

DERLEME

Egzersiz-Kaynaklı BDNF'nin Mental Sağlık Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme

Yakup Zühtü BİRİNCİ¹, Engin SAĞDİLEK², Şenay ŞAHİN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Yaşam süresi uzadıkça mental hastalıklar daha yaygın sağlık sorunları haline gelerek hastaların ve ailelerinin refahını ve yaşam kalitesini oldukça azaltmaktadır. Bu patolojilerin başlamasını önlemek veya geciktirmek için etkili bir strateji olan düzenli egzersizin beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nöroprotektif nitelikli hücre ve moleküler dolaşım faktörleri yoluyla beyin sağlığı üzerindeki faydaları tetiklediği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu sistematik derleme, egzersiz kaynaklı BDNF'nin mental hastalıklar üzerindeki etkisine ilişkin güncel bilgileri özetlemeyi ve bu hastalıklara optimum fayda sağlayacak egzersiz programları oluşturmak için öneriler sunmayı amaçlamaktadır. Sistematik inceleme stratejisi, elektronik veri tabanı sistematik araştırmalarında bir metodoloji olarak spor bilimine uyarlanan raporlama maddeler bildirisi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) yönergelerine uygun şekilde yürütülmüştür. Bu kapsamda oluşturulan dışlama ve dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurularak sekiz tam metin çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, en az dört hafta boyunca ve haftada 150 dakika orta şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinin ya da bu egzersizlerin halihazırda devam eden tedavilerle veya bilişsel egzersizlerle birlikte kullanılmasının mental sağlık üzerindeki olumlu etkilerine BDNF'deki artışların aracılık edebileceğini göstermektedir. Bu durum egzersizin, düşük BDNF seviyelerine sahip mental hastalığı olan bireyleri hedefleyebileceği hipotezlerini desteklemektedir. Sonuç olarak egzersiz kaynaklı BDNF düzeylerinin mental sağlıkla ilişkili standart tedavi müdahalelerinin etkinliğini geliştirebileceği ve klinik iyileşmeyle ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen özellikle farklı şiddet ve sıklıklarda planlanan egzersiz türlerinin ya da kombinasyonlarının BDNF salınımını farklı şekilde etkiliyor oluşu bu çalışma sonuçlarına dayanarak mental sağlığı BDNF kaynaklı geliştirebilecek standart bir egzersiz programı oluşturmayı oldukça zorlaştırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: BDNF. Depresyon. Egzersiz. Kaygı. Mental sağlık.

Assessing the Effect of Exercise-induced BDNF on Mental Health: A Systematic Review

ABSTRACT

As life expectancy increases, mental illnesses become more common health problems, significantly reducing patients' and their families' well-being and quality of life. Regular exercise is an effective strategy to prevent or delay the onset of these pathologies. It is thought to trigger benefits on brain health through neuroprotective cellular and molecular circulatory factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Therefore, this systematic review aims to summarize the current literature on the effect of exercise-induced BDNF on mental disorders and provide recommendations for creating exercise programs to ensure optimum benefit. The systematic review strategy was conducted according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) guidelines adapted for sports science. It was reported as a methodology in electronic database systematic research. Eight full-text studies were evaluated after the exclusion and inclusion criteria were conducted. Findings from this study suggest that increases in BDNF may mediate the positive effects on the mental health of 150 minutes of moderate-intensity aerobic and resistance exercise per week for at least four weeks or the use of these exercises in combination with ongoing treatments or cognitive exercises. It can support the hypothesis that exercise may target individuals with mental disorders who exhibit reduced BDNF production. In conclusion, exercise-induced BDNF levels may improve the effectiveness of standard treatment interventions related to mental health and may be a potential biomarker associated with clinical improvement. However, to the results of this study, the fact that exercise types or combinations planned at different intensities and frequencies affect BDNF release differently makes it very difficult to create a standard exercise program that can improve mental health on BDNF based.

Keywords: Anxiety. BDNF. Depression. Exercise. Mental health.

Geliş Tarihi: 23.Aralık.2023

Kabul Tarihi: 03.Mart.2023

Dr. Yakup Zühtü BİRİNCİ
Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi,
Antrenörlük Eğitimi Bölümü,
Bursa.
Tel: 0507 705 92 13
E-posta: ykpbirinci@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yakup Zühtü BİRİNCİ: 0000-0002-1772-6014
Engin SAĞDİLEK: 0000-0001-8696-4035
Şenay ŞAHİN: 0000-0002-9221-0616

Modern zamanlardaki sedanter yaşam tarzıyla ilişkili fiziksel inaktivitenin obezite, kardiyovasküler hastalıklar, tip-2 diyabet, osteoporoz, kanser ve depresyon riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar vardır¹⁻³. Bunun aksine artan fiziksel aktivite (FA) seviyesinin birçok farklı hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹. Aktif yaşam tarzı tüm uygarlık tarihi boyunca her zaman sağlığa ulaşmanın en iyi yollarından biri olarak kabul edilmiş olsa da, son yirmi yılda bir ilaç veya önleyici bir yöntem olarak egzersiz kavramı giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır^{2,3}. Nitekim güncel çalışmalar, egzersizin ilaçlara, ameliyatlara ve hastaneye yatışlara kıyasla çok düşük maliyetli, yan etkisi olmayan ve kolay ulaşılabilir avantajlara sahip "bileşik hap (polypill)" özellikli olduğunu bildirmektedir⁴.

Düzenli egzersiz sadece fiziksel sağlığa değil, aynı zamanda mental sağlığa da olumlu katkıda bulunmaktadır^{5,6}. Egzersiz, bireylerin stres tepki sistemlerine adaptasyonlarını kolaylaştırırken psikolojik stresörlerin dayattığı fizyolojik bozulmaları da iyileştirebilir⁷. Nitekim, yüksek düzeyde FA seviyesinin depresyon⁸ ve anksiyete⁹ riskini azalttığı gösterilmiştir. Bir dizi çalışma, egzersizin depresyonu olan hastalarda antidepresan ilaçlarla karşılaştırılabilir faydalar sunabileceğini göstermiştir^{10,11}. Benzer şekilde, güncel çalışmalar, orta-yüksek şiddetli günlük egzersizlerin pandemi nedeniyle uygulanan sosyal izolasyonun kötü şekilde etkilediği mental sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir¹².

