



**EGZERSİZİN BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİNE ETKİSİ:
BİR META-ANALİZ ÇALIŞMASI**

Mesut SÜLEYMANOĞULLARI

Doktora Tezi

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan BAYRAKTAR

AĞRI-2024

(Her hakkı saklıdır)

T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

Mesut SÜLEYMANOĞULLARI

EGZERSİZİN BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİNE ETKİSİ:
BİR META-ANALİZ ÇALIŞMASI

DOKTORA TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Gökhan BAYRAKTAR

AĞRI-2024

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “Egzersizlerin Beyin Türevli Nörotrofik Faktör Düzeyine Etkisi: Bir Meta-Analiz Çalışması” adlı doktora tezinin bilimsel ve etik kurallara riayet edilerek tarafımdan hazırlandığını taahhüt eder tezimin basılı ve elektronik nüshalarının Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü arşivlerinde saklanmasına ve tamamının erişime açılmasına izin verdiğimi beyan ederim.

☒ Tezimin 1 (bir) yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir.

Mesut SÜLEYMANOĞULLARI

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Prof. Dr. Gökhan BAYRAKTAR danışmanlığında Mesut SÜLEYMANOĞULLARI tarafından hazırlanan bu çalışma 28.10.2024 tarihinde aşağıda isimleri belirtilen jüri tarafından değerlendirilmiş olup Beden Eğitimi ve Spor Ana bilim dalı, Beden Eğitimi ve Spor bilim dalında doktora tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Ali TEKİN <i>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Gökhan BAYRAKTAR <i>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Erdoğan TOZOĞLU <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Serkan T. AKA <i>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Gamze GÜNEY <i>Ardahan Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır

Enstitü Yönetim Kurulu .../.../... tarih ve / numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim HAN

Enstitü Müdürü

ÖZET

DOKTORA TEZİ

EGZERSİZİN BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİNE ETKİSİ: BİR META-ANALİZ ÇALIŞMASI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gökhan BAYRAKTAR

2024, 87 Sayfa

Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF), sinir sisteminin yapıtaşı olan nöronların gelişimini, farklılaşmasını, olgunlaşmasını, sağ kalımını ve yeniden üretimini destekleyen; beyin gelişimi, hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerle ilişkili olan nörotrofin ailesine üye bir proteindir. Fiziksel egzersiz, BDNF düzeyini etkileyen bir unsurdur ancak bu etkinin hangi mekanizmalar aracılığıyla sağlandığı tam olarak bilinmemektedir

Bu araştırmanın amacı, fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyine etkisini araştıran bilimsel çalışmaların ortalama etki büyüklüğünü meta-analiz yöntemiyle belirleyerek egzersiz-BDNF ilişkisine dair genel bir yargıya varmaktır.

Çalışmada toplam **6872** bilimsel çalışma incelenmiş ve dâhil etme kriterlerine uygun **17** araştırmanın büyük oranda **simetrik dağılım** gösterdiği, **heterojen** yapıda olduğu ve **yayın yanlılığı içermediği** tespit edilmiştir. Meta-analiz sonrasında fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyleri üzerinde **güçlü düzeyde pozitif** bir etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Mevcut çalışmanın ve önceki meta-analizlerin kanıtları ışığında fiziksel egzersizin, üretimine katkı sağladığı BDNF aracılığıyla genel sağlığın korunmasında, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde farmakolojik olmayan, alternatif veya tamamlayıcı bir yöntem olarak reçete edilebileceği söylenebilir.

Fiziksel egzersiz ile BDNF arasındaki ilişkinin derinlemesine incelenmesi için uygulanan egzersizin türü, süresi ve yoğunluğu; katılımcıların sağlık durumları, yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, beslenme, uyku düzeni ve stres yönetimi gibi unsurların alt grup analizi veya meta-regresyon yöntemiyle değerlendirilmesi anlamlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Fiziksel aktivite, BDNF, serum, sistematik inceleme

ABSTRACT

Ph. D. DISSERTATION

THE EFFECT OF EXERCISE ON BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS: A META-ANALYSIS STUDY

Advisor: Prof. Dr. Gökhan BAYRAKTAR

2024, 87 pages

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is a member of the neurotrophin family, which supports the development, differentiation, maturation, survival and reproduction of neurons, the building blocks of the nervous system, and is associated with cognitive functions such as brain development, memory and learning. Physical exercise is a factor affecting BDNF levels, but the mechanisms through which this effect is mediated are not fully known.

The aim of this study is to determine the average effect size of scientific studies which investigated the effect of physical exercise on serum BDNF level by meta-analysis method and to make a general judgement about the physical exercise-BDNF relationship.

In the study, a total of **6872** scientific research were analyzed and it was determined that **17** that met the inclusion criteria showed a largely ***symmetrical distribution***, had a **heterogeneous** structure and did not contain ***publication bias***. After meta-analysis, it was concluded that physical exercise had a ***positive effect*** on serum BDNF levels at a ***strong level***.

In the light of the evidence of the present study and previous meta-analyses, it can be said that physical exercise can be prescribed as a non-pharmacological, alternative or complementary method in the protection of general health and treatment of neurodegenerative and neuropsychiatric disorders through BDNF production.

In order to examine the relationship between physical exercise and BDNF in depth, it may be meaningful to evaluate factors such as the type, duration and intensity of exercise; health status of the participants, age, gender, genetic predisposition, nutrition, sleep patterns and stress management by subgroup analysis or meta-regression method.

Keywords: Physical activity, BDNF, serum, systematic review

TEŞEKKÜR

İlk teşekkürü kendime etmek isterim. Doktora süreci, içlerinde en kolay olanıydı.

Bana, menfaatten azade iyiliğin mümkün olduğunu öğreten danışmanım Prof. Dr. Gökhan Bayraktar'a; ilmi müzakerelerinden büyük keyif aldığım Prof. Dr. Ali Tekin'e hürmetlerimi sunarım.

İnayetleri için Aslıhan Tekin'e ve burs desteğinden dolayı TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programına teşekkür ederim.

En iyi arkadaşım ve tek dostum olan eşime, Sarper'ime, anne ve babama müteşekkirim; şükranlarımı sunarım.

Mesut SÜLEYMANOĞULLARI

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI	iv
ÖZET.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xii
BİRİNCİ BÖLÜM	1
1. Giriş	1
1.1. Araştırmanın Amacı	2
1.2. Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi	2
1.3. Araştırma Sorusu.....	3
1.4. Araştırmanın Sınırlılıkları	3
1.5. Varsayımlar	3
1.6. Araştırmanın Anahtar Tanımları	4
İKİNCİ BÖLÜM.....	5
2. Kuramsal Çerçeve ve İlgili Araştırmalar.....	5
2.1. Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF).....	5
2.1.1. BDNF'nin Keşfi	5
2.1.2. BDNF'nin Yapısı ve Sentezlenmesi	7
2.1.3. Kandan Serum BDNF'nin Elde Edilmesi ve Ölçümü	10
2.1.4. BDNF'nin İşlevleri	12
2.1.5. Nörodejeneratif ve Nöropsikiyatrik Hastalıklarda BDNF	14
2.2. Fiziksel Egzersiz	18
2.2.1. Egzersiz Türleri.....	19
2.2.2. Fiziksel Egzersizin Biyolojik ve Fizyolojik Etkileri.....	27
2.2.3. Fiziksel Egzersizin Psikolojik Etkileri.....	31
2.3. Fiziksel Egzersiz-BDNF İlişkisi	32

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	36
3. Yöntem	36
3.1. Araştırma Yöntemi	36
3.2. Veri Kaynakları	38
3.2.1. Dâhil Etme-Hariç Tutma Kriterleri	38
3.3. Veri Toplama Araçları	40
3.3.1. Meta-Analize Dâhil Edilen Çalışmalar	40
3.4. Verilerin Kodlanması	48
3.5. Verilerin Analizi	48
3.5.1. Yayın Yanlılığı Riski (Risk of Bias)	48
3.5.2. Yayın Kalitesi Derecelendirmesi (PEDro Ölçeği)	49
3.5.3. Sabit ve Rasgele Etkiler Modeli	51
3.5.4. Etki Büyüklüğü	52
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	54
4.1. Bulgular	54
BEŞİNCİ BÖLÜM	58
5.1. Tartışma ve Sonuç	58
5.2. Öneriler	65
KAYNAKÇA	67
EKLER	87
Ek.1 PEDro Ölçeği	87

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaların künyeleri	42
Tablo 2. Çalışmalara ait açıklayıcı bilgiler	43
Tablo 3. Çalışmalara ait ham veriler.....	46
Tablo 4. I^2 referans aralıkları	52
Tablo 5. Etki büyüklüğü referans aralıkları.....	53
Tablo 6. Rosenthal'ın Güvenli N Testi sonuçları	55
Tablo 7. Yayın kalitesi derecelendirmesi (PEDro)	55
Tablo 8. Heterojenlik Testi sonuçları.....	56
Tablo 9. Ortalama etki büyüklüğü analizi sonuçları	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. <i>BDNF*</i>	6
Şekil 2. <i>BDNF'nin kodlandığı 11. kromozomun ideogramında gösterimi*</i>	7
Şekil 3. <i>BDNF ve nöral yolların ana kaynakları*</i>	9
Şekil 4. <i>Serum BDNF'nin elde edilme aşamaları*</i>	11
Şekil 5. <i>Kürek çekme, aerobik egzersize örnek bir aktivitedir*</i>	20
Şekil 6. <i>Pliometrik egzersiz, bir aerobik egzersiz türüdür*</i>	21
Şekil 7. <i>Biceps Curl'de ağırlığı kaldırma aşamasında konsantrik kasılma gerçekleşir*</i>	24
Şekil 8. <i>Plank, izometrik egzersize örnek bir harekettir*</i>	25
Şekil 9. <i>Meta-analiz uygulama aşamaları*</i>	37
Şekil 10. <i>WoS ağ haritası</i>	39
Şekil 11. <i>WoS ısı haritası</i>	39
Şekil 12. <i>PRISMA şeması</i>	41
Şekil 13. <i>Huni Grafiği</i>	54
Şekil 14. <i>Orman Grafiği (Forest Pilot)</i>	57

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BDNF: Brain derived neurotrophic factor (Beyin türevli nörotrofik faktör)

CMA: Comprehensive Meta-Analysis (Kapsamlı meta-analiz)

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis
Protocols-Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama
Öğeleri)

PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews (Sistematik
İncelemelerin Uluslararası Prospektif Kaydı)

BKİ: Beden kitle indeksi

BİRİNCİ BÖLÜM

1. Giriş

Fiziksel uygunluğun sağlanması, iyileştirilmesi ve sürdürülmesi için planlı, yapılandırılmış, tekrarlayan ve amaca yönelik gerçekleştirilen aktiviteler bütünü olarak tanımlanan fiziksel egzersiz (Van Der Windt vd., 2018), genel sağlığın korunmasında ve sağlık sorunlarının yönetiminde alternatif bir yöntem olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Shobeiri vd., 2022).

Alzheimer, Multiple Skleroz (MS), Parkinson, Huntington gibi sinir sistemi hastalıklarıyla mücadelede yaygın biçimde kullanılan fiziksel egzersiz (Martínez-Montoro vd., 2023); kilo kontrolüne, kolesterol ve lipid profilinin düzenlenmesine (Van Der Windt vd., 2018), insülin ve kan şekerinin regülasyonuna (Villafaina vd., 2017), iskelet ve kas sisteminin gelişimine (Padulo vd., 2014), bağışıklık sisteminin güçlendirilmesine ve yaşlanma karşıtı etkilerin oluşumuna katkı sağlar (Martínez-Montoro vd., 2023). Ancak egzersizin bu koruyucu, iyileştirici ve tedavi edici faydalarının hangi mekanizmalar aracılığıyla sağlandığı tam olarak bilinmemektedir (Gligoroska ve Manchevska, 2012).

Fiziksel egzersizin nöronların büyümesinde, farklılaşmasında, olgunlaşmasında ve hayatta kalmasında etkili olan nörotrofin ailesinin üyesi olan '*Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF)*' üretimini uyardığı bilinmektedir (Numakawa vd., 2010). Zira egzersiz kaynaklı BDNF düzeyindeki artışın nörogenezi (nöronların nöral kök hücrelerden üretildiği süreci) ve sinaptogenezi (sinapsların oluşumunu) artırdığını ve nöronal kaybı önlediğini; bilişsel faydalara ve psikiyatrik semptomların azalmasına katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Abbaspoor vd., 2020; García-Suárez vd., 2021; Li vd., 2022; Nilsson vd., 2023; Shobeiri vd., 2022; Tarassova vd., 2020). Egzersiz türü, süresi ve yoğunluğu; yaş ve cinsiyet farklılıkları, genetik yatkınlık, beslenme, uyku düzeni ve stres yönetimi egzersiz-BDNF ilişkisini etkileyebilecek unsurlardır (Pareja-Galeano vd., 2015).

Fiziksel egzersiz-BDNF ilişkisinin genel sağlık üzerindeki faydaları göz önünde bulundurulduğunda bu ilişkinin derinlemesine incelenmesinin anlamlı olacağı düşünülmektedir. Mevcut araştırmada fiziksel egzersiz-BDNF ilişkisine dair genel bir fikre sahip olmak için bu konuda gerçekleştirilen bilimsel araştırma makaleleri sistematik biçimde derlenerek meta-analiz yöntemiyle derinlemesine incelenmiştir.

BDNF düzeylerine sunduğu olumlu katkılar nedeniyle fiziksel egzersizin farmakolojik olmayan, koruyucu veya tamamlayıcı bir strateji olarak değerlendirmesinde spor ve sağlık bilimleri alanında uygulayıcılara bilimsel değeri yüksek kanıtlar sunacağı ön görülen bu araştırmanın, istatistiğe dayalı bir kaynak teşkil edeceği düşünülmektedir.

1.1.Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyine etkisini inceleyen bilimsel çalışmaların ortalama etki büyüklüğünü meta-analiz yöntemiyle belirleyerek fiziksel egzersiz-BDNF ilişkisine dair genel bir yargıya varmaktır.

1.2.Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi

Fiziksel egzersizin BDNF düzeyine etkisi hem spor bilimleri hem de nörobilim açısından incelenmeye değer bir konudur zira son yıllarda bu konuda gerçekleştirilen çalışmaların sayısındaki artış dikkate değerdir. Fiziksel egzersiz-BDNF ilişkisini inceleyen bilimsel araştırma sonuçlarının değerlendirilmesi de bu ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemede önemlidir.

Fiziksel egzersizin serum BDNF düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde *artırdığına* (Arazi vd., 2021; Čekanauskaitė vd., 2020; Cho ve Roh, 2019; Concepcion Garcia-Suarez vd., 2021; Dinoff vd., 2016; Farrukh vd., 2023; Glazachev vd., 2020; Hebisz vd., 2019; Kang vd., 2020; Kargaran vd., 2021; Ledreux vd., 2019; Li vd., 2023; Liang vd., 2023; Mackay vd., 2017; Marinus vd., 2019; Nilsson vd., 2020; Paterno vd., 2024; Rahmani vd., 2020; Rentería vd., 2020; Rotondo vd., 2023; Ruiz-González vd., 2021; Shobeiri vd., 2022; Solianik vd., 2021; Szuhany vd., 2015; Urzi vd., 2019; Zhou vd., 2022), *etkilemediğine* (Arrieta vd., 2020; Coelho-Júnior vd., 2020; da Costa Daniele vd., 2020; de Azevedo vd., 2020; Gregoire vd., 2019; Hirsch vd., 2018; Huang vd., 2021; Kaagman vd., 2024; Marston vd., 2019; Rezola-Pardo

vd., 2020; Rodriguez-Gutierrez vd., 2023) veya **azalttığına** (Wang vd., 2020; Zhang vd., 2024) dair bulguların varlığı, egzersiz-BDNF ilişkisinde bir çelişkiyi işaret etmektedir. Bu çelişkinin giderilmesi hem bilimsel bilgi birikimine katkı sunmak hem de birey sağlığına yönelik etkili stratejiler geliştirmek için önemlidir.

Literatür taraması sonrasında ulusal düzeyde fiziksel egzersiz ve BDNF ilişkisini inceleyen tekil çalışmaların (Bostan vd., 2023; Bulgay ve Ali Ergun, 2020; Gökçe vd., 2020) ve sistematik derlemelerin (Gökçe vd., 2019; Zühtü Birinci vd., 2019); farklı konularda meta-analiz yöntemiyle gerçekleştirilen lisansüstü çalışmaların (Gülten, 2024; Tekin, 2023; Tüfekçi, 2023; Uysal, 2021) olduğu ancak fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyine etkisini araştıran herhangi bir meta-analizin olmadığı tespit edilmiştir. Bir ilk olma özelliğine sahip bu çalışma, bilimin birikimli bir süreç olduğu fikrine hizmet edecektir.

Meta-analiz yönteminin güncel bir istatistiksel analiz aracı olması, araştırmanın yenilikçi yaklaşımının göstergesidir. Bu yöntemle ait tüm protokollerin ve aşamaların hiyerarşik düzende uygulandığı; ham verilerin ve analiz sonuçlarının ayrıntılı biçimde sunulduğu bu araştırmanın benzer metodolojiyi benimseyecek olan araştırmacılara rehberlik edeceği düşünülmektedir.

1.3.Araştırma Sorusu

Araştırmada, “*Fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyi üzerindeki ortalama etki büyüklüğü nedir?*” sorusuna cevap aranmaktadır.

1.4.Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma, belirlenen veri tabanlarında gerçekleştirilen tarama sonucu ulaşılan ve son 5 yılda hakemli dergilerde İngilizce veya Türkçe dillerinde yayınlanmış bilimsel araştırma makaleleriyle sınırlıdır. Meta-analize dâhil edilen araştırmaların deneysel tasarımları, örneklem belirleme yöntemleri, yayın kaliteleri ve çalışmalarda uygulanan egzersiz müdahaleleri birer sınırlılık olarak değerlendirilebilir.

1.5.Varsayımlar

Meta-analize dâhil edilen çalışmalarda kullanılan ölçüm araçlarının, uygulanan yöntemlerin ve elde edilen verilerin güvenilir ve geçerli olduğu varsayılmıştır.

1.6. Araştırmanın Anahtar Tanımları

Beyin Türevli Nörotrofik Faktör: Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF); sinir sisteminin yapıtaşı olan nöronların gelişimini, farklılaşmasını (Binder ve Scharfman, 2004), olgunlaşmasını (Acheson vd., 1995) ve hayatta kalmasını destekleyen nörotrofin ailesine üye bir proteindir (Huang ve Reichardt, 2001).

Fiziksel Egzersiz: Fiziksel egzersiz; fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşeninin iyileştirilmesi veya sürdürülmesi adına planlı, yapılandırılmış, tekrarlayan ve amaca yönelik fiziksel aktivitedir (Bethell ve Brodie, 2023).

Meta-Analiz: Meta-analiz; belirli bir konuda, farklı merkezlerde, farklı örneklem sayılarında ve farklı zamanlarda birbirinden bağımsız yapılan çalışmaların bulgularını istatistiksel olarak analiz etmeye ve ortalama etki büyüklüğünü hesaplamaya yarayan bir yöntemdir (Tawfik vd., 2019).

İKİNCİ BÖLÜM

2. Kuramsal Çerçeve ve İlgili Araştırmalar

2.1.Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)

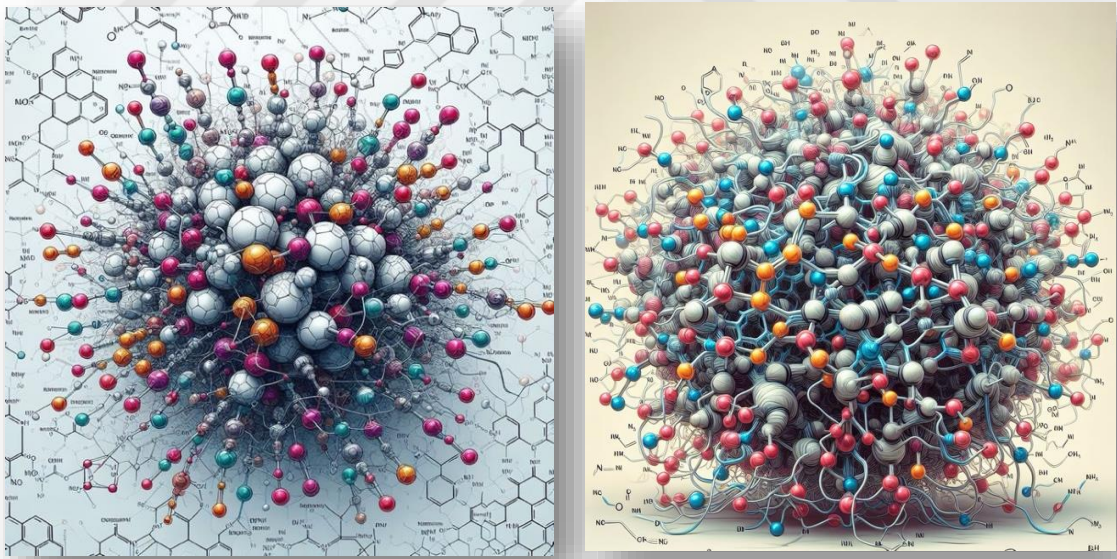
2.1.1. BDNF'nin Keşfi

BDNF'nin keşfiyle ilgili tarihsel sürece değinmeden önce BDNF'nin üyesi olduğu nörotrofin ve yine BDNF'nin keşfine öncülük eden sinir büyüme faktörü (NGF) kavramlarını açıklamanın yerinde olacağı düşünülmektedir.

'Neuro (sinir hücresi) ve 'trophe' (Yunanca: beslenme) terimlerinin birleşimi olan nörotrofin (neurotrophin) kavramı, sinapsların stabilizasyonunda, sinaptik fonksiyon ve plastisitenin (beynin yapısal veya fizyolojik değişikliklere uğrama yeteneği) düzenlenmesinde ve akson-dendrit dallanmasının organizasyonunda etkili olan dimerik polipeptit büyüme faktörleri ailesini ifade eder (Yano ve Chao, 2000). Nörotrofinler hedef doku tarafından salgılanır ve ilgili nöronun programlanmış hücre ölümünü başlatmasını önleyerek nöronların hayatta kalmasını sağlar. Nörotrofinler ayrıca nöronları oluşturmak için progenitör hücrelerin farklılaşmasını da indükler. Memeli beynindeki nöronların büyük çoğunluğu doğum öncesi oluşmasına rağmen, yetişkin beyinin bazı kısımları (ör. hipokampus) nörogenez olarak bilinen bir süreç olan nöral kök hücrelerden yeni nöronlar yetiştirme yeteneğini korur. Nörotrofinler, nörogenezi uyarmaya ve kontrol etmeye yardımcı olan kimyasallardır (Eriksson vd., 1998).

Nörotrofin ailesi, sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), beyin türevli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor), nörotrofin-3 (NT-3, neurotrophin-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5, neurotrophin-4/5), nörotrofin-6 (NT-6, neurotrophin-6) ve nörotrofin-7 (NT-7, neurotrophin-7) üyelerinden oluşur (Barde vd., 1982). Bu ailenin bir üyesi olan ve literatürde nörotrofin ailesinin prototipi olarak kabul gören sinir büyüme faktörü (NGF), İtalyan nörobiyolog Rita Levi-Montalcini ve Amerikalı biyokimyacı Stanley Cohen tarafından 1950'lerin başında keşfedilmiştir (Yano ve Chao, 2000). Sinir sistemi hücrelerinin gelişimini, farklılaşmasını, hayatta kalmasını ve onarımını destekleyen NGF, tavuk embriyoları kullanılarak izole edilmiş ve bu çığır açıcı çalışma araştırmacılara 1986 Nobel Fizyoloji/Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (Ernest Lyons vd., 1999).

Rita Levi-Montalcini ve Stanley Cohen tarafından tanımlanan NGF'nin, periferik (merkezi organlardan uzakta bulunan) nöronlara ait alt popülasyonların hayatta kalmasını desteklediği bilim dünyasında kabul görmüş (Ernest Lyons vd., 1999) ve bu durum Yves-Alain Barde ve Hans Thoenen'i diğer nöron popülasyonları için benzer özellikler sergileyen bir büyüme faktörü aramaya sevk etmiştir (Bothwell, 1995). NGF'nin keşfinden yaklaşık otuz yıl sonra (1989) Yves-Alain Barde ve Hans Thoenen domuz beyininden beyin türevli nörotrofik faktörü (BDNF) düşük konsantrasyonlarda izole etmiş ve kısa bir süre sonra biyokimyasal yapısını ortaya çıkarmıştır (Leibrock vd., 1989). Araştırmacılar, BDNF'nin amino asit dizisini çıkarmış ve nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4'ü (NT-4) de içeren nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF ile NGF'nin yüksek düzeyde ilişkili olduğunu raporlamışlardır (Hohn vd., 1990). Sonuç olarak bu iki yeni aile üyesi ile toplamda altı büyüme faktörü (NGF, BDNF, nörotrofin-3, nörotrofin-4/5, nörotrofin-6 ve nörotrofin-7) nörotrofin ailesinin üyeleri olarak literatüre geçmiştir (Huang ve Reichardt, 2001).



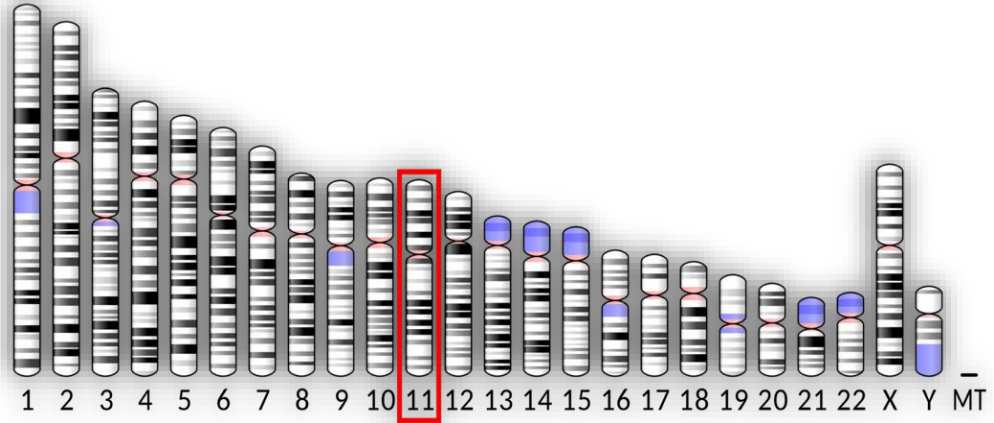
Şekil 1. BDNF*

** Görsel, yapay zekâ (Microsoft Image Creator) aracılığıyla oluşturulmuştur.*

BDNF'nin keşfiyle nörobilim-sinirbilim alanında gerçekleştirilen çalışmalar, nörotrofik faktörlerin nöronlarla ve beyinle olan ilişkisine yoğunlaşmıştır (Lynch vd., 2007). BDNF'nin beyin gelişimi, fizyolojisi ve patolojisindeki etkin rollerini araştırmaya yönelik çalışmalar sonrasında (Caviedes vd., 2017) BDNF'nin sinir sistemi hastalıklarının anlaşılmasında ve tedavisinde; öğrenme, hafıza ve bilişsel işlevler gibi temel sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir modülatör olduğu vurgulanmıştır (Shirayama vd., 2002). BDNF'nin bu olumlu etkileri, nörotrofin ailesinin diğer üyelerinin de derinlemesine incelenmesini gerekli kılmıştır (Nagahara vd., 2009).

2.1.2. BDNF'nin Yapısı ve Sentezlenmesi

BDNF, insanlarda 11. kromozom üzerinde bulunan ve BDNF olarak da adlandırılan bir gen tarafından kodlanan ve sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 ile nörotrofin 4'ü içeren protein yapıda bir moleküldür. BDNF'nin yapısını kodlayan gen, genellikle belirli kromozomlarda bulunur ve bu genin mutasyonları veya düzenlemeleri, BDNF'nin sentezi ve işlevselliği üzerinde etkilidir (Jones ve Reichardt, 1990).



Şekil 2. BDNF'nin kodlandığı 11. kromozomun ideogramında gösterimi*

* (Jones ve Reichardt, 1990).

BDNF ilk olarak dorsal kök ganglion hücreleri üzerindeki hayatta kalmayı teşvik edici etkisine dayanarak memeli beyninden saflaştırılmıştır (Barde vd., 1982) ve sinir büyüme faktöründen sonra nörotrofin ailesinin ikinci üyesi olarak sınıflandırılmıştır (Cohen vd., 1954).

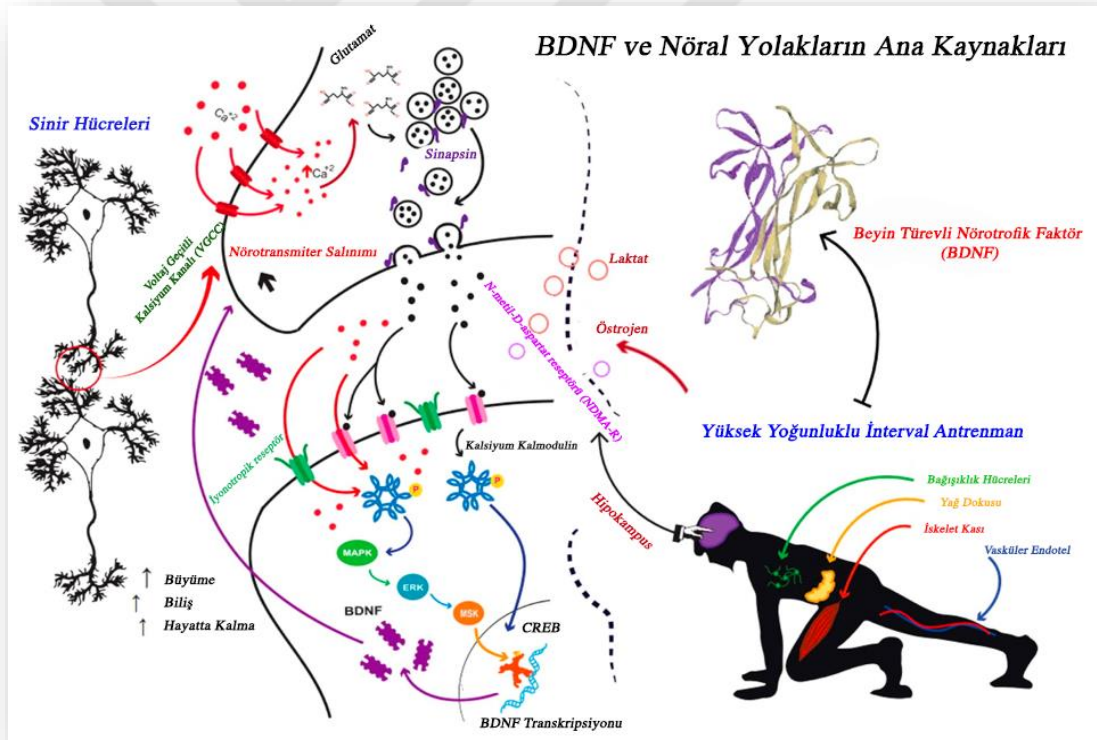
BDNF'nin etkileri ve işleyişi, nörotrofin reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. BDNF, nörotransmisyonu düzenleyen reseptörlerden biri olan TrkB (Tropomiyozin Reseptör Kinaz B) reseptörleriyle etkileşime girer (Kowiański vd., 2017). Bu etkileşim, hücrel sinyel yollarını aktive eder ve nöronlarda gen ekspresyonunu (DNA dizisi olan genlerin, fonksiyonel protein yapılarına dönüşmesi süreci) düzenleyen bir dizi olayı tetikler. Bu nedenle, BDNF'nin hücrel düzeyde sinaptik plastisiteyi düzenleyen genleri etkileyerek nöronal işlevleri değiştirdiği düşünülmektedir (Kowiański vd., 2017; Sasi vd., 2017).

BDNF, hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik zarlarda konumlanmış olan daha geniş Trk reseptörleri ailesinin bir üyesi olan tropomisin reseptör kinaz B'yi (TrkB) bağlayıp aktive ederek nöronların hayatta kalmasına ve farklılaşmasına aracılık eder. BDNF'nin TrkB'ye bağlanması, reseptörün hücre içi alanındaki tirozin kalıntılarının dışarı atılmasını sağlar. Nörotrofik etkilere ek olarak, BDNF-TrkB sinyali sinaptik gelişimin çeşitli aşamalarında proteinlerin kodlanması, çevirisi ve trafiğinde rol oynar (Robinson vd., 1999).

