D., Sharp, M. H., Joy, J. M., Shields, K. A., ... Volek, J. S. (2020). Effects of ketogenic dieting on body composition and strength. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(12), 3463–3474 <https://doi.org/10.3390/nu13082896>
- Phinney, S. D., Horton, E. S., Sims, E. A., Hanson, J. S., Danforth, E. Jr, & LaGrange, B. M. (1980). Capacity for moderate exercise in obese subjects after adaptation to a hypocaloric, ketogenic diet. *Journal of Clinical Investigation*, 66(5), 1152–1161.
- Rhyu, H. S., & Cho, S. Y. (2014). The effect of weight loss by ketogenic diet on the body composition, performance-related physical fitness factors and cytokines of Taekwondo athletes. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 10(5), 326–331.
- Volek, J. S., Freidenreich, D. J., Saenz, C., Kunces, L. J., Creighton, B. C., Bartley, J. M., et al. (2015). Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners. *Metabolism*, 65(3), 100–110. <https://doi.org/10.12965/jer.140147>
- Willi, S. M., Oexmann, M. J., Wright, N. M., Collop, N. A., & Key, L. L. Jr. (1998). The effects of a high-protein, low-fat, ketogenic diet on adolescents with morbid obesity:

body composition, blood chemistries, and sleep abnormalities. *Pediatrics*, 101(1 Pt 1), 61–67.

Zajac, A., Poprzecki, S., Maszczyk, A., Czuba, M., Michalczyk, M., & Zydek, G. (2014). The effects of a ketogenic diet on exercise metabolism and physical performance in off-road cyclists. *Nutrients*, 6(7), 2493–2508.

## OTOFAJİ VE EGZERSİZ<sup>1</sup>

Kürşat Yusuf AYTAÇ<sup>2</sup>

### 1. GİRİŞ

Hücrelerin yaşam döngüsü, homeostazın sürdürülmesiyle yakından ilişkilidir. Hücre bölünmesi ve ölümü arasındaki dengesi, organizmanın sağlığının ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında hayati bir rol oynar. Bu denge bozulduğunda, dejeneratif hastalıklar, kanser ve metabolik sorunlar ortaya çıkabilir (Mak, 2003; Galluzzi, Vitale, Aaronson, Abrams, Adam, Agostinis, ... & Kroemer, 2012).

Programlı hücre ölümü (programmed cell death), evrimsel olarak korunmuş bir süreçtir ve apoptoz ile otofaji gibi yollar aracılığıyla hücrelerin kaderini belirler. Apoptoz, hücre çekirdeğinin parçalanmasını başlatırken, otofaji hücre içi yapıları parçalayarak enerji üretimini destekler ve metabolik dengeyi korur (Anding & Baehrecke, 2015).

Otofaji, hücre içindeki hatalı veya yaşlanmış organeller ile proteinlerin lizozom aracılığıyla yıkılıp geri dönüştürülmesini sağlayan evrensel ve evrimsel olarak korunan bir “hücrel temizlik / geri dönüşüm” mekanizmasıdır (Mammucari & Rizzuto, 2015; He & Klionsky, 2016). Bu süreç; hücrel kalite kontrolü, enerji dengesi, mitokondri sağlığı ve genel hücrel dayanıklılığın sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir.

Fiziksel aktivite, hücrel enerji ihtiyacını artırırken oksidatif stresi de düzenleyerek hem apoptoz hem de otofaji

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Adıyaman Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü, ORCID: 0000-0002-7827-4242.

süreçlerini etkiler. Düzenli egzersiz, mitokondri fonksiyonlarını destekler, yaşlanmayı yavaşlatır ve metabolik hastalıklara karşı koruyucu bir etki sağlar (Lee, Giordano, & Zhang, 2012).

Fiziksel egzersiz özellikle iskelet kası gibi yüksek metabolik talebe sahip dokularda enerji stresi, mekanik yük ve oksidatif yük gibi uyarılar yaratır; bu uyarılar hücrel adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirebilir (He & Klionsky, 2016). Bu bağlamda, egzersizin otofaji üzerindeki etkisi hem performans hem de hücrel sağlık açısından önemlidir.