Van Praag, Kempermann ve Gage (1999)'in gönüllü egzersiz sonrasında hayvanların nöroenezinin arttığını ilk kez gösterdiği klasik çalışmadan bu yana, egzersizin bilişsel ve davranışsal işlevlere olumlu potansiyel etkisi yoğun şekilde bilimsel ilgi görmektedir¹³. Fakat mental sağlığın egzersize bağlı nörobiyolojik ve bilişsel bağlantıları hakkındaki anlayışımız bilimsel çalışmalardan elde edilen kanıtlarla kümülatif şekilde oldukça gelişse de aslında bu ilişkinin sanılandan çok daha karmaşık bir yapıda olduğu görülmektedir¹⁴. Nitekim egzersizin nörobiyolojisi üzerine bir başka çalışmada, hastalıkların (mental hastalıklar dahil) önlenmesini ve tedavisini egzersiz yoluyla açıklamanın nörobiyolojik mekanizmalara bağlı birkaç yolu ilk kez gösterilmiştir¹. Günümüzde egzersizin, nörojenezdeki artışlar ile inflamatuvar ve oksidan belirteçlerdeki azalmalar gibi biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler yoluyla mental sağlığa sonuçlarına fayda sağladığı düşünülmektedir¹⁵. Ayrıca egzersizin; tip, süre, şiddet ve sıklık değişkenlerine bağlı olarak beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), irisin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi nöroprotektif nitelikli dolaşım faktörlerinin seviyelerini arttırarak bu tür faydaları tetiklediği düşünülmektedir¹⁶⁻¹⁹.

BDNF beynin çeşitli bölgelerinde birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde potansiyel bir role sahip nöronların nöroenez ve nöroplastisitesinde etkin rolü sebebiyle öne çıkmaktadır²⁰. Kümülatif kanıtlar, majör depresyon^{21,22}, bipolar bozukluk²³ ve şizofreni^{24,25} gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda BDNF düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Hipokampal BDNF seviyelerindeki bir düşüşün stres kaynaklı depresif davranışlarla ilişkili olduğu ve antidepresan tedavisinin BDNF ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir²⁶. Ayrıca, BDNF'nin hipokampus ve hipotalamus-hipofiz adrenokortikal (HPA) eksenini dahil olmak üzere beyin stres ve ödül sistemlerinde farklı rollere sahip olabileceği düşünülmektedir^{27,28}. Bununla birlikte BDNF, stresle ilişkili mental bozukluklara yol açtığı bilinen uykusuzluk (insomnia) ile de yakından ilişkilendirilmektedir²⁹. Ayrıca, sınırlı sayıda çalışma, BDNF'nin doğrudan hipokampal infüzyonlarının kemirgenlerde antidepresan etkiler üretebileceğini göstermiştir^{30,31}. Az sayıdaki insan çalışmaları, depresif hastaların ölüm sonrası beyin dokusunda BDNF seviyelerinin sağlıklı insan deneklere göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir³². Beyindeki düşük BDNF seviyelerinin, depresif deneklerde gözlemlendiği gibi, hipokampus ve prefrontal kortekste atrofiye ve hücre kaybında artışa sebep olabileceği varsayılmaktadır^{26,33}. Benzer şekilde çoğu çalışma, şizofrenide BDNF seviyelerinde görülen azalma³⁴ sebebiyle BDNF'nin bir şizofreni biyobelirteci olarak kabul edilebileceğini ve ayrıca diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda nöroprogresyon sürecinde yer alabileceğini göstermektedir³⁵.

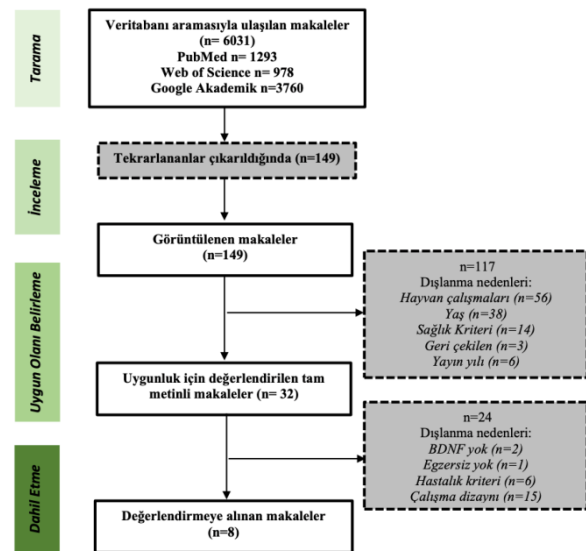
Son yıllarda egzersizin mental sağlığa olumlu etkisi hakkında çok şey öğrenilmiş olsa da hedefe yönelik egzersiz programları oluşturabilmek için daha fazla ek bilgiye ihtiyaç vardır. Çünkü egzersiz ve mental sağlık arasındaki olumlu ilişkilerin altında yatan hücre ve moleküler mekanizmalar hakkındaki bilgimizin sınırlı olması mental sağlığı sınıflandırarak etkili egzersiz stratejilerinin oluşturulmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmalar, egzersiz müdahalesi uygulanan hastalarda davranışsal, bilişsel ve işlevsel gelişmeler gösterse de çok azı insanlarda olası moleküler mekanizmaları araştırmaya odaklanmıştır. Bu açıdan mental sağlık ve egzersiz-kaynaklı BDNF ilişkisini anlamak etkili farmakolojik tedavi stratejileri geliştirmek adına oldukça önemli olabilir. Buradan hareketle sunulan çalışmada; egzersiz-kaynaklı BDNF'nin mental sağlık üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sistematik bir şekilde gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Deneyisel Yaklaşım

Sistemik derleme, York Üniversitesi Ulusal Sağlık Araştırmaları Enstitüsü tarafından geliştirilen Centre for Reviews and Dissemination (CRD) 2009 rehberi doğrultusunda oluşturulmuştur. Elektronik veri tabanı sistemik araştırmasında metodoloji olarak sistemik derlemeler için tercih edilen raporlama maddeler bildirisi [Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)] kılavuzu³⁶ ve spor bilimlerinde sistemik incelemeler gerçekleştirme kılavuzu³⁷ izlenerek rapor edilmiştir.

Başlıklar ve/veya özetler, iki bağımsız değerlendirici (YZB ve ES) tarafından Temmuz 2022'de şu veritabanları taranarak elde edildi: PubMed, Google Akademik ve Web of Science. Arama, aşağıdaki tıbbi konu başlıkları [Medical Subject Headings (MeSH)] kombinasyonu ve Boolean işlemleri (Ve / Veya) aracılığıyla gerçekleştirildi: ("brain-derived neurotrophic factor" VEYA "BDNF" VEYA "neurotrophin") VE ("mental health" VEYA "mental disorder" VEYA "cognitive impairment" VEYA "cognitive disorder") ve ("exercise" VEYA "physical exercise" VEYA "aerobic exercise" VEYA "resistance exercise" VEYA "sport" VEYA "physical activity"). Sözcükler makalenin herhangi bir yerinde geçebilecek şekilde aramalar uygulanmıştır. Başka ek bir filtre veya arama taraması kullanılmamıştır. Taranan makalelerin içeriğinde konu ile ilgili benzer makaleler tespit edildiğinde, ek makale için tarama yapılmıştır. Çalışmalar aşağıda belirtilen uygunluk kriterlerine göre seçilerek değerlendirmeye dahil edilmiştir. Sadece çalışmalardan çıkarılan ana sonuçlarda tanımlanmış mental hastalığı değil, aynı zamanda rapor edilen mental hastalık belirtileri de değerlendirilmiştir.