BDNF önce bir öncü olarak sentezlenir, sonrasında hücre içinde (Mowla vd., 2001) protein olarak parçalanır (Nagappan vd., 2009; Yang vd., 2009). Hücre içi yolda BDNF proteini endoplazmik retikulumda pre-pro-BDNF öncü formu olarak sentezlenir ve katmanlanır; sonrasında Golgi aygıtına transfer edildikten sonra BDNF'nin öncü pronörotrofin izoformunun (pro-BDNF) oluşmasını sağlar (Foltran ve Diaz, 2016).

Merkezi sinir sisteminde özellikle hipokampus, serebral korteks, hipotalamus ve serebellum gibi bölgelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan BDNF (Murer vd., 2001) karaciğer, kalp ve akciğerlerde de az miktarda bulunur (Miranda vd., 2019). Periferdeki dokular tarafından üretilebilen (Erickson vd., 2012) BDNF, özellikle sinir hücrelerinde yoğun olarak bulunur ve hücre içinde sentezlenerek nöronlar arasında sinapslarda salınır. Sonrasında ise hedef hücrelere bağlanarak bir dizi biyolojik etkileşimi tetikler (Miranda vd., 2019) ve bu etkileşimler hücre içi sinyel iletimini sağlar (Nagappan vd., 2009).

BDNF kan-beyin bariyerini geçebilir ve bu nedenle vücudun diğer bölgelerinde depolanabilir ancak BDNF periferdeki dokular tarafından da üretilir, bu da insanlarda serum seviyelerindeki BDNF değişikliklerinin merkezi veya periferik BDNF değişikliklerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemeyi zorlaştırır (Erickson vd., 2011; Murer vd., 2001). Binder ve Scharfman (2004), BDNF'yi hem merkezi (beyinde) hem de periferik (çoğunlukla kanda) protein olarak tanımlamaktadır. BDNF iskelet kas hücrelerinde (Matthews vd., 2009), yağ dokusunda (Nakagomi vd., 2015) ve endotel hücrelerinde (Helan vd., 2014) dolaşır ve çoğunlukla trombositlerle bağlantılı olarak kanda da depolanır (Yang vd., 2017). BDNF, hipokampal dendritlerde ve aksonlarda muhafaza edilebilir ve üretilir, aktiviteye bağlı protein sentezini düzenleyebilir ve uzun vadeli yenileyici sinyalleşmeye yol açabilir (Bramham ve Messaoudi, 2005).



Şekil 3. BDNF ve nöral yolakların ana kaynakları*

* (García-Suárez vd., 2021) çalışmasından uyarlanmıştır.

Beyinde BDNF sentezi, sitozoldeki (hücre içi sıvı) kalsiyum (Ca^{2+}) konsantrasyonlarının artmasıyla aktive olur. Nöronların içinde Ca^{2+} , kalsiyum kalmodulini aktive ederek MAPK (Mitojenle aktive olan protein kinaz) /ERK (hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar) /MSK (Kas ve İskelet Sistemi) dizisinin aktivasyonunu tetikler ve bağlayıcı proteinin (CREB) fosforilasyonunda artışa neden olur. CREB, BDNF transkripsiyonunu başlatarak BDNF sentezinin ve salınımının artmasına neden olur (bk. Şekil 3, solda). Nörotrofin salgılandıktan sonra nöronal büyüme, biliş ve nöron sağ kalımı ile ilişkili moleküler mekanizmaları düzenler (bk. Şekil sol üstte). Son olarak laktat ve östrojen gibi dolaşımdaki diğer moleküller, beyinde BDNF sentezini artırır (bk. Şekil 3, ortada). Mevcut mekanizma, laktatın nöronlardaki kalsiyum akımını artırdığını; östrojenlerin BDNF sentezini artıran nükleer östrojen reseptörlerini ve membran östrojen reseptörlerini aktive ettiğini göstermektedir.

2.1.3. Kandan Serum BDNF'nin Elde Edilmesi ve Ölçümü

Kandaki serum BDNF düzeyinin ölçümü kan örneklerinin alınması ve serumun ayrıştırılması aşamalarını kapsar. Bu sürecin aşamaları ve protokolleri şu şekildedir:

1. **Venöz kan alımı:** Serum BDNF ölçümü için genellikle kol venlerinden alınan venöz kan kullanılır. Kan, genellikle bir pıhtılaşma tüpüne (kırmızı veya sarı başlıklı tüpler) alınır. Bu tüpler antikoagülan (kanın pıhtılaşma yeteneğini azaltarak kanın akışkanlığını arttıran maddeler) içermez, bu da kanın doğal olarak pıhtılaşmasını sağlar.

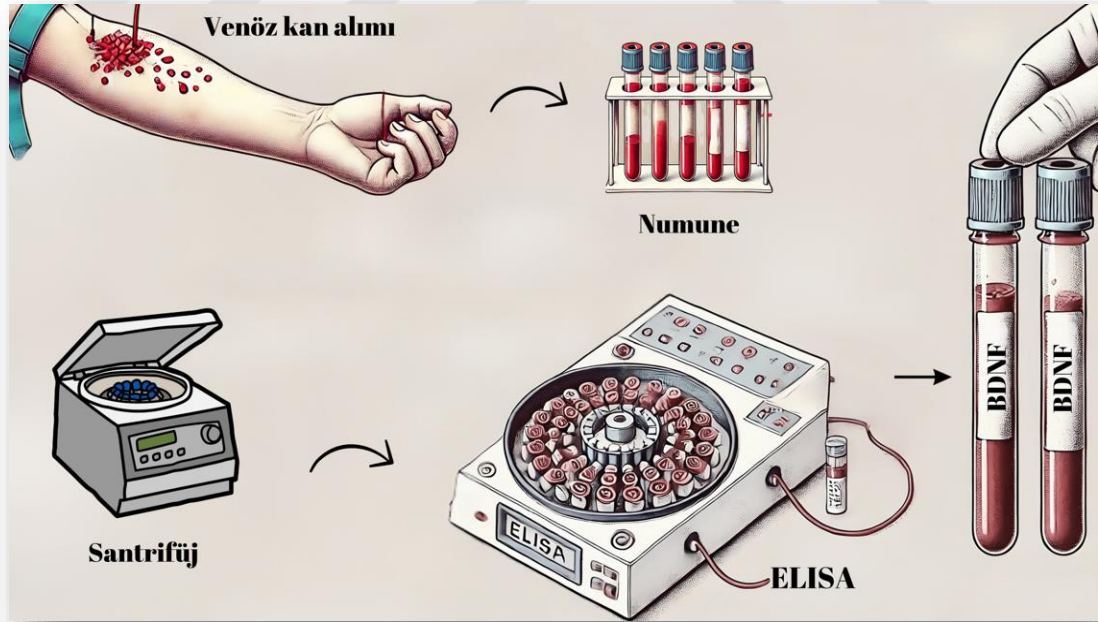
2. **Serum elde edilmesi:** Kan alındıktan sonra tüpler oda sıcaklığında yaklaşık 30-60 dakika bekletilir. Bu süre zarfında kan pıhtılaşır. Pıhtılaşan kan, 15-30 dakika boyunca 1500-3000 g kuvvetinde bir santrifüjde çevrilir. Bu işlem pıhtıyı ve kanın hücresel komponentlerini ayırarak üstte saf serum bırakır.

3. **BDNF ölçümü:** Serumdaki BDNF seviyeleri genellikle Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi) yöntemi kullanılarak ölçülür. ELISA, serumda bulunan BDNF'yi tanımlayan ve miktarını belirleyen antikorlarla çalışır. Numune serum mikropalakaya eklenir ve BDNF'yi tanıyan birincil antikorlarla kaplanır. İkincil bir antikor, bağlı olan BDNF'ye bağlanır ve genellikle bir enzim ile işaretle edilir. Enzim substratı eklenir, bu da enzim

tarafından renkli bir reaksiyon üretir. Bu reaksiyonun yoğunluğu, BDNF seviyesinin miktarına göre değişir.

4. **Sonuçların ölçümü ve raporlanması:** BDNF bir plaka aracılığıyla spektrofotometreye yerleştirilir ve belirli bir dalga boyunda (genellikle 450 nm) optik yoğunluk ölçülür. Ölçülen optik yoğunluk, hazırlanan standart eğriye karşılık gelen BDNF konsantrasyonlarına dönüştürülür. BDNF düzeyleri genellikle pg/mL ya da ng/mL cinsinden raporlanır. Örneğin, “Spektrofotometrik analiz sonucunda, serum BDNF konsantrasyonu 450 nm dalga boyunda ölçülmüş ve elde edilen optik yoğunluk değerleri kullanılarak standart eğriye göre konsantrasyon hesaplanmıştır. Hesaplama sonrasında serum BDNF düzeyi ortalama 14.5 ng/mL olarak belirlenmiştir (Standart sapma: ± 2.1 ng/mL, R^2 : 0.99).”

5. **Protokollerdeki önemli noktalar:** Kan örneklerinin $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de saklanması ve uzun süre bekletilecekse -80°C 'de dondurulması önerilir. Dondurma ve çözme işlemi numuneyi bozabilir, bu yüzden numune birden fazla dondurulmamalıdır. ELISA kitlerinin hassasiyeti ve kullanılan antikorların kalitesi sonuçların doğruluğu açısından kritik önem taşır (Naegelin vd., 2018).



Şekil 4. Serum BDNF'nin elde edilme aşamaları*

*Görsel Canva yapay zekâ aracı kullanılarak oluşturulmuştur.

2.1.4. BDNF'nin İşlevleri

Sinir hücreleri yaşam döngüsü boyunca doğal olarak birçok strese maruz kalır (Murer vd., 2001). BDNF, bu streslere karşı koruyucu etkisiyle nöronları destekler (Kowiański vd., 2017). Nöronal yaralanma sonrası rejeneratif onarım ve nöronal dejenerasyonun önlenmesi gibi çeşitli mekanizmalarda görev alan BDNF; oksidatif stres, enfeksiyonlar, travmalar ve diğer zararlı etkilerle mücadele ederek nöronları koruyan antioksidan ve anti-apoptotik (hücre ölümünü önleyen) fonksiyonların yerine getirilmesine katkı sağlar (Paulsen vd., 2020).

Sinir hücrelerinde üretilen ve beyin, omurilik ile diğer sinir dokularında bulunan BDNF, sinaptik plastisiteyi destekleyerek sinir hücrelerinin iletişimini ve adaptasyonunu sağlar; glutamaterjik stimülasyon, serebral iskemi, hipoglisemi ve nörotoksiste gibi olumsuz koşullar altında nöroprotektif (nöronal yapının ve/veya fonksiyonun nispi korunması) bir etki gösterir (Maisonpierre vd., 1991).

Sinir sisteminin yapıtaşı olan nöronların gelişimini, farklılaşmasını (Binder ve Scharfman, 2004), olgunlaşmasını (Acheson vd., 1995b) sağ kalımını ve yeniden üretimini destekleyen faktörlerden biri olan BDNF (Huang ve Reichardt, 2001), beyin gelişimi, hafıza, öğrenme, uyku ve iştah ile ilişkilidir (Giese vd., 2014). Sinir hücrelerinin dallanmasını, sinaps oluşumunu destekleyen ve plastisiteyi düzenleyen BDNF sinaptogenez, dendritik büyüme ve uzun süreli güçlenmeyi uyarmaktan sorumlu önemli bir moleküldür. Bilgiyi depolama ve hatırlama yeteneği, yüksek organizmaların en şaşırtıcı kapasitelerinden biridir (Kim vd., 2005).

Son yıllarda bilişsel işlem ve davranışın altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmalara ilişkin anlayış önemli ölçüde ilerlemiş olup yalnızca hafıza bozukluklarının tedavisi için değil, aynı zamanda insanlarda yaşa bağlı normal bilişsel gerilemenin yavaşlatılması için de temel oluşturmaktadır (Lu, 2003). Hayvan modellerinde öğrenme ve hafıza üzerine yapılan çalışmalar, bu süreçler için gerekli olan bir dizi gen ürününü tanımlamıştır. Bunların arasında BDNF de bulunmaktadır (Cunha vd., 2010).

BDNF genetiği, insanda aktiviteye bağlı BDNF salgılanmasındaki değişikliğin işlevsel sonuçlarını incelemek için bir fırsat sunmaktadır. Gelişim boyunca BDNF salgılanmasındaki azalmanın nöronal devrelerde yapısal değişikliklere yol açabileceği düşünülebilir. Bu nedenle gözlenen bazı değişikliklerin akut müdahalelerle tersine çevrilip evrilemeyeceğini belirlemek önemlidir (Huang vd., 2012). Basit bir deneysel tasarımıda Reis vd. (2009) insan motor korteksi üzerine uygulanan ana akımın motor beceri öğrenimini kolaylaştırdığını ve motor hafızaların uzun süreli saklanmasıda önemli gelişmeler sağladığını göstermiştir. BDNF ayrıca Alzheimer, Parkinson, Multiple Skleroz (MS), Huntington hastalıklarının yanı sıra depresyon, şizofreni, gibi sinir sisteminin çeşitli bozukluklarının tedavisinde önemli rol oynar (Duarte ve Tongiorgi, 2019).

BDNF'nin işlevi hem beyin gelişiminin aşamasına hem de beyin dokusunun nöronal, glial veya vasküler bileşenlerine bağlı olarak farklılık gösterir. BDNF'nin en önemli işlevleri arasında gelişimsel süreçler, nöro, glio ve sinaptogenezin düzenlenmesi, beyin koruma, hafıza ve biliş mekanizmalarını etkileyen kısa ve uzun süreli sinaptik etkileşimlerin kontrolü yer alır (Foltran ve Diaz, 2016; Sasi vd., 2017). BDNF ayrıca ağrı iletiminde önemli bir nöro-düzenleyici rol oynayabilir (Malcangio ve Lessmann, 2003).

Temel işlevi nöronların hayatta kalmasını sağlamak olan BDNF, dendritlerin büyümesinde, piramidal nöronların dendritik dallanmasında ve sinaptik plastisitede rol oynar (Lhteinen vd., 2004). BDNF'nin presinaptik nörotransmitter salınımını artırdığı ve sinaptik yapılanmayı hızlandırdığı; TrkB aracılığıyla dopamin salınımını düzenlediği bilinmektedir (Blöchl ve Sirrenberg, 1996; Tyler ve Pozzo-Miller, 2001). BDNF sinaptik iletimi ve hücresel uyarılabilirliği etkileyerek davranış, öğrenme ve hafıza gibi işlevleri etkiler (Suzuki vd., 2007). BDNF, kan glukoz ve lipid düzeylerini etkileyerek bir metabotrofin (hücre aktivitesini düzenlemek için bir dizi metabolik adımı başlatan membran reseptörü) olarak da görev yapar (Krabbe vd., 2007). BDNF, beyin plastisitesine katkı sağlamanın yanı sıra yönlerinde önemli bir rol oynamanın yanı sıra yağ oksidasyonu ve glikoz alımı gibi metabolik işlevleri düzenlemede, kardiyovasküler iyileşmeye katkıda bulunmada ve nörodejeneratif hastalık riskini azaltmada önemli bir rol üstlenir (Feter vd., 2019).

2.1.5. Nörodejeneratif ve Nöropsikiyatrik Hastalıklarda BDNF

Nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde BDNF'nin kritik bir rol oynadığına dair artan kanıtlar mevcuttur (Lu vd., 2014). BDNF nörogenezi teşvik eden, nöronal hasarı onaran ve sinaptik işlevleri destekleyen önemli bir moleküldür (Fernandez-de la Torre vd., 2020). Bu özelliklerinden dolayı BDNF düzeylerindeki azalma veya işlev bozukluğu, birçok nörodejeneratif hastalığın gelişimi ve ilerlemesiyle yakından ilişkilidir. BDNF düzeyi Alzheimer, Parkinson, Multiple Skleroz ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (Bagit vd., 2021).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, yaşlılıkla birlikte bilişsel işlevlerde ilerleyici bir bozulma ile karakterize olan, en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir (Stojanovic vd., 2020). BDNF seviyelerindeki azalma, Alzheimer hastalığının patofizyolojisi ile yakından ilişkilendirilmiştir (Müller vd., 2018). Araştırmalar, Alzheimer hastalarının beyinlerinde ve serumlarında BDNF düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını ve bu azalmanın hastalığın ilerlemesiyle korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Alzheimer hastalığındaki patolojik değişiklikler, sinaptik disfonksiyona ve nöron kaybına yol açar (Naghibi vd., 2021). BDNF düzeylerinin azalması bu patolojik süreçlerin hızlanmasına katkıda bulunabilir ve nörodejenerasyonu derinleştirebilir (Peng vd., 2005). Alzheimer hastalığının prelinik evrelerinde serum BDNF seviyelerindeki düşüşün bilişsel yeteneklerdeki kötüleşmeyle ilişkili olduğu ve BDNF'nin Alzheimer hastalığını hem önlemek hem de tedavi etmek için kullanılabileceği görüşü hâkimdir (Amidfar vd., 2020).

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, hareket bozuklukları, titreme ve kas sertliği gibi motor semptomlarla karakterize olan bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalığın temelinde, dopamin üreten nöronların kaybı yatmaktadır. BDNF bu nöronların sağlığını ve hayatta kalmasını destekleyen nörotrofik bir faktör olarak bilinmektedir. Dolayısıyla, BDNF'nin Parkinson hastalığının patofizyolojisinde kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Machado vd., 2022).

Araştırmalar, Parkinson hastalığında BDNF düzeylerinin azaldığını göstermektedir. Bu durum, nöronların dejenerasyonuna neden olabilir (de Azevedo vd., 2020). BDNF, nöronların sinaptik plastisite ve hücresel onarım süreçlerinde önemli rol oynadığından bu nörotrofik faktörün eksikliği, hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olabilir (Patterson vd., 2022). Özellikle, BDNF'nin sinir büyüme faktörleriyle birlikte sinir sisteminin sağlığını koruduğu ve eksikliğinin Parkinson hastalarında görülen motor fonksiyon bozukluklarını şiddetlendirdiği ileri s r lm şt r (Leem vd., 2022). Bu nedenle, BDNF'nin Parkinson hastalığında önemli bir terapötik  nlem olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Multiple Skleroz

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin hem yapısını hem de işlevini etkileyen kronik iltihaplı ve nörodejeneratif bir hastalıktır (Compston ve Coles, 2008). MS'in neden olduğu hasar, fiziksel bozukluklar ( r. yürüme kapasitesi), bilişsel bozukluklar ve yorgunluk gibi çeşitli semptomların oluşmasına yol açmakta ve sonuçta yaşam kalitesini etkilemektedir (White ve Castellano, 2008). Multiple skleroz hastalarında BDNF seviyelerindeki değişikliklere ilişkin çalışmalarda BDNF'nin genellikle n ks sırasında arttığı ve gerileme aşamalarında normal seviyelere döndüğü belirtilirken BDNF'nin nöronal ve glial hasara karşı telafi edici bir mekanizma olarak görev aldığı raporlanmıştır (Azoulay vd., 2005; Huang ve Dreyfus, 2016).

Egzersiz ile dolaşımdaki BDNF düzeylerinin arttığını raporlayan çalışmalar ışığında MS hastalarının terapötik rehabilitasyonuna odaklanılması gerektiği ve egzersizin bu hastalarda hastalığın ilerleme biçimi üzerindeki etkisinin araştırılması önerilmektedir (Zackowski vd., 2021). Bu konuda gerçekleştirilen bir çalışmada egzersiz sıklığı, yoğunluğu, süresi ve şekli, MS'li bireyler için olumlu rehabilitasyon sonuçları elde etmede önemli faktörler olarak ele alınırken egzersizin BDNF'nin serum seviyelerindeki artışın hem periferik hem de merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyebileceği ifade edilmiştir (Shobeiri vd., 2022). Başka bir araştırmada ise egzersizin MS'li bireylerde özellikle aerobik ve direnç antrenmanını (ayrı ayrı veya kombinasyon halinde) içerdiğinde, semptomları kısmen düzelttiği gözlenmiştir (Schulz vd., 2004).

Egzersizin neden olduğu bu tür nöroprotektif etkilere kısmen, nöronların hayatta kalmasını, morfolojisini ve fizyolojisini düzenlemek için salgılanan sinyal proteinleri olan nörotrofik faktörlerin artan seviyelerinin aracılık ettiği düşünülmektedir (Luo, 2015). Çok sayıda çalışma, aerobik antrenman ve direnç antrenmanının hem sistemik hem de beyinde lokal olarak nörotrofik faktörlerin akut ve kronik ekspresyonunu artırabileceğini doğrulayan güçlü kanıtlar sağlamıştır (Guo vd., 2020).

Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı motor, bilişsel ve psikiyatrik bozukluklarla karakterize olan ilerleyici, genetik bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalık Huntington geninde meydana gelen bir mutasyon sonucu ortaya çıkar ve özellikle bazal ganglionlar başta olmak üzere beynin farklı bölgelerinde nöronal kayıpla sonuçlanır (Mughal vd., 2011). Gerçekleştirilen prelinik bir çalışmada, BDNF'nin artırılmasının Huntington hastalığındaki nörodejeneratif süreci yavaşlatabileceği ve motor semptomların iyileşmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Spires vd., 2004).

BDNF'nin sinir hücrelerini koruyucu etkileri nedeniyle bu nörotrofik faktörün üretimini veya aktivitesini artıran tedavi stratejileri, Huntington hastalığının ilerlemesini yavaşlatma potansiyeline sahip olabilir (Zuccato vd., 2003, 2008). BDNF'nin merkezi sinir sistemindeki kritik işlevleri, nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların gelişiminde ve ilerleyişinde belirleyici faktörlerdendir (Marques-Aleixo vd., 2021). BDNF düzeylerindeki değişiklikler bu hastalıklarda beyin yapıları, bilişsel işlevler ve duygusal süreçlerde önemli etkiler yaratır (Huang vd., 2020).

Depresyon

Depresif hastalarda serum ve beyin BDNF düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. BDNF'nin azalması, özellikle hipokampüste sinaptik plastisitenin azalmasına, nöronal kayba ve bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açabilir (Sánchez vd., 2023). Antidepresan tedavilerin BDNF seviyelerini artırdığı ve bu sayede nörojenez teşvik ederek depresyon belirtilerini hafiflettiği gösterilmiştir (Castrén ve Monteggia, 2021).

Şizofreni

En ciddi psikiyatrik hastalıklardan biri olan şizofreninin temel semptomlarından biri bilişsel işlev bozukluğudur (Di Carlo vd., 2019). Şizofrenide bilişsel bozukluğun sebeplerini araştıran çalışmalara göre düşük serum BDNF seviyeleri bilişsel işlev bozukluğu ile bağlantılıdır (Huo vd., 2021; Zhang vd., 2018). Şizofreni hastalarının akut atak döneminde aldıkları ilaçları takiben bilişsel işlevlerde iyileşmelerin meydana geldiği ve serum BDNF seviyelerinin anlamlı biçimde yükseldiği; BDNF'nin şizofreni tanısında ve tedavinin takip sürecinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Zhang vd., 2018).

Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk, manik ve depresif dönemlerle karakterize olan kronik bir nöropsikiyatrik hastalıktır ve BDNF ile arasındaki ilişki, nörobiyolojik açıdan önemli bir araştırma alanıdır (Grande vd., 2010). Nöroplastisitedeki bozulmalar, bipolar patofizyolojisinin temel unsurlarından biri olarak düşünülmektedir ve bu anlamda BDNF'nin rolü dikkat çekicidir (Grande vd., 2010; Lin ve Huang, 2020).

Bu konuda gerçekleştirilen çalışmalar, bipolar bozukluk hastalarında serum BDNF seviyelerinin manik ve depresif dönemlerde azaldığını, iyileşme dönemlerinde ise arttığını göstermiştir. Düşük BDNF seviyeleri özellikle depresif epizodlarla ilişkilendirilmiş ve nörotrofik desteğin azalmasının, nöronal fonksiyon kaybı ve bilişsel bozulmalara yol açabileceği ileri sürülmüştür (Nakata vd., 2003; Sethi vd., 2024). Ayrıca, genetik araştırmalar BDNF gen polimorfizmlerinin bipolar bozukluk riskini artırabileceğini göstermektedir.

Bu veriler, BDNF'nin hem bipolar bozukluğun patofizyolojisinde hem de tedavi sürecinde önemli bir biyomarker (kanda ve dokularda normal ya da anormal bir süreci belirten molekül) olabileceğini düşündürmektedir (Wang vd., 2022).

Anksiyete Bozukluğu

BDNF'nin anksiyete bozukluklarındaki rolü, bu faktörün beynin amigdala ve prefrontal korteks gibi duygusal düzenleme ile ilgili bölgelerinde nöronal sağlığı desteklemesi ile ilişkilidir (Petrucello vd., 1991).

Anksiyete bozukluğu olan hastalarda BDNF seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir ve bu durum, korku öğrenmesi ve stres yanıtlarının anormal şekilde işlenmesine yol açabilir. BDNF eksikliği, beyinde aşırı stres yanıtlarına ve anksiyete belirtilerine katkıda bulunabilir (Zhang vd., 2020).

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travma Sonrası Stres Bozukluğu şiddetli stres sonrası gelişen bir bozukluktur ve BDNF, travma sonrası beyindeki yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilişkilidir (Murawska-Ciałowicz vd., 2021). BDNF düzeylerindeki azalma, travmatik anıların işlenmesi ve stres yönetiminde bozulmalara neden olabilir (Mathisen vd., 2021). BDNF sinir hücrelerinin sağlığı, sinaptik plastisite ve nöronların hayatta kalması için gerekli olan önemli bir nörotroftir. BDNF seviyelerinin artması sadece sinaptik plastisiteyi değil aynı zamanda sinir hücrelerinin hayatta kalma mekanizmalarını da olumlu yönde etkiler. Bu nedenle BDNF nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıkların teşhisinde bir belirteç, önlenmesinde veya tedavisinde ise etkin bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir (Ploughman vd., 2009; Schäbitz vd., 2004).

2.2.Fiziksel Egzersiz

Fiziksel egzersiz; fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşeninin iyileştirilmesi veya sürdürülmesi anlamında planlı, yapılandırılmış, tekrarlayan ve amaca yönelik fiziksel aktivitedir (Bethell ve Brodie, 2023). Fiziksel egzersiz terimi sıklıkla fiziksel aktivite ile karıştırılmaktadır (Taylor, 1983). Örneğin hem fiziksel aktivite hem de fiziksel egzersiz, enerji harcayan iskelet kasları tarafından üretilen herhangi bir bedensel hareketi içerir; düşükten yükseğe doğru değişen kilokaloriyle ölçülür ve hareketlerin yoğunluğu, süresi ve sıklığı arttıkça fiziksel uygunluk ile pozitif korelasyon gösterir. Bununla birlikte fiziksel egzersiz, fiziksel aktivite ile eş anlamlı değildir; fiziksel aktivitenin bir alt kategorisidir (Taylor vd., 1978). Fiziksel aktivite ve fiziksel egzersiz arasındaki ilişkiyi ifade eden formül şu şekilde düzenlenebilir (Hargreaves ve Spriet, 2020).

$$kcal_{f.egzersiz} + kcal_{f.egzersiz\ dışı\ faaliyetler} = kcal_{günlük\ toplam\ fiziksel\ aktivite}$$

Formüle göre fiziksel egzersiz, fiziksel aktivitenin bir alt kümesidir ve uyku dışında günlük aktivitenin her kategorisinin bir parçasını oluşturabilir. Ev işleri ve günlük görevler gibi faaliyetler tipik olarak mümkün olan en verimli şekilde gerçekleştirilir. Bu faaliyetler fiziksel uygunlukla sınırlı değildir ve genellikle enerji harcamasının korunması hedeflenerek yapılandırılır. Bu şekilde düzenli olarak gerçekleştirilen görevler *fiziksel egzersiz* olarak kabul edilir (Montoye, 1974).

2.2.1. Egzersiz Türleri

Egzersiz, metabolizmanın kullandığı enerji sistemine göre *aerobik (oksijenin kullanıldığı)* ve *anaerobik (oksijenin kullanılmadığı)* egzersiz şeklinde sınıflandırılabilir (Hargreaves ve Spriet, 2020).

Egzersizin süresi ve şiddeti hangi tip enerji sisteminin kullanılacağını belirler ve oksijenin kullanım durumu egzersiz türünü belirler (Patel vd., 2017). Çoğu aktivite bu enerji sistemlerinin kombinasyonunu içerir ve sınıflandırma tipik olarak belirli bir egzersizin baskın özelliklerine göre belirlenir (Kenney vd., 2019).

Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz büyük kas gruplarının uzun süreli, sürekli ve ritmik bir şekilde çalıştırıldığı bir egzersiz türüdür. Bu tür egzersizler vücudun oksijen kullanma kapasitesini artırarak solunumu güçlendirme ve genel olarak fiziksel dayanıklılığı artırma amacıyla kullanılır. Kalp ve akciğer fonksiyonlarının iyileştirildiği bu egzersiz türünde kalp atış hızı ve solunum hızlanır, böylece kaslara daha fazla oksijen taşınır (Distefano ve Goodpaster, 2018).

Aerobik egzersizler düşük yoğunluktan yüksek yoğunluğa kadar çeşitli seviyelerde gerçekleştirilebilir (Chen ve Xiao, 2014). Düşük düzeyde beceri gerektiren ve bireysel fiziksel uygunluk seviyelerine göre kolayca değiştirilebilen aerobik egzersizler arasında koşu, jogging, kürek çekme, bisiklete binme, yüzme ve dans sayılabilir. Bu hareketler, vücuttaki çeşitli kas gruplarını çalıştırır ve kalp-damar sistemini uyararak kan dolaşımını hızlandırır (Bethell ve Brodie, 2023). Aerobik egzersiz, dolaşım sistemini güçlendirmek ve akciğerlerin kapasitesini artırmak için kullanılan bir egzersiz türü olduğu için genellikle '*kardiyovasküler egzersiz*' olarak adlandırılır (Distefano ve Goodpaster, 2018).

Aerobik egzersiz, kasları beslemek için oksijen kullanan düşük yoğunluklu, sürekli bir eylemle ilişkilidir. Aerobik egzersizde büyük kas grupları yüzde 50 ila 80 arasındaki kalp atış hızlarında çalıştırılır (Chen ve Xiao, 2014). Aerobik kapasitedeki artış oksijen taşıma kapasitesini artırır ve bu da anaerobik enerji yoluyla aşırı yüklenme sırasında kas pH'ının ve glikojen tüketiminin iyileşmesine yardımcı olur (Impellizzeri vd., 2006). Aerobik egzersizin eforu esas olarak Tip I veya yavaş kasılan kas lifleri tarafından gerçekleştirilir. Dayanıklılık aktivitelerinin yoğunluğuna bağlı olarak enerji transferi oranı aerobik metabolizmayla %50-95, anaerobik metabolizmayla da %5- 50 arasında değişir (Hargreaves ve Spriet, 2020).

Egzersiz süresinin 1-3 dakikanın üzerinde olduğu durumlarda glikojen ve yağ asidi gibi enerji kaynaklarının oksidasyonu ile ATP sentezlenir. 1 mol glikojenin oksidasyonu ile 38 mol ATP, 1 mol yağ asidinin yıkımı ile 130 mol ATP üretilir (Kenney vd., 2019). Bu sistemde glikojen glikoza indirgenir; sonrasında glikoz pirüvata dönüşür. Pirüvat, oksijen varlığında mitokondride Krebs döngüsüne girer ve bir mol glikozdan 40 mol ATP üretilir (2 ATP kullanılırken net kazanç 38 ATP'dir) (Short vd., 2004).



