

## Beyin ve Egzersiz

### Brain and Exercise: Review

Jale MERAY,<sup>a</sup>  
Işıl Saadet YENİCE<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Işıl Saadet YENİCE  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
isilyenice@hotmail.com

**ÖZET** Son yıllarda egzersizin, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu baskımlarken; motor, bilişsel ve psikiyatrik davranış özelliklerini düzeltici yönde etki ettiği deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Kas ve periferik sinir sistemi düzeyinde başlatılan motor ve duysal uyarılarla, egzersizler, santral sinir sisteminde hipokampal öğrenme ve asiasyon alanları arasındaki etkileşimle nöroplastisite organizasyonunun temelini başlatmaktadır. Düzenli egzersiz programı ile tekrarlı motor ve sensöriyel uyarılar yoluyla sessiz sinaptik canlanmaların oluşması, böylece ileri yaş gruplarında hafızada düzelme, öğrenme kapasitesinde artış ve sensörimotor fonksiyonlarda iyileşme sağlanabilmektedir. Egzersizin etkisiyle periferik immün sistem hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar etkiye sahip tümör nekrozis faktör-alfa, interferon- $\gamma$  ve interlökin-1 $\beta$  düzeylerinde baskılanma olduğu, IL-4 ve 10 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin ve beyin türevli nörotrofik faktörün sentezinin arttığı ve artan beyin türevli nörotrofik faktör etkisiyle hipokampus, frontal, temporal korteks alanlarında sinaptogenezin uyarıldığı, leptin-insülin metabolizmasına da olumlu etkileri bildirilmiştir. Travmatik beyin hasarının yanı sıra sağlıklı beyinlerde egzersiz ve beslenme nörodejenerasyonun, nörorestorasyon lehine dönmesi, güçlü hafıza ve yeni bilgilerin kaydedilebilmesi için gerekli olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz; travmatik beyin hasarı; rehabilitasyon

**ABSTRACT** It has been documented by clinically and experimentally that; exercise suppresses neuroinflammation and degeneration whilst motor, cognitive and psychiatric disorders do improve with exercise. Motor and sensory stimuli applied through peripheral muscles and nervous system initiates the basis of the neuroplasticity by reorganising the interaction between hippocampal learning and cortical association areas. Exercise has the effect of suppression on proinflammatory mediators such as tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  and interleukin-1 $\beta$  secreted from peripheral and mitochondrial immune system cells. Besides this, expression and serum levels of anti-inflammatory cytokines such as interleukin-4 and interleukin-10 are increased after exercise. Increased levels of brain derived neurotrophic factor is known to be important for the upregulation of synaptogenesis in the hippocampal, frontal and temporal cortex regions of the brain, which is the key point of exercise learning. Because of the positive effects on leptin-insulin metabolism and nutrition regulation, exercise has been documented as the correct first step for brain health in both healthy and traumatic brain injured people. By converting neurodegeneration to neurorestoration exercise helps to increase memory and recording capacity at brain.

**Keywords:** Exercise; traumatic brain injury; rehabilitation

**E**gzersiz programlarının kardiyovasküler sistem hastalıkları, diabetes mellitus, osteoporoz ve obezite gibi birçok hastalığın oluşum riskini azalttığı veya tedaviye katkı sağladığı bilinmektedir.<sup>1</sup> Son bir-iki dekada egzersizin, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu baskımlarken; nö-

roplastisiteye olumlu katkılar sağladığı; motor, bilişsel ve psikiyatrik davranış özelliklerini düzeltici yönde etki ettiği deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>1,2</sup>

Düzenli egzersiz programı ile ileri yaş gruplarında hafızada düzelme, öğrenme kapasitesinde artış ve sensörimotor fonksiyonlarda iyileşme sağlanabilmektedir.<sup>3,4</sup> Hayvan deneylerinde egzersizin iskemiye karşı koruyucu olduğu, hipokampal nörojenezi artırdığı ve öğrenme yetenekleriyle bilişsel değerlerde düzelme yarattığı desteklenmiştir.<sup>5,6</sup> Bu açıdan, travmatik beyin hasarı (TBH) nda, fiziksel, bilişsel ve psikososyal fonksiyon kayıplarının tedavilerinde medikal yöntemler, farmakolojik moleküller kadar egzersiz ve rehabilitasyon yaklaşımlarının önemi bulunmaktadır.