Şekil 1.

Arama stratejisinin akış şeması

Uygunluk Kriterleri

Katılımcılar: Bulguların genellenebilirliğini artırmak için yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin yetişkinlerin (18-65 yaş) katılımcı olduğu araştırmalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çocuk katılımcılar ya da mental hastalık dışında tanısı olan hastaların yer aldığı çalışmalar dışlanmıştır. Sporcu katılımcıların ya da hayvan deneklerin olduğu çalışmalar hariç tutulmuştur.

Müdahaleler: Egzersiz tipi, süresi, sıklığı ve şiddetinden bağımsız olmak koşuluyla en az dört haftalık egzersiz müdahalelerinin BDNF seviyeleri vasıtasıyla mental hastalıklara etkisini inceleyen çalışmalar değerlendirilmiştir. Mental hastalıkları tedavi eden veya cerrahi ve/veya farmakolojik müdahaleler ile egzersizin birleştirildiği çoklu müdahale yöntemlerini içeren uygulamalar da dahil edilmiştir. Yalnızca egzersiz ile birleştirilmiş bir diyet programı gibi ortak müdahaleler hariç tutulmuştur. Çünkü bu tarz müdahaleler egzersizin zihinsel sağlık sonuçları üzerindeki izole etkisi hakkında sonuç çıkarmayı engellemektedir.

Karşılaştırmalar: Germe egzersizleri (kontrol) veya yalnızca dinlenme (herhangi bir egzersiz yok) dikkate alınmıştır. Egzersiz-kaynaklı BDNF (serum ya da plazma) ile en az bir mental rahatsızlık (depresyon, anksiyete, stres vb.) ve/veya psikolojik iyi oluş (benlik saygısı, benlik kavramı, öz yeterlilik, benlik algısı, olumlu etki, iyimserlik, mutluluk ve yaşamdan memnuniyet vb.) arasındaki ilişkiyi inceleyen makaleler değerlendirilmiştir.

Çalışma Tasarımları: Randomize kontrollü araştırmalar [RCT], yarı-deneyisel çalışmalar ve mental sağlığa odaklanan prospektif boylamsal ve kesitsel çalışmalar incelenmiştir. Çapraz veya paralel grup tasarımları kullanan ve egzersiz yoluyla bir müdahale protokolünün öncesi ve sonrasının karşılaştırıldığı veya egzersiz yapan grubu egzersiz yapmayan kontrol grupla karşılaştıran araştırmalar değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Egzersiz kaynaklı BDNF'nin mental sağlık üzerindeki etkileriyle (depresyon, anksiyete, kaygı, stres, somatik şikayetler, zindelik, uyku kalitesi, bilişsel fonksiyonlar, duygu durumu, psikolojik işlevsellik vb.) ilgili niteliksel veya niceliksel analizinin orta vadeli veya uzun vadeli etkileri dikkate alınmıştır.

Ayrıca son beş yılda (2017 / Temmuz-2022) ve İngilizce dilinde yayınlanmış yalnızca tam metin çalışmalar da dahil edilme kriterleri olarak benimsenmiştir. Mental hastalıklar ile ilgili güncel kavramları ve içerikleri içeren güncel bir veri elde etmek için son beş yılda yayınlanan çalışmalar değerlendirilmiştir. Konferans özetleri, tezler, kitap bölümleri ve hakemli olmayan dergilerde yayınlanan makaleler dahil edilmemiştir. Ek çalışmaları

belirlemek için çalışma yazarlarıyla herhangi bir temasta bulunulmamıştır.

Çalışma Seçimi

Çalışma seçimi iki adımda gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, aramada elde edilen makalelerin başlık ve özetleri iki bağımsız yazar (YZB ve ES) tarafından incelendi ve dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre seçildi. Daha sonra kalan makaleler tamamen okundu. Herhangi bir aşamada çalışmaların dahil edilmesi veya hariç tutulması konusunda herhangi bir anlaşmazlık olması durumunda üçüncü bir gözden geçiren (ŞŞ) görevlendirildi.

Başlıklar ve özetler okunarak metodoloji devam ettirilmiştir. Değerlendirilen ana popülasyon ve durum olarak yetişkin ve mental hastalık, mental sağlık, egzersiz veya BDNF'den bahsetmeyen tüm çalışmalar dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Dışlama kriterleri: (a) yetişkinlerde ana patoloji olarak mental bozukluğu değerlendirmeyen çalışmalar; (b) ana müdahale olarak egzersiz protokollerini kullanmayan çalışmalar; (c) mental bozukluğu önlemek veya tedavi etmek için ana müdahale olarak egzersiz yerine farmakolojik ya da farklı yöntem kullanan çalışmalar; (d) hayvanları analiz eden çalışmalar. Dahil etme ve hariç tutma kriterleri uygulandıktan sonra yinelenen çalışma saptanmamıştır.

Veri Çıkarma

Çalışmaya dahil edilen her uygun çalışmadan şu bilgiler çıkarılmıştır: çalışma geçmişi (ilk yazarın adı, yılı ve çalışma yeri), katılımcı özellikleri (katılımcı sayısı, katılımcıların yaşı ve kadın ve erkek sayısı), tasarımı (müdahale [Randomize kontrollü çalışma (RKÇ) veya RKCÇ olmayan] veya gözlemsel [kesitsel veya boylamsal]) ve mental sağlık sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan araçlar. Ayrıca müdahale çalışmalarını için müdahale süresi, egzersiz programının açıklanması, egzersiz yoğunluğu, süresi ve sıklığı bildirilmiştir. Veriler bağımsız şekilde farklı iki yazar tarafından hata riskini en aza indirmek için en az iki kez gözden geçirilmiştir.