Şekil 5. Kürek çekme, aerobik egzersize örnek bir aktivitedir*

**Görsel, yapay zekâ (Microsoft Image Creator) aracılığıyla oluşturulmuştur.*

Anaerobik Egzersiz

Anaerobik egzersiz, yüksek yoğunluklu ve kısa süreli aktiviteleri tanımlayan bir fiziksel egzersiz türüdür (Hargreaves ve Spriet, 2020). Anaerobik terimi, egzersiz sırasında oksijen kullanımının sınırlı olduğunu ifade eder (Kenney vd., 2019). Bu tür egzersizler vücudu hızla zorlayan ve enerji gereksinimini karşılamak için hızlı enerji üretim sistemlerini kullanmayı gerektiren aktiviteleri içerir ve genellikle kısa süreli ve yüksek yoğunlukludur; bu nedenle kas gücü ve dayanıklılığı üzerinde odaklanır (Impellizzeri vd., 2006). Kısa süreli patlayıcı ve yüksek yoğunluklu hareketleri içeren yüksek şiddetli interval antrenmanları (ör. yüksek hızda koşu, ağırlık kaldırma); vücut ağırlığına veya ek ağırlıklara karşı yapılan kuvvetli kas kasılmalarını içeren ağırlık kaldırma egzersizleri; kasların hızlı kasılma yeteneklerini geliştirmeye yardımcı olan pliometrik egzersizler; hız ve patlayıcı güç gerektiren kısa mesafe koşuları ve sprintler anaerobik aktivitelerdendir (Salep vd., 2019).



Şekil 6. Pliometrik egzersiz, bir aerobik egzersiz türüdür*

**Görsel, yapay zekâ (Microsoft Image Creator) aracılığıyla oluşturulmuştur.*

Anaerobik egzersizler genellikle yüksek yoğunlukları nedeniyle daha kısa süreli yapılır ve vücudun dinlenme ve yeniden toparlanma süreçlerine ihtiyaç duyulur. Bu tür egzersizleri yapmadan önce uygun ısınma ve soğuma rutinleri yapmak, yeterli dinlenme süreleri sağlamak ve uygun formu korumak önemlidir (Patel vd., 2017). Anaerobik egzersizlerin kasları hızla güçlendirme ve dayanıklılığı artırma, kısa sürede kalori yakma, kas hacmini artırma (hipertrofi) ve kardiyovasküler sağlığı geliştirme gibi katkıları vardır (Haff ve Triplett, 2016). Anaerobik egzersiz, patlayıcı bir güç ve anaerobik eşiği aşan bir yük kullanımını ifade eder ve yorgunlukla kendini gösteren bir fiziksel aktivite türüdür (Hargreaves ve Spriet, 2020). Anaerobik egzersiz uzun süre boyunca devam ettirilemez zira iskelet kasları sabit oranlı oksijen metabolizmasının çok üzerinde ve anaerobik metabolizma yoluyla çalışmaktadır (Short vd., 2004).

Anaerobik egzersiz esnasında glikozun parçalanması sonucunda laktik asit üretilir ve enerji olarak kullanılır. Bu durum kas ve kandaki laktat seviyelerini artırır. Biriken laktatın tamponlanması akciğerlerden CO₂ salınımını artırır (Impellizzeri vd., 2006). Anaerobik egzersiz sırasında metabolizma acil enerjiye ihtiyaç duyar ve oksijen yerine depolanmış enerji kaynaklarına yönelir. Hızlı enerji patlamalarını içeren ve kısa bir süre için maksimum eforla gerçekleştirilen sprint, ağırlık kaldırma ve yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman anaerobik egzersizlere örnektir (Haff ve Triplett, 2016; Holden vd., 2020).

Maksimal enerji üretimi gerektiren kas aktivitelerinde enerjinin çoğu ATP-CP sistemi ve kas glikojeninin anaerobik parçalanması ile sağlanır. ATP-CP'nin enerji aktarım kapasitesini artırmak için tekrarlanan, güçlü ve kısa süreli egzersizler gereklidir (Hargreaves ve Spriet, 2020). Bu egzersizler hareket sırasında çalışan kasların geliştirilmesine odaklanır. Bu tür egzersizlerle çalıştırılan kas fibrillerinin metabolik kapasitesi artar ve egzersiz türüne özgü sinir kası adaptasyonunun gelişimi artar (Stojanovic vd., 2011). Bu egzersiz yöntemi, kısa süreli eforlarla zaman kazandırarak aerobik kapasiteyi artırmak için de kullanılabilir (Patel vd., 2017). Aktivite sırasında kullanılan enerji türüne göre aerobik ve anaerobik egzersiz şeklinde iki ana başlık altında sınıflandırılabilen fiziksel egzersizler, kas kasılma biçimlerine ve eklem hareketlerine göre de sınıflandırılabilir (Pagonas vd., 2017).

İzotonik (Dinamik) Egzersiz: İzotonik egzersiz, kasların sabit bir gerilim altında ve belirli bir hareket aralığında kasılıp gevşemesini içeren egzersiz türüdür. “İzotonik” terimi, “eşit ton” anlamına gelir ve bu egzersizlerde kas uzunluğu değişirken kas gerilimi nispeten sabit kalır (Padulo vd., 2014). İzotonik egzersizlerin temel özelliği kasların belirli bir hareket sırasında hem kasılmasına hem de uzamasına olanak tanımasıdır. Bu, kasların genişlemesi ve kasılması sırasında eşit bir dirençle çalışmasını sağlar (Isner-Horobeti vd., 2013).

İzotonik egzersizler eksantrik egzersizlere göre daha az kuvvet açığa çıkarır. Büyük kas grubunun kullanıldığı izotonik egzersizler oksijen taşıma sistemini uyarak kardiyovasküler fonksiyonu ve fiziksel iş kapasitesini geliştirir. Bu tür aktivitelerde hemodinamik yanıtlar farklılık gösterebilir (Padulo vd., 2014).

Kardiyak çıktı, kalp hızı ve atım hacmi artarken çevresel damar direnci düşer ve kan basıncı bir miktar yükselir. Ayrıca kasın orijini kasılma sırasında sıkışır ve sarkomer uzunlukları azalır (Isner-Horobeti vd., 2013). İzotonik egzersizler eklem hareketi sırasında kasların kısılp uzamasına göre sınıflandırılabilir: *konsantrik* ve *eksantrik* kasılma (Franchi vd., 2014).

Konsantrik kasılma, bir kasın kasılma sırasında boyunun kısaldığı kasılma türüdür. Kas, bu tür bir kasılda kuvvet üreterek iki kemiği birbirine yaklaştırır. Konsantrik kasılma, genellikle bir hareketin ‘itme’ veya ‘çekme’ aşaması olarak düşünülür ve kasların bir dirence karşı kuvvet uygulayarak hareketi başlattığı durumu ifade eder. Konsantrik kasılma, kas kuvvetini artırmada önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, eksantrik kasılmalar gibi kas hasarına neden olma potansiyeli daha düşük olduğundan kasların hacimsel gelişiminde (hipertrofi) eksantrik kasılmalar kadar etkili olmayabilir. Ancak, dayanıklılık ve patlayıcı güç kazanımı açısından önemli bir katkı sağlar.

Biceps Curl (ağırlığı kaldırma aşaması), Deadlift (ağırlığı kaldırma aşaması), Squat (yukarı kalkma aşaması) ve Kalf Raise (topukları kaldırma aşaması) konsantrik kasılmanın gerçekleştiği hareketlere örnektir (Padulo vd., 2014). Eksantrik kasılma, bir kasın kasılma sırasında uzadığı kasılma türüdür. Kas, bir dirence karşı kuvvet uygulamaya devam ederken aynı zamanda boyu uzar. Bu tür kasılma genellikle bir hareketin kontrollü bırakma aşamasını ifade eder (Franchi vd., 2014).

Eksantrik kasılma sırasında kaslar, konsantrik kasılmaya göre daha az enerji harcar ancak kaslara binen yük artar. Bu tür kasılmalar kas liflerinde mikrotravmalar oluşturarak kas hasarına yol açabilir ve bu da kas büyümesi (hipertrofi) için etkili olabilir. Bench Press (ağırlığı indirme aşaması), Barfiks (İniş Aşaması), Leg Press (ağırlığı indirme aşaması) ve Squat (alçalma aşaması) eksantrik kasılmanın gerçekleştiği hareketlere örnektir (Franchi vd., 2014).



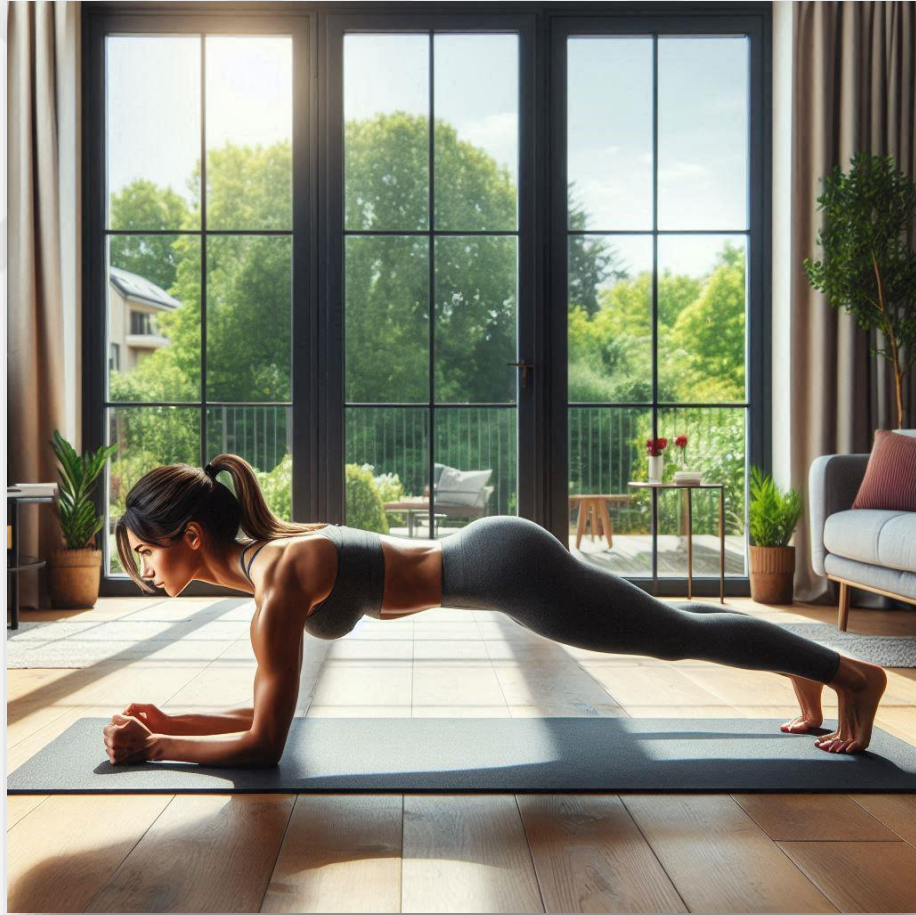
Şekil 7. *Biceps Curl'de ağırlığı kaldırma aşamasında konsantrik kasılma gerçekleşir**

**Görsel, yapay zekâ (Microsoft Image Creator) aracılığıyla oluşturulmuştur.*

İzometrik Egzersiz: İzometrik egzersiz, kasların uzunluğunun değişmediği ve eklemlerin hareket etmediği bir egzersiz türüdür. Bu tür egzersizlerde kaslar sabit bir pozisyonda kasılırken herhangi bir hareket gerçekleşmez. Yani, kasların uzunluğu değişmez ancak kasılıp sıkışır. Bu tür egzersizler kas kuvvetini artırmak, dayanıklılığı geliştirmek ve belirli kas gruplarını hedeflemek için kullanılabilir (Pagonas vd., 2017).

Özellikle Tip II liflerin hedefe yönelik hareketini kapsayan ve çok az eklem hareketi ile kasların statik kasılmasını içeren bir egzersizdir (Holden vd., 2020). Bu egzersiz türünde eklemlerde hareket yoktur ve kas boyu uzamadan kas tonusunu artır; çok fazla güç üretilirken az hareket kullanılır (Pagonas vd., 2017). Kasılma uzunluğu, kasılmalar arasındaki süre, tekrar sayısı, kullanılan maksimal kuvvetin yüzdesi ve eklem sabitleme pozisyonu izometrik egzersizi belirleyen faktörlerdir (Edwards vd., 2022).

Bu egzersiz türünde kasın esnek kısmı esnetilerek kas lifi uzunluğunda hafif bir değişiklik gerçekleştirilir. Oksijenin kullanılmadığı ve kasların çabuk yorulduğu bu egzersizler fizyoterapistler tarafından eklem yaralanmalarının tedavisinde ve ortopedik cerrahi sonrasında sıklıkla kullanılır (Holden vd., 2020).



Şekil 8. *Plank, izometrik egzersize örnek bir harekettir**

**Görsel, yapay zekâ (Microsoft Image Creator) aracılığıyla oluşturulmuştur.*

İzometrik egzersizler kronik hastalıkların yönetimi de dâhil olmak üzere sağlık açısından en fazla faydaya sahiptir; eklemleri zorlamadıkları ve hareket gerektirmedikleri için hareketsiz bireyler ve süregelen sağlık sorunları olanlar için tolere edilebilir ve güvenlidir. (Pagonas vd., 2017). Vücudu düz bir pozisyonda sabit tutarak karın ve sırt kaslarını çalıştırmayı sağlayan plank ve sırtı duvara yaslayıp bacakları 90 derecelik açıyla sabit tutarak kuadriseps kaslarını çalıştıran Wall Sit, izometrik egzersizlere örnektir (Holden vd., 2020).

İzokinetik Egzersiz: İzokinetik egzersiz kasların sabit bir hızda hareket ettiği ve direnç miktarının kasın ürettiği kuvvete göre ayarlandığı egzersiz türüdür. “İzokinetik” kelimesi, Yunanca “iso” (eşit) ve “kinesis” (hareket) kelimelerinden gelir ve bu egzersizlerde hızın sabit kaldığını ifade eder (Bethell ve Brodie, 2023). İzokinetik egzersizler genellikle özel makineler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu makineler, kasın hareketini kontrol etmek için bir hız kontrol mekanizması ve direnç mekanizması içerir.

Egzersiz sırasında kasın çalıştığı hız ve direnç belirlenir ve bu hız ve direnç seviyesi boyunca kasın çalışması sağlanır (Hargreaves ve Spriet, 2020). Cybex (kas kuvveti, esneklik ve dayanıklılığı ölçmek ve geliştirmek için kullanılır), Biodex (rehabilitasyon ve spor performansı ölçümlerinde yaygın olarak kullanılır) ve Kin-Com (güç ve hız geliştirme amacıyla kullanılır) izokinetik egzersiz makinelerine örnektir (Vidmar vd., 2020). Diz yaralanmalarının rehabilitasyonunda tercih edilen ve diz eklemi sabit hızda bükmeye-açmaya yarayan diz ekstansiyon ve fleksiyonu; omuz eklemi sabit hızda öne ve arkaya hareket ettirerek özellikle omuz yaralanmalarında veya kas kuvvetini geliştirmede gerçekleştirilen omuz fleksiyonu ve ekstansiyonu; biceps kaslarını çalıştırarak direnci artırırken sabit hızda dirsekleri bükmeye ve açmaya yarayan biceps ve triseps egzersizleri izokinetik egzersizlere örnektir (Edwards vd., 2022).

İzokinetik egzersizler sporcuların güç, hız ve dayanıklılıklarını artırmalarına yardımcı olur. Kas kuvvetini tüm hareket aralığında geliştiren bu egzersizler kaslar arasında olası dengesizliği düzeltebilir (Hargreaves ve Spriet, 2020).

2.2.2. Fiziksel Egzersizin Biyolojik ve Fizyolojik Etkileri

Sinir sisteminin keşfi Antik Yunan hekimleri-filozofları Alcmaeon, Praxagoras, Herophilus ve Erasistratus'a kadar uzanmaktadır (Wills, 1999). Herophilus (M.Ö. 335-280), insan kadavralarını inceleyerek beynin ve sinirlerin yapısını tanımlamış ve motor sinirlerin kaslara bağlandığını; diğer sinirlerin (duyusal) ise organlara gittiğini ve duyudan sorumlu olduğunu savunmuştur. Herophilus ayrıca fiziksel egzersiz ve dengeli beslenmenin sağlıklı beden ve zihin için temel olduğu fikrini desteklemiştir (Russo, 2004). Ancak zaman içerisinde hareketsiz yaşamın insan sağlığı için zararlı olduğu; hücresel ve moleküler boyutta fiziksel egzersizin bu etkilere karşı koymada güçlü bir ilaç olabileceği düşüncesi hâkim olmuştur (Raichlen vd., 2017).

İnsanoğlunun farklı koşullarda hayatta kalma, avcılardan kaçma ve yiyecek arama yetisi egzersiz yapma becerisine bağlı olmuştur ve bu durum fizyoloji bilim dalını şekillendirmiştir. Modern insanın sadece çok büyük bir beyne değil aynı zamanda dikkate değer bir dayanıklılık kapasitesine de sahip olduğu düşüncesinden hareketle fiziksel egzersizin insan beynini de şekillendirdiği öne sürülmüştür (Wiltse ve Pait, 1998). İnsan genomundaki protein kodlayan genlerin çoğu, egzersizin günlük yaşamın ayrılmaz bir parçası olduğunu ve hayatta kalmak için gerekli olduğunu işaret etmektedir (Raichlen vd., 2017). Dolayısıyla insanlar, genetik olarak egzersiz yapmaya uyum sağlamışlardır (Hallal vd., 2012).

Fiziksel egzersiz genel sağlık durumunun korunmasının yanı sıra farklı patolojik etkiler için farmakolojik olmayan bir tedavi olarak önerilmektedir (Cotman ve Berchtold, 2002). Fiziksel egzersiz kardiyorespiratuar kondisyonu ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirir, vücut kitle indeksinin ideal değerlere ulaşmasına yardımcı olur; Tip 2 diyabet gibi kronik hastalıklarda anti-inflamatuar (iltihaplanmayı ve ödemi azaltan) etki gösterir (Krüger vd., 2016). Fiziksel egzersizin bağışıklığı artırabildiği ve hareketsiz bir yaşam tarzına kıyasla enfeksiyon riskini azaltabildiği ancak akut ve yoğun aktivite nöbetlerinin tam tersi bir etkiye sahip olabileceği ve genel olarak sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabileceği öne sürülmüştür (Peake vd., 2017; Schwellnus vd., 2016).

Fiziksel egzersizin yoğunluğu, süresi ve türüne bağlı olarak kalp, karaciğer, beyin, kemik ve kas dâhil olmak üzere vücut fonksiyonları ve fizyolojik sistemler üzerinde olumlu etkileri vardır (Cotman ve Berchtold, 2002). Bu konuda gerçekleştirilen çalışma sonuçları fiziksel egzersizin kardiyovasküler sistem, parasempatik düzenleme yolu, kalp kasılma gücü ve ritmi, miyokardiyal rejenerasyon kapasitesi, damar genişliği ve kan basıncı üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermektedir (Fiuza-Luces vd., 2018). Fiziksel egzersiz ayrıca karaciğerdeki yağ asitlerinin üretimini azaltırken oksidasyonunu teşvik eder (Van Der Windt vd., 2018); beynin bilişsel yeteneklerini geliştirir, zihinsel hastalıkları azaltır ve nöroinflamasyon veya nörodejenerasyona karşı koruma sağlar (Müller vd., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5-17 yaş grubundaki bireyler için günde en az 60 dakika orta düzeyde; 18-64 yaş arası bireyler için günde en az 150 dakika orta düzeyde veya hafta boyunca en az 75 dakika şiddetli düzeyde; 65 yaş ve üstü bireyler için de önceki grupla benzer uzunlukta ve yoğunlukta fiziksel egzersiz programları önermiştir (Cotman ve Berchtold, 2007). Hareketsiz bir yaşamın neden olduğu önemli küresel ekonomik yükü (doğrudan sağlık bakım maliyetleri, üretkenlik kayıpları ve engellilik) azaltmak için dünya çapında fiziksel egzersizin teşvik edilmesi önerilmektedir zira hareketsiz bir yaşam biçiminin iskemik kalp hastalıklarının %30'una neden olduğu tahmin edilmektedir (Ding vd., 2016).

Fiziksel egzersiz; metabolik sağlığın, düşük morbiditenin ve düşük ölüm riskinin güçlü bir göstergesi olan kardiyorespiratuar uygunluğu artırmada önemli bir davranışsal müdahaledir (Harber vd., 2017). Kardiyorespiratuar zindelikte sadece bir metabolik eşdeğer (MET) artış, kardiyovasküler hastalık riskini %15 oranında azaltabilir (Kodama vd., 2009). Ayrıca yüksek yoğunluklu egzersizin (günde ~60-75 dakika) sedanter davranışlarla geçirilen süre ile ölüm riski arasındaki pozitif ilişkiyi ortadan kaldırdığı yönünde kanıtlar mevcuttur (Kulinski vd., 2014). Egzersizin geleneksel Kardiyovasküler Hastalık (KVH) risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi) insidansındaki azalma ile ilişkisi, egzersizin albümin içi kan pıhtılarının oluşumuna karşı koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir (Ekelund vd., 2016). Bununla birlikte egzersiz serum lipid profilleri ve kan basıncındaki olumlu değişikliklerin ötesinde doğrudan faydalı etkiler de gösterebilir (Fiuza-Luces vd., 2018).

Egzersiz yarattığı iltihap önleyici etki, arterleri ateroskleroza (damar sertliği) karşı korur ve önceden var olan aterosklerotik plakların stabilize edilmesine yardımcı olur. Miyokinler çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kardiyometabolik sağlığı iyileştirir; iskelet kası insülin direncini azaltarak glikoz homeostazını optimize eder; beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini uyararak kan dolaşımını düzenler; iskelet kası büyümesini ve korunmasını uyarır. Bu faydalar kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden sarkopeni ve viseral yağ birikimine karşı korunmak için önemlidir (Niessner vd., 2006).

Fiziksel egzersiz, metabolizmanın önemli bir düzenleyicisidir ve metabolik hastalıkların gelişimi ve ilerlemesine karşı koruyucu etkiler gösterir. Bu etkilerde rol oynayan merkezi mekanizmalardan biri, egzersize bağlı çeşitli yolların uyarılması yoluyla iskelet kasının yeniden şekillendirilmesidir (Egan ve Zierath, 2013). İskelet kasının fiziksel egzersize kronik adaptasyonları arasında lipid oksidasyonunun artması ve kas içi lipid içeriğinin azalması; insülin duyarlılığının ve glukoz alımının artması ve egzersizle ilişkili metabolik iyileşmeyi sağlayan mitokondriyal oksidatif kapasite ve sağlığın iyileşmesi yer almaktadır (Bergman ve Goodpaster, 2020; Gan vd., 2018).

Yeterli düzeyde kas gücünün korunması, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme ve fiziksel egzersize katılma kapasitesini kolaylaştırır ve ayrıca KVH mortalitesinin azalmasının güçlü bir belirleyicisi olan yüksek CRF (corticotropin-releasing factor) düzeyinin korunmasına yardımcı olur (Kodama vd., 2009). Direnç antrenmanından kaynaklanan kas gücündeki artışlar kas kütlesi ve/veya kas kalitesi (aynı kas kütlesi için artan güç), yağ dokusu ve istirahat metabolizma hızının korunması veya artması üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir (Artero vd., 2012). İskelet kasının gücü büyük ölçüde iskelet dokunun kütlesine bağlıdır. Bu anlamda düşük kas kütlesi özellikle kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler hastalıkların bir öngörücüsüdür (Harada vd., 2017). Buna karşılık yüksek kas kütlesi yetişkinlerde iskemik inmeye karşı koruma sağlayabilir (Minn ve Suk, 2017). İskelet kası glukoz kullanımının ana bölgesi olduğundan bu dokunun kaybı disglisemi ve insülin direncine katkıda bulunur ve bu da hipertrofi ile ilişkilidir (Kinugasa ve Yamamoto, 2017). Fiziksel egzersizin iskelet kasının ötesinde diğer dokuların düzenlenmesi yoluyla metabolik hastalığı iyileştirdiğini dikkate almak önemlidir (Egan ve Zierath, 2013).

Fiziksel egzersiz ile kan damarları egzersiz öncesine kıyasla daha uyumlu hale geldiğinden kan basıncındaki artışa yanıt olarak daha fazla genişleyebilir (Joyner ve Green, 2009). Bu değişiklik de beyin sapına giden uyarıcı sinyalleri artırır ve kalbe giden parasempatik sinir aktivitesinde artışlara neden olurken aynı zamanda kalbe giden sempatik aktiviteyi de bastırır (Deley vd., 2009). Fiziksel egzersiz ayrıca beyin sapının kardiyovasküler merkezlerinde sempatik aktiviteyi baskılayan değişiklikler meydana getirebilir. Bu periferik ve merkezi etkiler ise ölümcül kalp ritim bozukluklarına karşı koruma sağlar (Mueller, 2010). Fiziksel egzersizin kalp koruyucu mekanizmaları arasında oksidatif strese dayanma kapasitesinin artması ve mitokondriyal adaptasyonlar yer almaktadır (Frasier vd., 2011). Şiddetine, yoğunluğuna ve süresine bağlı olmakla birlikte fiziksel egzersizin kalp, beyin, kemik ve kas gibi birçok organ ile fizyolojik sistemler üzerine faydalı etkileri bulunmaktadır (Cotman ve Berchtold, 2007).

Hastalıkların tedavisinde fiziksel egzersizin reçete edilmesi, terapötik potansiyeline rağmen büyük ölçüde göz ardı edilmektedir. 60 yaş üstü diyabet hastalarında direnç egzersizi, iskelet kası gücü ve/veya kütlesi ve fonksiyonel kapasite kayıplarını telafi etmekte ve viseral yağ seviyelerini azaltırken glisemik kontrolü de iyileştirebilmektedir (Cadore ve Izquierdo, 2015). Meta-analitik kanıtlar direnç egzersizlerinin koroner arter hastalığı olan yaşlı hastalarda (Yamamoto vd., 2016) ve inmeden 6 ay sonra bireylerde hareketliliği artırabildiğini göstermektedir (Mehta vd., 2012).

Fiziksel egzersizin sağlığa olumlu etkileri bilinse (Mann vd., 2014; Oppert vd., 2021; Ostman vd., 2017; Zhang vd., 2007) de cinsiyet, yaş, sağlık durumu, hareketlilik, egzersiz yöntemi ve uyku, bu etkilerin yönünü ve düzeyini belirleyen unsurlardandır (Colberg vd., 2013). Öte yandan, farklı egzersiz yöntemlerinin farklı metabolik adaptasyonlar ve klinik sonuçlarla ilişkili olduğu unutulmamalıdır (Mann vd., 2014; Oppert vd., 2021). Örneğin, aerobik egzersiz vücut ağırlığında ve vücut yağında direnç egzersizine göre daha fazla azalmaya neden olurken, ikincisi kilo kaybı sırasında yağsız kütle kaybını azaltmada daha etkilidir (Colberg vd., 2013). Ancak egzersiz seanslarının yoğunluğu, sıklığı veya süresi gibi diğer belirleyicilerin de metabolik sağlık üzerinde etkisi vardır (Hidalgo-Santamaria vd., 2017; Ostman vd., 2017).

2.2.3. Fiziksel Egzersizin Psikolojik Etkileri

Fiziksel egzersiz sırasında artan endorfin salınımı, bireylerde kendini iyi hissetme durumu yaratırken serotonerjik (serotonin salınımını içeren süreç) ve dopaminerjik (dopamin salınımı içeren süreç) sistemlerin de aktive edilmesi, ruh hali üzerinde düzenleyici bir etki sağlamaktadır (Brooks vd., 2020).

Aerobik egzersizlerin özellikle kaygı ve depresyon semptomlarının hafifletilmesinde etkili olduğu, uzun süreli egzersizin ise duygusal dengeyi artırdığı literatürde sıkça rapor edilmiştir (Erickson vd., 2012; Heyman vd., 2012; Van Praag vd., 2005; Vaynman vd., 2004). Fiziksel egzersiz hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel süreçlerde iyileşmelere katkı sağlamaktadır (Gronwald vd., 2019). Bunun en önemli nedenlerinden biri, egzersizin BDNF seviyesini artırarak nörojenez ve sinaptik plastisiteyi desteklemesidir. Ayrıca, egzersizin uyku kalitesini iyileştirdiği, stresle başa çıkma becerilerini geliştirdiği ve özgüveni artırdığı bilinmektedir. Bu bulgular, egzersizin bireylerin zihinsel ve duygusal sağlığını güçlendiren çok yönlü bir araç olduğunu ortaya koymaktadır (Amatriain-Fernández vd., 2020).

Uzun vadeli sağlık ve refah için destekleyici bir rol üstlenen egzersizin depresyon, travma sonrası stres, akut stres bozukluğu (Josefsson vd., 2014; Rethorst ve Trivedi, 2013; Stathopoulou vd., 2006), tükenmişlik, anksiyete ve duygusal tükenme gibi travmayla ilişkili diğer ruh sağlığı bozukluklarının (Brooks vd., 2020) çoğunda olumlu etkiler yarattığı (Zschucke vd., 2013) ve özellikle hayal kırıklığı üzerinde faydalı etkileri olduğu bilinmektedir (Foye vd., 2020). Bu konuda gerçekleştirilen araştırmalar (Erickson vd., 2012; Heyman vd., 2012; Van Praag vd., 2005; Vaynman vd., 2004) hareketsizliğin sağlıklı insanların yanı sıra daha önce patolojileri olan kişilerin sağlığına zarar verdiğini göstermiştir (Bowden Davies vd., 2018). Örneğin Chen vd. (2001) çalışmaları sonrasında elde ettikleri bulgular ışığında karantina altında her gün en az 30 dakika orta yoğunlukta ve/veya gün aşırı en az 20 dakika şiddetli yoğunlukta fiziksel egzersiz tavsiye etmiştir (Chen vd., 2001). Başka bir çalışmada depresyondaki kişilerin depresyonda olmayan kişilere göre fiziksel olarak daha az aktif olma eğiliminde oldukları ve aerobik egzersiz veya kuvvet antrenmanının depresif semptomları önemli ölçüde azalttığı raporlanmıştır (Paluska ve Schwenk, 2000).

Fiziksel egzersizin ruh sağlığı üzerindeki faydalı etkilerini açıklamak için dikkat dağınıklığı, öz yeterlik ve sosyal etkileşim hipotezleri öne sürölmüştür (Paluska ve Schwenk, 2000). Dikkat dağınıklığı hipotezi (Williams ve Getty, 1986) olumsuz uyaranlardan uzaklaşmanın egzersiz sırasında ve sonrasında daha iyi bir ruh haline yol açtığını öne sürmektedir. Öz yeterlilik hipotezi egzersizin zorlu bir faaliyet olarak algılanmasından dolayı düzenli bir şekilde bu faaliyete katılma becerisinin ruh hali ve özgüvende iyileşmeye yol açabileceğini öne sürmektedir. Sosyal etkileşim hipotezine göre ise egzersizin doğasında var olan sosyal ilişkiler ve egzersize katılan bireyler arasında oluşan karşılıklı destek, egzersizin ruh sağlığı üzerindeki etkilerinde önemli bir rol oynamaktadır (Resnick, 2005).

Egzersizin psikolojik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için faydalı etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcut olsa da (Paluska ve Schwenk, 2000) egzersiz süresinin ve şiddetinin doğru biçimde ayarlanmaması sağlık sorunlarına neden olabilir (Sexton vd., 2001). Özellikle egzersiz ve ruh hali arasındaki ilişkiye dair bilimsel kanıtlar, dengeli egzersizin ruh halini iyileştirdiğini (veya yüksek seviyelerde tutmaya yardımcı olduğunu), yoğun egzersizin ise ruh halinin bozulmasına yol açtığını ve bu ruh hali değişimlerinin anksiyeteye ve depresyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (Focht ve Koltyn, 1999).

2.3.Fiziksel Egzersiz-BDNF İlişkisi

Fiziksel egzersiz esnasında artan kas aktivitesi hem periferik dokularda hem de beyinde BDNF üretimini tetiklemekte, bu da nörojenezis (yeni nöronların oluşumu), sinaptik plastisite ve sinirsel adaptasyonları desteklemektedir. Aerobik egzersizlerin ve direnç egzersizlerinin yanı sıra özellikle orta ve yüksek yoğunluklu fiziksel aktivitelerin serum BDNF seviyelerini akut ve kronik olarak artırdığı bilinmektedir (Bettio vd., 2019; Piepmeier vd., 2020; Tsai vd., 2021).