## ■ NÖROGENEZ, NÖRAL PLASTİSİTE VE EGZERSİZ

Nörojenез; nöronal kök hücrelerinin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve beyinde farklı alanlara migrasyonu gibi özelliklerin ifadesidir.<sup>7,8</sup> Nörojenез temelde; nöronlar arasındaki bağlantıların artması, nöral ağlarda meydana gelen tüm “organizasyon mekanizmalarının” başlangıcıdır.<sup>9</sup> Sinaptogenez, dendrit ve fibril tomurcuklanmaları, sessiz sinaptik canlanmalar ile özetlenebilecek bir değişim potansiyeli sürecinin başlatılmasıdır. Bu değişim potansiyeline beyin dokusunun fizyolojik-patolojik doku değişikliklerine adaptasyon özelliği yani “nöroplastisite” denilmektedir.<sup>7-10</sup> Plastisitenin isim babası sayılan ünlü fizyolog William Francis Ganong kısaca, “Motor sistem uygulamayla öğrenir, performans tekrarlar artar; bu, sinaptik plastisitedir.” demiştir.<sup>11</sup> Yani egzersiz, tekrarlı motor ve duysal uyarılar ile sessiz sinaptik canlanmaları, fibril tomurcuklanmalarını ve diğer fizyolojik mekanizmaları organize ederek bilginin kalıcı hâle gelmesini ve öğrenmeyi sağlamaktadır. Egzersiz etkisiyle sentezi artan nörotrofik protein molekülleri sinir sisteminin rejenerasyonunda, nöronal farklılaşmada ve öğrenme engramlarının gelişmesinde etkindir. Beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü [insulin-like growth factor (IGF-1)], sinir büyüme faktörü, glial hücre-türevli nörotrofik faktör nöroplastisitede

etkin proteinlerden bazılarıdır.<sup>12,13</sup> Dirence karşı yapılan kuvvetlendirme egzersizleri, manuel ve elektrostimülasyon gibi taktik uyarılarla güçlendirilen motor aktiviteler, görsel, işitsel algıda artış sağlayan bilişsel rehabilitasyon uygulamaları, agonist ve antagonist kasların kontraksiyonu ile yapılan sinerjistik fonksiyonel hareketlerde kazanılan koordinasyon amaçlı, resiprokal inervasyonu tembihleyen, kapalı kinetik zincir aktiviteleri ile konstantrik ve eksantrik kasılmanın hatırlatıldığı açık kinetik zincir aktiviteleri, farklı amaçlara göre hazırlanan egzersiz reçetelerinde yer almaktadır. Kardiyovasküler kondisyona katkı sağlayan egzersizler, etkin BDNF artışı ile insülin-leptin metabolizmasına da olumlu katkı sağlamaktadır.<sup>14</sup> Denge, yürüme ve pliyometrik egzersizler genel koordinasyonu sağlamanın yanı sıra bilişsel geri bildirim ve uzaysal algılamanın pekiştirilmesini sağlayan egzersizlerdir.<sup>12-17</sup>