### **1.1. Otofaji Mekanizması ve Kas Hücresinde Potansiyel Rolü**

Otofaji, otofagosom–lizozom yolu üzerinden hasarlı veya gereksiz hücrel materyalin temizlenmesini sağlar; bu süreç mitokondri kalitesi, protein homeostazı ve hücre yenilenmesi açısından kritik önemdedir (He & Klionsky, 2016). Egzersiz sırasında artan enerji talebi, ROS üretimi ve hücre içi metabolik stres; AMPK, ULK1 ve FoxO3 gibi sinyal yollarını aktive ederek otofajiyi tetikleyebilir (Rocchi & He, 2017).

Başka bir ifadeyle; Otofaji, hücre içindeki hasarlı ya da işlevini yitirmiş yapıların ve organellerin otofagozomlar aracılığıyla lizozomlara taşınarak parçalanmasını sağlayan temel bir hücrel geri dönüşüm mekanizmasıdır. Bu süreç, hücrelerin enerji yetersizliği ve çeşitli stres faktörlerine karşı homeostazını korumasına katkıda bulunur. Otofaji süreci beş ana basamaktan oluşmaktadır: indüksiyon, vezikül oluşumu ve genişlemesi, otofagozomun tamamlanması, lizozomla birleşme ve son olarak degradasyon aşaması (Xie & Klionsky, 2007; Anding & Baehrecke, 2015).

Otofajinin moleküler kontrolü, başlangıçta APG, AUT ve CVT olarak tanımlanan ve günümüzde **ATG (autophagy-related genes)** adı verilen genler tarafından sağlanmaktadır. Bu

genler, otofajinin farklı basamaklarında görev alan proteinleri kodlamaktadır. Atg1/ULK1 kompleksi otofajinin başlatılmasında ve sinyal entegrasyonunda rol oynarken, Atg6/Beclin-1 vezikül nükleasyonunu düzenlemektedir. Atg12–Atg5–Atg16 kompleksi otofagozomal membranın genişlemesini sağlarken, Atg8/LC3 proteini otofagozom zarının olgunlaşması ve şekillenmesinde kritik bir işleve sahiptir (Hansen et al., 2008; Hars et al., 2007; Meléndez & Levine, 2003).

Otofaji süreci, başlıca mTOR ve PI3K sinyal yolları tarafından düzenlenmektedir. Tip I PI3K/AKT/mTOR sinyal yolları otofajiyi baskılayıcı etki gösterirken, Tip III PI3K/Beclin-1 yolu otofajinin aktive edilmesini teşvik etmektedir. mTOR'un inhibe edilmesi, ULK1/Atg1 kompleksinin aktivasyonuna yol açarak Atg9'un Golgi aygıtından endozomal bölgelere taşınmasını sağlar ve böylece çift katmanlı otofagozomal membran oluşumu başlatılır (Juhász et al., 2008; Xiao, 2007).

Bu uyum sayesinde kas hücrelerinde hem protein/organel kalitesinin korunması hem de metabolik verimliliğin artması beklenebilir; bu da uzun dönemde kas sağlığı ve fonksiyonuna katkı sağlar (Grumati et al., 2011; Rocchi & He, 2017).

## **2. EGZERSİZ VE OTOFAJİ**

### **2.1. Aerobik Egzersiz**

Aerobik egzersiz, otofaji aktivasyonu için bir model olarak geniş çapta incelenmiş ve hücrel homeostaz ve adaptasyon üzerindeki etkilerini ortaya koyan güçlü mekanizmaları göstermiştir.

**Bisiklet.** Bisikletin otofaji üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar daha az olmasına rağmen, mevcut kanıtlar bisikletin belirli moleküler yollar aracılığıyla otofajiyi indüklediğini

göstermektedir. Bisiklet, AMPK aktivasyonunu artırır, bu da mTOR'u inhibe eder ve ardından ULK1'i aktive ederek otofajiyi başlatır. Ayrıca bisiklet, Tümör Proteini 53 (p53) aktivasyonu yoluyla otofajiyi uyarmasıyla hücrel homeostaz ve stres yanıtındaki potansiyel rolünü daha da vurgular (Tachtsis et al., 2016).