Beyin sağlığında ve bilişsel işlevlerde kritik bir rol oynayan BDNF'nin seviyeleri, egzersiz ile artış göstermektedir (Huang vd., 2014). Aerobik egzersizler başta olmak üzere, dayanıklılık ve direnç antrenmanlarının serum BDNF seviyelerini yükselttiği çok sayıda araştırmayla kanıtlanmıştır (Bettio vd., 2019; Piepmeier vd., 2020; Tsai vd., 2021).

Özellikle, orta ve yüksek yoğunluklu fiziksel egzersizlerin BDNF düzeyini artırarak beyin plastisitesini ve öğrenme kapasitesini geliştirdiği tespit edilmiştir. Ancak BDNF'nin yeni bir nörotrofik faktör olarak keşfedilmesinden bu yana plastisiteyi nasıl uyarabildiğini, öğrenme ve hafızayı nasıl geliştirdiğini ve yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi nasıl önlediğini açıklamak büyük bir zorluk olmuştur (Barde vd., 1982). Diğer taraftan egzersizin BDNF seviyelerini artırdığına dair önemli kanıtlar olsa da bu etkinin derecesi veya güvenilirliği de sorgulanmaktadır (Huang vd., 2014).

Fiziksel egzersizin BDNF seviyelerine etkisi üç farklı paradigma üzerinden değerlendirilir (Erickson vd., 2012).

1. ***Egzersiz seansı boyunca BDNF seviyelerindeki değişiklikler***

Bu paradigma, uzun süreli ve düzenli olarak uygulanan bir egzersiz seansı sırasında BDNF seviyelerindeki değişiklikleri araştırır. Egzersiz, BDNF seviyelerinde kademeli ve sürdürülebilir bir artışa yol açabilir. Bu artışın, sinir hücrelerinin büyümesini sağladığı ve sinaptik plastisiteyi destekleyerek bilişsel işlevlerin iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Ionescu-Tucker vd., 2021).

2. ***Egzersiz seansı sonrası BDNF seviyelerindeki değişiklikler***

Bir egzersiz seansının hemen ardından BDNF seviyelerinde meydana gelen kısa süreli değişimleri inceleyen bu paradigmaya göre özellikle orta ve yüksek yoğunluklu egzersizlerin hemen sonrasında kan dolaşımındaki BDNF düzeylerinde belirgin bir artış gözlenir. Bu artışın, vücudun ani stres tepkisi olarak ortaya çıktığı ve egzersizin beyin sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin bu akut dönemle ilişkilendirildiği düşünülmektedir (Cotman ve Berchtold, 2007).

3. ***İstirahat halindeki BDNF seviyelerindeki değişiklikler***

Bu paradigma, egzersizin sonlanmasından sonra BDNF seviyelerinin istirahat halindeki değişimini inceler. Egzersiz seansı bittikten sonra bile BDNF seviyelerinin yüksek kalması, egzersizin kalıcı nöroplastik etkilerinin bir göstergesi olabilir. Bu durum beyin sağlığını uzun vadede korumada etkili (Erickson vd., 2012).

Fiziksel egzersizin şiddeti, süresi, tipi ve sıklığı BDNF düzeyini etkileyen unsurlardır (Piepmeier vd., 2020). Egzersiz-BDNF ilişkisi özelinde bu unsurların ele alındığı çalışmalar aşağıda sunulmuştur.

Helm vd. (2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmanın bulguları hem akut hem de uzun süreli egzersizin BDNF seviyelerini önemli ölçüde artırabileceğini göstermektedir. Araştırma özellikle aerobik egzersizlerin yoğunluğa bağlı olarak kan dolaşımındaki BDNF seviyelerinde artış sağladığını ortaya koymuştur. Ayrıca egzersiz programlarının, istirahat halindeki BDNF seviyelerini de kalıcı olarak artırabileceği tespit edilmiştir. Araştırmada öne çıkan önemli bir sonuç, bireyler arasındaki farklılıkların BDNF yanıtında rol oynadığıdır. Genetik faktörler, yaş, cinsiyet ve egzersizin süresi gibi değişkenlerin, BDNF düzeylerindeki değişimleri etkileyebileceği vurgulanmıştır. Araştırmada egzersizin BDNF üzerindeki etkisinin pozitif olduğu ancak bireysel yanıtların değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir (Helm vd., 2017).

Jiménez-Maldonado vd. (2018), araştırmaları sonrasında hem akut egzersiz seanslarının hem de uzun süreli egzersiz programlarının BDNF seviyelerinde artışa yol açabileceğini rapor etmiştir. Araştırmada, özellikle aerobik egzersizlerin, egzersiz yoğunluğu ve süresi ile doğru orantılı olarak BDNF düzeylerini artırdığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, merkezi sinir sistemi üzerindeki bu olumlu etkinin yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterebileceğini vurgulamıştır (Jiménez-Maldonado vd., 2018).

Peake vd. (2017), araştırmaları sonrasında akut egzersizin (tek seferlik yüksek yoğunluklu egzersiz) kısa vadede BDNF seviyelerinde belirgin bir artışa neden olduğunu ve bu artışın genellikle egzersiz sonrasında hızla geri döndüğünü; kronik egzersizin ise istirahat halindeki BDNF seviyelerinde uzun vadede kalıcı artışlara neden olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada BDNF'nin artışında fiziksel egzersizin yoğunluğu, süresi ve türünün belirleyici olduğunun ve bu faktörlerin kişisel özelliklere (yaş, cinsiyet vb.) göre farklılık gösterebileceğinin altı çizilmiştir (Peake vd., 2017).

Erickson vd. (2011) tarafından gerçekleştirilen araştırmanın bulguları farklı fiziksel egzersiz formlarına göre yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanların (HIIT) iskelet kasında daha yüksek yağ oksidasyonu sağladığını ve serum BDNF

seviyelerinde önemli bir artış olduğunu işaret etmiştir. Çalışmada, uygulanan fiziksel egzersizin programlarının yaşlı yetişkinlerde hipokampal hacmi artırarak bilişsel işlevlerin iyileşmesine katkı sağladığı vurgulanmıştır (Erickson vd., 2011).

Egzersize bağlı BDNF artışı, kısa vadede bilişsel performansın iyileşmesine katkı sağlar (Huang vd., 2014). Akut egzersiz seanslarının hemen ardından BDNF düzeylerindeki artış, beyindeki öğrenme ve hafıza süreçlerini destekleyerek kısa süreli bilişsel faydalar sağlar. Uzun vadede ise egzersiz programları, istirahat halindeki BDNF seviyelerini kalıcı olarak artırarak yaşa bağlı bilişsel gerilemenin önlenmesine, nörodejeneratif hastalıklara karşı korunmaya ve genel beyin sağlığının korunmasına fayda sağlar. Bu faydaların etkili olabilmesi için egzersiz türü, yoğunluğu ve süresi gibi unsurlar önemli rol oynamaktadır ancak bireysel farklılıklar bu unsurlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Cotman ve Berchtold, 2007). Bu konuda gerçekleştirilen çalışmalarda (Bettio vd., 2019; Piepmeier vd., 2020; Tsai vd., 2021) egzersizin bilişsel performans üzerindeki olumlu etkileri doğrulanmış; BDNF'nin bu bilişsel katkılardan birincil düzeyde sorumlu olduğu ifade edilmiştir (Piepmeier vd., 2020). Egzersizin hafıza, öğrenme, bilgi işleme, dikkat ve konsantrasyon dâhil olmak üzere bilişsel işlevler üzerindeki faydalarına ilişkin bildirilen veriler dikkate değerdir (Sandroff vd., 2016; Velikonja vd., 2010). Egzersize bağlı BDNF düzeylerindeki değişikliklerin bilişsel performansla korelasyonunun incelendiği çalışmalarda (Ferris vd., 2007; Lee vd., 2014; Skriver vd., 2014; Tsai vd., 2021; Winter vd., 2007) ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. Yöntem

3.1.Araştırma Yöntemi

Bu araştırmada meta-analiz yöntemi kullanılmıştır. Meta-analiz, bilimsel araştırmaların sonuçlarını sistematik bir şekilde toplamak, değerlendirmek ve sentezlemek amacıyla kullanılan istatistiksel bir yöntemdir (Forero vd., 2019). Birincil amacın ortalama etki büyüklüğü değerini elde etme olduğu meta-analiz yönteminde belirli bir konuda, farklı merkezlerde, farklı örneklem sayılarında ve farklı zamanlarda birbirinden bağımsız yapılan çalışmaların bulguları özel teknikler kullanarak istatistiksel yöntemlerle birleştirilir (Forero vd., 2019). Bu sayede geniş bir perspektif sunulur (Borenstein vd., 2009) ve sağlam temelli kanıtlar elde edilir (Tawfik vd., 2019).

Meta-analizde kullanılan çeşitli yaklaşımlar bulunsada en yaygın yöntemler, (Schmidt ve Hunter, 2015), (Glass, 1982) ve (Hedges ve Olkin, 1985) tarafından geliştirilenlerdir. Bu üç yaklaşım, birincil çalışma sonuçlarını ortak bir ölçüye dönüştürmeyi amaçlar. Özellikle geçerlilik genelleştirme açısından bilinen Schmidt ve Hunter (2015) yaklaşımı, özet istatistikleri örneklemme hatası, ölçüm hatası ve aralık kısıtlamaları gibi istatistiksel hatalar için düzeltme yaparak daha ileri bir adım atmaya olanak tanır. Buna karşın Glass'ın (1982) önerdiği yaklaşım genellikle herhangi bir istatistiksel hatayı düzeltmez, bunun yerine örneklem ağırlıklı etki büyüklüklerini hesaplar ve bir araya getirir (Borenstein vd., 2009). Hedges ve Olkin (1985) yaklaşımı ise klinik ve sosyal psikoloji gibi alanlarda popüler hale gelmiştir ve bir anlamda Glass'ın (1982) yaklaşımını benimser. Nihai hedefleri aynı olsa da Hedges ve Olkin (1985) tarafından geliştirilen metodoloji, Glass'ın (1982) ve Schmidt ve Hunter'ın (2015) yaklaşımlarına kıyasla dikkate değer farklılıklar içerir. Temelde Schmidt ve Hunter'ın (2015) yöntemi *korelasyon (r)* değerine odaklanırken diğer iki yöntem *etki büyüklüğü (d)* değerine odaklanır. Ancak korelasyon ve etki büyüklüğü değerleri arasındaki dönüşümler sayesinde bu üç yöntem farklı etki büyüklüğü ölçüleri kullanılarak uygulanabilir (Şen ve Yıldırım, 2020).

Meta-analizin uygulaması bir protokol dâhilinde gerçekleşir. Bu protokole ait aşamalar hiyerarşik düzende Şekil 9’da sunulmuştur.



Şekil 9. Meta-analiz uygulama aşamaları*

** (Şen ve Yıldırım, 2020).*

Araştırma konusu belirleme aşamasından sonra araştırma ölçütlerinin belirlenmesi meta-analizde en kritik aşamadır zira çalışmanın kapsamı belirlenen ölçütlere göre şekillenir (Shachar, 2008). Araştırma konusuna ilişkin kısıtlamaların öngörülmesinin ardından geniş kriterlere dayalı değerlendirmeler yapılması önemlidir. Tüm potansiyel çalışmaların bir meta-analize dahil edilmesi gerekmeyle birlikte bu strateji her zaman pratik olmayabilir. Bu gibi durumlarda dâhil etme/hariç tutma kriterlerinin mantıksal çerçevede ve kapsamlı şekilde belirlenmesine dikkat edilmelidir (Shelby ve Vaske, 2008).

3.2. Veri Kaynakları

3.2.1. Dâhil Etme-Hariç Tutma Kriterleri

Araştırmanın veri kaynaklarının belirlenmesinde aşağıda sunulan dâhil etme ve hariç tutma protokolleri uygulanmıştır.

- ♦ Hakemli dergilerde yayınlanmış araştırma makalesi olması,
- ♦ İngilizce ve Türkçe dillerinde yayınlanmış olması,
- ♦ Deneyssel desende tasarlanmış olması (Kontrol-deney gruplu),
- ♦ Deneklerin sağlıklı bireylerden oluşması,
- ♦ Randomize kontrollü çalışma olması,
- ♦ İnsan popülasyonunu kapsamaması,
- ♦ Deneklerinin 18 yaş ve üzeri olması,
- ♦ Fiziksel egzersiz programından önce ve sonra serum BDNF'nin ölçülmüş olması,
- ♦ Son 5 yılda yayınlanmış olması (2020-2024).
- ♦ PEDro ölçeğinden orta veya güçlü düzeyde puan almış olması,
- ♦ İstatistiksel veriler içermesi,
- ♦ Tam metin olması,
- ♦ Erişime açık olması,
- ♦ Pubmed, Web of Science (WOS), ScienceDirect, Scopus, Cochrane ve PeDro veri tabanlarında taranıyor olması.

Dâhil etme ve hariç tutma kriterlerinin belirlenmesinden sonra uluslararası düzeyde yayınlanan bilimsel çalışmaları endeksleyen ve yayınların niteliği hakkında araştırmacılara genel bir fikir sunan Web of Science (WoS) (Hodge ve Lacasse, 2011) veri tabanına ait arama modülünde 'physical exercise', 'exercise', 'brain-derived neurotrophic factor' ve 'BDNF' ve anahtar kelimeleri aranmıştır. Arama sonrasında elde edilen veriler VOSviewer yazılımı aracılığıyla işlenmiş ve bu kavramları içeren toplam **1295** çalışmada kullanılan anahtar kelime eşleştirmelerine ait ağ ve ısı haritası çıkarılmıştır.

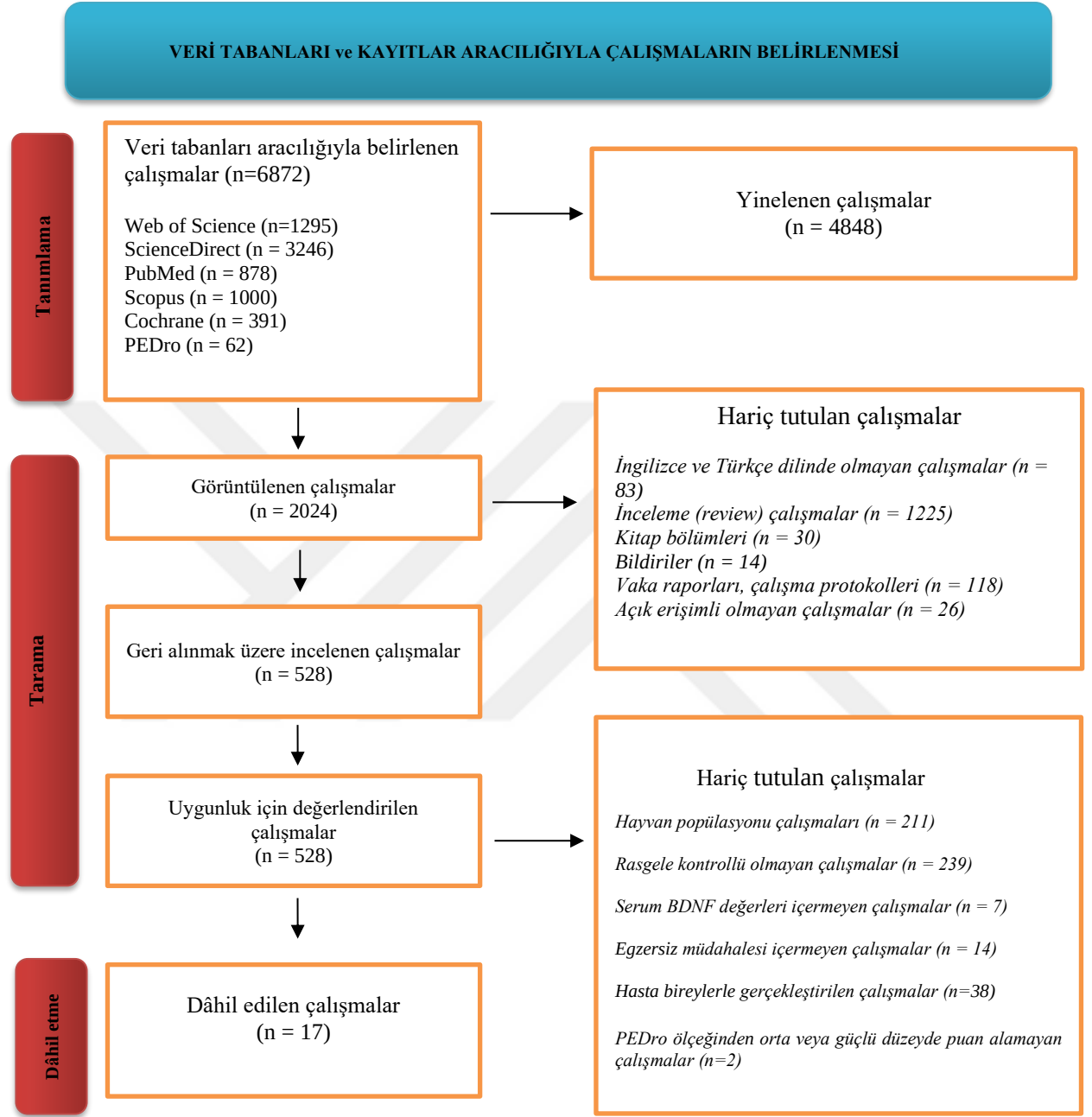
Şekil 10 ve 11 incelendiğinde BDNF ve fiziksel egzersiz kavramlarını konu edinen çalışmalarda çoğunlukla ‘*cognition (biliş)*’, ‘*depression (depresyon)*’, ‘*neuroplasticity (nöroplastisite)*’, ‘*hippocampus (hipokampus)*’, ‘*memory (hafıza)*’, ‘*alzheimer’s disease (Alzheimer Hastalığı)*’ ve ‘*brain (beyin)*’ anahtar kelimelerinin tercih edildiği görülmektedir.

3.3. Veri Toplama Araçları

Fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyine etkisini araştıran çalışmalarını belirlenen kriterlere göre süzebilmek için bilim dünyasında yaygın biçimde tercih edilen (Şen ve Yıldırım, 2020) Web of Science, Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane ve PeDro veri tabanlarında ‘**BDNF**’, ‘**brain-derived neurotrophic factor**’, ‘**beyin türevli nörotrofik faktör**’ ve ‘**beyin kaynaklı nörotrofik faktör**’ anahtar kelimeleri ‘**physical exercise**’, ‘**exercise**’, ‘**physical activity**’, ‘**sport**’, ‘**fiziksel egzersiz**’, ‘**egzersiz**’, ‘**fiziksel aktivite**’ ve ‘**spor**’ anahtar kelimeleriyle kombine (AND, OR, VE, VEYA) edilerek tarama yapılmıştır. Google Akademik (Google Scholar) ise Gusenbauer ve Haddaway’in (2020) tavsiyesi üzerine (şeffaflık eksikliği, yinelenen ve yanıltıcı veriler, kapsamın belirsizliği gerekçesiyle) tarama dışı bırakılmıştır (Gusenbauer ve Haddaway, 2020).

3.3.1. Meta-Analize Dâhil Edilen Çalışmalar

Literatür taraması sonrası dâhil etme ve hariç tutma protokolleri uygulanarak toplam **6872** bilimsel araştırma makalesine erişim sağlanmış ve kriterlere uygun toplam **17** araştırma meta-analiz için veri tabanına aktarılmıştır. 26.02.2024 tarihinde CRD42024513129 kayıt numarası ile PROSPERO veri tabanına kaydettirilen çalışma, meta-analizlerin şeffaf ve eksiksiz biçimde raporlanmasını amaçlayan (Page vd., 2021) PRISMA protokolüne uygun biçimde raporlanmıştır ve Şekil 12’de sunulmuştur.



Şekil 12. PRISMA şeması

Tanımlama aşamasında veri tabanlarına ait arama modülleri kullanılarak yapılan tarama sonrasında toplam **6872** bilimsel araştırma makalesine ulaşılmış ve tekrarlanan çalışmaların tespiti için BibDesk ve Mendeley referans düzenleme yazılımları kullanılmıştır. Gerçekleştirilen analiz sonrasında toplam **4848** çalışmanın yinelenildiği tespit edilmiştir. Tarama aşamasında yinelenen çalışmalar çıkarıldıktan sonra belirlenen **2024** çalışma dil, araştırma türü ve açık erişim ölçütlerine göre süzölmüş ve **1496** çalışmanın bu kriterleri sağlamadığı görölmüştür. Bu aşamada süzölen toplam **528** çalışmanın özet bölümleri (gerekli göröldüğü takdirde tam metin) incelenerek dâhil etme kriterlerine uygun olmayan toplam **511** çalışma hariç tutulmuştur. Sonuç olarak araştırmanın dâhil etme kriterlerine uygun toplam **17** bilimsel araştırma makalesi analiz için veri tabanına aktarılmıştır.

Tablo 1’de çalışmalara ait künyeler, Tablo 2’de açıklayıcı bilgiler; Tablo 3’te ise serum BDNF düzeylerine ilişkin ham veriler çalışmaların ilk yazarları esas alınarak alfabetik sırayla sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışmaların künyeleri

Sıra	Çalışma Adı	Yazarlar	Yayın Yılı	Yayınlandığı Dergi	Dergi Etki Faktörü	DOI
1	Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men	Arazi vd.	2021	BMC Geriatrics	4.1	https://doi.org/10.1186/s12877-020-01937-6
2	The impact of physical exercise on cognitive and affective functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in nursing home residents: A randomized controlled trial	Arrieta vd.	2020	Maturitas	4.9	https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.10.014
3	A 10-week yoga practice has no effect on cognition, but improves balance and motor learning by attenuating brain-derived neurotrophic factor levels in older adults	Čekanauskaitė vd.	2020	Experimental Gerontology	4.2	https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110998
4	Taekwondo enhances cognitive function as a result of increased neurotrophic growth factors in elderly women	Cho vd.	2019	International Journal of Environmental Research and Public Health	4.6	https://doi.org/10.3390/ijerph16060962
5	Effects of combined resistance and power training on cognitive function in older women: A randomized controlled trial	Coelho-Júnior vd.	2020	International Journal of Environmental Research and Public Health	4.6	https://doi.org/10.3390/ijerph17103435
6	Repeated hyperthermia exposure increases circulating Brain Derived Neurotrophic Factor levels which is associated with improved quality of life, and reduced anxiety: A randomized controlled trial	Glazachev vd.	2020	Journal of Thermal Biology	3.2	https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.102482
7	Gross motor skills training leads to increased brain-derived neurotrophic factor levels in healthy older adults: a pilot study	Grégoire vd.	2019	Frontiers in Physiology	4.0	https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00410
8	Changes in exercise capacity and serum BDNF following long-term sprint interval training in well-trained cyclists	Hebisz vd.	2019	Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	3.5	https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0427

(Tablo 1'in devamı)

9	Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women	Kang vd.	2020	Experimental Gerontology	4.2	https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110842
10	Effects of dual-task training with blood flow restriction on cognitive functions, muscle quality, and circulatory biomarkers in elderly women	Kargaran vd.	2021	Physiology ve Behavior	3.7	https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113500
11	Differential effects of physical exercise, cognitive training, and mindfulness practice on serum bdnf levels in healthy older adults: A randomized controlled intervention study	Ledreux vd.	2019	Journal of Alzheimer's Disease	4.0	https://doi.org/10.3233/JAD-190756
12	Twelve weeks of resistance training does not influence peripheral levels of neurotrophic growth factors or homocysteine in healthy adults: a randomized-controlled trial	Marston vd.	2019	European Journal of Applied Physiology	3.4	https://10.1007/s00421-019-04202-w
13	Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults	Nilsson vd.	2020	Scientific Reports	4.6	https://10.1038/s41598-020-60124-0
14	Physical exercise interventions have no effect on serum BDNF concentration in older adults living in long-term nursing homes	Rezola-Pardo vd.	2020	Experimental Gerontology	4.2	https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111024
15	Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women	Renteria vd.	2020	European Journal of Sport Science	4.0	https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1650120
16	Tai chi improves psychoemotional state, cognition, and motor learning in older adults during the COVID-19 pandemic	Solianik vd.	2021	Experimental Gerontology	4.2	https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111363
17	Effects of elastic resistance training on functional performance and myokines in older women- A randomized controlled trial	Urzi vd.	2019	Journal of the American Medical Directors Association	7.8	https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.01.151

Tablo 2. Çalışmalara ait açıklayıcı bilgiler

Sıra	Çalışmalar	Deney Grubuna Uygulanan Egzersiz Türü, Süresi ve Şiddeti	Çalışma Grubu	Sonuç
1	Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men (Arazi vd., 2021)	*8 haftalık bacak presi, halat çekme, diz fleksiyonu, bench press, baldır kaldırma ve kol curls egzersizleri *Bir tekrar maksimumunun %65-70'i ile yapılan 10 tekrarlı 6 egzersizler	<u>Deney</u> n = 10 (n _{erkek} =10) Yaş ort: 60.8 ± 1.8 BKİ (kg/m ²)= 28.67 ± 5.4 <u>Kontrol</u> n=10 (n _{erkek} =10) Yaş ort: 60.9 ± 0.9 BKİ (kg/m ²)=27.16± 5.2	↑ Deney grubu serum BDNF düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (p <0.05).
2	The impact of physical exercise on cognitive and affective functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in nursing home residents: A randomized controlled trial (Arrieta vd., 2020)	*6 aylık sandalye-ayakta durma, kalça abduksiyonu ve kalça addüksiyonu egzersizleri (Isınma ve hareket genişliği egzersizleri sonrasında) *Günde 20 dakika (haftada 7 gün), %40-%70 şiddet aralığında 1 tekrarlı egzersizler	<u>Deney</u> n = 57 (n _{kadın} = 42, n _{erkek} =15) Yaş ort: 85.1 ± 7.6 BKİ (kg/m ²)= 28.2 ± 5.1 <u>Kontrol</u> n=55 (n _{kadın} = 37, n _{erkek} =18) Yaş ort: 84.7 ± 6.1 BKİ (kg/m ²)= 28.2 ± 5.3	Kontrol ve deney gruplarında serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p> 0.05).

(Tablo 2'nin devamı)

3	A 10-week yoga practice has no effect on cognition, but improves balance and motor learning by attenuating brain-derived neurotrophic factor levels in older adults (Čekanauskaitė vd., 2020)	*10 haftalık, haftada iki kez 90 dakika süren 20 seanslık yoga egzersizleri * Eklem hareket genişliği için 15 dakikalık bir ısınma sonrası 45 dakikalık bedensel duruşlar * Dikkat odaklı 25 dakikalık Himalaya kriya nefes egzersizleri ve 15 dakikalık shavasana (ceset duruşu) gevşemesi ile sonlanan egzersizler	<u>Deney</u> n = 18 (n _{kadın} = 17, n _{erkek} = 1) Yaş ort: 66.9 ± 6.0 BKİ (kg/m ²) = 27.0 ± 4.1 <u>Kontrol</u> n = 15 (n _{kadın} = 13, n _{erkek} = 2) Yaş ort: ? BKİ (kg/m ²) = ?	↑ Serum BDNF düzeylerinde deney grubu lehine artış gözlenmiştir (p < 0.05).
4	Taekwondo enhances cognitive function as a result of increased neurotrophic growth factors in elderly women (Cho vd., 2019)	*16 haftalık, haftada beş gün, 60 dakika süreyle, ısınma ve soğuma için toplamda 10 dakika esneme ve ana egzersiz için 50 dakika, %50–80 maksimum kalp atış hızında * Duruş, blok, yumruk, vuruş ve itme yönelik alt ekstremite kuvvet ve esneklik ile aerobik dayanıklılık egzersizleri	<u>Deney</u> n = 19 (n _{kadın} = 19) Yaş ort: 68.9 ± 4.16 BKİ (kg/m ²) = 24.12 ± 1.73 <u>Kontrol</u> n = 18 (n _{kadın} = 18) Yaş ort: 69.0 ± 4.41 BKİ (kg/m ²) = 23.84 ± 2.47	↑ Deney grubunda serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmıştır (p < 0.05).
5	Effects of combined resistance and power training on cognitive function in older women: A randomized controlled trial (Coelho-Júnior vd., 2020)	*22 haftalık, haftada iki kez submaksimal yoğunlukta, üç sette 8-10 tekrardan oluşan direnç ve kombine güç egzersizleri	<u>Deney</u> n = 12 (n _{kadın} = 12) Yaş ort: 66.7 ± 5.1 BKİ (kg/m ²) = 27.8 ± 6.2 <u>Kontrol</u> n = 14 (n _{kadın} = 14) Yaş ort: 66.7 ± 4.6 BKİ (kg/m ²) = 27.0 ± 7.7	Kontrol ve deney gruplarında serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p > 0.05).
6	Repeated hyperthermia exposure increases circulating Brain Derived Neurotrophic Factor levels which is associated with improved quality of life, and reduced anxiety: A randomized controlled trial (Glazachev vd., 2020)	*10 haftalık Hipertermi maruziyeti egzersiz programı * İlk 4 hafta boyunca her ikinci günde (haftada 3 kez) ve sonraki 6 hafta boyunca haftada iki kez, toplamda her katılımcı için 24 Hipertermi seansı.	<u>Deney</u> n = 14 (n _{erkek} = 14) Yaş ort: 20.7 ± 2.3 BKİ (kg/m ²) = 23.7 ± 3.1 <u>Kontrol</u> n = 11 (n _{erkek} = 11) Yaş ort: 20.0 ± 0.3 BKİ (kg/m ²) = 22.6 ± 2.9	↑ Deney grubu serum BDNF düzeyleri anlamlı düzeyde artmıştır (p < 0.05).
7	Gross motor skills training leads to increased brain-derived neurotrophic factor levels in healthy older adults: A pilot study (Grégoire vd., 2019)	8 hafta boyunca, günde üç kez 60 dakikalık seanslar * Isınma sonrası statik ve dinamik esneme, engeller arasında yürüme, koordinasyon (juggle ve hedefe top atma) ve rahatlatma * Alt vücut direnç egzersizleri (bacak presi, bacak kıvrırma, bacak uzatma, ayakta plantar fleksiyon, kalça uzatma)	<u>Deney</u> n = 13 (n _{kadın} = 13) Yaş ort: 70.45 ± 4.44 BKİ (kg/m ²) = ? <u>Kontrol</u> n = 10 (n _{kadın} = 10) Yaş ort: 74.59 ± 5.18 BKİ (kg/m ²) = ?	Kontrol ve deney gruplarında serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p > 0.05).
8	Changes in exercise capacity and serum BDNF following long-term sprint interval training in well-trained cyclists (Hebisz vd., 2019)	6 ay süren, haftada iki gün, %80'i maksimum kalp atış hızında, %20'si maksimum kalp atış hızı üzerinde gerçekleştirilen yüksek yoğunluklu interval antrenmanı * 3 setten oluşan, her biri aralarında 90 saniyelik dinlenme olan dört 30 saniye tam güç tekrarı içeren, 25-40 dakikalık aktif iyileşme ile ayrılan sprint interval egzersizleri	<u>Deney</u> n = 14 (n _{kadın} = 5, n _{erkek} = 9) Yaş ort: 18.5 ± 4.6 BKİ (kg/m ²) = 21.6 ± 2.3 <u>Kontrol</u> n = 12 (n _{kadın} = 4, n _{erkek} = 8) Yaş ort: 20.0 ± 5.6 BKİ (kg/m ²) = 21.7 ± 2.5	↑ Kontrol ve deney grubu serum BDNF düzeyleri anlamlı düzeyde artmıştır (p < 0.05).
9	Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women (Kang vd., 2020)	*16 haftalık su egzersiz programı *10 dakika ısınma, 40 dakika egzersiz ve 10 dakika soğumadan oluşan *Egzersiz yoğunluğu her 4 haftada bir aşağıdaki şekilde artırılan *Oda sıcaklığı 29-30 °C, nem oranı %70-75, su sıcaklığı 28-29 °C ve su derinliği 1,2 m olan bir yüzme havuzunda 16 hafta boyunca haftada üç kez gerçekleştirilmiştir	<u>Deney</u> n = 10 (n _{kadın} = 10) Yaş ort: 73.83 ± 3.95 BKİ (kg/m ²) = 19.64 ± 3.42 <u>Kontrol</u> n = 10 (n _{kadın} = 10) Yaş ort: 73.37 ± 4.19 BKİ (kg/m ²) = 18.47 ± 4.72	↑ Egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı artış ve deney kontrol grubu serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (p < .01).