Bulgular

Elektronik veri tabanı aramasının ilk sonuçlarına göre PubMed'den 1293 ve Web of Science'dan 978 ve Google Akademik'den 3760 olmak üzere toplam 6031 çalışma görüntülenmiştir. Tekrarlanan makalelerin dışlanması, başlık ve özetlerin uygunluk açısından incelenmesi ile bu sayı 149'a düşmüştür. Ardından 32 tam metinli makale ayrıntılı inceleme için uygun görülmüştür. Otuziki çalışmadan sonra egzersizin etkisinin açıkça belirtilmediği (n=1), BDNF'nin sonuçlarda olmadığı (n=1), derleme (n= 11), farklı hastalıkların yer aldığı (n=6), vaka nitelikli (n=4) ve BDNF gen etkisinin değerlendirildiği (n=1) çalışmalar çıkarılmıştır. Ayrıntılı incelemeden sonra sekiz

çalışma dahil etme kriterlerini karşılayarak değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Tablo 1'deki sonuçlar makale başlığı, yazar/yıl, çalışma deseni, egzersiz protokolü ve önemli bulgular şeklinde ayrılmıştır. Bu doğrultuda iki çalışma fiziksel egzersiz (FE)+bilişsel egzersiz (BE) kombinasyonu, bir çalışma yoga, farkındalık ve germe egzersiz programını, bir çalışma aerobik egzersiz+direnç egzersizi kombinasyonunu, iki çalışma aerobik egzersiz programını, bir çalışma davranışsal terapi+aerobik egzersiz müdahalelerinin etkisini değerlendirirken bir çalışmada ise FE+BE kombinasyonunun yalnızca bilişsel egzersizle karşılaştırılmasını değerlendiren çalışmalar derleme kapsamında incelenmiştir. İncelenen çalışmalarda ortalama yaşları yaklaşık olarak 49 yıl olan toplamda 273 katılımcı (73 erkek/200 kadın) olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonuçları incelendiğinde; sekiz çalışmanın altısında uygulanan egzersiz müdahalelerinin BDNF seviyelerinde artışa sebep olduğu fakat kalan ikisinde BDNF seviyelerinde etkili olmadığı görülmektedir. Çalışmaların beşinde egzersiz kaynaklı BDNF seviyeleri ile kaygı ve depresyon seviyeleri arasında olumlu ilişkiler saptanırken BDNF'den bağımsız olarak da egzersizin somatik şikayetlerde, depresyon, kaygı ve anksiyete durumunda iyileşmeler ve farkındalık durumunda artışa neden olduğu saptanmıştır. Diğer üç çalışma sonuçları egzersiz kaynaklı BDNF seviyeleri ve depresyon arasında ilişki olmadığını bildirmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Bu sistematik derleme, egzersiz kaynaklı BDNF'nin mental hastalıklar üzerindeki etkisine ilişkin güncel bilgileri özetlemeyi ve bu hastalıklara optimum fayda sağlayacak egzersiz programları oluşturmak için öneriler sunmayı amaçlamıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, en az dört hafta boyunca ve haftada 150 dakika orta şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinin ya da bu egzersizlerin halihazırda devam eden tedavilerle veya bilişsel egzersizlerle birlikte kullanılmasının mental sağlık üzerindeki olumlu etkilerine BDNF'deki artışların aracılık edebileceğini göstermektedir. Bu durum egzersizin azalmış BDNF üretimi sergileyen mental hastalığı olan bireyleri hedefleyebileceği hipotezlerini desteklemektedir. Buna rağmen özellikle farklı şiddet ve sıklıklarda planlanan egzersiz türlerinin ya da kombinasyonlarının BDNF salınımını farklı şekilde etkiliyor oluşu bu çalışma sonuçlarına dayanarak mental sağlığı BDNF kaynaklı geliştirebilecek standart bir egzersiz programı oluşturmayı oldukça zorlaştırmaktadır.

Tablo 1. Egzersiz-kaynaklı BDNF seviyelerinin mental sağlık üzerindeki etkisini inceleyen araştırmaların özeti (N=8).

Çalışma, yıl, ülke	Katılımcı özellikleri, Çalışma deseni	Egzersiz müdahalesi (süre, sıklık, tip, şiddet)	Ölçüm Araçları	BDNF	Önemli bulgular
Anderson-Hanley ve diğ. ⁴⁵ 2018, ABD	n= 14 Yaş: 78,1±9,9 yıl HBB RKÇ	6 ay İlk 3 ay 2g/7h/20 dk 3-6 ay 5g/h/45 dk KAH _{ort} : 102-108 dk/atım Aerobik ve kognitif egzersiz (Exergame) 1: düşük bilişsel yük içeren sanal manzaralı bisiklet turu 2: yüksek bilişsel taleple ekleşimli video oyunu içeren bisiklet egzersizi 3: egzersiz içermeyen aynı video oyun	Biyokimyasal Ölçümler: *Tükürük: BDNF Nöro-yapısal Ölçümler: *fMRI Kognitif Ölçümler: *Stroop *Renk İzleme *Sayı Dizisi *Kelime Hafıza	+	-Her iki egzersiz müdahalesi de altı ay sonunda benzer şekilde yürütücü işlevler üzerinde orta düzeyde (Stroop) ve önemli düzeyde (kelime hafıza) olumlu etkiler sağlamıştır. -Egzersiz dozu, atan BDNF ve ayrıca prefrontal korteks ve sağ anterior singulat korteksteki artan gri madde hacmi ile ilişkilendirilmiştir.
Byun ve Kang ⁴⁶ 2016, Kore	n=24 sağlıklı kadın Yaş: 65-79 yıl Test öncesi-sonrası	12 hafta 4g/h/50dk Egzersiz şiddeti: 9-14 AZD Üst seviye beyin sağlığı egzersizi (FE+BE): Aerobik yürüyüş, kuvvet mobilite, denge, çeviklik gibi FE'ler ile dil kapasitesi, onyantasyon, kavrama, karar verme ve dikkat gibi bilişsel işlev egzersizleri	Biyokimyasal ölçümler: *Kan ELISA kiti: BDNF _p Psikometrik ölçümler: *SMMT	+	-On iki haftalık üst seviye beyin sağlığı egzersiz programı kontrol grubuna kıyasla temel fiziksel uygunluk (kuvvet ve aerobik dayanıklılık), bilişsel işlev ve BDNF seviyeleri üzerinde olumlu etki sağlamıştır.
Cahn ve diğ. ⁴⁴ 2017, ABD	n=38 19 erkek/19 kadın Yaş: 21-59 yıl Test öncesi-sonrası	3 ay 4,5 yıldırlı ortalama 2 saat/g Shoonya: hiçbir şey yapmadan oturuş Sanyama: nefes odaki farkındalık oturuşu Pranayama: nefes kontrolüne dikkat Haatha: Farkındalık ve stretching egzersizleri yapan bireylerin programları değiştirilerek üç aylık inzivada günde iki saat oturma meditasyonu, bir-iki saat yoga ve bir saat ilahî programı uygulamışlardır.	Biyokimyasal ölçümler: *Kan ELISA kiti: BDNF _p Psikometrik Ölçümler: *Kısa Semptom Envanteri *Freiburg Farkındalık Ölçeği *Telegen Skalası	+	-Üç aylık yoga ve meditasyon inzivasına katılım, psikolojik işlevsellikte, nörotrofik yollarda, HPA eksenî aktivitesinde ve stres direnci ile iyi oluşu arttıran inflamatuvar yollardaki değişikliklerde ilişkilidir. -Depresyon, kaygı, somatik şikayetlerde önemli iyileşmeler ve farkındalık puanlarında artış saptanmıştır. -BDNF seviyelerindeki artışı ile Kısa Semptom Envanterindeki kaygı seviyesindeki azalma arasında ilişki saptanmıştır.
Gourgouvelis ve diğ. ⁴⁸ 2018, Kanada	n=38 Yaş: 39,31±1,25 yıl 4 erkek/12 kadın 16 MDB, anksiyete 22 sağlıklı kontrol 11 erkek/11 kadın Yaş: 20,95±1,25 yıl Test öncesi-sonrası	8 hafta Kognitif davranışsal grup terapisi + Egzersiz: Egzersiz: ≥150dk/h orta-yüksek şiddetli aerobik egzersiz + 2g/h direnç egzersizi Egzersiz Şiddeti: KAH _{max} ' in %60-80 60 dk Direnç egzersizi (tüm vücut büyük kas gruplarını içermektedir): 10 TİM' nin %95' i 8-12 tekrar 2-3 süper set	Biyokimyasal Ölçümler: *Kan: BDNF _p Psikometrik Ölçümler: *Beck Depresyon Ölçeği-II *Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği *Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Kognitif Ölçümler: *Cambridge Nöropsikolojik Otomatik Test Bataryası *Eşleşmiş İlişkisel Öğrenme Test	+	-Egzersiz yapmayanları %25' ine kıyasla depresyon semptomlarında daha büyük bir azalmaya yol açarak hastaların %75'inin ya terapötik bir yanıt ya da semptomlarda tam bir remisyon gösterdiğini bildirmiştir. -Egzersiz, uyku kalitesinde bilişsel işlevlerde daha fazla gelişim ile ilişkilendirilmiştir. -Egzersiz ile BDNF _p seviyelerinde oluşan anlamlı artışın depresyon puanlarındaki ve uyku kalitesindeki gelişim ile ilişki olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Devamı