**Koşu.** Koşu, klinik egzersiz programlarında ve otofaji ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakta olup, prelinik araştırmalarda koşu bandı modelleri kullanılarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu egzersiz türü, Adenozin Monofosfat (AMP) ile Adenozin Trifosfat (ATP) oranını artırır, Purinerjik Reseptörler P2X7 (P2X7) (Li et al.,2021) aracılığıyla aktive olabilir ve AMPK aktivasyonunu tetikler. AMPK, mTOR aktivitesini inhibe ederek otofajinin ana başlatıcısı olan ULK1 kinazının aktivasyonunu kolaylaştırır (Liu & Pan, 2019). Koşu ayrıca Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD+) ve AMPK seviyelerini modüle eder; bu da Sirt1'in aktivasyonunu sağlar ve FOXO3 ile BCL2 Etkileşimli Protein 3 (BNIP3) gibi aşağı akış hedefleri üzerinden otofajiyi daha da uyarır (Huang et al., 2019). Ayrıca koşu, AMPK aracılığıyla Peroksizom Proliferatör-aktive Edici Reseptör-g Koaktivatör-1a (PGC-1a) aktivitesini artırır, mitofaji düzenleyicileri PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) ve Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz (Parkin) ekspresyonunu yükseltir ve böylece mitokondriyal kalite kontrolünü otofaji yoluyla destekler (Liang et al., 2021).

**Yüzme.** Yüzme, AMPK, Akt, mTOR ve ayrıca Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 1 (FABP1), Beclin1, Isı Şoku 70 kDa Proteini (HSP70) ve Mikro Ribonükleik Asitler (microRNA'lar) gibi ek faktörler dahil olmak üzere önemli sinyal yollarını düzenleyerek otofajik aktiviteyi modüle eder (Tang et al., 2019). AMPK'nin aktivasyonu merkezi bir rol oynar ve PGC-1a (Cheng et al., 2022) ile FOXO3a (Fan et al., 2017) ekspresyonunu artırarak otofajiyi teşvik eder. Ayrıca yüzme, FABP1'i

baskılayarak otofaji aktivasyonuna katkıda bulunur (Pi et al., 2019). Çeşitli microRNA'lar da egzersiz-otofaji ekseninde rol oynamaktadır. Örneğin, egzersiz ULK1 ve Beclin1 gibi otofaji ile ilişkili ana molekülleri, miR-266-5p, miR-204-5p ve miR-497-3p dahil microRNA'lar aracılığıyla düzenler (Tang et al., 2019; Qi et al., 2020).

## **2.2. Anaerobik Egzersiz**

Anaerobik egzersizin tetiklediği otofaji üzerine yapılan araştırmalar hâlâ sınırlıdır; bu durum, direnç antrenmanı ve diğer anaerobik yöntemlerin otofajik düzenlemeye nasıl katkıda bulunduğunu anlamada önemli bir boşluğu ortaya koymaktadır. Direnç antrenmanı, tipik bir anaerobik egzersiz biçimi olarak, genellikle otofajinin düzenlenmesi ile ilişkilendirilir (Hentilä et al., 2018; Moberg et al., 2022). Mevcut kanıtlar, direnç antrenmanının başlıca PI3K/Akt (Kwon et al., 2018), PINK1 (Lim et al., 2019), Beclin1 ve ULK1 (Mejías-Peña et al., 2017) yollarını içeren mekanizmalar aracılığıyla otofajik aktiviteyi artırdığını göstermektedir. Bu egzersiz IGF-1'i aktive eder ve bu da PI3K/Akt sinyal yolunun yukarı doğru düzenlenmesine yol açar; bu mekanizma, FOXO3a'yı aktive ederek veya mTOR'u inhibe ederek otofajiyi tetikler (Luo et al., 2013).

## **2.3. Kombine Egzersiz**

Aerobik ve direnç antrenmanını içeren kombine egzersiz üzerine yapılan araştırmalar, otofaji üzerindeki etkisinin değişken olduğunu göstermektedir (Huang, Hsu, Fu, & Wang, 2024). Preklinik bir tümör çalışmasında, direnç antrenmanı 85° eğimli, 1,5 cm aralıklı basamaklara sahip 1 metrelik bir merdiven kullanılarak uygulanmış; 3 set, 2 tekrar ve setler arasında 1 dakikalık, tekrarlar arasında 2 dakikalık dinlenme araları verilmiştir. Aerobik egzersiz ise 3 dakikalık ısınma ve soğuma süresi dahil olmak üzere, 25 dakika boyunca 5–9 m/dk hızında koşu bandında yapılmıştır. Bu çalışmada, LC3B-II/I oranının