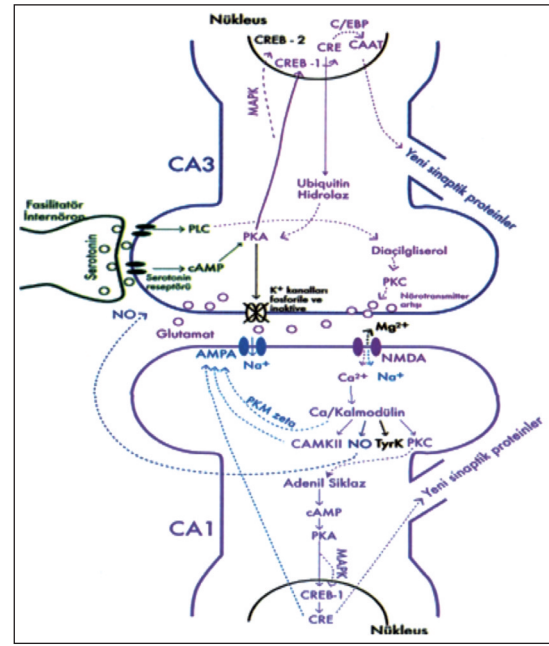
Yapılan her egzersiz aslında kasta mekanik bir uyarıdır.<sup>18</sup> Kasın yanıtı periferik ve santral sinir sistemi (SSS) nde şekillenmektedir. Kas düzeyinde mekanik uyarılar, IGF-1 ailesinden mekanik büyüme faktörü sentezini artırmaktadır. Protein sentezinde artış kasta hipertrofiye neden olmaktadır. Hipertrofi sarkoplazmik veya miyofibriller olabilir.<sup>13,18</sup> Kasta kuvvet artışı sağlayan fonksiyonel hipertrofi, miyofibriller hipertrofidir.<sup>19</sup> IGF-1’in hipertrofi etkisi, otokrin ve parakrin özelliklerle sağlanmaktadır. Parakrin etki satellit hücrelerde de aktivasyona neden olmaktadır. Kasın miyofibril alanı ile çekirdek sayısı artmaktadır. Çekirdek sayısı lifin tipini belirlemektedir. Yapılan egzersizin tipine göre, yavaş kasılan oksidatif kapasitesi yüksek, motor ünite gücü düşük, ancak yorgunluk direnci yüksek Tip I lifler veya hızlı kasılan, oksidatif kapasitesi ve yorgunluk direnci az olan Tip II lifler gelişmektedir.<sup>13,18,20,21</sup> Kasa özel sentezi artan proteinlerin seviyesi, egzersiz sırasında düşerken istirahatte artmaktadır. Bu nedenle, uygun sürelerle egzersiz seanslarının ve set aralarının, seans sıklıklarının planlanması gerekmektedir. Kas hipertrofisi için gereken süre sekiz hafta iken, daha erken ortaya çıkan kuvvet artışı nörolojik adaptasyon mekanizmaları, öğrenme ve motor ünite sayısında artışla açıklanmaktadır. Egzersizin periferik

etkisi santral düzeyde olmak üzere, hipokampus dentat girusta yeni nöron oluşumunun başladığı deneysel kesitlerde saptanmıştır.<sup>2,9</sup> Hipokampus, BDNF benzeri nörotrofik protein etkilerine en açık olan bölgedir. Hipokampal öğrenme, sağlıklı beyinde öğrenme, kafa travmasında ise yeniden öğrenme olup, diğer bir deyişle beynin duysal ve motor kapasitesi artırılabilir demektir.<sup>22</sup> Hipokampus yaşlılıkta en erken erozyona uğrayan anatomik oluşumdur ve isim-yüz eşleştirmelerinin bozulma nedenidir. Hipokampal öğrenme ile başlayan egzersizin etkisiyle frontal lob hacminde de artış gösterilmiştir.<sup>12,13,22</sup> Frontal lob; karar verme, birkaç işlevi bir arada yürütebilme, planlama gibi üst düzey kortikal fonksiyonlardan sorumlu olup, egzersiz etkisiyle bu fonksiyonlarda iyileşme olduğuna göre, John J Ratey'in ifadesinde de olduğu gibi, "Egzersiz yapmak, bir miktar Prozac, bir miktar Ritalin almak gibidir." denilebilmektedir.<sup>23,24</sup>

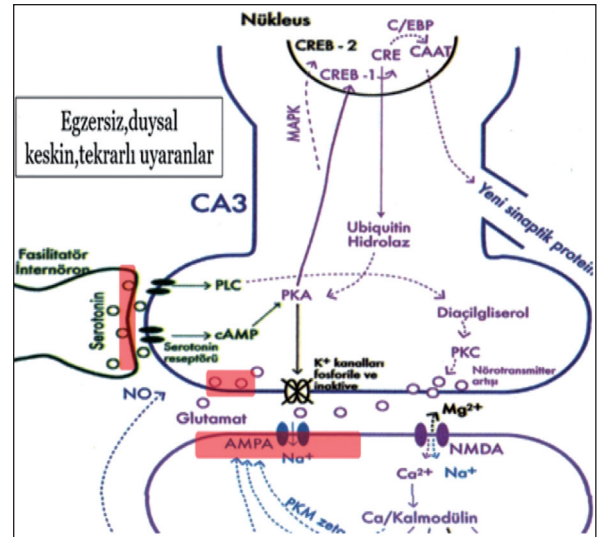
## EGZERSİZİN SİNAPTİK DÜZEYDE ETKİLERİ VE ÖĞRENME