McGurk ve diğ., ⁴⁷ 2021, ABD	n=34 Yaş: 20-61 yıl 20 erkek/14 kadın Şizofreni Bipolar Bozukluk RKÇ	10 hafta BE: bilgisayar tabanlı bilişsel egzersiz oyunları 1 saat/3g/h FE: sabit bisiklet ya da yürüyüş ve koşu Aerobik egzersiz KAH _{max} in %60-75 ¹ 40dk/3g/h	Biyokimyasal *Kan:BDNF _s Psikometrik Ölçümler: *Süreklilik Performans- Özdeş Çift versiyonu *Kelime-Sayı Sıralama *Hopkins Kelime Öğrenme *Görsel-uzamsal Hafıza *İz Sürme A ve B *Kelime Akıcılık *Sembol Kodlama *NAB labirent	—	-Her iki müdahale yöntemi (yalnızca BE ve BE+FE) de yüksek bilişsel işlevsellikte önemli ölçüde gelişim sağlarken müdahaleler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. -Gruplar arasında 5. veya 10. haftalardan sonra bazal ya da egzersiz sonrası BDNF seviyelerindeki değişikliklerde farklılık saptanmamıştır. -Orta düzeyde aerobik egzersizin, ağır mental hastalığı olan kişilerde BDNF düzeylerini arttırmamaktadır.
Szuhany ve Otto ⁴⁹ 2020, ABD	n=29 Yaş: 18-65 yıl 22 kadın/7 erkek MDB Distimi RKÇ	16 hafta Davranışsal Müdahale: Uzman ile bireysel görüşme. 60dk/3g/h Davranışsal Müdahale+Egzersiz: 150dk/h orta şiddetli aerobik egzersiz (türü belirtilmemiş.) ya da hafif şiddetle yoga. Davranışsal Müdahale+Stretching: 50dk stretching	Biyokimyasal Ölçümler: *Kan: BDNF _s Psikometrik Ölçümler: *Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği *Beck Depresyon Ölçeği *İş ve Sosyal Ayarılama Skalası *Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Kalitesi Ölçeği *Sıkıntıy Toler Etme Ölçeği *Algılanan Stres Skalası	+	-BDNF, sedanter depresif bir popülasyonda akut egzersizden hemen sonra artmaktadır. -Akut egzersiz boyunca BDNF değişiklikleri, bir egzersiz programı sırasında yoğunlaşmamıştır. -Bazal BDNF seviyeleri bir egzersiz programı sonunda değişmemiştir. -BDNF değişiklikleri ile depresyon semptomlarındaki değişiklikler arasında ilişki saptanmamıştır.
Hartmann ve diğ., ⁴³ 2021 Avustralya	n=26 Yaş: 18-62 yıl 20 kadın/6 erkek 13 sağlıklı/13 hasta (anksiyete, TSSB, Depresyon) Test öncesi-sonrası	6 hafta Aerobik Egzersiz: Sabit bisiklet, KAH _{max} %65-70 50dk/3g/h	Biyokimyasal Ölçümler: *Kan:BDNF (plazma ya da serum olduğu belirtilmemiş) Psikometrik Ölçümler: *Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği *Kessler Psikolojik Sıkıntı Ölçeği	—	-Orta yoğunlukta aerobik egzersizin, mental sağlık tedavisi görevlerinde depresyon, anksiyete ve psikolojik sıkıntının şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. -Gruplar arası karşılaştırmada BDNF seviyeleri arasında fark saptanmamıştır. -Yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesindeki azalmalar ile depresyon puanları ve psikolojik sıkıntı pozitif ilişkiliyken BDNF seviyelerinin semptomlara etkisi arasında ilişki saptanmamıştır.
Kurdi ve Flora ⁴² 2019 Endonezya	n=70 Yaş: ≥50 yıl 58,2 yıl depresif 58,9 yıl sağlıklı 35 sağlıklı/35 depresif kadın Test öncesi-sonrası	4 hafta 15dk/7g/h 6km/saat hızda koşu bandında yürüyüş/koşu KAH belirtilmemiş.	Biyokimyasal Ölçümler: *Kan: BDNF _s Psikometrik Ölçümler: *Hamilton Depresyon Derecesi Skalası *SMMT	+	-Depresyonlu bireylerde egzersiz öncesi BDNF düzeyleri depresyonu olmayan yaşlı gruba göre daha düşük seviyede saptanmıştır. -Egzersiz, her iki grupta BDNF üretimini arttırmıştır. -Depresyon grubunda BDNF düzeyinin artan yüzdesi depresif olmayan bireyler göre daha yüksek saptanmıştır. -Egzersiz depresyonlu yaşlıların tedavisini desteklemede faydalı olabilir.