(Tablo 2'nin devamı)

10	Effects of dual-task training with blood flow restriction on cognitive functions, muscle quality, and circulatory biomarkers in elderly women (Kargaran vd., 2021)	*8 haftalık, haftada üç kez koşu bandında 20 dakikalık yürüyüş egzersizleri * %45 kalp atış hızı yoğunluğuna eşdeğer rezervde egzersiz seansları	<u>Deney</u> n = 8 (n _{kadın} = 8) Yaş ort: 62.9 ± 3.1 BKİ (kg/m ²) = 28.5 ± 6.2 <u>Kontrol</u> n = 8 (n _{kadın} = 8) Yaş ort: 67.8 ± 11.4 BKİ (kg/m ²) = 29.0 ± 1.9	↑ Deney grubu serum BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir (p < 0.05).
11	Differential effects of physical exercise, cognitive training, and mindfulness practice on serum bdnf levels in healthy older adults: A randomized controlled intervention study (Ledreux vd., 2019)	* 5 haftalık, her biri 3 farklı hız ve yoğunluk düzeyinde aerobik egzersizleri * 5 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 5 dakika	<u>Deney</u> n = 10 (n _{kadın} = ?, n _{erkek} = ?) Yaş ort: ? BKİ (kg/m ²) = ? <u>Kontrol</u> n = 14 (n _{kadın} = ?, n _{erkek} = ?) Yaş ort: ? BKİ (kg/m ²) = ?	↑ Deney grubu serum BDNF seviyelerinde anlamlı düzeyde artışlar gözlenmiştir (p < 0.05).
12	Twelve weeks of resistance training does not influence peripheral levels of neurotrophic growth factors or homocysteine in healthy adults: A randomized-controlled trial (Marston vd., 2019)	*12 haftalık direnç egzersizleri * %85'i ağırlık yoğunluğunda bench press, leg press, lat pulldown ve leg curl hareketlerini beşer tekrardan beş set olarak uygulama ve setler arasında 180 saniye dinlenme	<u>Deney</u> n = 14 (n _{kadın} = 12, n _{erkek} = 2) Yaş ort: 55.2 ± 6.8 BKİ (kg/m ²) = 25.9 ± 4.2 <u>Kontrol</u> n = 15 (n _{kadın} = 12, n _{erkek} = 3) Yaş ort: 59.1 ± 7.4 BKİ (kg/m ²) = 27.3 ± 4.4	Kontrol ve deney gruplarında serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p > 0.05).
13	Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults (Nilsson vd., 2020)	*12 haftalık aerobik egzersiz programı *Her bir aerobik egzersiz seansının yaklaşık 35 dakika sürdüğü, bu sürenin 5 dakikası ısınmayla, 30 dakikası egzersizle geçtiği *Kalp atış hızının (HRmax) %65-75'ine karşılık gelen bir kalp atış hızında orta düzeyde aerobik aktiviteyle geçen * 6 adet 5 dakikalık aralıklarla sistematik olarak değiştirilmiş ve ilgili aralıklar sırasında kalp atış hızı HRmax'ın %65, %70, %75, %70, %75 ve %65'i arasında değişen	<u>Deney</u> n = 27 (n _{kadın} = 15, n _{erkek} = 12) Yaş ort: 70.30 ± 3.0 BKİ (kg/m ²) = 26.23 ± 3.17 <u>Kontrol</u> n = 21 (n _{kadın} = 12, n _{erkek} = 9) Yaş ort: 70.95 ± 3.04 BKİ (kg/m ²) = 25.21 ± 3.45	↑ Deney ve kontrol grubu serum BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir (p < 0.05).
14	Physical exercise interventions have no effect on serum BDNF concentration in older adults living in long-term nursing homes (Rezola-Pardo vd., 2020)	* Bireyselleştirilmiş güç ve denge egzersizlerini içeren 3 aylık bir program * Haftada iki kez 1 saatlik denetimli grup eğitim seanslarından oluşan * Esneme, nefes alma ve gevşeme yoluyla 5 dakikalık soğuma ile sona eren güç ve denge egzersizleri * Hareket açıklığı egzersizlerinden oluşan kısa bir ısınma ile başlayan bir tekrar maksimumda kuvvet antrenmanı * Bireyselleştirilmiş üst ve alt vücut egzersizlerini içeren, yoğunluğun müdahalenin başında %40, programın üçüncü ayında %70 olduğu egzersizler	<u>Deney</u> n = 32 (n _{kadın} = ?, n _{erkek} = ?) Yaş ort: 84.3 ± 6.6 BKİ (kg/m ²) = ? <u>Kontrol</u> n = 35 (n _{kadın} = ?, n _{erkek} = ?) Yaş ort: ? BKİ (kg/m ²) = ?	Kontrol ve deney gruplarında serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p > 0.05).
15	Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women (Rentería vd., 2020)	* Dört haftalık, haftada üç gün HIIT programı. * %80 maksimal aerobik güçte her biri 30 saniyelik üç ila beş bisiklet turundan ve ardından %40 maksimal aerobik güçte dört dakikalık toparlanmadan oluşan HIIT egzersizleri	<u>Deney</u> n = 9 (n _{kadın} = 9) Yaş ort: 22.0 ± 1.6 BKİ (kg/m ²) = 25.3 ± 2.2 <u>Kontrol</u> n = 8 (n _{kadın} = 8) Yaş ort: 21.0 ± 0.8 BKİ (kg/m ²) = 23.0 ± 1.4	↑ Deney grubundaki serum BDNF konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır (p < 0.05).

(Tablo 2'nin devamı)

16	Tai chi improves psychoemotional state, cognition, and motor learning in older adults during the COVID-19 pandemic (Solianik vd., 2021)	* 10 hafta boyunca haftada iki kez gerçekleştirilen 60 dakikalık, 8-form Yang tarzı tai chi egzersizleri * Her oturumun, 15 dakikalık bir ısınma (hareket açıklığı ve esneme egzersizleri), 40 dakika tai chi hareketleri (maymunu geri püskürtme, dizleri fırçalama, vahşi atın yelesini ayırma, elleri bulutlar gibi sallama, altın horoz tek ayak üzerinde durma, sol ve sağ topuk vuruşu, tavus kuşunun kuyruğunu kavrama ve elleri çaprazlama) ve 5 dakikalık bir serinleme egzersizlerini içeren	Deney n = 15 (n _{erkek} = 15) Yaş ort: 67.0 ± 5.9 BKİ (kg/m ²) = 26.0 ± 2.7 Kontrol n = 15 (n _{erkek} = 15) Yaş ort: ? BKİ (kg/m ²) = ?	↑ Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bir BDNF seviyesi (p<0.001) gözlenmiştir.
17	Effects of elastic resistance training on functional performance and myokines in older women- A randomized controlled trial (Urzi vd., 2019)	* 12 haftalık egzersiz programı, haftada 3 kez gerçekleştirilen orta şiddetli progresif ERT programı * 10 dakikalık genel bir ısınma ve 35-40 dakikalık 8 direnç egzersizi * Sandalye squatları, biceps curl, oturarak sırt çekme, diz ekstansiyonu, bacak presi ve kalça açma	Deney n = 11 (n _{kadın} = 11) Yaş ort: 84.4 ± 7.7 BKİ (kg/m ²) = 28.0 ± 5.5 Kontrol n = 9 (n _{kadın} = 9) Yaş ort: 88.9 ± 5.3 BKİ (kg/m ²) = 29.1 ± 5.1	↑ Deney grubu serum BDNF düzeylerinde anlamlı düzeyde artış tespit edilmiştir (p<0.05)

Tablo 3. Çalışmalara ait ham veriler

Sıra	Çalışmalar	Deney Ön Test (Ort.)	Deney Son Test (Ort.)	Deney N	Kontrol Ön Test (Ort.)	Kontrol Son Test (Ort.)	Kontrol N	Hedge's g
1	Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men (Arazi vd., 2021).	3,580 ±1,050	4,160 ±1,820	10	3,180 ±0,270	3,210 ±0,290	10	0,433
2	The impact of physical exercise on cognitive and affective functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in nursing home residents: A randomized controlled trial (Arrieta vd., 2020).	34,200 ±15,000	33,500 ±13,200	57	33,600 ±14,200	32,800 ±15,800	55	0,007
3	A 10-week yoga practice has no effect on cognition, but improves balance and motor learning by attenuating brain-derived neurotrophic factor levels in older adults (Čekanauskaitė vd., 2020).	0,672 ±0,323	1,290 ±0,461	19	0,857 ±0,430	0,774 ±0,541	17	1,370
4	Taekwondo enhances cognitive function as a result of increased neurotrophic growth factors in elderly women (Cho vd., 2019).	22,610 ±7,770	25,640 ±8,870	19	21,350 ±7,060	21,810 ±6,980	18	0,314
5	Effects of combined resistance and power training on cognitive function in older women: A randomized controlled trial (Coelho-Júnior vd., 2020).	22,523 ±3,600	23,684 ±3,200	12	21,963 ±2,700	21,589 ±2,300	14	0,541
6	Repeated hyperthermia exposure increases circulating Brain Derived Neurotrophic Factor levels which is associated with improved quality of life, and reduced anxiety: A randomized controlled trial (Glazachev vd., 2020).	26,710 ±5,437	30,170 ±5,268	14	25,114 ±3,841	24,104 ±2,876	11	0,984

(Tablo 3'ün devamı)

7	Gross motor skills training leads to increased brain-derived neurotrophic factor levels in healthy older adults: A pilot study (Grégoire vd., 2019)	0,694 ±0,384	1,886 ±1,545	10	1,108 ±1,066	0,388 ±0,341	13	1,766
8	Changes in exercise capacity and serum BDNF following long-term sprint interval training in well-trained cyclists (Hebisz vd., 2019)	12,600 ±5,000	13,400 ±5,300	14	8,000 ±4,000	11,600 ±3,900	12	0,576
9	Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women (Kang vd., 2020)	15,160 ±4,360	17,750 ±4,110	10	15,710 ±3,020	15,510 ±3,020	10	0,741
10	Effects of dual-task training with blood flow restriction on cognitive functions, muscle quality, and circulatory biomarkers in elderly women (Kargaran vd., 2021)	1,142 ±0,236	1,453 ±0,231	8	1,118 ±0,234	0,994 ±0,120	8	2,234
11	Differential effects of physical exercise, cognitive training, and mindfulness practice on serum bdnf levels in healthy older adults: A randomized controlled intervention study (Ledreux vd., 2019)	24,552 ±1,450	24,851 ±1,380	15	24,030 ±2,160	22,910 ±1,940	14	0,824
12	Twelve weeks of resistance training does not influence peripheral levels of neurotrophic growth factors or homocysteine in healthy adults: A randomized-controlled trial (Marston vd., 2019)	31,612 ±6,125	22,270 ±5,620	14	29,548 ±6,280	28,307 ±7,313	16	1,198
13	Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults (Nilsson vd., 2020)	23,964 ±4,970	28,244 ±6,360	27	25,011 ±4,950	25,238 ±4,510	26	0,722
14	Physical exercise interventions have no effect on serum BDNF concentration in older adults living in long-term nursing homes (Rezola-Pardo vd., 2020)	29,714 ±11,878	29,257 ±11,100	32	26,971 ±10,800	25,828 ±9,760	35	0,065
15	Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women (Rentería vd., 2020)	19,200 ±2,800	21,900 ±1,300	9	18,667 ±1,914	19,167 ±2,420	8	1,095
16	Tai chi improves psychoemotional state, cognition, and motor learning in older adults during the COVID-19 pandemic (Solianik vd., 2021)	26,331 ±4,900	31,953 ±6,300	15	16,864 ±3,400	15,567 ±2,512	15	1,404
17	Effects of elastic resistance training on functional performance and myokines in older women- A randomized controlled trial (Urzi vd., 2019)	1,890 ±0,860	2,420 ±0,920	11	1,940 ±0,920	1,930 ±1,010	9	0,538

3.4.Verilerin Kodlanması

Meta-analize dâhil edilen çalışmalar tespit edildikten ve genel özellikleri belirlendikten sonra kontrol ve deney gruplarına ait ön-son test verileri *ng/mL* (nanogram/mililitre) birimine göre kodlanmıştır. CMA (Comprehensive Meta-Analysis) yazılımı aracılığıyla meta-analiz protokollerinin uygulandığı bu aşamada sırasıyla bağımsız (fiziksel egzersiz) ve bağımlı değişken (serum BDNF düzeyi) verileri heterojenlik, etki büyüklüğü ve yayın yanlılığı değerlerinin istatistiksel olarak hesaplanması için ilgili yazılım modülünde aşamalı olarak kodlanmıştır.

3.5.Verilerin Analizi

Bu bölümde dâhil etme-hariç tutma ölçütlerine göre belirlenen çalışmaların analizinde tercih edilen yöntem veya teknikler açıklamalarıyla birlikte sunulmuştur.

Yayın yanlılığı tespitinde Funnel Plot ve Rosenthal'ın Güvenli N testi; yayın kalitesi derecelendirmesinde PEDro ölçeği, heterojenlik tespitinde Cochran's Q ve I^2 testi; etki büyüklüğü hesabında ise Hedges' g ve Forest Plot testleri kullanılmıştır.

3.5.1. Yayın Yanlılığı Riski (Risk of Bias)

Meta-analizde yayın yanlılığı (publication bias) sadece pozitif, anlamlı veya beklenen sonuçlara sahip çalışmaların “yayınlanacağına” dair algı nedeniyle literatürün gerçekte var olan sonuçları yansıtmayabilecek şekilde eğrilmesi durumudur (Higgins vd., 2019). Meta-analizde yayın yanlılığından kaçınılması tercih edilir ancak kapsamlı bir araştırma sorusu için yapılan meta-analizlerde yayın yanlılığı sorunu sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bu durumun en önemli sebebi araştırmacıların, hakemlerin veya dergi editörlerinin, pozitif veya istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar içeren çalışmaları yayınlama eğiliminde olmalarıdır (Lipsey ve Wilson, 2001). Bu yaklaşımda gerçekleştirilen çalışmaların dâhil edildiği meta-analizlerde elde edilen etki büyüklükleri gerçeği yansıtmayabilir (Borenstein vd., 2009). Yayın yanlılığı tespiti için Funnel Plot (Huni Grafiği) testi gerçekleştirilir (Rosnow vd., 2000). Standart hata veya hassasiyet olarak kullanılan bir ölçünün dikey ekseninde, etki büyüklüğünün ise yatay ekseninde gösterildiği huni grafiği, yayın yanlılığının varlığını kontrol etmek için tasarlanmış bir grafik türüdür (Borenstein vd., 2009).

Huni grafiğinde büyük örneklem sayısına sahip çalışmalar grafikte üst kısımlarda görünür ve genellikle etki büyüklüğü ortalamasına yakın bir şekilde kümelenme eğilimindedir (Lipsey ve Wilson, 2001). Küçük örneklem sayısına sahip çalışmalar ise grafiğin alt kısımlarda görünür. Yayın yanlılığı olmadığı durumlarda çalışmaların genellikle birleşik etki büyüklüğü etrafında simetrik olarak dağılması beklenir. Öte yandan yayın yanlılığı varsa simetrik olmayan bir dağılım ve grafiğin alt kısmında bir boşluk gözlenir (Shelby ve Vaske, 2008).

Meta-analizde yayın yanlılığını net bir şekilde ortaya koyabilmek için huni grafiği analizinin yanı sıra Rosenthal'ın Güvenli N testinin gerçekleştirilmesi tavsiye edilir (Rosnow vd., 2000). Bu yöntemle göre araştırmacılar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde eden yayınları ($p < 0,05$) öncelikle anlamlı olmayan sonuçları raporlayan çalışmalar ($p > 0,05$) göz ardı edilir. Test sonrasında k tane çalışma için elde edilen N değerinin $5k+10$ değerinden büyük olması yayın yanlılığının olmadığına göstergesidir ($N > 5k+10$). Testin çıktıları arasında, ortalama etki değerini sıfıra yaklaştırmak için meta-analize dahil edilmesi gereken ek çalışma sayısı da bulunur (Borenstein vd., 2009).

3.5.2. Yayın Kalitesi Derecelendirmesi (PEDro Ölçeği)

Metodolojik kalite değerlendirme araçları, araştırmanın raporlama ve genel kalitesini değerlendirmek için kullanılır. Bu araçlardan bir olan 'Physiotherapy Evidence Database' (PEDro) (Fizyoterapi Kanıt Veri tabanı) ölçeği (*PEDro scale-PEDro*, t.y.), sistematik incelemelerde ele alınan çalışmaların içsel geçerliğini ve metodolojik kalitesini belirlemek için dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir enstrümandır (Smart vd., 2015). Toplamda 11 kriter (ör. uygunluk kriterleri, gizli atama, değerlendiricilerin körleştirilmesi) içeren bu yöntemde yalnızca klinik çalışmalar puanlandırılır. Araştırmacı, meta-analize dâhil ettiği çalışmalarda kriterlerin karşılanma düzeyine bir puanlama yapar ve nihai bir puan verir. Ölçekten elde edilen puan aralıklarına göre çalışmaların içsel geçerliği ve metodolojik kalitesi zayıf (0-3), orta (4-5), iyi (6-8) ve mükemmel (9-10) şeklinde sınıflandırılır (Tooth vd., 2005). Elde edilen toplam puan her bir tekil çalışmanın içsel geçerliğini ve metodolojik kalitesini yansıtır; ideal PEDro puanı ise 8'dir (Paci vd., 2022).

PEDro ölçeğinin Türk kültürüne uyarlaması olmadığı için uzman görüşleri (A.T, Y.B, E.A) alınarak maddeler Türkçeleştirilmiş ve orijinal hâli Ek 1’de sunulmuştur.

1. **Uygunluk kriterleri:** Çalışmada dâhil edilme ve hariç tutma kriterleri açıkça tanımlanmış mı?
2. **Rasgele atama:** Katılımcılar gruplara rasgele şekilde mi atandı?
3. **Gizli atama:** Katılımcıların hangi gruba atanacakları tahmin edilemeyecek şekilde mi belirlendi?
4. **Grupların başlangıçta karşılaştırılması:** Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında önemli bir fark var mıydı?
5. **Katılımcıların körleştirilmesi:** Katılımcılar hangi gruba atandıklarını bilmeden mi çalışmaya dâhil oldular?
6. **Tedavi uygulayıcılarının körleştirilmesi:** Tedaviyi uygulayanlar katılımcıların hangi gruba atandığını biliyor muydu?
7. **Değerlendiricilerin körleştirilmesi:** Sonuçları değerlendirenler katılımcıların hangi grupta olduğunu biliyor muydu?
8. **Ölçümlerin yapılması:** Gruplara atanan katılımcıların %85’inden fazlasında en az bir değer ölçüldü mü?
9. **Niyetle tedavi analizi:** Denekler tedaviyi tamamlayıp tamamlamadıklarına bakılmaksızın başlangıçta atandıkları gruba göre mi analiz edildi, aksi durumda?
10. **Gruplar arasındaki farkların raporlanması:** Gruplar arasındaki istatistiksel olarak önemli farklılıklar raporlandı mı?
11. **İstatistiksel analizlerin yapılması:** Çalışmada merkezi eğilim (ortalama, medyan, tepe değer) ve dağılım ölçümleri (varyans, standart sapma, standart hata) gerçekleştirildi mi?

3.5.3. Sabit ve Rasgele Etkiler Modeli

Meta-analizde ortalama etki büyüklüğü tahmininde iki farklı model tercih edilir: *Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model)* ve *Rasgele Etkiler Modeli (Random Effects Model)* (Littell vd., 2009).

Sabit etkiler modeli, meta-analizlere dahil edilen tüm çalışmaların özdeş olduğunu varsayar (Schmidt ve Hunter, 2015). Temel amacı genellenebilir bir etki büyüklüğü belirleme olan bu modele göre çalışmalar arası heterojenlik düşüktür, gerçek etki büyüklüğü aynıdır ve çeşitliliğin kaynağı sadece örnekleme hatasıdır (Rosnow vd., 2000). Rasgele etkiler modeli ise meta-analizlere dâhil edilen çalışmaların özdeş olmadığını varsayar (Lipsey ve Wilson, 2001).

Rasgele etkiler modeline göre çalışmalar arası heterojenlik yüksektir, gerçek etki büyüklüğü farklıdır ve çeşitliliğin kaynağı örnekleme hatasının yanı sıra çalışmalar arası farklılıklardır (Schmidt ve Hunter, 2015). Bu modelde meta-analize dâhil edilen çalışmaların benzer çalışmalardan oluşan bir evrenden rasgele bir örneklem olduğu varsayılmaktadır ve analiz sonuçları evrene genellenebilir. Sosyal bilimlerde gerçekleştirilen meta-analizlerde etki büyüklüğü hesabı için rasgele etkiler modeli tavsiye edilmektedir (Şen ve Yıldırım, 2020).

Meta-analizde hangi etki modelinin tercih edileceğinin kararında heterojenlik testinden faydalanılır. Test sonrasında elde edilen Cochran's Q, serbestlik derecesi (sd), anlamlılık düzeyi (p) ve I^2 değerleri yorumlanarak etki modeli belirlenir (Sedgwick, 2015).

Cochran's Q testi, her bir çalışmanın etki büyüklüğünün, meta-analizdeki genel etki büyüklüğünden ne kadar saptığını yani heterojenliği ölçer. Heterojenliğin yokluğu varyansın rastlantısal; varlığı istatistiksel olarak anlamlı olduğunu işaret eder. Q testinden elde edilen p değerinin <0.05 olduğu durumlarda heterojenliğin anlamlı olduğu kabul edilir. Tüm çalışmaların aynı etki büyüklüğüne sahip olduğu senaryoda Q'nun beklenen değeri serbestlik derecesine (çalışma sayısı -1) eşittir. Q değerinin serbestlik derecesinden (bir istatistiğin hesaplanmasında kullanılan değerlerin sayısının ne kadar değişme serbestisi olduğunu sayısal olarak ifade eden değer) büyük olması heterojenliğin varlığını gösterir (Schmidt ve Hunter, 2015).

Meta-analizde I^2 değeri, çalışmalar arasındaki heterojenliğin boyutunu ölçen bir istatistiktir ve çalışmalardaki varyansın ne kadarının rasgele hata yerine gerçek heterojenlikten kaynaklandığını gösterir. I^2 değeri, Q testine göre daha yorumlanabilir bir heterojenlik ölçüsüdür zira yüzde olarak ifade edilir ve heterojenliğin derecesini daha net bir şekilde belirlemeye yardımcı olur. I^2 , heterojenlik miktarını yüzde (%) olarak ifade eder. Bu yüzde, varyansın ne kadarının çalışmalar arasındaki gerçek farklılıklardan kaynaklandığını gösterir (Cohen, 2013). I^2 değeri Tablo 4’te sunulan referans aralıklarına göre yorumlanır

Tablo 4. I^2 referans aralıkları

I^2 değeri	Heterojenlik düzeyi
$I^2 \leq \%50$	Düşük
$\%50 < I^2 \leq \%75$	Orta
$I^2 > \%75$	Yüksek

3.5.4. Etki Büyüklüğü

Meta-analize dâhil edilen çalışmalar tespit edildikten ve veri tablosu oluşturulduktan sonra ‘etki büyüklüğü (effect size)’ hesaplanır (Durlak, 2009). İstatistikte etki büyüklüğü, örneklemde elde edilen sonuçların yokluk (null- h_0) hipotezinde tanımlanan beklentilerden sapma düzeyini gösteren istatistiksel bir değerdir (Higgins vd., 2019). Meta-analiz yönteminde ise etki büyüklüğü, nicel araştırma bulguları arasındaki ilişkinin derecesi-yönü hakkında istatistiksel bilgi veren bir değerdir (Ferguson, 2009).

Meta-analiz yönteminde farklı çalışmalarda kullanılan ölçüm araçlarının veya ölçeklerinin aynı olduğu; elde edilen bulgulara ait değerlerin aynı birimlerde ifade edildiği durumlarda ‘standartlaştırılmamış ortalama fark (raw mean difference)’ kullanılırken birden fazla çalışmadan elde edilen sonuçların birleştirildiği, çalışmaların bir kısmında veya tamamında farklı ölçme araçlarının kullanıldığı; bir müdahalenin etkisini test eden (deney ve kontrol gruplu, ön ve son testler içeren) veya nedensel çıkarımlar yapmayı amaçlayan çalışmalarda ‘standartlaştırılmış ortalama fark (standardized mean difference- SMD)’ kullanılır (Rosnow vd., 2000).

Meta-analiz yönteminde SMD, üç farklı yöntemle hesaplanır: *Glass'in Δ 'sı*, *Cohen'in d 'si* ve *Hedges'in g 'si* (Lipsey ve Wilson, 2001).

Glass'in Δ 'sı, iki grubun ortalamaları arasındaki farkın yalnızca kontrol grubunun standart sapmasına bölünmesiyle hesaplanır ve grupların homojen olmadığı durumlarda tercih edilir. *Cohen'in d 'si*, iki grup arasındaki ortalama farkın grupların standart sapmasına bölünmesiyle hesaplanır ve genellikle her iki grubun varyanslarının eşit olduğu durumlarda kullanılır. *Hedges'in g 'si* Cohen'in d 'siyle benzerdir ancak küçük örneklem büyüklüklerinde ($n < 20$) sapmaları azaltmak için bir düzeltme içerdiği için sıklıkla tercih edilir (Higgins vd., 2019).

Etki büyüklüğünün tespitinde Orman Grafiği (Forest Pilot) kullanılır. Grafikte çalışmalara ait etki büyüklüğü değerleri sembollerle gösterilir ve sembollerin her iki tarafında gözlenen çizgiler %95 güven aralığını temsil eder. Güven aralığının sıfır içermemesi ortalama etki büyüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu işaret eder. Çalışmaların ortalama etki büyüklüğüne katkısı ise bağlı ağırlık değerleriyle gösterilir. Ortalama etki büyüklüğü, grafiğin alt kısmında 'elmas' sembolüyle görselleştirilir ve Tablo 4'te sunulan referans aralıklarına göre değerlendirilir (Cohen, 2013).

Tablo 5. *Etki büyüklüğü referans aralıkları*

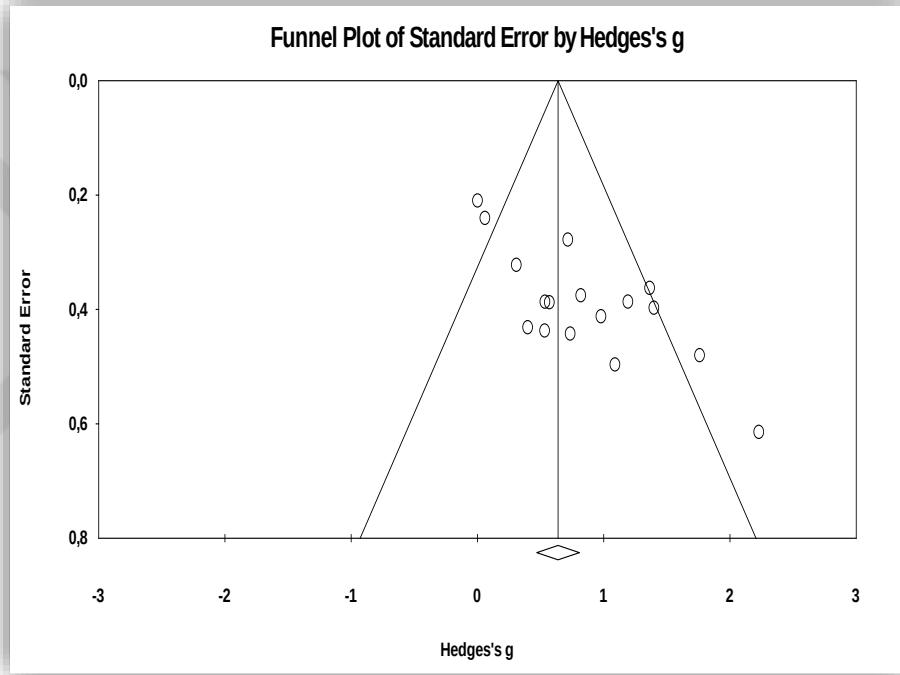
Etki büyüklüğü	Etki düzeyi
$0 \leq EB \leq 0,2$	Zayıf
$0,2 < EB \leq 0,5$	Orta
$0,5 < EB \leq 0,8$	Güçlü
$0,8 < EB$	Çok güçlü

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4.1. Bulgular

Bu bölümde, meta-analize dâhil edilen 17 çalışmadan elde edilen bulgular tablolar ve grafikler halinde sunulmuştur.

Yayın yanlılığı tespiti için Huni Grafiği ve Rosenthal'ın Güvenli N testi uygulanmıştır.



Şekil 13. Huni Grafiği

Huni grafiği incelendiğinde çalışmaların büyük oranda etki büyüklüğü ortalamasına yakın bir şekilde kümelendiği ve simetrik dağılım gösterdiği dolayısıyla çalışmalarda *yayın yanlılığın olmadığı* görülmektedir. Büyük örneklem sayısına sahip çalışmalar grafiğin üst; küçük örneklem sayısına sahip çalışmalar ise grafiğin alt kısımlarında yer almaktadır.

Tablo 6. Rosenthal'ın Güvenli N Testi sonuçları

İncelenen çalışma sayısı (k)	17
p	0,000*
Alpha	0,05
N (p değerini Alpha değerinden büyük yapacak eksik çalışmaların sayısı)	302

* p<0.05

Rosenthal'ın Güvenli N teorisine göre k tane çalışma için N değerinin $5k+10$ değerinden büyük olması yayın yanlılığının olmadığı bir göstergesidir. Tablo 6 incelendiğinde meta-analize dahil edilen çalışmalarda **yayın yanlılığının olmadığı** görülmektedir ($302 > 5k+10=95$). Ortalama etki değerini sıfıra yaklaştırmak için meta-analize dahil edilmesi gereken ek çalışma sayısı ise 302'dir.

Meta-analize dâhil edilen çalışmaların içsel geçerliğini ve metodolojik kalitesini (yayın kalitesi) belirlemek için PEDro ölçeği kullanılmıştır.

Tablo 7. Yayın kalitesi derecelendirmesi (PEDro)

Araştırmacılar	PEDro ölçeği puanı	Derecelendirme
Arazi vd. (2021)	8	İyi
Arrieta vd. (2020)	9	Mükemmel
Čekanauskaite vd. (2020)	8	İyi
Cho vd. (2019)	8	İyi
Coelho-Júnior vd. (2020)	9	Mükemmel
Glazachev vd. (2020)	7	İyi
Grégoire vd. (2019)	7	İyi
Hebisz vd. (2019)	9	Mükemmel
Kang vd. (2020)	8	İyi
Kargaran vd. (2021)	7	İyi
Ledreux vd. (2019)	10	Mükemmel
Marston vd. (2019)	8	İyi
Nilsson vd. (2020)	7	İyi
Rezola-Pardo vd. (2020)	9	Mükemmel
Rentería vd. (2020)	8	İyi
Solianik vd. (2021)	9	Mükemmel
Urzi vd. (2019)	10	Mükemmel

Tablo 7 incelendiğinde çalışmaların yayın kalitesinin çoğunlukla **iyi-mükemmel** düzeyde olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre incelenen tüm çalışmalar 'yayın kalitesi' kriterini karşılamaktadır.

Tablo 8. Heterojenlik Testi sonuçları

Cochran's Q	Serbestlik derecesi (sd)	p	I ²
39,893	16	0,001*	60

*p<0,05

Cochran's Q değeri 16 serbestlik derecesinde ($n_{17-1}=16$) 39,893 hesaplanmıştır ve bu değer serbestlik derecesinden önemli ölçüde büyüktür ($39.893>16$). Q ve p değerleri ($p=0,001<0.05$) istatistiki olarak anlamlı derecede **heterojenliği** işaret etmektedir. I² değerine göre de çalışmalar birbirinden istatistiksel olarak orta düzeyde farklılaşmaktadır (%50 <%61<%75).