Egzersiz, tekrarlı motor ve sensöriyel uyarılar yoluyla sessiz sinaptik canlanmaların oluşmasını, bilgiyi kalıcı hâle getirerek öğrenmeyi sağlamaktadır. Pınar'ın ifadesiyle, "Öğrenme, edinilen deneyimlerin kalıcı hâle gelmesi ve davranışa yansımalarıdır."<sup>13</sup> Öğrenme şekilleri en basitiyle sensitizasyon (duyarlılaşma), habituasyon ve zayıflayan uyarılara karşı motor yanıtın azalması olan kanıksamadır. Sensitizasyon, duysal bir komponent eklenince anlam ve önem katmaktır. Aslında Schaffer kollaterallerinin CA3-CA1 hipokampal akson-aksonal bağlantı noktasında serotoninin salgılayan fasilitatör bir duysal nöronun, presinaptik uçta siklik adenosin monofosfat [cyclic adenosine monophosphate (c-AMP)] üzerinden protein kinazları aktive ederek, K<sup>+</sup> kanallarını kapatması ve depolarizasyonu başlatması, presinaptik uçta Ca<sup>2+</sup> girişinde artış ve glutamat salınımının başlamasıdır (Şekil 1).<sup>13,25</sup>

Presinaptik depolarizasyonun ve uyarının oluşması sensitizasyonun temelini oluştururken, presinaptik uçta c-AMP aktivasyonunun başlattığı protein kinaz deşarjı ve sonucunda element bağlayıcı protein aktive etmeleri, CRE bağlayıcı protein



ŞEKİL 1: Schaffer kollaterallerinde CA3-CA1 hipokampal akson-aksonal bağlantı noktası (Editör: Lamia Pınar'ın izniyle *Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri 2. Baskı. Sayfa 243'ten adapte edilmiştir.*)



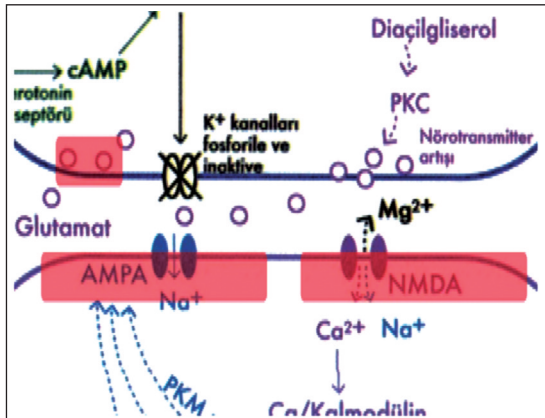
ŞEKİL 2: Akson-aksonal bağlantı noktasında, duysal fasilitatör bir nöron tarafından salınan serotoninin ile presinaptik depolarizasyonu gelişimi.

(CREB) aktivasyonu, yeni sinaptik proteinlerin sentezi ile prefrontal kortekse yansıyan dalga anlık belleğin temelini oluşturacaktır (Şekil 2). Bir araba plakasını anlık bir sürede hatırlama örneğinde olduğu gibi, kısa zaman hafızası, bir bilginin dakikalardan saatlere kadar değişen bir sürede akılda tutulabilmesidir.

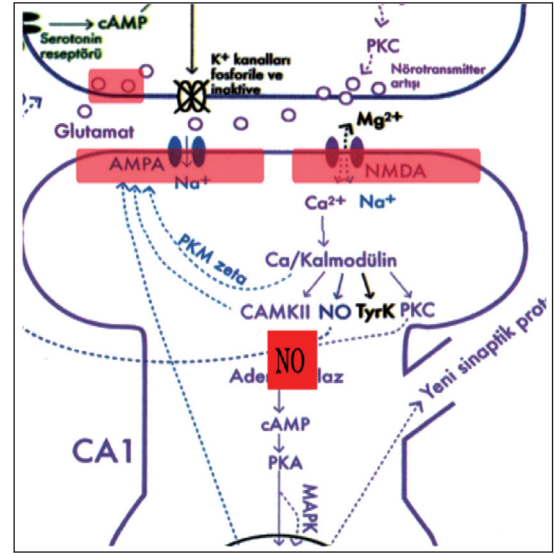
Hipokampal alanla birlikte, prefrontal ve mediyal temporal korteks de o bilgiye ait presinaptik fasilitasyon ve post-tetanik potansiyalizasyonun devamıyla ilişkilidir.<sup>18</sup> Kısa zaman hafızası silinebilen bilgidir; kafa travmasında, Alzheimer hastalığında, protein sentezini inhibe eden benzodiazepin benzeri ilaçların kullanılmasında, hipotermide ilk silinen hafızadır. Bir bilginin uzun zaman hafızasına alınması, yani öğrenilmiş olması için ilk algının üzerinden en az dört saat geçmiş olması gerekmektedir.<sup>11,13,25</sup>