HBB: Hafif bilişsel bozukluk; RKÇ: Randomize Klinik Çalışma; MRI: Magnetik Rezonasyon Görüntüleme; KAH: Kalp atım hızı; KAH_{max}: Kalp atım hızı rezervi; BDNF: Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör; BDNF_s: serum BDNF; AZD: Algılanan zorluk derecesi; HPA: hipotalamus-hipofiz-adrenal; MDB: Majör Depresif bozukluk; TM: Tekrar maksimum; BE: Bilişsel egzersiz; FE: Fiziksel egzersiz; TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu; SMMT: Standardlaştırılmış Mini Mental Test; —: BDNF seviyesinde artış yok; +: BDNF seviyesinde artış var.

BDNF, Egzersiz ve Mental Sağlık

Egzersiz mental sağlık üzerinde yararlı etkiler yaratma, sürdürme ve bozukluğun ilerlemesini engelleme potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Fakat bu faydalı etkilerden sorumlu olan temel mekanizmalar yetersiz bir şekilde tanımlanmıştır³⁸. İskelet kası tarafından salınan bazı miyokinler ve metabolitlerin beyin sağlığını olumlu yönde etkilediği bilinmesine rağmen, altta yatan mekanizmalar daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu mekanizmalar içerisinde BDNF çeşitli beyin bölgelerinde birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde potansiyel bir role sahip nöronların nörogenezi ve nöroplastisitesinde etkin rolü olan nörotrofinlerin önemli bir üyesidir²⁰ ve aynı zamanda depresyonun gelişimi ve depresyondan kurtulma ile yakından ilişkilendirilmiştir³⁹. Gerçekten de, depresif hastalar, depresyonu olmayan bireylere göre daha düşük periferik (serum ya da plazma) BDNF konsantrasyonlarına sahiptir^{21,40}. Ayrıca BDNF seviyeleri, başarılı antidepresan tedavi ile normale dönebilmektedir⁴¹. Bazı çalışmalar ise, BDNF'nin sıçanların direk olarak hipokampusüne veya periferik olarak uygulanmasının antidepresan ilaçlar verildiğinde görülenlere eşdeğer antidepresan etkiler gözlemlendiğini bildirmektedir^{30,42}.

Kurdi ve Flora (2019), depresyon tanılı 35 kadını sağlıklı 35 yaşıtı (≥ 50 yıl) ile karşılaştırdığı çalışmada dört hafta boyunca aerobik egzersiz (7g/h/15dk, 6km/saat hızda koşu bandında yürüyüş/koşu, KAH belirtilmemiş) müdahalesi uygulamıştır⁴³. Çalışma sonuçlarına göre; depresyonlu bireylerde egzersiz öncesi BDNF düzeyleri depresyonu olmayan gruba göre daha düşük seviyede saptanmıştır. Ayrıca egzersiz, her iki grupta da BDNF üretimini arttırmıştır. Depresyon grubunda BDNF düzeyinin artan yüzdesi depresif olmayan bireylere göre daha yüksek saptanmıştır. Farklı şekilde Hartmann, Robertson, Miller, Hunter ve Skein (2021) sağlıklı ve mental hastalığı (anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, depresyon) olan katılımcılarda (n=26, 13 sağlıklı / 13 mental hasta, 20 kadın / 6 erkek, yaş: 18-62 yıl) altı haftalık aerobik egzersizin (KAH_{rezerv}'inin %65-70'inde 3g/h/50dk sabit bisiklet) etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; egzersizin depresyon, anksiyete ve psikolojik sıkıntının şiddetini azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir⁴⁴. Fakat gruplar arası karşılaştırmada BDNF seviyeleri arasında fark saptanmadığı gibi BDNF seviyelerinin hastalık semptomlarına etkisi arasında da ilişki olmadığı bildirilmiştir.

Daha farklı bir egzersiz müdahalesi uygulayan çalışmada ise Cahn, Goodman, Peterson, Maturi ve Mills (2017) üç aylık yoga ve meditasyon inzivasının (2 saat meditasyon, 1-2 saat yoga ve 1 saat ilahi) 4,5 yıldır ortalama günde iki saat yoga geçmişine sahip 21-59 yaş aralığındaki sağlıklı katılımcılara (n=38, 19 erkek /19 kadın) etkisi değerlendirilmiştir⁴⁵. Çalışma

sonuçlarına göre üç aylık yoga ve meditasyon inzivasına katılım, psikolojik işlevsellikte, nörotrofik yollarda, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde ve stres direnci ile iyi oluşu arttıran inflamatuvar yollardaki değişikliklerle ilişkilidir. Dolayısıyla depresyon, kaygı, somatik şikayetlerde önemli iyileşmeler ve farkındalık puanlarında artış saptanmıştır. Dahası BDNF seviyelerindeki artış ile kaygı seviyesindeki azalma arasında ilişki saptanmıştır.

Bazı çalışmalar ise aerobik egzersizi bilişsel egzersizlerle simultane şekilde ya da ayrı seanslarla birleştiren müdahale yöntemlerin etkisini değerlendirmiştir. Çalışmalar her iki egzersiz yönteminden elde edilen olumlu sonuçların sinerjik etkisinin olacağı hipotezine dayandırılmaktadır. Nitekim, Anderson-Hanley ve arkadaşları (2018) aerobik (FE) ve BE birleşiminin (exergame: egzersiz ile video oyununu birleştiren uygulamalar) hafif düzeyde bilişsel bozukluğu (HBB) olan bireylerdeki kognitif etkisini değerlendirmişlerdir⁴⁶. Bu kapsamda katılımcılar (n=14, yaş: 78,1 \pm 9,9 yıl), düşük bilişsel yük içeren sanal manzaralı bisiklet grubu, yüksek bilişsel yük etkileşimli video oyunu içeren bisiklet grubu ve yalnızca sedanter tarzda video oyunu gruplarına ayrılmışlardır. Kalp atım hızı (KAH) ortalaması 102-108 dk/atım olan egzersizler üç ay haftada iki gün 20 dakikalık seanslarla başlayıp altınca ayın sonuna kadar haftada beş gün 45 dakikalık seanslar şeklinde uygulanmıştır. Her iki egzersiz müdahalesi de altı ay sonunda benzer şekilde yürütücü işlevler (Stroop ve kelime hafıza test skorları) üzerinde olumlu etkiler sağlamıştır. Ayrıca egzersize bağlı artan BDNF seviyesi prefrontal korteks ve sağ anterior singulat kortekste artmış gri madde hacmi ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde Byun ve Kang (2016), 12 hafta boyunca haftada dört gün 50 dakika seanslarla uygulanan FE+BE kombinasyonunun (aerobik yürüyüş+kavrama, karar verme ve dikkat gibi bilişsel egzersizler) sağlıklı yaşlı kadınlarda (n=24, yaş: 65-79 yıl) kontrol grubuna göre kognitif fonksiyon becerilerinde (mini-mental test skorları) ve BDNF seviyelerinde artış sağladığını bildirmiştir⁴⁷. Farklı şekilde McGurk ve diğerleri (2021), şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan katılımcılarda (n=34, 20 erkek/14 kadın yaş: 20-61 yıl) FE (sabit bisiklet, yürüyüş ya da koşu KAH_{max}'in %60-75'i, 3g/h/40dk) + BE (bilgisayar tabanlı oyunlar, 3g/h/60dk) kombinasyonunun ve yalnızca BE'nin bilişsel becerileri geliştirdiğini gösterirken gruplar arasında BDNF seviyeleri farkı olmamakla beraber orta şiddetli aerobik egzersizlerin mental hastalığı olan kişilerde BDNF seviyelerinde etki yaratmadığını bildirmiştir⁴⁸.