azalması ve p62 ekspresyonunun yüksek tutulmasıyla otofajinin azaldığı ve bunun potansiyel olarak tümör ilerlemesini yavaşlatabileceği gösterilmiştir (Xing, et al, 2019). Ancak, yaşı fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, kombine egzersizin hareketsiz kontrol gruplarına kıyasla karaciğer otofaji seviyelerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı bulunmuştur (Pinto, et al., 2023). Benzer şekilde, klinik araştırmalar da kombine egzersizin kademeli egzersiz testleri (GXT) veya adrenerjik uyarım sırasında otofaji yanıtlarını artırmadığını bildirmiştir (Huang, Hsu, Fu, & Wang, 2024). Bu bulgular, kombine egzersizin otofaji üzerindeki etkilerinin egzersiz tipi, yoğunluğu ve süresi gibi faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Anlamlı otofajik aktivasyonu tetiklemek için daha yüksek yoğunluklu veya uzun süreli egzersiz gerekebilir (Pinto, Muñoz, Tavares, Dos Santos, Rebelo, Alberici, et al., 2023).

Çalışmalar, egzersiz ve antrenmanın insan iskelet kasında otofaji ile ilişkili belirteçleri değiştirebildiğini göstermektedir. Örneğin, 2018 tarihli bir çalışma, 8 haftalık egzersiz eğitiminden sonra insan kasında bazı otofaji/mitofaji belirteçlerinde artış olduğunu rapor etmiştir (Guezennec et al., 2018).

Ancak insan kasında otofaji tepkisi her zaman tek düze değildir. Lira ve arkadaşları (2015), tek bacaklı akut egzersizin ardından LC3-II/LC3-I oranında azalma gözlemlemiş; bu da otofagosom sayısında geçici bir düşüşe işaret etmektedir.

Daha güncel bir meta-analiz, 26 çalışmayı değerlendirerek akut direnç egzersizinin otofajiyi baskıladığını, ancak uzun dönem direnç antrenmanlarının otofaji belirteçlerini (örneğin LC3-II) artırdığını göstermiştir (Wang et al., 2023). Bu bulgular, egzersizin otofajiyi düzenlemesinin egzersiz tipi, süresi, yoğunluğu ve kas/doku tipi gibi değişkenlere bağlı olduğunu göstermektedir (Wang et al., 2023).

### **3. KAS-İSKELET SİSTEMİ**

Egzersiz, kas ve kemik bütünlüğünü destekleyerek kas-iskelet sağlığının korunmasında hayati bir rol oynar. Kas liflerinin kesit alanını ve gücünü artırırken, kemik oluşumunu ve gelişimini destekler; bu da kas-iskelet yaralanmaları riskini azaltır (Schnohr, Marott, Lange, & Jensen, 2013). Egzersiz yoluyla tetiklenen otofaji, işlevsiz mitokondrilerin birikmesini azaltır, hasarlı protein ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasını kolaylaştırır ve mitokondri biyogenezi teşvik eder (Egan & Sharples, 2023). Atg5, LC3, Beclin-1 ve p62 gibi otofaji ile ilişkili proteinlerin aktivasyonu, antioksidan savunma sistemini güçlendirir ve BMP gibi kas zayıflığı ve atrofiyi azaltan sinyal yollarını harekete geçirir (Sartori et al., 2013).

Ayrıca, egzersiz aracılığıyla tetiklenen otofaji, kas büyümesini düzenleyen ve dejenerasyonu önleyen kritik sinyal yollarını etkiler. PI3K/Akt yolu aktive olur; bu da anti-apoptotik proteinlerin (ör. BCL-2) artışına ve pro-apoptotik faktörlerin (ör. BAX, caspase-3) azalmasına yol açar. Aynı zamanda, bu yol ubiquitin ligazları MuRF-1 ve MAFbx'in aktivitesini baskılar, HIPPO yolunu dolaylı olarak inhibe eder ve sarkopeniye bağlı kas fonksiyon bozukluklarını azaltır (White et al., 2016). Egzersiz, IGF-mTOR sinyal ve NFκB inflamatuvar yollarını negatif düzenleyerek büyüme inhibitörlerini de baskılar. Bu süreç, Beclin-1 ve Atg7 gibi otofaji ile ilişkili moleküllerin ekspresyonunu artırırken, UPS aracılığıyla protein yıkımını engeller ve yaşlanmaya bağlı sarkopeniyi önler (Ji & Kang, 2015).