Q, p ve I² değerleri ışığında heterojenliğin tespit edilmesi nedeniyle ortalama etki büyüklüğünün hesaplanmasında **rasgele etkiler modeli** tercih edilmiştir.

Tablo 9. Ortalama etki büyüklüğü analizi sonuçları

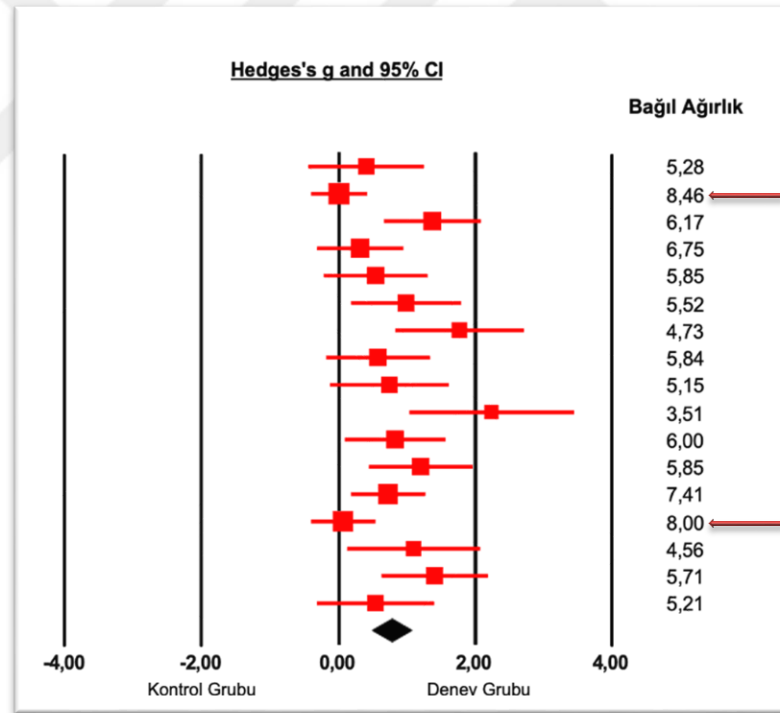
Araştırmacılar	Hedge's g	St. Hata	p
Arazi vd. (2021)	0,404	0,433	0,351
Arrieta vd. (2020)	0,007	0,211	0,974
Cekanauskaitea vd. (2020)	1,372	0,364	0,000*
Cho vd.(2019)	0,314	0,324	0,332
Coelho Junior vd. (2020)	0,541	0,388	0,164
Glazachev vd. (2020)	0,984	0,414	0,017*
Gregoire vd. (2019)	1,766	0,482	0,000*
Hebisz vd. (2019)	0,576	0,389	0,139
Kang vd. (2020)	0,741	0,444	0,095
Kargaran vd. (2021)	2,234	0,616	0,000*
Ledreux vd. (2019)	0,824	0,377	0,029*
Marston vd. (2019)	1,198	0,388	0,002*
Nilsson vd. (2020)	0,722	0,283	0,010*

Rezola-Pardo vd. (2020)	0,065	0,242	0,788
Rentería vd. (2020)	1,095	0,498	0,028*
Solianikvd. (2021)	1,404	0,399	0,000*
Urzi vd. (2019)	0,538	0,439	0,22
Harmanlanmış (pooled) değerler	0,784	0,142	0,000*

* $p < 0,05$

Analiz sonrasında çalışmaların ortalama etki büyüklüğü değeri 0,784 tespit edilmiştir. Bu sonuca göre fiziksel egzersizin BDNF düzeyleri üzerinde güçlü **düzeyde** ($0,5 < 0,784 < 0,8$) **pozitif** bir etki yarattığı söylenebilir.

Meta-analizde incelenen çalışmalara ait ortalama etki büyüklüğü ve bağlı ağırlık değerlerini gösterir Orman Grafiği Şekil 14’te sunulmuştur.



Şekil 14. Orman Grafiği (Forest Pilot)

Orman Grafiği incelendiğinde Arrieta vd. (2020) ve Rezola-Pardo vd. (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmaların bağlı ağırlık değerlerinin (8,46; 8,00) diğer çalışmaların değerlerinden yüksek olduğu görülmektedir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

5.1.Tartışma ve Sonuç

Bu bölümde, fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyine etkisini araştıran 17 bilimsel çalışmanın dâhil edildiği meta-analiz sonuçları literatür desteğiyle tartışılmıştır.

Meta-analiz sonrasında fiziksel egzersizin BDNF düzeyleri üzerinde **güçlü düzeyde pozitif** bir etkisi olduğu sonucu elde edilmiş ve “*Fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyi üzerindeki ortalama etki büyüklüğü nedir?*” araştırma sorusu yanıtlanmıştır.

Mevcut çalışma yaklaşımında gerçekleştirilen önceki meta-analizler incelendiğinde elde edilen sonuçların diğer meta-analiz sonuçlarıyla karşılaştırıldığı ve literatür desteğiyle tartışıldığı görülmektedir. Bu durum bir sınırlılık olarak değerlendirilebilir ancak meta-analizin birincil amacı göz önünde bulundurulduğunda tekil çalışma sonuçlarından ziyade meta-analiz sonuçlarının literatür desteğiyle tartışılması anlamlıdır. Bu sınırlılığı nispeten aşabilmek için meta-analize dâhil edilen her bir tekil araştırma sonucu incelenmiş ve fiziksel egzersizin serum BDNF düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde **etkilediğini** (Arazi vd., 2021; Čekanauskaitė vd., 2020; Cho ve Roh, 2019; Glazachev vd., 2020; Hebisz vd., 2019; Kang vd., 2020; Kargaran vd., 2021; Ledreux vd., 2019; Nilsson vd., 2020a; Rentería vd., 2020; Solianik vd., 2021; Urzi vd., 2019) veya **etkilemediğini** (Arrieta vd., 2020; Coelho-Júnior vd., 2020; Gregoire vd., 2019; Marston vd., 2019; Rezola-Pardo vd., 2020) raporlayan çalışmaların olduğu tespit edilmiştir. Bu çelişkinin giderilmesine katkı sağlamak ve mevcut çalışmanın sonuçlarını literatür desteğiyle tartışabilmek için benzer konuda gerçekleştirilen güncel meta-analizler yayın yılı esas alınarak incelenmiştir.

Szuhanly vd. (2015), 29 tekil çalışmayı dâhil ettikleri meta-analiz sonrasında sağlıklı ve klinik gruptaki bireylerde egzersizin serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğunu tespit etmiş ve orta düzeyde etki büyüklüğü hesaplamıştır (Hedges' $g = 0,46$, $z = 5.49$, $p < 0,001$). Araştırmacılar, egzersiz türü ve süresinin serum BDNF artışında önemli bir rol oynadığını; kısa süreli egzersizlerin bile serum BDNF

düzeylerini artırabildiğini ancak özellikle aerobik egzersizin serum BDNF düzeyini artırmada etkili olduğunu raporlamıştır (Szuhan vd., 2015).

Dinoff vd. (2016), belirledikleri kriterlere uygun 29 tekil çalışmayı inceledikten sonra aerobik egzersiz müdahalelerinin serum BDNF düzeylerinde anlamlı artışlar sağladığını tespit etmiştir. Araştırmacılar orta düzeyde bir etki büyüklüğü hesaplamıştır. (E.B = 0,39, $p < 0.001$) (Dinoff vd., 2016).

Marinus vd. (2019), 17 tekil çalışmayı ele aldıkları meta-analiz sonrasında kuvvet antrenmanının yaşlı yetişkinlerde serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğunu ($Z=2,94$, $p=0,003 < 0,005$); aerobik egzersizin ise anlamlı bir artışa neden olmadığını ($Z=0,82$, $p=0,41 > 0,005$) raporlamıştır. Araştırmacılar, kuvvet antrenmanı ve aerobik egzersizin birlikte uygulandığı kombine müdahalenin ise serum BDNF düzeylerini olumlu yönde etkilediğini ($Z=3,03$, $p=0,002 > 0,005$) vurgulamıştır. Çalışmada güçlü düzeyde etki büyüklüğü hesaplanmıştır ($Z=3,70$, $p=0,002 < 0,005$) (Marinus vd., 2019).

Concepcion Garcia-Suarez vd. (2021), meta-analizlerine 15 tekil çalışmayı dâhil etmiş ve sağlıklı genç bireylerde akut ve kronik interval antrenmanın serum BDNF konsantrasyonlarında orta düzeyde etki büyüklüğüyle bir artışa neden olduğunu (E.B=0,62; $p < 0,05$) bulgulamıştır. Araştırmacılar, interval antrenmanın nöroplastisiteyi artırmada ve beyin sağlığını güçlendirmede potansiyel bir strateji olduğunu vurgulamıştır (Concepcion Garcia-Suarez vd., 2021).

Zhou vd. (2022), farklı egzersiz türlerinin (aerobik egzersiz, direnç antrenmanı, aerobik ve direnç antrenmanı kombinasyonu, HIIT) serum BDNF düzeylerine etkisini inceleyen toplam 39 tekil çalışmayı kapsayan meta-analiz sonrasında tüm beş müdahale grubunda, kontrol grubuna kıyasla iyileşmeler olduğunu; en belirgin etkinin direnç antrenmanında tespit edildiğini belirtmiştir (Ort. Fark=3.11, $p < 0.05$). Çalışma sonrasında orta düzeyde etki büyüklüğü (E.B.=,33, $p < 0.05$) raporlanmıştır (Zhou vd., 2022b).

Liang vd. (2023), inceledikleri 5 tekil çalışma sonrasında orta düzeyde bir etki büyüklüğü hesaplamıştır (E.B.=0,30; $p < 0,001$). Araştırmacılar, özellikle orta ve yüksek yoğunluklu dayanıklılık egzersizlerinin serum BDNF artışı üzerinde daha güçlü bir etkiye sahip olduğunun altını çizmiştir (Liang vd., 2023).

Farrukh vd. (2023), 12 tekil çalışmayı içeren meta-analiz sonrasında aerobik egzersiz ve direnç/güç antrenmanının serum BDNF düzeyini orta düzeyde etkilediğini raporlamıştır (Cohen's $d = 0,44$; $p = 0,03 < 0,05$). Araştırmacılar özellikle aerobik egzersizlerin serum BDNF düzeylerini anlamlı şekilde artırdığını ve bunun bilişsel performans üzerindeki olumlu etkilerine katkıda bulunduğu vurgulamıştır (Farrukh vd., 2023).

De Azevedo vd. (2020), 25 çalışmayı dâhil ettikleri meta-analiz sonrasında orta-yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz programlarının uygulandığı ergen bireylerin serum BDNF seviyelerinde iyileşmeler olduğunu ancak egzersizin serum BDNF düzeyine etkisinde istatistiksel olarak **anlamlı bir farklılık tespit etmediklerini** bildirmiştir (SMD= 0,28, $p = 0,32 > 0,005$ (de Azevedo vd., 2020). Bu sonuç, mevcut çalışmanın sonuçlarıyla çelişmektedir.

Rodriguez-Gutierrez vd. (2023), 27 çalışmayı inceledikleri meta-analiz sonrasında direnç egzersizinin serum BDNF seviyelerini **anlamlı düzeyde etkilemediğini** (E.B: 0,33; 95% CI: -0,29, 0,94) raporlamıştır (Rodriguez-Gutierrez vd., 2023). Araştırmacılar etki büyüklüğü değerini 0,33 olarak hesaplasalar da sıfır içeren güven aralığı değerinin (CI (Confidence Interval): -0.29, 0,94) mevcudiyeti egzersizinin BDNF seviyeleri üzerinde anlamlı bir etki yapmadığını gösterir. Zira istatistiksel olarak 'anlamlılıktan' bahsedebilmek için güven aralığının pozitif olması gerekmektedir (Cohen, 2013).

Mevcut meta-analizin sonuçlarının önceki meta-analiz sonuçlarıyla çok büyük ölçüde **uyumlu** olduğu söylenebilir. De Azevedo vd. (2020) ve Rodriguez-Gutierrez vd. (2023) tarafından gerçekleştirilen meta-analiz sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin ya da farklılığının tespit edilememesi mevcut meta-analiz sonuçlarıyla **uyumlu değildir**. Ancak bahse konu iki meta-analizin 'olumsuz' sonuçlarının nihayetinde bilimsel değeri yüksek kanıtlar olduğu düşünülmektedir. Literatüre katkı sağlamak ve farklı sonuçlar ışığında ele alınan konuyu çok boyutlu tartışabilmek için bu uyumsuzluğun olası nedenleri aşağıda sunulmuştur.

Deneyisel çalışmaların dâhil edildiği meta-analizlerde deneklerin sağlık durumlarının (Shobeiri vd., 2022b); uygulanan egzersizin türünün, süresinin ve yoğunluğunun (Neto vd., 2020); yaş ve cinsiyet farklılıklarının, genetik yatkınlığın, beslenmenin, uyku düzeninin ve stres yönetiminin etki büyüklüğünü veya istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmaları etkilediği bilinmektedir (Schmidt ve Hunter, 2015). Bu unsurlarla birlikte dâhil etme-hariç tutma kriterleri benzer konuları inceleyen meta-analizlerde farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir. Diğer taraftan meta-analizlerde gözlenen pozitif, anlamlı veya beklenen sonuçlara sahip çalışmaların yayınlanması gerekliliğine ilişkin algı, gerçek sonuçların manipülasyonu ile sonuçlanabilir (Higgins vd., 2019).

Meta-analizlerdeki etki büyüklüğü değerini etkileyebilecek unsurlardan biri de ölçüm hatalarıdır (Lipsey ve Wilson, 2001). Özellikle laboratuvar ortamında deneklerden alınan kandaki serum BDNF değerleri gerçek veya anlık veriler olmayabilir (Hacker vd., 2021). Egzersiz esnasında (özellikle kas kasılmasıyla) üretilen BDNF hemen dolaşıma girmeyebilir, bunun yerine kas oksidasyonunu artırmak için kullanılabilir (Bay ve Pedersen, 2020). Ayrıca uygulanan egzersiz programı duraklatıldığında ya da durduğunda BDNF'nin düzeyi hızlı şekilde normale dönebilir (Wang vd., 2022). Diğer taraftan dolaşımdaki BDNF, kan dolaşımı aracılığıyla beyne taşınabilir ve kan-beyin bariyerini geçerek (Cho ve Roh, 2022) sinaps oluşumuna katılabilir (Caviedes vd., 2017). Dolayısıyla serum BDNF düzeyinin bu nedenlerden dolayı doğru biçimde ölçülememesi muhtemeldir (Colberg vd., 2013).

Bu meta-analiz, **sağlıklı** bireylerde egzersizin serum BDNF seviyelerini yüksek düzeyde etkilediğine dair kanıtlar sunmuştur. Ancak literatür taraması sonrasında çeşitli hastalıklara maruz kalan bireylerde egzersizin serum BDNF düzeyine etkisinin incelendiği meta-analizlerin (da Costa Daniele vd., 2020; Hirsch vd., 2018; Huang vd., 2021b; Kaagman vd., 2024; Li vd., 2023; Liang vd., 2023; Mackay vd., 2017; Paterno vd., 2024; F. Rahmani vd., 2019; Rotondo vd., 2023; Ruiz-González vd., 2021; Shobeiri vd., 2022; Wang vd., 2020; Zhang vd., 2024) olduğu görülmektedir. Bu çalışmalar incelendiğinde da Costa Daniele vd. (2020) egzersiz müdahalelerinin bazı bireylerde serum BDNF düzeylerini artırmadığı ve özellikle kısa süreli ve düşük yoğunluklu egzersiz programlarının etkisiz kaldığını; Hirsch vd. (2018) Parkinson hastalarında egzersizin serum BDNF seviyelerinde istatistiksel

olarak anlamlı bir artışa yol açmadığını; Huang vd. (2021) egzersizin serum BDNF düzeylerini her zaman artırmadığını hatta özellikle bazı popülasyonlarda nöroplastisiteyi tetiklemediğini; Kaagman vd. (2024) egzersizin tüm hastalığa maruz bireylerde serum BDNF düzeylerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığını; Wang vd. (2020) ve Zhang vd. (2024) ise fiziksel egzersizin BDNF seviyelerini artırmadığı, istatistiksel olarak düşük seviyede de olsa azalttığı raporlamıştır. Bu araştırma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda egzersizin serum BDNF düzeyine etkilerinin derinlemesine analizi için hem sağlıklı hem de hastalığa maruz kalan insan popülasyonlarının bir arada veya karşılaştırmalı olarak ele alındığı meta-analizlerin gerçekleştirilmesinin genellenebilirlik anlamında önemli katkılar sunacağı düşünülmektedir.

Bu meta-analize *randomize kontrollü deneysel araştırmalar* dâhil edilmiştir. Bu desendeki çalışmalar sonuçların güvenilir olmasını sağlasa da klinik koşulların doğal koşullarından farklı olması sebebiyle bir ‘dışsal geçerlilik sınırlılığı’ söz konusudur (Rothwell, 2005; Schulz vd., 2010). Ayrıca RCT’ler kontrollü bir ortamda gerçekleştirilmesi sonuçların daha geniş popülasyonlara uygulanabilirliğini sınırlayabilir. Bu durumda ‘genellenebilirlik’ sınırlılığı doğmuş olur (Grossman ve Mackenzie, 2005). Diğer taraftan araştırmacıların ve katılımcıların bilinçli veya bilinçsiz şekilde deneyi etkileyebilecek yanlı davranışları olabilir. Yanlılık sınırlılığı olarak adlandırılan bu durum RCT çalışmalarında plasebo etkisi gibi faktörlerin sonuçları etkilemesine sebebiyet verebilir (Rothwell, 2005). RCT çalışmalarının bir diğer sınırlılığı, küçük örneklem boyutlarının istatistiksel gücü düşürebilmesi ve etkilerin gerçek olup olmadığını anlamayı zorlaştırmasıdır (Schulz vd., 2010).

Mevcut araştırmaya dâhil edilen birçok çalışma, *düşük-orta yoğunluklu* egzersizlere odaklanmış ve yüksek yoğunluklu egzersizlerin etkilerini nadiren incelemiştir. Egzersiz şiddetiyle serum BDNF düzeyi arasındaki pozitif ilişki (Liang vd., 2023) göz önünde bulundurulduğunda bu durum bir sınırlılık olarak ele alınabilir. Örneğin HIIT, zaman verimliliği nedeniyle son zamanlarda ilgi görmekte ve özellikle orta-düşük şiddetli dayanıklılık egzersizlerine nazaran daha etkili sonuçlar vermektedir (Giacomet vd., 2019). Ancak, HIIT’in diğer egzersiz türlerine göre serum BDNF düzeylerini ne derecede etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, serum BDNF değişimleri ile yüksek yoğunluklu egzersiz arasındaki ilişkinin enlemsel

ya da boylamsal kesitte incelenmesinin egzersiz şiddeti-BDNF ilişkisini açıklamada bilimsel temelli kanıtlar sunacağı düşünülmektedir.

Egzersizin serum BDNF düzeyine etkilerini değerlendirmede uygulanan **egzersiz süreleri** önemli bir etkidir (Szuhan vd., 2015). Bu çalışmada serum BDNF ve egzersiz süresi arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir ancak alt-grup analiziyle bu ilişkinin değerlendirilmesi çalışmanın niteliğini artırabilirdi. Bu eksikliğin nispeten giderilmesi adına dâhil edilen araştırmalarda uygulanan ortalama egzersiz program süreleri hafta bazlı hesaplanmıştır. Elde edilen ortalamanın (12,5 h.) önceki meta-analizlerin ortalamasına (10,75 h.) kıyasla kabul edilebilir düzeyde olduğu söylenebilir.

Araştırmada, egzersizin **serum** BDNF düzeyine etkisini inceleyen çalışmalar ele alınmıştır. Ancak kandaki BDNF düzeylerinin ölçülmesinde **plazmadaki** BDNF düzeylerinin kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (Abián vd., 2020; Baker vd., 2010; Baumgartner vd., 2024; Behrendt vd., 2024; Delgado-Peraza vd., 2023; Gejl vd., 2024; Liu vd., 2020; Nilsson vd., 2020; Pereira vd., 2013). Fizyolojik çalışmalar serum ve plazma BDNF düzeylerinin esas olarak trombositlerde depolandığını göstermiştir ancak BDNF esas olarak pıhtılaşma sırasında salındığı için serum ve plazma BDNF düzeyleri arasında 200 kat fark vardır (Arosio vd., 2021). Dolayısıyla serum BDNF plazma BDNF'den daha duyarlıdır ve çelişkili bulgulardan kaçınmak için serum BDNF'nin kullanılması önerilmektedir (Duarte, 2019).

Araştırmaya dâhil edilen Arrieta vd. (2020) ve Rezola-Pardo vd. (2020) tarafından gerçekleştirilen tekil çalışmaların bağıl ağırlık değerlerinin (8,46; 8,00) diğer çalışmaların değerlerinden yüksek olması (bk. Tablo 9) çalışmaların örneklem büyüklüğüyle (Borenstein vd., 2009) ilişkilendirilebilir. Nitekim ilgili çalışmaların örneklem büyüklüklerinin görece daha yüksek olduğu Tablo 2'de görülmektedir ($n_{\text{topl}}=112$; $n_{\text{topl}}=67$). Çalışmaların bağıl ağırlık değerlerinin yüksek olmasının bir diğer sebebi standart hata değerleridir. Standart hata azaldıkça bağıl ağırlık artar ve örneklemden elde edilen istatistikler popülasyonun gerçek istatistiklerine yaklaşır. Bu durum örneklemin güvenilirliğinin ve doğruluğunun yüksek olduğunun bir göstergesidir (Cochran, 1977). İlgili çalışmaların standart hata değerlerinin ($s.h=0,211$; $s.h=0,242$) (bk. Tablo 9) görece daha küçük olması bu görüşü

desteklemektedir. Sonuç olarak bu çalışmaların bağıl ağırlık değerlerinin yüksek olması örneklem büyüklüğü ve standart hata değerleriyle ilişkilendirilebilir.

Bu araştırmaya dâhil edilen çalışmaların yayın kalitesi (PEDro) puanları arasındaki farklılıkların kaynağı, ilgili çalışmaların metodolojik tasarımları (randomizasyon, körleme ve gruplar arası veri tutarlılığı gibi) olabilir. Bunun dışında, egzersiz programlarının uygulanma ortamları ve örneklem hacmi de bu farklılığı açıklayabilir.

Sonuç olarak bu meta-analiz sonrasında fiziksel egzersizin BDNF düzeyleri üzerinde ***güçlü düzeyde pozitif*** bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Serum BDNF'nin düzeyindeki artış; egzersiz sırasında artan kas aktivitesi, laktat düzeyi ve kan akışıyla açıklanabilir. Ayrıca, özellikle egzersiz sırasında kaslarda üretilen myokinlerin beyne sinyal göndererek serum BDNF üretimini desteklemesi ve artan hormon salınımının BDNF üretimini tetiklemesi, serum BDNF düzeylerini artırabilir.

Mevcut çalışmanın ve önceki meta-analizlerin kanıtları ışığında fiziksel egzersizin, üretime katkı sağladığı BDNF aracılığıyla genel sağlığın korunmasında, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde farmakolojik olmayan, alternatif veya tamamlayıcı bir yöntem olarak reçete edilebileceği söylenebilir.

5.2.Öneriler

Fiziksel egzersiz ve serum BDNF arasındaki ilişkiyi derinlemesine inceleyebilmek için şu önerilerde bulunulabilir:

- **Farklı egzersiz türlerinin etkisi:** Aerobik, direnç veya HIIT gibi farklı egzersiz türlerinin serum BDNF düzeyine etkileri karşılaştırmalı incelenebilir. Hangi egzersiz türünün en etkili yöntem olduğunu belirlemek, bireylere uygun egzersiz reçeteleri sunmak için önemli olabilir.
- **Egzersiz süresi ve yoğunluğu:** Egzersiz süresinin ve yoğunluğunun serum BDNF düzeylerine etkileri değerlendirmeye değerdir. Özellikle kısa ama yoğun egzersizlerle uzun süreli ama düşük yoğunluklu egzersizler karşılaştırılmalı incelenebilir.
- **Yaş ve cinsiyet farklılıkları:** Yaş ve cinsiyet farklılıklarına dayalı araştırmalar yapılabilir. Bu sayede yaş ve cinsiyet unsurlarının serum BDNF seviyelerindeki değişime nasıl katkı sağladığı daha net anlaşılabilir.
- **Sağlık durumuna göre etki:** Egzersizin, nöropsikolojik veya nörodejeneratif hastalıklara sahip bireylerin BDNF düzeyleri üzerindeki etkileri araştırılabilir. Bu sayede egzersizin terapötik bir yöntem olarak kullanılabilirliği konusunda bilimsel veriler elde edilebilir.
- **BDNF ve bilişsel fonksiyon ilişkisi:** Egzersizin serum BDNF düzeylerindeki artışın bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi araştırılabilir. BDNF'nin özellikle hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel süreçlerle ilişkilendirilmesi nöroplastisite üzerindeki etkisini değerlendirmek için önemli olacaktır.
- **Genetik yatkınlık:** BDNF gen polimorfizmleri (bir genin aynı türdeki bireylerde birden fazla farklı formda bulunması) ile egzersize verilen yanıtlar arasındaki ilişki araştırılabilir. Bu da kişiselleştirilmiş egzersiz programlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.
- **Egzersizin uzun süreli etkileri:** Egzersizin uzun vadede (boylamsal araştırma yaklaşımında) serum BDNF seviyeleri üzerindeki etkisi ve bu etkinin sürekliliği araştırılabilir.
- **Beslenme ve takviyeler:** Egzersizle kombine edilen beslenme müdahalelerinin (omega-3, polifenoller gibi nörotrofik etkisi olan gıdalar) serum BDNF düzeyine etkisi araştırılabilir.

- ♦ **Uyku ve stres yönetimi:** Uyku kalitesi ve stres yönetimi stratejilerinin egzersizle birlikte BDNF seviyelerine nasıl etki ettiği incelenebilir.

Bu araştırmada tercih edilen meta-analiz yöntemi özelinde ise şu önerilerde bulunulabilir:

- ♦ **Güncel çalışmalar:** Egzersiz ve serum BDNF ilişkisini araştırarak meta-analizler güncellenerek daha yeni veri kümelerine dayandırılmalıdır.
- ♦ **Dil çeşitliliği:** Farklı dillerde yayınlanan çalışmaların dâhil edilmesi, meta-analizin kapsamını genişletebilir ve sonuçların geçerliğini artırabilir.
- ♦ **Alt Grup (Subgroup) analizleri:** Egzersiz türü, yaş, cinsiyet ve sağlık durumu gibi unsurlara göre alt grup analizleri yapılabilir. Bu analizler, sonuçların belirli alt gruplar için geçerliğini değerlendirmede önemli veriler sunabilir.
- ♦ **Meta-regresyon analizleri:** Çeşitli değişkenlerin (beden kitle indeksi (BKİ), hormon seviyesi, diyet gibi) serum BDNF üzerindeki etkisini incelemek için meta-regresyon gibi ileri istatistiksel yöntemleri kullanılabilir. Ayrıca meta-analize dâhil edilen çalışmalardaki özet veriler ve değişkenler (kategorik ve sürekli) aracılığıyla regresyon analizi yapılabilir.
- ♦ **Bireysel Katılımcı Verilerine Dayalı Meta-Analiz (Individual Participant Data-Meta-Analysis-IPD):** Geleneksel meta-analizlerin yanı sıra bireysel katılımcı verilerine dayalı meta-analizler yapılabilir. Bu tür çalışmalar, bireysel bazda BDNF yanıtlarındaki farklılıkları daha iyi açıklayabilir.