Bazı çalışmalar egzersiz ve davranışsal terapi kombinasyonunun etkililiğini değerlendirmiştir. Gourgouvelis, Yelder, Clarke, Behbahani ve Murphy (2018), majör depresif bozukluğu (MDB) ve anksiyete

tanısı olan 16 bireyle (4 erkek / 12 kadın; yaş: 39,31±1,25 yıl) sağlıklı 22 bireyi (11 erkek / 11 kadın; yaş: 20,95±1,25 yıl) sekiz hafta boyunca antidepressan ilaç tedavisi ve davranışsal terapiye ek olarak egzersizin tedavi sonuçları üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır⁴⁹. Sekiz hafta boyunca uygulanan davranışsal terapiyle birlikte egzersiz [KAH_{max}'ın %60-80'inde ≥150 dk/h aerobik egzersiz ve 2g/h direnç egzersizi (10TM'nin %95'inde 8-12 tekrar 2-3 süper set büyük kas grupları] müdahalesi sonucunda; egzersiz yapmayanların %25'ine kıyasla depresyon semptomlarında daha büyük bir azalmaya yol açarak hastaların %75'inin ya terapötik bir yanıt ya da semptomlarda tam bir remisyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca egzersiz ile BDNF seviyelerinde oluşan anlamlı artışın depresyon puanlarındaki ve uyku kalitesindeki gelişim ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Farklı şekilde, Szuhany ve Otto (2020), MDB ya da distimi olan katılımcılardan (n=29, 22 kadın / 7 erkek, yaş: 18-65 yıl) oluşan çalışmalarında 16 hafta boyunca davranışsal terapi (uzman ile bireysel görüşme, 3g/h/60dk), davranışsal terapi+egzersiz (150 dk/h orta şiddetli aerobik egzersiz ya da hafif şiddetli yoga) ve davranışsal terapi+stretching (150 dk/h) müdahalesi uygulamışlardır. BDNF, sedanter depresif bir popülasyonda akut egzersizden hemen sonra artmaktadır⁵⁰. Akut egzersizin depresif bireylerde BDNF seviyelerini arttırdığı gösterilmiş olsa da BDNF değişiklikleri ile depresyon semptomlarındaki değişiklikler arasında ilişkili saptanmamıştır.

Szuhany ve Otto (2020), egzersizin tek tedavi yöntemi olmadığı durumlarda, BDNF yanıtı ile depresyon sonucu arasında etki büyüklüğüne uygun anlamlı ilişkiler elde etmek için yaklaşık 85 katılımcıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir⁵⁰. Ayrıca, önceki çalışmalar BDNF'nin cinsiyet değişkenine farklı tepki verdiğini gösterdiğinden, etkilerini değerlendirmek için karşılaştırılabilir erkek ve kadın örneklerinin alınması önemli olabilir^{19,51}. İncelenen çalışmalar genelde haftalık 150 dakikalık orta şiddetli egzersizler üzerinden değerlendirme yapmaktadır. Fakat güncel literatür kısa süreli yüksek şiddetli aralıklı egzersizlerin [high intensity interval training (HIIT)] BDNF seviyelerini daha fazla arttırabileceğini bildirmektedir^{52,53}. Bu yüzden HIIT yöntemlerinin egzersiz programlarına dahil edildiği çalışmalar sonuçların daha net anlaşılmasına fayda sağlayabilir. Ayrıca gelecekteki çalışmalar planlanırken hali hazırda tedavisi devam eden katılımcıların kullandığı bazı ilaçların tek başına egzersizin etkisini ortaya koyarken karışıklık yaratabileceği dikkate alınmalıdır. Dahası geniş yaş aralıklarına sahip örneklem gruplarından elde edilen sonuçlar karmaşık olabilir. Çünkü BDNF seviyelerinin yaştan etkilendiği bilinmektedir⁵⁴.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular, en az dört hafta boyunca ve haftada 150 dakika orta şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinin ya da bu egzersizlerin halihazırda devam eden tedavilerle veya bilişsel egzersizlerle birlikte kullanılmasının mental sağlık üzerindeki olumlu etkilerine BDNF'deki artışların aracılık edebileceğini göstermektedir. Bu durum egzersizin azalmış BDNF üretimi sergileyen mental hastalığı olan bireyleri hedefleyebileceği hipotezlerini desteklemektedir. Sonuç olarak egzersiz kaynaklı BDNF düzeylerinin mental sağlıkla ilişkili standart tedavi müdahalelerinin etkinliğini geliştirebileceği ve klinik iyileşmeyle ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen özellikle farklı şiddet ve sıklıklarda planlanan egzersiz türlerinin ya da kombinasyonlarının BDNF salınımını farklı şekilde etkiliyor oluşu bu çalışma sonuçlarına dayanarak mental sağlığı BDNF kaynaklı geliştirebilecek standart bir egzersiz programı oluşturmayı oldukça zorlaştırmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme makale olması nedeniyle etik kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Y.Z.B. Veri toplama ve işleme: Y.Z.B., E.S., Ş.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Y.Z.B., E.S., Ş.Ş.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Y.Z.B., E.S., Ş.Ş.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır. Msc. Kadir Keskin, Dr. Hüseyin Topçu ve Dr. Serkan Pancar'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity* 2006;14(3):345-56.
2. Birinci YZ. Veteran sporcularda farklı tip akut egzersizin serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri ve nörobilişsel işlevler üzerine etkisi (Doktora Tezi). Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2021.
3. Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it!. *Br. J. Sport Med* 2009;43(1):3-4.
4. Deslandes AC. Exercise and mental health: what did we learn in the last 20 years?. *Front. Psychiatry* 2014;5:66.
5. Albagmi FM, Alansari A, Al Shawan DS, AlNujaidi HY, Olatunji SO. Prediction of generalized anxiety levels during the Covid-19 pandemic: A machine learning-based modeling approach. *Inform. Med. Unlocked* 2022;28:100854.
6. Carmassi C, Dell'Osso L, Bertelloni CA et al. Three-Month Follow-up Study of Mental Health Outcomes after a National COVID-19 Lockdown: Comparing Patients with Mood or Anxiety Disorders Living in an Area with a Higher Versus Lower Infection Incidence. *J. Clin. Psychiatry* 2022;83(2):39558.
7. Sothmann MS, Buckworth J, Claytor RP, et al. Exercise training and the cross-stressor adaptation hypothesis. *Exerc. Sport Sci. Rev* 1996;24(1):267-88.