Kemik sağlığı açısından egzersiz, Atg12-Atg5-Atg16 kompleksini aktive eder ve Wnt/β-katenin yolunu uyararak osteojenik farklılaşmayı ve kemik oluşumunu artırır (Chen et al., 2020). Osteoblastlarda otofaji aktivasyonu, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesini engeller, tip I kollajen ve tip II

prokollajen anormal birikimini önler ve kondrosit homeostazını korur; bu da artrit gibi durumlarda kemik kaybı ve kıkırdak bozulmasını azaltır. Ayrıca egzersiz, AMPK-mTOR bağımlı otofaji yoluyla NLRP3 sinyal yolunu düzenler, inflamatuvar veziküllerin degradasyonunu sağlar ve pirofosfat toksisitesini azaltarak kıkırdak matriksinin sağlığını destekler (Li et al., 2021). Klinik çalışmalarda, erken egzersiz müdahaleleri kas-iskelet hastalıklarında kas atrofisini tersine çevirebilir, fonksiyonu geri kazandırabilir ve genel doku sağlığını iyileştirebilir (Mora & Valencia, 2018). Tüm bu moleküler yolların koordinasyonu ile egzersiz, kas-iskelet sisteminde rejenerasyon ve dayanıklılığın kritik bir düzenleyicisi olarak görev yapar.

#### **4. HAYVAN MODELLERİ İLE KARŞILAŞTIRMALAR**

Hayvan deneyleri, otofajinin egzersizle düzenlenebileceğini daha net biçimde göstermiştir. Özellikle yaşlanmış iskelet kası modellerinde uzun dönem aerobik veya direnç egzersizinin LC3, Beclin1, Atg5/7 ve p62 gibi otofaji belirteçlerini artırdığı rapor edilmiştir (Zhang et al., 2022).

Kas lifi tipi, cinsiyet ve yaş gibi biyolojik faktörler de otofaji yanıtını etkilemektedir. Örneğin, akut egzersizin ardından genç erkek farelerde otofagosom dönüşümü ve lizozom biyogenezi görülürken; yaşlı veya dişi farelerde bu yanıt daha zayıf olmuştur (Zhang et al., 2022). Bu bulgular, egzersizin otofaji üzerindeki etkisinin yalnızca tek bir genelleme ile tanımlanamayacağını göstermektedir. Şunu da unutmamak gerekir ki hayvan üzerinde yapılan deney ve çalışmaların verileri insana genelleme yapılamaz.

## **5. OTOFAJİ, KAS SAğLIğI VE ADAPTASYON / POTANSİYEL FAYDALAR & KISITLILIKLAR**

Egzersizle aktive olan otofaji ve mitofaji mekanizmaları; kas hücresinin iç kalite kontrolünü, mitokondri yenilenmesini ve protein/organel rejenerasyonunu sağlayabilir. Bu, uzun dönemde kas dayanıklılığı, metabolik sağlık ve yaşılanmaya bağlı kas kaybı (sarkopeni) riskinin azalması açısından potansiyel fayda taşıır (Grumati et al., 2011; Rocchi & He, 2017).

Öte yandan, insan çalışmalarındaki heterojenlik, bazı durumda otofajinin baskılanması, bazılarında ise artışı — bu da otofajinin iki yönlü olabileceğini düşündürür (Lira et al., 2015; Wang et al., 2023). Bu nedenle, egzersiz reçetesi (tipi, yoğunluğu, süresi), bireyin yaşı, cinsiyeti ve kas lifi tipi birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca, birçok çalışmada otofaji belirteçlerine (LC3, Beclin1, p62) bakılmış, ancak otofaji akışı (flux) veya lizozomal aktivite gibi dinamik süreçler çoğunlukla ölçülmemiştir (Zhang et al., 2022).

Bu alandaki çalışmaların önemli bir kısmı, otofaji değerlendirmesinde LC3-II/I oranı ve p62 gibi statik protein belirteçlerine dayanmaktadır; ancak bu ölçümler otofaji akışını doğrudan yansıtmayabilir. Birçok insan çalışmasında lizozomal inhibisyon veya dinamik akış analizleri uygulanmadığından, gözlenen değişikliklerin artmış otofaji mi yoksa otofagozom birikimi mi olduğunu ayırt etmek güçtür. Ayrıca, insan iskelet kası biyopsilerinin invaziv doğası, örnekleme zamanlarının ve tekrar ölçümlerinin sınırlı kalmasına yol açmakta ve bu durum egzersize verilen otofajik yanıtların tam olarak karakterize edilmesini zorlaştırmaktadır.