Uzun zaman hafızasının oluşumunda, presinaptik nöronun salınan glutamatın, postsinaptik hücrede fizyolojik mekanizmayı sürdürmesi esastır. Glutamatın etkisiyle uzun süreli potansiyalizasyon [long-term-potential (LTP)] oluşması ve yeni protein sentezleriyle erken gen ekspresyonlarının (IEGs-immediate early genes) sentezi gerçekleşmektedir.<sup>23</sup> Erken gen ekspresyonları, geç genleri oluşturacak olan transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır.<sup>26</sup>

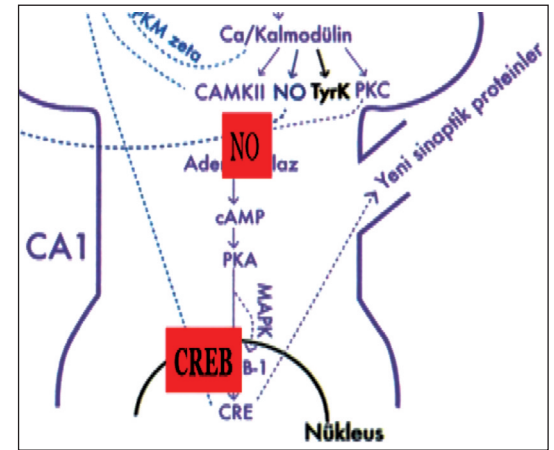
Presinaptik uçta glutamatın salınmasının ve presinaptik depolarizasyonun ardından glutamat, postsinaptik zarında AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) reseptörlerini uyarır (Şekil 3, 4). Postsinaptik uçtan  $\text{Na}^+$  girişi, n-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin uyarılması,  $\text{Mg}^{++}$  blokajının kalkması ve  $\text{Ca}^{++}$ 'un girişi sonucu nitrik oksit (NO) oluşmakta, c-AMP üzerinden CREB uyarılır ve yeni sinaptik proteinler sentezlenmektedir (Şekil 5).



ŞEKİL 3: Depolarize presinaptik uçta glutamatın salınımı.



ŞEKİL 4: Glutamatın postsinaptik membranda  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit reseptörlerini uyarması ile gelişen bir dizi olay ile nitrik oksit açığa çıkışı.



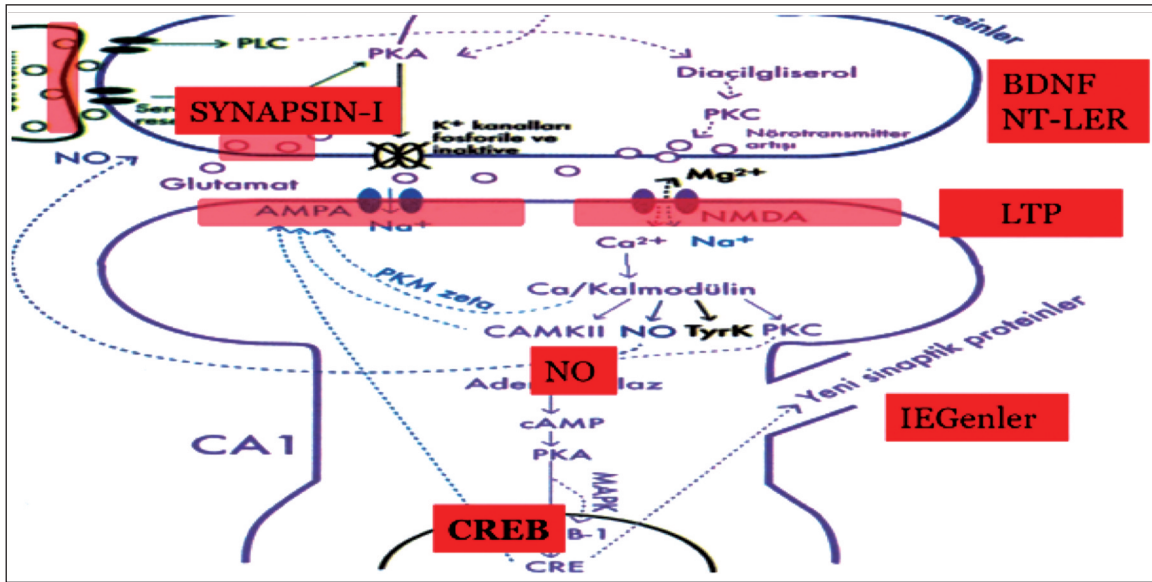
ŞEKİL 5: Oluşan nitrik oksit, bir dizi reaksiyon sonucu CRE bağlayıcı proteini uyararak yeni sinaptik proteinlerin sentezlenmesini sağlar.