BDNF, Egzersiz ve Mental Sağlık

8. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Psychiatry*, 2018;175(7):631-48.
9. McDowell CP, Dishman RK, Gordon BR, Herring MP. Physical activity and anxiety: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Prev. Med.* 2019;57(4):545-56.
10. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arc. Intern. Med.* 1999;159(19):2349-56.
11. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosomatic Med.* 2007;69(7):587.
12. Jacob L, Tully MA, Barnett Y et al. The relationship between physical activity and mental health in a sample of the UK public: A cross-sectional study during the implementation of COVID-19 social distancing measures. *Ment. Health Phys. Act.* 2020;19:100345
13. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* 1999;2(3):266-70.
14. Gillan CM, Rutledge RB. Smartphones and the neuroscience of mental health. *Annu. Rev. Neurosci.* 2021;44:129-51.
15. Schuch FB, Deslandes AC, Stubbs B, et al. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016;61: 1-11.
16. Birinci YZ, Sagdilek E, Taymur I et al. Acute effects of different types of exercises on insulin-like growth factor-1, homocysteine and cortisol levels in veteran athletes. *Medicine* 2022;11(3):968-74.
17. Birinci YZ, Şahin Ş, Vatanserver Ş, Pancar S. Yaşlılarda fiziksel egzersizin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (bdnf) üzerine etkisi: deneysel çalışmaların sistematik derlemesi. *Turk. J. Sports Med.* 2019;54(4):276-87.
18. Birinci YZ. Spor Bilimlerinde Uluslararası Araştırmalar II. Egzersiz ve Beyin Sağlığı: Egzersiz-kaynaklı Nöroprotektif Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar. Konya: Eğitim Yayınevi; 2022;25-50
19. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Lanctot KL. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur. J. Neurosci.* 2017;46(1):1635-46.
20. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug Discov* 2011;10(3):209-19.
21. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak, M et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Mol. Psychiatry* 2014;19(7):791-800.
22. Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, et al. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatric Q.* 2013;84(4):485-97.
23. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2011;45(8): 995-1004.
24. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(9):1108-19.
25. Song X, Quan M, Lv L et al. Decreased cortical thickness in drug naive first episode schizophrenia: in relation to serum levels of BDNF. *J. Psychiatr. Res.* 2015;60:22-8.
26. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* 2006;59(12):1116-27.
27. Berton O, McClung CA, DiLeone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311(5762):864-8.
28. Eisch AJ, Bolaños CA, De Wit J et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain–nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol. Psychiatry*, 2003;54(10):994-1005.
29. Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann. Med.* 2016;48(1-2):42-51.
30. Shirayama Y, Chen ACH, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* 2002;22(8):3251-61.
31. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(1):131-7.
32. Chen B, Dowlatsahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol. Psychiatry* 2001;50(4):260-5.
33. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat. Neurosci.* 2007;10(9): 1089-93.
34. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 2011;16(9):960-72.
35. Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong A H, Daskalakis ZJ. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2012;46(1):1-11.
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst. Rev.* 2021;10(1):1-11.
37. Rico-González M, Pino-Ortega J, Clemente F, Los Arcos A. Guidelines for performing systematic reviews in sports science. *Biol. Sport* 2022;39(2):463-71.
38. Liu Y, Yan T, Chu JMT et al. The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. *Lab Invest.* 2019; 99(7):943-57.
39. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455(7215):894-902.
40. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):143-8.
41. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2015;174:432-40.
42. Rantamäki T, Vesa L, Antila H, et al. Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain independently of BDNF and monoamine transporter blockade. *PLoS one* 2011;6(6):e20567.
43. Kurdi FN, Flora R. Physical exercise increased brain-derived neurotrophic factor in elderly population with depression. *Open access Maced. J. Med. Sci.* 2019;7(13):2057-61.
44. Hartmann TE, Robertson CV, Miller TD, Hunter JR, Skein M. Associations between exercise, inflammation and symptom severity in those with mental health disorders. *Cytokine* 2021;146:155648.
45. Cahn BR, Goodman MS, Peterson CT, Maturi R, Mills PJ. Yoga, meditation and mind-body health: increased BDNF, cortisol awakening response, and altered inflammatory marker expression after a 3-month yoga and meditation retreat. *Front. Hum. Neurosci.* 2017;11:315.

46. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA et al. The aerobic and cognitive exercise study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for mild cognitive impairment (MCI): neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial. *Front. Aging Neurosci.* 2018;10: 76.
47. Byun JE, Kang EB. The effects of senior brain health exercise program on basic physical fitness, cognitive function and BDNF of elderly women-a feasibility study. *J. Exerc. Nutrition Biochem.* 2016;20(2):8-18.
48. McGurk SR, Otto MW, Fulford D et al. A randomized controlled trial of exercise on augmenting the effects of cognitive remediation in persons with severe mental illness. *J. Psychiatr Res.* 2021;139:38-46.
49. Gourgouvelis J, Yelder P, Clarke ST, Behbahani H, Murphy BA. Exercise leads to better clinical outcomes in those receiving medication plus cognitive behavioral therapy for major depressive disorder. *Front. Psychiatry* 2018;9:37.
50. Szuhany KL, Otto MW. Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *J. Psychiatr. Res.* 2020;123:114-8.
51. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J. Psychiatr. Res.* 2015;60:56-64.
52. Marquez CMS, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *J. Appl. Physiol.* 2015;119:1363-73.
53. Rentería I, García-Suárez PC, Martínez-Corona DO, et al. Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women. *Eur. J. Sport Sci.* 2020;20(4):516-24.
54. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol. Aging* 2005;26(1):115-23.