## **6. PRATİK UYGULAMA VE ANTRENMAN PERSPEKTİFİ**

- Egzersiz planlamasında yalnızca kas kuvveti veya hipertrofi değil, hücrel kalite kontrolü, mitokondri sağlığı ve metabolik adaptasyon da hedeflenmelidir (Grumati et al., 2011).
- Uzun dönem, düzenli ve planlı egzersiz özellikle direnç antrenmanı otofaji-mitofaji adaptasyonlarını destekleyebilir (Rocchi & He, 2017).
- Egzersiz sonrası toparlanma, beslenme, yeterli protein ve enerji alımı ile uyku, hücrel yenilenmeyi destekleyen önemli faktörlerdir (He & Klionsky, 2016).
- Araştırmalarda insan kasında otofaji akışı, mitofaji ve lizozomal aktivite gibi dinamik ölçümler önemlidir. Sadece protein belirteçlerine dayanmak yanıltıcı olabilir (Zhang et al., 2022).

## **7. SONUÇ**

Sonuç olarak, egzersizin otofaji ve mitofaji üzerindeki düzenleyici etkileri, kas sağlığının sürdürülmesi ve yaşlanmaya bağlı fonksiyon kayıplarının sınırlandırılması açısından önemli bir biyolojik adaptasyon mekanizması olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, insan çalışmalarında bildirilen farklı otofajik yanıtlar, egzersiz türü, yoğunluğu ve süresinin yanı sıra bireysel biyolojik değişkenlerin bu süreci belirgin biçimde etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle, gelecekte yapılacak araştırmalarda yalnızca otofaji belirteçlerine değil, otofaji akışı ve lizozomal aktivite gibi dinamik süreçlere odaklanılması, egzersiz–otofaji ilişkisinin daha doğru ve bütüncül biçimde anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Anding, A. L., & Baehrecke, E. H. (2015). Autophagy in cell life and cell death. *Current Topics in Developmental Biology*, 114, 67–91. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.002>
- Chen, X., Sun, K., Zhao, S., Geng, T., Fan, X., Sun, S., ... & Wang, Y. (2020). Irisin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by activating autophagy via the Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway. *Cytokine*, 136, 155292.
- Cheng, F., Dun, Y., Cheng, J., Ripley-Gonzalez, J. W., Jiang, W., You, B., et al. (2022). Exercise activates autophagy and regulates endoplasmic reticulum stress in muscle of high-fat diet mice to alleviate insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 601, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.062>
- Cui, D., Drake, J. C., Wilson, R. J., Shute, R. J., Lewellen, B., Zhang, M., et al. (2020). A novel voluntary weightlifting model in mice promotes muscle adaptation and insulin sensitivity with simultaneous enhancement of autophagy and mTOR pathway. *FASEB Journal*, 34(6), 7330–7344
- Egan, B., & Sharples, A. P. (2023). Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiological Reviews*, 103(3), 2057–2170.
- Escobar, K. A., VanDusseldorp, T. A., Johnson, K. E., Stratton, M., McCormick, J. J., Moriarity, T., et al. (2024). The biphasic activity of autophagy and heat shock protein response in peripheral blood mononuclear cells following acute resistance exercise in resistance-trained males. *European Journal of Applied Physiology*, 124(10), 2981–2992.

- Fan, J., Yang, X., Li, J., Shu, Z., Dai, J., Liu, X., et al. (2017). Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway. *Oncotarget*, 8(11), 17475–17490. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15194>
- Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J. M., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., & Blagosklonny, M. V. (2012). Molecular definitions of cell death subroutines: Recommendations of the nomenclature committee on cell death. *Cell Death and Differentiation*, 19(1), 107–120. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>
- Grumati, P., Coletto, L., Sabatelli, P., Cescon, M., Angelin, A., Bertaggia, E., ... & Bonaldo, P. (2011). Physical exercise stimulates autophagy in normal skeletal muscles but is detrimental for collagen VI-deficient muscles. *Nature Medicine*, 17(10), 1219–1221. <https://doi.org/10.1038/nm.2447>
- Hansen, M., Chandra, A., Mitic, L. L., Onken, B., Driscoll, M., & Kenyon, C. (2008). A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS Genetics*, 4(2), e24. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0040024>
- Hansen, A. H., Nielsen, J. J., Saltin, B., & Hellsten, Y. (2010). Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 28(6), 1176–1185.
- Hars, E. S., Qi, H., Ryazanov, A. G., Jin, S., Cai, L., Hu, C., & Liu, L. F. (2007). Autophagy regulates ageing in *C. elegans*. *Autophagy*, 3(2), 93–95. <https://doi.org/10.4161/auto.3636>