KAYNAKÇA

- Abbaspoor, E., Zolfaghari, M., Ahmadi, B., & Khodaei, K. (2020). The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. *Growth hormone ve IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 52. <https://doi.org/10.1016/J.GHIR.2020.101320>
- Abián, P., Martínez, F., Jiménez, F., & Abián-Vicén, J. (2020). Effects of Eccentric Single-Leg Decline Squat Exercise on the Morphological and Structural Properties of the Vastus Lateralis and Patellar Tendon. *Int J Environ Res Public Health*, 17(24). <https://doi.org/10.3390/ijerph17249410>
- Acheson, A., Conover, J. C., Fandl, J. P., Dechiara, T. M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S. P., Yancopoulos, G. D., & Lindsay, R. M. (1995). A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, 374(6521), 450-453. <https://doi.org/10.1038/374450A0>
- Amatriain-Fernández, S., Murillo-Rodríguez, E. S., Gronwald, T., Machado, S., & Budde, H. (2020). Benefits of physical activity and physical exercise in the time of pandemic. *Psychological trauma: Theory, research, practice and policy*, 12(1), 264-S266. <https://doi.org/10.1037/TRA0000643>
- Amidfar, M., de Oliveira, J., Kucharska, E., Budni, J., & Kim, Y. K. (2020). The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life sciences*, 257. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.118020>
- Arazi, H., Babaei, P., Moghimi, M., & Asadi, A. (2021). Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. *BMC geriatrics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12877-020-01937-6>
- Arosio, B., Guerini, F. R., Voshaar, R. C. O., & Aprahamian, I. (2021). Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 626906. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2021.626906/BIBTEX>
- Arrieta, H., Rezola-Pardo, C., Kortajarena, M., Hervás, G., Gil, J., Yanguas, J. J., Iturburu, M., Gil, S. M., Irazusta, J., & Rodriguez-Larrad, A. (2020). The impact of physical exercise on cognitive and affective functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in nursing home residents: A randomized controlled trial. *Maturitas*, 131, 72-77. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2019.10.014>
- Artero, E. G., Lee, D. C., Lavie, C. J., España-Romero, V., Sui, X., Church, T. S., & Blair, S. N. (2012). Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 32(6), 351-358. <https://doi.org/10.1097/HCR.0B013E3182642688>
- Azoulay, D., Vachapova, V., Shihman, B., Miler, A., & Karni, A. (2005). Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *Journal of neuroimmunology*, 167(1-2), 215-218. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUROIM.2005.07.001>
- B. Duarte, B. C. T. E. (2019). *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* (1st bs). Springer.
- Bagit, A., Hayward, G. C., & MacPherson, R. E. K. (2021). Exercise and estrogen: Common pathways in Alzheimer's disease pathology. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*, 321(1), 164-168. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00008.2021>
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Plymate, S. R., Fishel, M. A., Watson, G. S., Cholerton, B. A., Duncan, G. E., Mehta, P. D., & Craft, S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology*, 67(1), 71-79. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUROL.2009.307>
- Barde, Y. A., Edgar, D., & Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO journal*, 1(5), 549-553. <https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1982.TB01207.X>

- Baumgartner, N. W., Belbis, M. D., Kargl, C., Holmes, M. J., Gavin, T. P., Hirai, D. M., & Kao, S. C. (2024). Acute effects of high-intensity resistance exercise on recognition of relational memory, lactate, and serum and plasma brain-derived neurotrophic factor. *Journal of strength and conditioning research*. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000004851>
- Bay, M. L., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: Focus on Immunometabolism. *Frontiers In Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.567881>
- Behrendt, T., Quisilima, J. I., Bielitzki, R., Behrens, M., Glazachev, O. S., Brigadski, T., Leßmann, V., & Schega, L. (2024). Brain-Derived neurotrophic factor and inflammatory biomarkers are unaffected by acute and chronic intermittent hypoxic-hyperoxic exposure in geriatric patients: a randomized controlled trial. *Annals of medicine*, 56(1). <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2304650>
- Berchtold, N. C., Kesslak, J. P., Pike, C. J., Adlard, P. A., & Cotman, C. W. (2001). Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *The European journal of neuroscience*, 14(12), 1992-2002. <https://doi.org/10.1046/J.0953-816X.2001.01825.X>
- Bergman, B. C., & Goodpaster, B. H. (2020). Exercise and Muscle Lipid Content, Composition, and Localization: Influence on Muscle Insulin Sensitivity. *Diabetes*, 69(5), 848-858. <https://doi.org/10.2337/DBI18-0042>
- Bethell, H., & Brodie, D. A. (2023). *Exercise: A scientific and clinical overview* (1. bs). CABI Publishing.
- Bettio, L., Thacker, J. S., Hutton, C., & Christie, B. R. (2019). Modulation of synaptic plasticity by exercise. *Int Rev Neurobiol*, 147, 295--322. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.07.002>
- Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 22(3), 123-131. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
- Blöchl, A., & Sirrenberg, C. (1996). Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75LntR receptors. *The Journal of biological chemistry*, 271(35), 21100-21107. <https://doi.org/10.1074/JBC.271.35.21100>
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). Introduction to meta-analysis. *Introduction to Meta-Analysis*, 1-421. <https://doi.org/10.1002/9780470743386>
- Bostan, G., Can, M. ve Bülent, Z., (2023). Rekreatif amaçlı spor yapan bireylerde direnç antrenmanı ve yüzmenin serum BDNF seviyeleri ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, 6 (1-Cumhuriyet'in 100. Yılı Özel Sayısı), 295-307. <https://doi.org/10.38021/ASBID.1352215>
- Bothwell, M. (1995). Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annual review of neuroscience*, 18, 223-253. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NE.18.030195.001255>
- Bowden Davies, K. A., Sprung, V. S., Norman, J. A., Thompson, A., Mitchell, K. L., Halford, J. C. G., Harrold, J. A., Wilding, J. P. H., Kemp, G. J., & Cuthbertson, D. J. (2018). Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 61(6), 1282-1294. <https://doi.org/10.1007/S00125-018-4603-5>
- Bramham, C. R., & Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 76(2), 99-125. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2005.06.003>
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 395(10227), 912-920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Brosse, A. L., Sheets, E. S., Lett, H. S., & Blumenthal, J. A. (2002). Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 32(12), 741-760. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232120-00001>

- Bulgay, C., & Ali Ergun, M. (2020). Sportif Performans ve BDNF İlişkisi. *Gazi Medical Journal*. <https://doi.org/10.12996/gmj.2020.160>
- Cadore, E. L., & Izquierdo, M. (2015). Exercise interventions in polypathological aging patients that coexist with diabetes mellitus: improving functional status and quality of life. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 37(3). <https://doi.org/10.1007/S11357-015-9800-2>
- Caviedes, A., Lafourcade, C., Soto, C., & Wyneken, U. (2017). BDNF/NF-κB Signaling in the Neurobiology of Depression. *Current pharmaceutical design*, 23(21). <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111141915>
- Čekanauskaitė, A., Skurvydas, A., Žlibinaitė, L., Mickevičienė, D., Kilikevičienė, S., & Solianik, R. (2020). A 10-week yoga practice has no effect on cognition, but improves balance and motor learning by attenuating brain-derived neurotrophic factor levels in older adults. *Experimental gerontology*, 138. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2020.110998>
- Chen, B., Dowlatsahi, D., MacQueen, G. M., Wang, J. F., & Young, L. T. (2001). Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological psychiatry*, 50(4), 260-265. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01083-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01083-6)
- Chen, Q., & Xiao, D. S. (2014). Long-term aerobic exercise increases redox-active iron through nitric oxide in rat hippocampus. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 36, 1-10. <https://doi.org/10.1016/J.NIOX.2013.10.009>
- Cho, S.-Y., & Roh, H.-T. (2019). *Taekwondo Enhances Cognitive Function as a Result of Increased Neurotrophic Growth Factors in Elderly Women*. <https://doi.org/10.3390/ijerph16060962>
- Cho, S.-Y., & Roh, H.-T. (2022). Effects of Exercise Training on Neurotrophic Factors and Blood–Brain Barrier Permeability in Young-Old and Old-Old Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24). <https://doi.org/10.3390/ijerph192416896>
- Cochran, W. G. (1977). *Sampling Techniques* (3. bs). John Wiley ve Sons.
- Coelho-Júnior, H. J., De Oliveira Gonçalves, I., Aurélio, R., Sampaio, C., Yukari, P., Sampaio, S., Cadore, E. L., Calvani, R., Picca, A., Izquierdo, M., Marzetti, E., & Uchida, M. C. (2020). Effects of Combined Resistance and Power Training on Cognitive Function in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17, 3435. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103435>
- Cohen, J. (2013). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Cohen, S., Levi-Montalcini, R., & Hamburger, V. (1954). A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcom as 37 and 180. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 40(10), 1014-1018. <https://doi.org/10.1073/PNAS.40.10.1014>
- Colberg, S. R., Hernandez, M. J., & Shahzad, F. (2013). Blood glucose responses to type, intensity, duration, and timing of exercise. *Diabetes care*, 36(10). <https://doi.org/10.2337/DC13-0965>
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 372(9648), 1502-1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- Concepcion Garcia-Suarez, P., Renteria, I., Plaisance, E. P., Moncada-Jimenez, J., & Jimenez-Maldonado, A. (2021). The effects of interval training on peripheral brain derived neurotrophic factor (BDNF) in young adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88496-x>
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2007). Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 3(2). <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2007.01.013>
- Cunha, C., Brambilla, R., & Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in molecular neuroscience*, 3. <https://doi.org/10.3389/NEURO.02.001.2010>
- da Costa Daniele, T. M., de Bruin, P. F. C., de Matos, R. S., de Bruin, G. S., Maia Chaves, C., & de Bruin, V. M. S. (2020). Exercise effects on brain and behavior in healthy mice, Alzheimer's

- disease and Parkinson's disease model-A systematic review and meta-analysis. *Behavioural brain research*, 383. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2020.112488>
- de Azevedo, K. P. M., de Oliveira, V. H., de Medeiros, G., Mata, A. N. D., García, D. A., Martínez, D. G., Leitao, J. C., Knackfuss, M. I., & Piuevam, G. (2020). The effects of exercise on bdnf levels in adolescents: a systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17). <https://doi.org/10.3390/ijerph17176056>
- Deley, G., Picard, G., & Taylor, J. A. (2009). Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training. *Hypertension*, 53(5), 826-832. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130039>
- Delgado-Peraza, F., Nogueras-Ortiz, C., Simonsen, A. H., Knight, D. D. A., Yao, P. J., Goetzl, E. J., Jensen, C. S., Høgh, P., Gottrup, H., Vestergaard, K., Hasselbalch, S. G., & Kapogiannis, D. (2023). Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research ve therapy*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S13195-023-01303-9>
- Di Carlo, P., Punzi, G., & Ursini, G. (2019). Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatric genetics*, 29(5), 200-210. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000237>
- Dieni, S., Matsumoto, T., Dekkers, M., Rauskolb, S., Ionescu, M. S., Deogracias, R., Gundelfinger, E. D., Kojima, M., Nestel, S., Frotscher, M., & Barde, Y. A. (2012). BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons. *The Journal of cell biology*, 196(6), 775-788. <https://doi.org/10.1083/JCB.201201038>
- Ding, D., Lawson, K. D., Kolbe-Alexander, T. L., Finkelstein, E. A., Katzmarzyk, P. T., van Mechelen, W., & Pratt, M. (2016). The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*, 388(10051), 1311-1324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30383-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30383-X)
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, C. S., Sherman, C., Chan, S., & Lanctôt, K. L. (2016). *The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163037>
- Distefano, G., & Goodpaster, B. H. (2018). Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A029785>
- Duarte, C., & Tongiorgi, E. (2019). *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*. Humana.
- Durlak, J. A. (2009). How to Select, Calculate, and Interpret Effect Sizes. *Journal of Pediatric Psychology*, 34(9), 917-928. <https://doi.org/10.1093/JPEPSY/JSP004>
- Edwards, J., De Caux, A., Donaldson, J., Wiles, J., & O'Driscoll, J. (2022). Isometric exercise versus high-intensity interval training for the management of blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*, 56(9), 506-514. <https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2021-104642>
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 17(2), 162-184. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2012.12.012>
- Ekelund, U., Steene-Johannessen, J., Brown, W. J., Fagerland, M. W., Owen, N., Powell, K. E., Bauman, A., Lee, I. M., Ding, D., Heath, G., Hallal, P. C., Kohl, H. W., Pratt, M., Reis, R., Sallis, J., Aadahl, M., Blot, W. J., Chey, T., Deka, A., ... Yi-Park, S. (2016). Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet (London, England)*, 388(10051), 1302-1310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30370-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30370-1)
- Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The Aging Hippocampus: Interactions between Exercise, Depression, and BDNF. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858410397054>, 18(1), 82-97. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>

- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3017-3022. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1015950108>
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine*, 4(11), 1313-1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Ernest Lyons, W., Mamounas, L. A., Ricaurte, G. A., Coppola, V., Reid, S. W., Bora, S. H., Wihler, C., Koliatsos, V. E., & Tessarollo, L. (1999). Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(26), 15239-15244. <https://doi.org/10.1073/PNAS.96.26.15239>
- Farmer, M. E., Locke, B. Z., Mościcki, E. K., Dannenberg, A. L., Larson, D. B., & Radloff, L. S. (1988). Physical activity and depressive symptoms: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American journal of epidemiology*, 128(6), 1340-1351. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A115087>
- Farrukh, S., Habib, S., Rafaqat, A., Sarfraz, A., Sarfraz, Z., & Tariq, H. (2023). Association of exercise, brain-derived neurotrophic factor, and cognition among older women: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 114. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHGER.2023.105068>
- Ferguson, C. J. (2009). An Effect Size Primer: A Guide for Clinicians and Researchers. *Professional Psychology: Research and Practice*, 40(5), 532-538. <https://doi.org/10.1037/A0015808>
- Fernandez-de la Torre, M., Fiuza-Luces, C., Valenzuela, P. L., Laine-Menendez, S., Arenas, J., Martin, M. A., Turnbull, D. M., Lucia, A., & Moran, M. (2020). Exercise Training and Neurodegeneration in Mitochondrial Disorders: Insights From the Harlequin Mouse. *Frontiers In Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.594223>
- Ferris, L. T., Williams, J. S., & Shen, C. L. (2007). The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(4), 728-734. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802f04c7>
- Feter, N., Alt, R., Dias, M. G., & Rombaldi, A. J. (2019). How do different physical exercise parameters modulate brain-derived neurotrophic factor in healthy and non-healthy adults? A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Science ve Sports*, 34(5), 293-304. <https://doi.org/10.1016/J.SCISPO.2019.02.001>
- Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Joyner, M., Carrera-Bastos, P., Picazo, O., Zugaza, J. L., Izquierdo, M., Ruilope, L. M., & Lucia, A. (2018). Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nature reviews. Cardiology*, 15(12), 731-743. <https://doi.org/10.1038/S41569-018-0065-1>
- Focht, B. C., & Koltyn, K. F. (1999). Influence of resistance exercise of different intensities on state anxiety and blood pressure. *Medicine and science in sports and exercise*, 31(3), 456-463. <https://doi.org/10.1097/00005768-199903000-00016>
- Foltran, R. B., & Diaz, S. L. (2016). BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? *Journal of neurochemistry*, 138(2), 204-221. <https://doi.org/10.1111/JNC.13658>
- Forero, D. A., Lopez-Leon, S., González-Giraldo, Y., & Bagos, P. G. (2019). Ten simple rules for carrying out and writing meta-analyses. *PLOS Computational Biology*, 15(5), e1006922. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBL1006922>
- Foye, U., Li, Y., Birken, M., Parle, K., & Simpson, A. (2020). Activities on acute mental health inpatient wards: A narrative synthesis of the service users' perspective. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 27(4), 482-493. <https://doi.org/10.1111/JPM.12595>

- Franchi, M. V., Atherton, P. J., Reeves, N. D., Flück, M., Williams, J., Mitchell, W. K., Selby, A., Beltran Valls, R. M., & Narici, M. V. (2014). Architectural, functional and molecular responses to concentric and eccentric loading in human skeletal muscle. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 210(3), 642-654. <https://doi.org/10.1111/APHA.12225>
- Frasier, C. R., Moore, R. L., & Brown, D. A. (2011). Exercise-induced cardiac preconditioning: how exercise protects your achy-breaky heart. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 111(3), 905-915. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00004.2011>
- Gan, Z., Fu, T., Kelly, D. P., & Vega, R. B. (2018). Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. *Cell research*, 28(10), 969-980. <https://doi.org/10.1038/S41422-018-0078->
- García-Suárez, P. C., Rentería, I., Plaisance, E. P., Moncada-Jiménez, J., & Jiménez-Maldonado, A. (2021). The effects of interval training on peripheral brain derived neurotrophic factor (BDNF) in young adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 8937. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-88496-X>
- Gejl, A. K., Bugge, A., Ernst, M. T., Mortensen, E. L., Gejl, K. D., & Andersen, L. B. (2024). Effects of 9 Weeks of High- or Moderate-Intensity Training on Cardiorespiratory Fitness, Inhibitory Control, and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in Danish Adolescents-A Randomized Controlled Trial. *Scandinavian journal of medicine ve science in sports*, 34(8). <https://doi.org/10.1111/SMS.14703>
- Giacomet, C., Pochmann, D., Peccin, P. K., Boeira, M. C., Dani, C., Peres, A., & Elsner, V. R. (2019). Does a HIIT modulate BDNF levels, and epigenetic and muscle damage markers in postmenopausal obese women? *Comparative Exercise Physiology*, 15(4), 243-251. <https://doi.org/10.3920/CEP190026>
- Giese, M., Unternährer, E., Hüttig, H., Beck, J., Brand, S., Calabrese, P., Holsboer-Trachsler, E., & Eckert, A. (2014). BDNF: an indicator of insomnia? *Molecular Psychiatry*, 19(2), 151. <https://doi.org/10.1038/MP.2013.10>
- Glass, G. V. (1982). Meta-analysis: An approach to the synthesis of research results. *Journal of Research in Science Teaching*, 19(2), 93-112. <https://doi.org/10.1002/TEA.3660190202>
- Glazachev, O. S., Zapara, M. A., Dudnik, E. N., Germanovna Samartseva, V., & Susta, D. (2020). Repeated hyperthermia exposure increases circulating Brain Derived Neurotrophic Factor levels which is associated with improved quality of life, and reduced anxiety: A randomized controlled trial. *Journal of Thermal Biology*, 89, 102482. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.102482>
- Gligoroska, J., & Manchevska, S. (2012). The effect of physical activity on cognition - physiological mechanisms. *Materia socio-medica*, 24(3), 198. <https://doi.org/10.5455/MSM.2012.24.198-202>
- Gökçe, E., Güneş, E., & Ari, F. (2020). Açık ve kapalı beceri egzersizlerinin, bilişsel işlevler ve serum BDNF düzeyine etkisi. 18. *Ulusal Sinirbilim Kongresi*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.19154.79046>
- Gökçe, E., Güneş, E., & Nalçacı, E. (2019). Egzersizin Depresyon ve Şizofreni Üzerine Etkisi: BDNF Odaklı Bir Bakış Effect of Exercise on Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A BDNF Focused Approach. *Arch Neuropsychiatry*, 56, 302-310. <https://doi.org/10.29399/npa.23369>
- Grande, I., Fries, G. R., Kunz, M., & Kapczinski, F. (2010). The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry investigation*, 7(4), 243-250. <https://doi.org/10.4306/PI.2010.7.4.243>
- Gregoire, C.-A., Berryman, N., St-Onge, F., Vu, T. T. M., Bosquet, L., Arbour, N., & Bherer, L. (2019). Gross Motor Skills Training Leads to Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Healthy Older Adults: A Pilot Study. *Frontiers In Physiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00410>
- Gronwald, T., de Bem Alves, A. C., Murillo-Rodríguez, E., Latini, A., Schuette, J., & Budde, H. (2019). Standardization of exercise intensity and consideration of a dose-response is essential. Commentary on “Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer’s models”, by Lourenco et al., published 2019 in Nature Medicine. *Journal of sport and health science*, 8(4), 353-354. <https://doi.org/10.1016/J.JSHS.2019.03.006>

- Grossman, J., & Mackenzie, F. J. (2005). The randomized controlled trial: gold standard, or merely standard? *Perspectives in biology and medicine*, 48(4), 516-534. <https://doi.org/10.1353/PBM.2005.0092>
- Guo, L. Y., Lozinski, B., & Yong, V. W. (2020). Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. *Journal of neuroscience research*, 98(3), 509-523. <https://doi.org/10.1002/JNR.24524>
- Gusenbauer, M., & Haddaway, N. R. (2020). Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Research synthesis methods*, 11(2), 181-217. <https://doi.org/10.1002/JRSM.1378>
- Gülten, O. (2024). *Beden eğitimi öğretmenliği ile ilgili yapılmış çalışmaların meta analizi* [YüksekLisans]. Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Hacker, S., Reichel, T., Hecksteden, A., Weyh, C., Gebhardt, K., Pfeiffer, M., Ferrauti, A., Kellmann, M., Meyer, T., & Krüger, K. (2021). Recovery-Stress Response of Blood-Based Biomarkers. *Int J Environ Res Public Health*, 18(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph18115776>
- Haff, G. G., & Triplett, N. T. (2016). *Essentials of strength training and conditioning* (4. bs). Human Kinetics.
- Hallal, P. C., Andersen, L. B., Bull, F. C., Guthold, R., Haskell, W., Ekelund, U., Alkandari, J. R., Bauman, A. E., Blair, S. N., Brownson, R. C., Craig, C. L., Goenka, S., Heath, G. W., Inoue, S., Kahlmeier, S., Katzmarzyk, P. T., Kohl, H. W., Lambert, E. V., Lee, I. M., ... Wells, J. C. (2012). Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet (London, England)*, 380(9838), 247-257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60646-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60646-1)
- Harada, K., Suzuki, S., Ishii, H., Aoki, T., Hirayama, K., Shibata, Y., Negishi, Y., Sumi, T., Kawashima, K., Kunitura, A., Shimbo, Y., Tatami, Y., Kawamiya, T., Yamamoto, D., Morimoto, R., Yasuda, Y., & Murohara, T. (2017). Impact of Skeletal Muscle Mass on Long-Term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *The American journal of cardiology*, 119(8), 1275-1280. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2017.01.003>
- Harber, M. P., Kaminsky, L. A., Arena, R., Blair, S. N., Franklin, B. A., Myers, J., & Ross, R. (2017). Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. *Progress in cardiovascular diseases*, 60(1), 11-20. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2017.03.001>
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature metabolism*, 2(9), 817-828. <https://doi.org/10.1038/S42255-020-0251-4>
- Hebisz, P., Hebisz, R., Murawska-Ciałowicz, E., & Zatoń, M. (2019). Changes in exercise capacity and serum BDNF following long-term sprint interval training in well-trained cyclists. *Appl Physiol Nutr Metab*, 44(5), 499--506. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0427>
- Hedges, L., & Olkin, I. (1985). Meta-analysis from a small sample. *Statistical methods for meta-analysis*, 32.
- Helan, M., Aravamudan, B., Hartman, W. R., Thompson, M. A., Johnson, B. D., Pabelick, C. M., & Prakash, Y. S. (2014). BDNF secretion by human pulmonary artery endothelial cells in response to hypoxia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 68, 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.01.006>
- Helm, E. E., Matt, K. S., Kirschner, K. F., Pohlig, R. T., Kohl, D., & Reisman, D. S. (2017). The influence of high intensity exercise and the Val66Met polymorphism on circulating BDNF and locomotor learning. *Neurobiology of learning and memory*, 144, 77-85. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2017.06.003>
- Heyman, E., Gamelin, F. X., Goekint, M., Piscitelli, F., Roelands, B., Leclair, E., Di Marzo, V., & Meeusen, R. (2012). Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—Possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 844-851. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2011.09.017>

- Hidalgo-Santamaria, M., Fernandez-Montero, A., Martinez-Gonzalez, M. A., Moreno-Galarraga, L., Sanchez-Villegas, A., Barrio-Lopez, M. T., & Bes-Rastrollo, M. (2017). Exercise Intensity and Incidence of Metabolic Syndrome: The SUN Project. *American journal of preventive medicine*, 52(4), e95-e101. <https://doi.org/10.1016/J.AMEPRE.2016.11.021>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 1-694. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Hirsch, H. J., Gross-Tsur, V., Sabag, Y., Nice, S., Genstil, L., Benarroch, F., & Constantini, N. (2020). Myokine levels after resistance exercise in young adults with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A*, 182(1), 115--121. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61391>
- Hirsch, M. A., van Wegen, E. E. H., Newman, M. A., & Heyn, P. C. (2018). Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Translational neurodegeneration*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S40035-018-0112-1>
- Hodge, D. R., & Lacasse, J. R. (2011). Ranking disciplinary journals with the google scholar h-index: A new tool for constructing cases for tenure, promotion, and other professional decisions. *Journal of Social Work Education*, 47(3), 579-596. <https://doi.org/10.5175/JSWE.2011.201000024>
- Hohn, A., Leibrock, J., Bailey, K., & Barde, Y. A. (1990). Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature*, 344(6264), 339-341. <https://doi.org/10.1038/344339A0>
- Holden, S., Lyng, K., Graven-Nielsen, T., Riel, H., Olesen, J. L., Larsen, L. H., & Rathleff, M. S. (2020). Isometric exercise and pain in patellar tendinopathy: A randomized crossover trial. *Journal of science and medicine in sport*, 23(3), 208-214. <https://doi.org/10.1016/J.JSAMS.2019.09.015>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual review of neuroscience*, 24, 677-736. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.24.1.677>
- Huang, H., Li, W., Qin, Z., Shen, H., Li, X., & Wang, W. (2021). Physical exercise increases peripheral brain-derived neurotrophic factors in patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Restorative neurology and neuroscience*, 39(3), 159-171. <https://doi.org/10.3233/RNN-201060>
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine ve Science in Sports*, 24(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/SMS.12069>
- Huang, Y., & Dreyfus, C. F. (2016). The role of growth factors as a therapeutic approach to demyelinating disease. *Experimental neurology*, 283(Pt B), 531-540. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2016.02.023>
- Huang, Y. W. A., Ruiz, C. R., Eyler, E. C. H., Lin, K., & Meffert, M. K. (2012). Dual regulation of miRNA biogenesis generates target specificity in neurotrophin-induced protein synthesis. *Cell*, 148(5), 933-946. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.01.036>
- Huang, Y. Y., Wang, Y. Q., Gao, Y. M., Liu, Q. Z., Ye, F. F., Guo, B., Wu, Y. C., & Xue, L. (2020). BDNF and Its Multirole Function in Neurogenesis, Synaptic Transmission and Neurodegenerative Diseases. *NANO LIFE*, 10(1-2). <https://doi.org/10.1142/S17939844200200073>
- Huo, L., Zheng, Z., Lu, X., Wu, F., Ning, Y., & Zhang, X. Y. (2021). Decreased Peripheral BDNF Levels and Cognitive Impairment in Late-Life Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.641278>
- Impellizzeri, F. M., Marcora, S. M., Castagna, C., Reilly, T., Sassi, A., Iaia, F. M., & Rampinini, E. (2006). Physiological and performance effects of generic versus specific aerobic training in soccer players. *International journal of sports medicine*, 27(6), 483-492. <https://doi.org/10.1055/S-2005-865839>

- Ionescu-Tucker, A., Butler, C. W., Berchtold, N. C., Matheos, D. P., Wood, M. A., & Cotman, C. W. (2021). Exercise Reduces H3K9me3 and Regulates Brain Derived Neurotrophic Factor and GABRA2 in an Age Dependent Manner. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.798297>
- Isner-Horobeti, M. E., Dufour, S. P., Vautravers, P., Geny, B., Coudeyre, E., & Richard, R. (2013). Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 43(6), 483-512. <https://doi.org/10.1007/S40279-013-0052-Y>
- Jiménez-Maldonado, A., Rentería, I., García-Suárez, P. C., Moncada-Jiménez, J., & Freire-Royes, L. F. (2018). The Impact of High-Intensity Interval Training on Brain Derived Neurotrophic Factor in Brain: A Mini-Review. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2018.00839>
- Jones, K. R., & Reichardt, L. F. (1990). Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(20), 8060-8064. <https://doi.org/10.1073/PNAS.87.20.8060>
- Josefsson, T., Lindwall, M., & Archer, T. (2014). Physical exercise intervention in depressive disorders: Meta-analysis and systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine ve Science in Sports*, 24(2), 259-272. <https://doi.org/10.1111/SMS.12050>
- Joyner, M. J., & Green, D. J. (2009). Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *The Journal of physiology*, 587(Pt 23), 5551-5558. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2009.179432>
- Kaagman, D. G. M., van Wegen, E. E. H., Cignetti, N., Rothermel, E., Vanbellingen, T., & Hirsch, M. A. (2024). Effects and Mechanisms of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Clinical Outcomes in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain sciences*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI14030194>
- Kang, D. wang, Bressel, E., & Kim, D. yeon. (2020). Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women. *Experimental gerontology*, 132. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2020.110842>
- Kargarán, A., Abedinpour, A., Saadatmehr, Z., Yaali, R., Amani-Shalamzari, S., & Gahreman, D. (2021). Effects of dual-task training with blood flow restriction on cognitive functions, muscle quality, and circulatory biomarkers in elderly women. *Physiology and Behavior*, 239. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113500>
- Kenney, W. L., Wilmore, J. H. , & Costill, D. L. (2019). *Physiology of sport and exercise* (7. bs). Human Kinetics.
- Kim, M. W., Bang, M. S., Han, T. R., Ko, Y. J., Yoon, B. W., Kim, J. H., Kang, L. M., Lee, K. M., & Kim, M. H. (2005). Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain. *Brain research*, 1052(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2005.05.070>
- Kinugasa, Y., & Yamamoto, K. (2017). The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart (British Cardiac Society)*, 103(3), 184-189. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2016-309995>
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., Ohashi, Y., Yamada, N., & Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA*, 301(19), 2024-2035. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2009.681>
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., & Moryś, J. (2017). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2017 38:3, 38(3), 579-593. <https://doi.org/10.1007/S10571-017-0510-4>

- Krabbe, K. S., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., Fischer, C. P., Lindegaard, B., Petersen, A. M., Taudorf, S., Secher, N. H., Pilegaard, H., Bruunsgaard, H., & Pedersen, B. K. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 431-438. <https://doi.org/10.1007/S00125-006-0537-4>
- Krüger, K., Mooren, F.-C., & Pilat, C. (2016). The Immunomodulatory Effects of Physical Activity. *Current pharmaceutical design*, 22(24), 3730-3748. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160322145107>
- Kulinski, J. P., Khera, A., Ayers, C. R., Das, S. R., De Lemos, J. A., Blair, S. N., & Berry, J. D. (2014). Association between cardiorespiratory fitness and accelerometer-derived physical activity and sedentary time in the general population. *Mayo Clinic proceedings*, 89(8), 1063-1071. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2014.04.019>
- Lähtinen, S., Pitkänen, A., Knuutila, J., Törönen, P., & Castrén, E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor signaling modifies hippocampal gene expression during epileptogenesis in transgenic mice. *The European journal of neuroscience*, 19(12), 3245-3254. <https://doi.org/10.1111/J.0953-816X.2004.03440.X>
- Ledreux, A., Håkansson, K., Carlsson, R., Kidane, M., Columbo, L., Terjestam, Y., Ryan, E., Tusch, E., Winblad, B., Daffner, K., Granholm, A. C., & Mohammed, A. K. H. (2019). Differential Effects of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness Practice on Serum BDNF Levels in Healthy Older Adults: A Randomized Controlled Intervention Study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 71(4), 1245-1261. <https://doi.org/10.3233/JAD-190756>
- Lee, J. K. W., Koh, A. C. H., Koh, S. X. T., Liu, G. J. X., Nio, A. Q. X., & Fan, P. W. P. (2014). Neck cooling and cognitive performance following exercise-induced hyperthermia. *European Journal of Applied Physiology*, 114(2), 375-384. <https://doi.org/10.1007/S00421-013-2774-9>
- Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K., & Hempstead, B. L. (2001). Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*, 294(5548), 1945-1948. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1065057>
- Leem, Y.-H., Park, J.-S., Park, J.-E., Kim, D.-Y., & Kim, H.-S. (2022). Neurogenic effects of rotarod walking exercise in subventricular zone, subgranular zone, and substantia nigra in MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14823-5>
- Leibrock, J., Lottspeich, F., Hohn, A., Hofer, M., Hengerer, B., Masiakowski, P., Thoenen, H., & Barde, Y. A. (1989). Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 341(6238), 149-152. <https://doi.org/10.1038/341149A0>
- Li, J. A., Loevaas, M. B., Guan, C., Goh, L., Allen, N. E., Mak, M. K. Y., Lv, J., & Paul, S. S. (2023). Does Exercise Attenuate Disease Progression in People With Parkinson's Disease? A Systematic Review With Meta-Analyses. *Neurorehabilitation and neural repair*, 37(5), 328-352. <https://doi.org/10.1177/15459683231172752>
- Li, J., Huang, Z., Si, W., & Shao, T. (2022). The Effects of Physical Activity on Positive Emotions in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph192114185>
- Li, J., Wang, C., & Zhang, P. (2023). Effects of traditional Chinese exercise on vascular function in patients with Alzheimer's disease: A protocol for systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 102(3), E32517. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032517>
- Li, Y., Re, G.-F., Zhao, Y., Kong, D., Mao, J.-H., Wang, K.-H., & Kuang, Y.-Q. (2022). Messenger RNA expression profiles and bioinformatics analysis of mouse hippocampi during exercise alleviates methamphetamine dependence via mRNA profile change in hippocampi. *Annals of Translational Medicine*, 10(18). <https://doi.org/10.21037/atm-22-450>
- Liang, Z., Zhang, Z., Qi, S., Yu, J., & Wei, Z. (2023). Effects of a Single Bout of Endurance Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biology*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY12010126>
- Lin, C. C., & Huang, T. L. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomedical journal*, 43(2), 134-142. <https://doi.org/10.1016/J.BJ.2020.01.001>

- Lipsey, M. W., & Wilson, D. B. (2001). *Practical meta-analysis*. Sage Publications Inc.
- Littell, J. H., Corcoran, J., & Pillai, V. (2009). *Systematic reviews and meta-analysis*. Oxford University Press
- Liu, I. T., Lee, W. J., Lin, S. Y., Chang, S. T., Kao, C. L., & Cheng, Y. Y. (2020). Therapeutic Effects of Exercise Training on Elderly Patients With Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 101(5), 762-769. <https://doi.org/10.1016/J.APMR.2020.01.012>
- Lu, B. (2003). BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learning ve memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 10(2), 86-98. <https://doi.org/10.1101/LM.54603>
- Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handbook of experimental pharmacology*, 220, 223-250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9
- Luo, L. (2015). Principles of Neurobiology. *Principles of Neurobiology*. <https://doi.org/10.1201/9781317553830>
- Lynch, G., Kramar, E. A., Rex, C. S., Jia, Y., Chappas, D., Gall, C. M., & Simmons, D. A. (2007). Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(16), 4424-4434. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5113-06.2007>
- Machado, S., Teixeira, D., Monteiro, D., Imperatori, C., Murillo-Rodriguez, E., da Silva Rocha, F. P., Yamamoto, T., Amatriain-Fernández, S., Budde, H., Carta, M. G., Caixeta, L., & de Sá Filho, A. S. (2022). Clinical applications of exercise in Parkinson's disease: what we need to know? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 22(9), 771-780. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2128768>
- Mackay, C. P., Kuys, S. S., & Brauer, S. G. (2017). The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural plasticity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4716197>
- Maisonpierre, P. C., Le Beau, M. M., Espinosa, R., Ip, N. Y., Belluscio, L., de la Monte, S. M., Squinto, S., Furth, M. E., & Yancopoulos, G. D. (1991). Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, 10(3), 558-568. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90436-I](https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90436-I)
- Malcangio, M., & Lessmann, V. (2003). A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 24(3), 116-121. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(03\)00025-7](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(03)00025-7)
- Mann, S., Beedie, C., & Jimenez, A. (2014). Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports medicine*, 44(2), 211-221. <https://doi.org/10.1007/S40279-013-0110-5>
- Marinus, N., Hansen, D., Feys, P., Meesen, R., Timmermans, A., & Spildooren, J. (2019). The Impact of Different Types of Exercise Training on Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Older Adults: A Meta-Analysis. *Sports medicine*, 49(10), 1529-1546. <https://doi.org/10.1007/S40279-019-01148-Z>
- Marques-Aleixo, I., Beleza, J., Sampaio, A., Stevanovic, J., Coxito, P., Gonçalves, I., Ascensao, A., & Magalhaes, J. (2021). Preventive and Therapeutic Potential of Physical Exercise in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants and Redox Signaling*, 34(8), 674-693. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8075>
- Marston, K. J., Brown, B. M., Rainey-Smith, S. R., Bird, S., Wijaya, L., Teo, S. Y. M., Laws, S. M., Martins, R. N., & Peiffer, J. J. (2019). Twelve weeks of resistance training does not influence peripheral levels of neurotrophic growth factors or homocysteine in healthy adults: a randomized-controlled trial. *Eur J Appl Physiol*, 119(10), 2167-2176. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04202-w>