- He, C., & Klionsky, D. J. (2016). Regulation of autophagy during exercise in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 310(6), C451–C462. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00345.2015>
- Hentilä, J., Ahtiainen, J. P., Paulsen, G., Raastad, T., Häkkinen, K., Mero, A. A., et al. (2018). Autophagy is induced by resistance exercise in young men, but unfolded protein response is induced regardless of age. *Acta Physiologica*, 224(1), e13069.
- Huang, J., Wang, X., Zhu, Y., Li, Z., Zhu, Y. T., Wu, J. C., et al. (2019). Exercise activates lysosomal function in the brain through AMPK-SIRT1-TFEB pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 25(6), 796–807. <https://doi.org/10.1111/cns.13149>. <https://doi.org/10.1155/2019/5697380>
- Huang, Y. C., Hsu, C. C., Fu, T. C., & Wang, J. S. (2024). Interval aerobic/resistance exercise training depresses adrenergic-induced apoptosis of lymphocytes in sedentary males. *European Journal of Applied Physiology*, 124(3), 837–848.
- Ji, L. L., & Kang, C. (2015). Role of PGC-1 $\alpha$  in sarcopenia: Etiology and potential intervention—a mini-review. *Gerontology*, 61(2), 139–148.
- Juhasz, G., Hill, J. H., Yan, Y., Sass, M., Baehrecke, E. H., Backer, J. M., & Neufeld, T. P. (2008). The class III PI(3)K Vps34 promotes autophagy and endocytosis but not TOR signaling in *Drosophila*. *Journal of Cell Biology*, 181(4), 655–666. <https://doi.org/10.1083/jcb.200712051>
- Kwon, I., Jang, Y., Cho, J. Y., Jang, Y. C., & Lee, Y. (2018). Long-term resistance exercise-induced muscular

- hypertrophy is associated with autophagy modulation in rats. *Journal of Physiological Sciences*, 68(3), 269–280.
- Lee, J., Giordano, S., & Zhang, J. (2012). Autophagy, mitochondria and oxidative stress: Cross-talk and redox signalling. *Biochemical Journal*, 441(2), 523–540. <https://doi.org/10.1042/BJ20111451>
- Li, Z., Huang, Z., Zhang, H., Lu, J., Tian, Y., Piao, S., et al. (2021). Moderate-intensity exercise alleviates pyroptosis by promoting autophagy in osteoarthritis via the P2X7/AMPK/mTOR axis. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00746-z>
- Liang, J., Zhang, H., Zeng, Z., Wu, L., Zhang, Y., Guo, Y., et al. (2021). Lifelong aerobic exercise alleviates sarcopenia by activating autophagy and inhibiting protein degradation via the AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway. *Metabolites*, 11(5), 315 <https://doi.org/10.3390/metabo11050315>
- Lira, V. A., Benton, C. R., Yan, Z., & Bonen, A. (2015). Regulation of autophagy in human skeletal muscle: Effects of exercise, exercise training and insulin stimulation. *The Journal of Physiology*, 593(1), 123–137. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.282551>
- Lim, C., Kim, H. J., Morton, R. W., Harris, R., Phillips, S. M., Jeong, T. S., et al. (2019). Resistance exercise-induced changes in muscle phenotype are load dependent. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(12), 2578–2585.
- Liu, H. T., & Pan, S. S. (2019). Late exercise preconditioning promotes autophagy against exhaustive exercise-induced myocardial injury through the activation of the AMPK-mTOR-ULK1 pathway. *BioMed Research International*, 2019, 5697380. <https://doi.org/10.1155/2019/5697380>

- Luo, L., Lu, A. M., Wang, Y., Hong, A., Chen, Y., Hu, J., et al. (2013). Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Experimental Gerontology*, 48(4), 427–436.
- Mak, T. (2003). Apoptosis: "This death that makes life live". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 9(6), 483–488. [https://doi.org/10.1016/S1083-8791\(03\)00063-0](https://doi.org/10.1016/S1083-8791(03)00063-0)
- Mejías-Peña, Y., Estébanez, B., Rodriguez-Miguel, P., Fernandez-Gonzalo, R., Almar, M., de Paz, J. A., et al. (2017). Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. *Aging*, 9(2), 408–418.
- Moberg, M., Apró, W., Horwath, O., van Hall, G., Blackwood, S. J., & Katz, A. (2022). Acute normobaric hypoxia blunts contraction-mediated mTORC1- and JNK-signaling in human skeletal muscle. *Acta Physiologica*, 234(2), e13771.
- Mora, J. C., & Valencia, W. M. (2018). Exercise and older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(1), 145–162.
- Pi, H., Liu, M., Xi, Y., Chen, M., Tian, L., Xie, J., et al. (2019). Long-term exercise prevents hepatic steatosis: a novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery. *FASEB Journal*, 33(11), 11870–11883. <https://doi.org/10.1096/fj.201901173R>
- Pinto, A. P., Muñoz, V. R., Tavares, M. E. A., Dos Santos, J. R., Rebelo, M. A., Alberici, L. C., et al. (2023). Combined physical exercise reverses the reduced expression of Bmal1 in the liver of aged mice. *Life Sciences*, 312, 121175.

- Qi, J., Luo, X., Ma, Z., Zhang, B., Li, S., & Zhang, J. (2020). Downregulation of miR-26b-5p, miR-204-5p, and miR-497-3p expression facilitates exercise-induced physiological cardiac hypertrophy by augmenting autophagy in rats. *Frontiers in Genetics*, 11, 78. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00078>
- Rocchi, A., & He, C. (2017). Regulation of exercise-induced autophagy in skeletal muscle. *Current Pathobiology Reports*, 5(2), 177–186. <https://doi.org/10.1007/s40139-017-0139-7>
- Sartori, R., Schirwis, E., Blaauw, B., Bortolanza, S., Zhao, J., Enzo, E., ... & Sandri, M. (2013). BMP signaling controls muscle mass. *Nature Genetics*, 45(11), 1309–1318.
- Schnohr, P., Marott, J. L., Lange, P., & Jensen, G. B. (2013). Longevity in male and female joggers: the Copenhagen City Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, 177(7), 683–689. <https://doi.org/10.1093/aje/kws322>
- Tachtsis, B., Smiles, W. J., Lane, S. C., Hawley, J. A., & Camera, D. M. (2016). Acute endurance exercise induces nuclear p53 abundance in human skeletal muscle. *Frontiers in Physiology*, 7, 144. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00144>
- Tamargo-Gómez, I., Fernández-Sanjurjo, M., Codina-Martínez, H., Tomás-Zapico, C., Iglesias-Gutiérrez, E., Fernández-García, B., et al. (2024). Autophagy alterations in white and brown adipose tissues of mice exercised under different training protocols. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 29(10), 348.
- Tang, H., Tan, X., Zhu, L., Qin, K., Gao, H., & Bai, H. (2019). Swimming prevents nonalcoholic fatty liver disease by reducing migration inhibitory factor through Akt

- suppression and autophagy activation. *American Journal of Translational Research*, 11(7), 4315–4325.
- Wang, X., Zhang, Y., & Li, J. (2023). Does exercise regulate autophagy in humans? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Physiology & Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s13105-023-00987-2>
- White, Z., Terrill, J., White, R. B., McMahon, C., Sheard, P., Grounds, M. D., ... & Goldspink, G. (2016). Voluntary resistance wheel exercise from mid-life prevents sarcopenia and increases markers of mitochondrial function and autophagy in muscles of old male and female C57BL/6J mice. *Skeletal Muscle*, 6(1), 45.
- Xiao, G. (2007). Autophagy and mTOR signaling pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 27(18), 6364–6371. <https://doi.org/10.1128/MCB.00572-07>
- Xie, Z., & Klionsky, D. J. (2007). Autophagosome formation: Core machinery and adaptations. *Nature Cell Biology*, 9(10), 1102–1109. <https://doi.org/10.1038/ncb1007-1102>
- Xing, Y., Yang, S. D., Wang, M. M., Feng, Y. S., Dong, F., & Zhang, F. (2019). The beneficial roles of exercise training via autophagy in neurological diseases and possible mechanisms. *Life Sciences*, 221, 130–134.
- Zhang, Y., Li, J., Wang, Y., & Chen, X. (2022). A preclinical systematic review of the effects of chronic exercise on autophagy-related proteins in aging skeletal muscle. *Frontiers in Physiology*, 13, 889123. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.889123>

**TÜRKİYE VE DÜNYADA**  
**FİZİKSEL AKTİVİTE VE SAĞLIK**

**yaz**  
yayınları

YAZ Yayınları  
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3  
İscehisar / AFYONKARAHİSAR  
Tel : (0 531) 880 92 99  
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com