- Martínez-Montoro, J. I., Benítez-Porres, J., Tinahones, F. J., Ortega-Gómez, A., & Murri, M. (2023). Effects of exercise timing on metabolic health. *Obesity Reviews*. <https://doi.org/10.1111/OBR.13599>
- Mathisen, T. F., Sundgot-Borgen, J., Bulik, C. M., & Bratland-Sanda, S. (2021). The neurostructural and neurocognitive effects of physical activity: A potential benefit to promote eating disorder recovery. *Int J Eat Disord*, 54(10), 1766-1770. <https://doi.org/10.1002/eat.23582>
- Matthews, V. B., Åström, M. B., Chan, M. H. S., Bruce, C. R., Krabbe, K. S., Prelovsek, O., Åkerström, T., Yfanti, C., Broholm, C., Mortensen, O. H., Penkowa, M., Hojman, P., Zankari, A., Watt, M. J., Bruunsgaard, H., Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52(7), 1409-1418. <https://doi.org/10.1007/S00125-009-1364-1>
- Mehta, S., Pereira, S., Viana, R., Mays, R., McIntyre, A., Janzen, S., & Teasell, R. W. (2012). Resistance training for gait speed and total distance walked during the chronic stage of stroke: a meta-analysis. *Topics in stroke rehabilitation*, 19(6), 471-478. <https://doi.org/10.1310/TSR1906-471>
- Minn, Y. K., & Suk, S. H. (2017). Higher skeletal muscle mass may protect against ischemic stroke in community-dwelling adults without stroke and dementia: The PRESENT project. *BMC geriatrics*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12877-017-0433-4>
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2019.00363>
- Montoye, H. J. (1974). Physical activity and health: an epidemiologic study of an entire community. *Içinde Prentice Hall international research monograph series in physical education*. Prentice-Hall.
- Mowla, S. J., Farhadi, H. F., Pareek, S., Atwal, J. K., Morris, S. J., Seidah, N. G., & Murphy, R. A. (2001). Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of biological chemistry*, 276(16), 12660-12666. <https://doi.org/10.1074/JBC.M008104200>
- Mueller, P. J. (2010). Physical (in)activity-dependent alterations at the rostral ventrolateral medulla: influence on sympathetic nervous system regulation. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 298(6). <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00101.2010>
- Mughal, M. R., Baharani, A., Chigurupati, S., Son, T. G., Chen, E., Yang, P., Okun, E., Arumugam, T., Chan, S. L., & Mattson, M. P. (2011). Electroconvulsive shock ameliorates disease processes and extends survival in huntingtin mutant mice. *Human molecular genetics*, 20(4), 659-669. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDQ512>
- Murawska-Ciałowicz, E., Wiatr, M., Ciałowicz, M., Gomes de Assis, G., Borowicz, W., Rocha-Rodrigues, S., Paprocka-Borowicz, M., & Marques, A. (2021). BDNF Impact on Biological Markers of Depression-Role of Physical Exercise and Training. *Int J Environ Res Public Health*, 18(14). <https://doi.org/10.3390/ijerph18147553>
- Murer, M. G., Yan, Q., & Raisman-Vozari, R. (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 63(1), 71-124. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00014-9)
- Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., & Müller, N. G. (2020). Lactate and BDNF: Key Mediators of Exercise Induced Neuroplasticity? *Journal of Clinical Medicine*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041136>
- Müller, S., Preische, O., Sohrabi, H. R., Gräber, S., Jucker, M., Ringman, J. M., Martins, R. N., McDade, E., Schofield, P. R., Ghetti, B., Rossor, M., Fox, N. N., Graff-Radford, N. R., Levin, J., Danek, A., Vöglein, J., Salloway, S., Xiong, C., Benzinger, T., ... Laske, C. (2018). Relationship between physical activity, cognition, and Alzheimer pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(11), 1427-1437. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2018.06.3059>

- Naegelin, Y., Dingsdale, H., Säuberli, K., Schädelin, S., Kappos, L., & Barde, Y. A. (2018). Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eNeuro*, 5(2), ENEURO.0419-17.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0419-17.2018>
- Nagahara, A. H., Merrill, D. A., Coppola, G., Tsukada, S., Schroeder, B. E., Shaked, G. M., Wang, L., Blesch, A., Kim, A., Conner, J. M., Rockenstein, E., Chao, M. V., Koo, E. H., Geschwind, D., Masliah, E., Chiba, A. A., & Tuszynski, M. H. (2009). Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 15(3), 331-337. <https://doi.org/10.1038/NM.1912>
- Nagappan, G., Zaitsev, E., Senatorov, V. V., Yang, J., Hempstead, B. L., & Lu, B. (2009). Control of extracellular cleavage of ProBDNF by high frequency neuronal activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1267-1272. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0807322106>
- Naghibi, S., Shariatzadeh Joneydi, M., Barzegari, A., Davoodabadi, A., Ebrahimi, A., Eghdami, E., Fahimpour, N., Ghorbani, M., Mohammadikia, E., Rostami, M., & Salari, A.-A. (2021). Treadmill exercise sex-dependently alters susceptibility to depression-like behaviour, cytokines and BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav*, 241, 113595. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113595>
- Nakagomi, A., Okada, S., Yokoyama, M., Yoshida, Y., Shimizu, I., Miki, T., Kobayashi, Y., & Minamino, T. (2015). Role of the central nervous system and adipose tissue BDNF/TrkB axes in metabolic regulation. *npj Aging and Mechanisms of Disease* 2015 1:1, 1(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2015.9>
- Nakata, K., Ujiike, H., Sakai, A., Uchida, N., Nomura, A., Imamura, T., Katsu, T., Tanaka, Y., Hamamura, T., & Kuroda, S. (2003). Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 337(1), 17-20. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)01292-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)01292-2)
- Neeper, S. A., Gómez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. W. (1996). Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Research*, 726(1-2), 49-56. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00273-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00273-9)
- Neto, J. P., da Silva, D. S., da Silva, I. R. V., Thill, J., Pochmann, D., Brito, C., & Elsner, V. R. (2020). Relationship between levels of physical activity and brain derived neurotrophic factor in peripheral blood of monozygotic twins. *Comparative Exercise Physiology*, 16(4), 319-324. <https://doi.org/10.3920/CEP190061>
- Niessner, A., Richter, B., Penka, M., Steiner, S., Strasser, B., Ziegler, S., Heeb-Elze, E., Zorn, G., Leitner-Heinschink, A., Niessner, C., Wojta, J., & Huber, K. (2006). Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization? *Atherosclerosis*, 186(1), 160-165. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2005.06.047>
- Nilsson, J., Ekblom, M., Moberg, M., & Lövdén, M. (2023). The role of acute changes in mBDNF, cortisol and pro-BDNF in predicting cognitive performance in old age. *Scientific reports*, 13(1), 9418. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35847-5>
- Nilsson, J., Ekblom, Ö., Ekblom, M., Lebedev, A., Tarassova, O., Moberg, M., & Lövdén, M. (2020). Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60124-0>
- Numakawa, T., Suzuki, S., Kumamaru, E., Adachi, N., Richards, M., & Kunugi, H. (2010). BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histology and histopathology*, 25(2), 237-258. <https://doi.org/10.14670/HH-25.237>
- Oppert, J. M., Bellicha, A., van Baak, M. A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Carraça, E. V., Encantado, J., Ermolao, A., Pramono, A., Farpour-Lambert, N., Woodward, E., Dicker, D., & Busetto, L. (2021). Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obesity reviews: an official journal of the*

- International Association for the Study of Obesity*, 22 Suppl 4(Suppl 4). <https://doi.org/10.1111/OBR.13273>
- Ostman, C., Smart, N. A., Morcos, D., Duller, A., Ridley, W., & Jewiss, D. (2017). The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12933-017-0590-Y>
- Paci, M., Bianchini, C., & Baccini, M. (2022). Reliability of the PEDro scale: comparison between trials published in predatory and non-predatory journals. *Archives of Physiotherapy*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/S40945-022-00133-6>
- Padulo, J., Chamari, K., Concu, A., Dal Pupo, J., Laffaye, G., Zagatto, A. M., & Ardigò, L. P. (2014). Concentric and eccentric: muscle contraction or exercise? New perspective. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4(2), 158. <https://doi.org/10.11138/mltj/2014.4.2.158>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>
- Pagonas, N., Vlatsas, S., Bauer, F., Seibert, F. S., Zidek, W., Babel, N., Schlattmann, P., & Westhoff, T. H. (2017). Aerobic versus isometric handgrip exercise in hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension*, 35(11), 2199-2206. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001445>
- Paluska, S. A., & Schwenk, T. L. (2000). Physical activity and mental health: current concepts. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 29(3), 167-180. <https://doi.org/10.2165/00007256-200029030-00003>
- Pareja-Galeano, H., Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Cabo, H., Cortell-Ballester, J., Gomez-Cabrera, M. C., Lucia, A., & Viña, J. (2015). Methodological considerations to determine the effect of exercise on brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinical biochemistry*, 48(3), 162-166. <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2014.11.013>
- Patel, H., Alkhawam, H., Madanieh, R., Shah, N., Kosmas, C. E., & Vittorio, T. J. (2017). Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*, 9(2), 134. <https://doi.org/10.4330/WJC.V9.I2.134>
- Paterno, A., Polsinelli, G., & Federico, B. (2024). Changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels after different exercise protocols: a systematic review of clinical studies in Parkinson's disease. *Frontiers in Physiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2024.1352305>
- Patterson, C. G., Joslin, E., Gil, A. B., Spigle, W., Nemet, T., Chahine, L., Christiansen, C. L., Melanson, E., Kohrt, W. M., Mancini, M., Deik, A. F., & Camicioli, R. (2022). Study in Parkinson's disease of exercise phase 3 (SPARX3): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06703-0>
- Paulsen, A. J., Schubert, C. R., Pinto, A., Carlsson, C. M., Chappell, R. J., Fischer, M. E., Klein, B. E. K., Klein, R., Tsai, M. Y., & Cruickshanks, K. J. (2020). Neuroprotective biomarkers and cognitive function in a long-term prospective population-based study of aging U.S. adults. *Alzheimer disease and associated disorders*, 34(1), 31. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000341>
- Peake, J. M., Neubauer, O., Walsh, N. P., & Simpson, R. J. (2017). Recovery of the immune system after exercise. *Journal of Applied Physiology*, 122(5), 1077-1087. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00622.2016/ASSET/IMAGES/LARGE/ZDG9991520650003.JPEG>
- PEDro scale- PEDro*. (2024). 15 Ekim 2024, <https://pedro.org.au/english/resources/pedro-scale/>
- Peng, S., Wu, J., Mufson, E. J., & Fahnstock, M. (2005). Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 93(6), 1412-1421. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2005.03135.X>

- Pereira, D. S., De Queiroz, B. Z., Miranda, A. S., Rocha, N. P., Felício, D. C., Mateo, E. C., Favero, M., Coelho, F. M., Jesus-Moraleida, F., Gomes Pereira, D. A., Teixeira, A. L., & Máximo Pereira, L. S. (2013). Effects of physical exercise on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms in elderly women--a randomized clinical trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(8), 1443-1450. <https://doi.org/10.1016/J.APMR.2013.03.029>
- Petruzzello, S. J., Landers, D. M., Hatfield, B. D., Kubitz, K. A., & Salazar, W. (1991). A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Medicine*, 11(3), 143-182. <https://doi.org/10.2165/00007256-199111030-00002>
- Piepmeyer, A. T., Etnier, J. L., Wideman, L., Berry, N. T., Kincaid, Z., & Weaver, M. A. (2020). A preliminary investigation of acute exercise intensity on memory and BDNF isoform concentrations. *Eur J Sport Sci*, 20(6), 819-830. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1660726>
- Ploughman, M., Windle, V., MacLellan, C. L., White, N., Doré, J. J., & Corbett, D. (2009). Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke*, 40(4), 1490-1495. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531806>
- Rahmani, F., Saghazadeh, A., Rahmani, M., Teixeira, A. L., Rezaei, N., Aghamollaei, V., & Ardebili, H. E. (2019). Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain research*, 1704, 127-136. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2018.10.006>
- Rahmani, M., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2020). The Brain-Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation, Insomnia, and Depression. *Neurochemical Research*, 45(2), 221-231. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02914-1>
- Raichlen, D. A., Pontzer, H., Harris, J. A., Mabulla, A. Z. P., Marlowe, F. W., Josh Snodgrass, J., Eick, G., Colette Berbesque, J., Sancilio, A., & Wood, B. M. (2017). Physical activity patterns and biomarkers of cardiovascular disease risk in hunter-gatherers. *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*, 29(2). <https://doi.org/10.1002/AJHB.22919>
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A., & Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1590-1595. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0805413106>
- Rentería, I., García-Suárez, P. C., Martínez-Corona, D. O., Moncada-Jiménez, J., Plaisance, E. P., & Jiménez-Maldonado, A. (2020). Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women. *European Journal of Sport Science*, 20(4), 516-524. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1650120>
- Resnick, B. (2005). Research review: Exercise interventions for treatment of depression. *Geriatric Nursing*, 26(3), 196. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2005.03.015>
- Rethorst, C. D., & Trivedi, M. H. (2013). Evidence-based recommendations for the prescription of exercise for major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Practice*, 19(3), 204-212. <https://doi.org/10.1097/01.PRA.0000430504.16952.3E>
- Rezola-Pardo, C., Hervás, G., Arrieta, H., Hernández-de Diego, A., Ruiz-Litago, F., Gil, S. M., Rodríguez-Larrad, A., & Irazusta, J. (2020). Physical exercise interventions have no effect on serum BDNF concentration in older adults living in long-term nursing homes. *Experimental Gerontology*, 139. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111024>
- Robinson, R. C., Choe, S., Radziejewski, C., Spraggon, G., Greenwald, J., Kostura, M. R., Burtnick, L. D., Stuart, D. I., & Jones, E. Y. (1999). The structures of the neurotrophin 4 homodimer and the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 4 heterodimer reveal a common Trk-binding site. *Protein science: A publication of the Protein Society*, 8(12), 2589-2597. <https://doi.org/10.1110/PS.8.12.2589>

- Rodriguez-Gutierrez, E., Torres-Costoso, A., Pascual-Morena, C., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Garrido-Miguel, M., & Martinez-Vizcaino, V. (2023). Effects of Resistance Exercise on Neuroprotective Factors in Middle and Late Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and disease*, 14(4), 0. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.1207>
- Rosnow, R. L., Rosenthal, R., & Rubin, D. B. (2000). Contrasts and Correlations in Effect-Size Estimation. *Psychology Science*, 11(6), 446-453. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00287>
- Rothwell, P. M. (2005). External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?” *Lancet (London, England)*, 365(9453), 82-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17670-8)
- Rotondo, R., Proietti, S., Perluigi, M., Padua, E., Stocchi, F., Fini, M., Stocchi, V., Volpe, D., & De Pandis, M. F. (2023). Physical activity and neurotrophic factors as potential drivers of neuroplasticity in Parkinson’s Disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*, 92. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2023.102089>
- Ruiz-González, D., Hernández-Martínez, A., Valenzuela, P. L., Morales, J. S., & Soriano-Maldonado, A. (2021). Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 128, 394-405. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2021.05.025>
- Russo, L. (2004). *The forgotten revolution: How science was born in 300 BC and why it had to be reborn*. Springer
- Sales, M. M., Sousa, C. V., da Silva Aguiar, S., Knechtle, B., Nikolaidis, P. T., Alves, P. M., & Simões, H. G. (2019). An integrative perspective of the anaerobic threshold. *Physiology ve behavior*, 205, 29-32. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2017.12.015>
- Sánchez, I. A., Cuchimba, J. A., Pineda, M. C., Argüello, Y. P., Kočí, J., Kreider, R. B., Petro, J. L., & Bonilla, D. A. (2023). Adaptogens on Depression-Related Outcomes: A Systematic Integrative Review and Rationale of Synergism with Physical Activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(7). <https://doi.org/10.3390/ijerph20075298>
- Sandroff, B. M., Balto, J. M., Klaren, R. E., Sommer, S. K., DeLuca, J., & Motl, R. W. (2016). Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*, 22(5), 443-450. <https://doi.org/10.1080/13554794.2016.1237658>
- Sasi, M., Vignoli, B., Canossa, M., & Blum, R. (2017). Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflügers Archiv: European journal of physiology*, 469(5-6), 593-610. <https://doi.org/10.1007/S00424-017-1964-4>
- Schäbitz, W. R., Berger, C., Kollmar, R., Seitz, M., Tanay, E., Kiessling, M., Schwab, S., & Sommer, C. (2004). Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke*, 35(4), 992-997. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000119754.85848.0D>
- Schmidt, F. L., & Hunter, J. E. (2015). Methods of Meta-Analysis: Correcting Error and Bias in Research Findings. *Methods of Meta-Analysis: Correcting Error and Bias in Research Findings*. <https://doi.org/10.4135/9781483398105>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of internal medicine*, 152(11), 726-732. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232>
- Schulz, K. H., Gold, S. M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M., & Heesen, C. (2004). Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 225(1-2), 11-18. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2004.06.009>

- Schwellnus, M., Soligard, T., Alonso, J. M., Bahr, R., Clarsen, B., Dijkstra, H. P., Gabbett, T. J., Gleeson, M., Häggglund, M., Hutchinson, M. R., Van Rensburg, C. J., Meeusen, R., Orchard, J. W., Pluim, B. M., Raftery, M., Budgett, R., & Engebretsen, L. (2016). How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *British Journal of Sports Medicine*, 50(17), 1043-1052. <https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2016-096572>
- Sedgwick, P. (2015). How to read a forest plot in a meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h4028. <https://doi.org/10.1136/BMJ.H4028>
- Sethi, S., Wakeham, D., Ketter, T., Hooshmand, F., Bjornstad, J., Richards, B., Westman, E., Krauss, R. M., & Saslow, L. (2024). Ketogenic Diet Intervention on Metabolic and Psychiatric Health in Bipolar and Schizophrenia: A Pilot Trial. *Psychiatry Research*, 335, 115866. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115866>
- Sexton, H., Sogaard, A. J., & Olstad, R. (2001). How are mood and exercise related? Results from the Finnmark study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 36(7), 348-353. <https://doi.org/10.1007/S001270170040>
- Shachar, M. (2008). Meta-analysis: The preferred method of choice for the assessment of distance learning quality factors. *International Review of Research in Open and Distance Learning*, 9(3). <https://doi.org/10.19173/IRRODL.V9I3.493>
- Shelby, L. B., & Vaske, J. (2008). Understanding Meta-Analysis: A Review of the Methodological Literature. *Leisure Sciences*, 30(2), 96-110. <https://doi.org/10.1080/01490400701881366>
- Shirayama, Y., Chen, A. C. H., Nakagawa, S., Russell, D. S., & Duman, R. S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(8), 3251-3261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002>
- Shobeiri, P., Karimi, A., Momtazmanesh, S., Teixeira, A. L., Teunissen, C. E., van Wegen, E. E. H., Hirsch, M. A., Yekaninejad, M. S., & Rezaei, N. (2022). Exercise-induced increase in blood-based brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of exercise intervention trials. *PloS one*, 17(3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0264557>
- Short, K. R., Vittone, J. L., Bigelow, M. L., Proctor, D. N., & Nair, K. S. (2004). Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 286(1). <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00366.2003>
- Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J., Pingel, J., Helge, J. W., Kiens, B., & Nielsen, J. B. (2014). Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers. *Neurobiology of learning and memory*, 116, 46-58. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2014.08.004>
- Solianik, R., Mickevičienė, D., Žlibinaitė, L., & Čekanauskaitė, A. (2021). Tai chi improves psychoemotional state, cognition, and motor learning in older adults during the COVID-19 pandemic. *Experimental Gerontology*, 150. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2021.111363>
- Spires, T. L., Grote, H. E., Varshney, N. K., Cordery, P. M., Van Dellen, A., Blakemore, C., & Hannan, A. J. (2004). Environmental enrichment rescues protein deficits in a mouse model of Huntington's disease, indicating a possible disease mechanism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(9), 2270-2276. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1658-03.2004>
- Stathopoulou, G., Powers, M. B., Berry, A. C., Smits, J. A. J., & Otto, M. W. (2006). Exercise interventions for mental health: A quantitative and qualitative review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 13(2), 179-193. <https://doi.org/10.1111/J.1468-2850.2006.00021.X>
- Stojanovic, M. D., Stojanovic, M. V., Kanostrevac, K., Veljovic, D., Medjedovic, B., & Ostojic, S. M. (2011). The Effects of Pre-Exercise High Energy Drink on Exercise Performance in Physically Active Men and Women. *Advances in Physical Education*, 01(01), 1-5. <https://doi.org/10.4236/APE.2011.11001>

- Stojanovic, M., Jin, Y. X., Fagan, A. M., Benzinger, T. L., Hassenstab, J., Cruchaga, C., Morris, J. C., & Head, D. (2020). Physical Exercise and Longitudinal Trajectories in Alzheimer Disease Biomarkers and Cognitive Functioning. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 34(3), 212-219. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000385>
- Suzuki, S., Kiyosue, K., Hazama, S., Ogura, A., Kashihara, M., Hara, T., Koshimizu, H., & Kojima, M. (2007). Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(24), 6417-6427. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0690-07.2007>
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56-64. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2014.10.003>
- Szuhany, K. L., & Otto, M. W. (2020). Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *Journal of Psychiatric Research*, 123, 114-118. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2020.02.003>
- Şen, S., ve Yıldırım, İ. (2020). *CMA ile Meta-Analiz Uygulamaları*. Anı Yayıncılık.
- Tarassova, O., Ekblom, M. M., Moberg, M., Lövdén, M., & Nilsson, J. (2020). Peripheral BDNF Response to Physical and Cognitive Exercise and Its Association With Cardiorespiratory Fitness in Healthy Older Adults. *Frontiers in physiology*, 11, 1080. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01080>
- Tawfik, G. M., Dila, K. A. S., Mohamed, M. Y. F., Tam, D. N. H., Kien, N. D., Ahmed, A. M., & Huy, N. T. (2019). A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Tropical medicine and health*, 47(1). <https://doi.org/10.1186/S41182-019-0165->
- Taylor, H. L. (1983). Physical activity: is it still a risk factor? *Preventive medicine*, 12(1), 20-24. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(83\)90164-0](https://doi.org/10.1016/0091-7435(83)90164-0)
- Taylor, H. L., Jacobs, D. R., Schucker, B., Knudsen, J., Leon, A. S., & Debacker, G. (1978). A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of chronic diseases*, 31(12), 741-755. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(78\)90058-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(78)90058-9)
- Tekin, A. (2023). *Kafein takviyesinin yorgunluk ve performans üzerine etkisi: Meta-analiz çalışması* (Tez No: 776819) [Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum]. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi.
- Tooth, L., Bennett, S., McCluskey, A., Hoffmann, T., McKenna, K., & Lovarini, M. (2005). Appraising the quality of randomized controlled trials: inter-rater reliability for the OTseeker evidence database. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 11(6), 547-555. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2753.2005.00574.X>
- Tsai, C.-L., Pan, C.-Y., Tseng, Y.-T., Chen, F.-C., Chang, Y.-C., & Wang, T.-C. (2021). Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous exercise on BDNF and irisin levels and neurocognitive performance in late middle-aged and older adults. *Behav Brain Res*, 413, 113472. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113472>
- Tüfekçi, S. (2023). *Beden eğitimi öğretmen adaylarının mesleki tutumlarının meta analiz yöntemiyle incelenmesi* (Tez No: 813690) [Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya]. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi.
- Tyler, W. J., & Pozzo-Miller, L. D. (2001). BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(12), 4249-4258. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-12-04249.2001>
- Urzi, F., Marusic, U., Ličen, S., & Buzan, E. (2019). Effects of Elastic Resistance Training on Functional Performance and Myokines in Older Women-A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(7), 830-834.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2019.01.151>

- Uysal, H. Ş. (2021). *Hentbolda pliometrik antrenmanların sprint performansına etkisi: Bir sistematik derleme ve meta analiz* (Tez No: 689565) [Yüksek Lisans Tezi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur]. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi.
- Van Der Windt, D. J., Sud, V., Zhang, H., Tsung, A., & Huang, H. (2018). The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene expression*, 18(2), 89-101. <https://doi.org/10.3727/105221617X15124844266408>
- Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Journal of Neuroscience*, 25(38), 8680-8685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>
- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*, 20(10), 2580-2590. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2004.03720.X>
- Velikonja, O., Čurić, K., Ožura, A., & Jazbec, S. Š. (2010). Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(7), 597-601. <https://doi.org/10.1016/J.CLINURO.2010.03.006>
- Vidmar, M. F., Baroni, B. M., Michelin, A. F., Mezzomo, M., Lugokenski, R., Pimentel, G. L., & Silva, M. F. (2020). Isokinetic eccentric training is more effective than constant load eccentric training for quadriceps rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *Brazilian journal of physical therapy*, 24(5), 424-432. <https://doi.org/10.1016/J.BJPT.2019.07.003>
- Villafaina, S., Collado-Mateo, D., Fuentes, J. P., Merellano-Navarro, E., & Gusi, N. (2017). Physical Exercise Improves Heart Rate Variability in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Current diabetes reports*, 17(11). <https://doi.org/10.1007/S11892-017-0941-9>
- Wang, X., Luo, H., Zhang, Y., Mao, M., Lu, Y., Zhang, Z., Jiang, C., & Luo, Q. (2022). Effect of online aerobic exercise training in patients with bipolar depression: Protocol of a randomized clinical trial. *Frontiers In Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1011978>
- Wang, X., Wang, H., Ye, Z., Ding, G., Li, F., Ma, J., & Hua, W. (2020). The neurocognitive and BDNF changes of multicomponent exercise for community-dwelling older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 12(6), 4907-4917. <https://doi.org/10.18632/AGING.102918>
- White, L. J., & Castellano, V. (2008). Exercise and brain health--implications for multiple sclerosis: Part 1--neuronal growth factors. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 38(2), 91-100. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838020-00001>
- Williams, J. M., & Getty, D. (1986). Effect of levels of exercise on psychological mood states, physical fitness, and plasma beta-endorphin. *Perceptual and Motor Skills*, 63(3), 1099-1105. <https://doi.org/10.2466/pms.1986.63.3.1099>
- Wills, A. (1999). Herophilus, Erasistratus, and the birth of neuroscience. *Lancet*, 354(9191), 1719-1720. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02081-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02081-4)
- Wiltse, L. L., & Pait, T. G. (1998). Historical perspective herophilus of Alexandria (325-255 B. C.): The father of anatomy. *Spine*, 23(17), 1904-1914. <https://doi.org/10.1097/00007632-199809010-00022>
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A., & Knecht, S. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiology of learning and memory*, 87(4), 597-609. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2006.11.003>
- Yamamoto, S., Hotta, K., Ota, E., Mori, R., & Matsunaga, A. (2016). Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Journal of cardiology*, 68(2), 125-134. <https://doi.org/10.1016/J.JJCC.2015.09.005>

- Yang, B., Ren, Q., Zhang, J. C., Chen, Q. X., & Hashimoto, K. (2017). Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain–liver axis. *Translational Psychiatry* 2017 7:5, 7(5), e1128-e1128. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.95>
- Yang, J., Siao, C. J., Nagappan, G., Marinic, T., Jing, D., McGrath, K., Chen, Z. Y., Mark, W., Tessarollo, L., Lee, F. S., Lu, B., & Hempstead, B. L. (2009). Neuronal release of proBDNF. *Nature neuroscience*, 12(2), 113-115. <https://doi.org/10.1038/NN.2244>
- Yano, H., & Chao, M. V. (2000). Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharmaceutica acta Helvetiae*, 74(2-3), 253-260. [https://doi.org/10.1016/S0031-6865\(99\)00036-9](https://doi.org/10.1016/S0031-6865(99)00036-9)
- Yi, L. T., Luo, L., Wu, Y. J., Liu, B. Bin, Liu, X. L., Geng, D., & Liu, Q. (2015). Circadian variations in behaviors, BDNF and cell proliferation in depressive mice. *Metabolic brain disease*, 30(6), 1495-1503. <https://doi.org/10.1007/S11011-015-9710-0>
- Zackowski, K. M., Freeman, J., Brichetto, G., Centonze, D., Dalgas, U., DeLuca, J., Ehde, D., Elgott, S., Fanning, V., Feys, P., Finlayson, M., Gold, S. M., Inglese, M., Marrie, R. A., Ploughman, M., Sang, C. N., Sastre-Garriga, J., Sincock, C., Strum, J., ... Feinstein, A. (2021). Prioritizing progressive MS rehabilitation research: A call from the International Progressive MS Alliance. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(7), 989-1001. <https://doi.org/10.1177/1352458521999970>
- Zhang, J. Q., Ji, L. L., Fogt, D. L., & Fretwell, V. S. (2007). Effect of exercise duration on postprandial hypertriglyceridemia in men with metabolic syndrome. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 103(4), 1339-1345. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00181.2007>
- Zhang, J., Xue, R., Li, Y. F., Zhang, Y. Z., & Wei, H. W. (2020). Anxiolytic-like effects of treadmill exercise on an animal model of post-traumatic stress disorder and its mechanism. *JOURNAL OF SPORTS MEDICINE AND PHYSICAL FITNESS*, 60(1), 172-179. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10120-8>
- Zhang, S., Gu, B., Zhen, K., Du, L., Lv, Y., & Yu, L. (2024). Effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease models: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 126. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHGER.2024.105538>
- Zhang, Y., Fang, X., Fan, W., Tang, W., Cai, J., Song, L., & Zhang, C. (2018). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for cognitive recovery in acute schizophrenia: 12-week results from a prospective longitudinal study. *Psychopharmacology*, 235(4), 1191-1198. <https://doi.org/10.1007/S00213-018-4835-6>
- Zhou, B., Wang, Z., Zhu, L., Huang, G., Li, B., Chen, C., Huang, J., Ma, F., & Liu, T. C. (2022). Effects of different physical activities on brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and bayesian network meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.981002>
- Zschucke, E., Gaudlitz, K., & Ströhle, A. (2013). Exercise and physical activity in mental disorders: clinical and experimental evidence. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*, 46 Suppl 1(Suppl 1). <https://doi.org/10.3961/JPMMPH.2013.46.S.S12>
- Zuccato, C., Marullo, M., Conforti, P., MacDonald, M. E., Tartari, M., & Cattaneo, E. (2008). Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 18(2), 225-238. <https://doi.org/10.1111/J.1750-3639.2007.00111.X>
- Zuccato, C., Tartari, M., Crotti, A., Goffredo, D., Valenza, M., Conti, L., Cataudella, T., Leavitt, B. R., Hayden, M. R., Timmusk, T., Rigamonti, D., & Cattaneo, E. (2003). Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription of NRSE-controlled neuronal genes. *Nature genetics*, 35(1), 76-83. <https://doi.org/10.1038/NG1219>
- Zühtü Birinci, Y., Şahin, Ş., Vatansever, Ş., Pancar, S., (2019). Yaşlılarda fiziksel egzersizin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) üzerine etkisi: Deneysel çalışmaların sistematiik derlemesi. *Spor Hekimliği Dergisi*, 54(4), 276-287. <https://doi.org/10.5152/TJSM.2019.142>

EKLER

Ek.1 PEDro Ölçeği

PEDro scale

-
- | | |
|---|---|
| 1. eligibility criteria were specified | no ☐ yes ☐ where: |
| 2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received) | no ☐ yes ☐ where: |
| 3. allocation was concealed | no ☐ yes ☐ where: |
| 4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators | no ☐ yes ☐ where: |
| 5. there was blinding of all subjects | no ☐ yes ☐ where: |
| 6. there was blinding of all therapists who administered the therapy | no ☐ yes ☐ where: |
| 7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome | no ☐ yes ☐ where: |
| 8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups | no ☐ yes ☐ where: |
| 9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat" | no ☐ yes ☐ where: |
| 10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome | no ☐ yes ☐ where: |
| 11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome | no ☐ yes ☐ where: |
-