Bu fizyolojik sürecin üç önemli sonucu bulunmaktadır:

1. Yeni protein sentezleri ile birlikte şiddetli veya uzun süreli çok sayıda uyarı ile öğrenme olması için hem presinaptik hem de postsinaptik uçta aynı zamanda ve uzun süreli güçlü bir depolarizasyon oluşmuş, postsinaptik zarında oluşan LTP, uzun dönem hafızasını mümkün kılarak, öğrenmeyi pekiştirmiştir (Şekil 6).

2. Yeni sinaptik proteinler, IEG'leri ve geç genleri kodlayan, kalıcı genetik özelliklerimizin





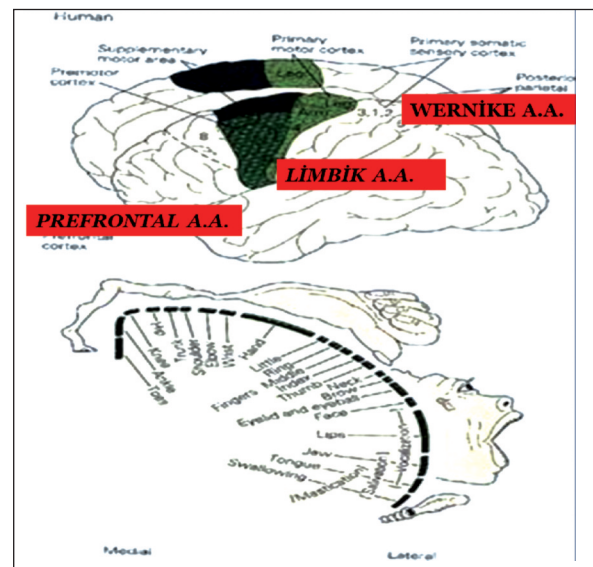
**ŞEKİL 6:** Yeni sinaptik proteinlerin üretimi ile öğrenme pekiştirilmiş ve kalıcı genetik özelliklerin belirlenmesinde rol oynayan, geç gen transkripsiyonu için erken gen ekspresyonu sağlanmıştır.

belirlenmesinde önemli olan transkripsiyon faktörlerini canlandırmıştır.

3. NO'nun, BDNF'nin ve diğer nörotrofin-faktörlerin de senteziyle, presinaptik veziküllerde SYNAPSIN I sentezi ve artışı mümkün olmuştur. SYNAPSIN-I gerek sinaptik plastisite ve proliferasyon için gerekse bile pre ve postsinaptik uçta uyarı eşiği düşürülmüş bir nöronal yolağın oluşması için çok önemlidir.<sup>12,27</sup> Bu şekilde oluşan eksitator postsinaptik potansiyel sumasyonu ile eşik altı uyarılar dahi depolarizasyonu başlatacaktır. Bu fizyolojik süreç hafızada nöronal engramın zeminini hazırlamaktadır. Nöronal engram; bir bilgiyi kodlayan nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların artışıyla ortaya çıkan, uyarı eşiği düşürülmüş bir nöronal yolaktır.<sup>13</sup> Klasikleşmiş "anneanne" örneğinde olduğu gibi, anneannemizin herhangi bir özelliğini bize hatırlatan bir uyarı karşısında tüm çocukluğumuzdaki anneanne anılarının şekillenmesi ve hatırlanması nöronal engrama en güzel örnektir.<sup>13</sup>

## BELLEK

Bellek kavramı eksplisit ve implisit olarak iki grupta incelenmektedir. Eksplisit-deklaratif bellek (yani anlatılabilir hafıza) bilgilerin bilinçli olarak ifade edilebilmesidir. Deklaratif bellek ikiye ayrılmaktadır:



**ŞEKİL 7:** Asosiyasyon alanları.

1. Epizodik bellek; olayların hikâye biçiminde ifadesidir.

2. Semantik bellek; olayların somut verilerle, tarih, sayı, mekân bilgileriyle ifadesidir.

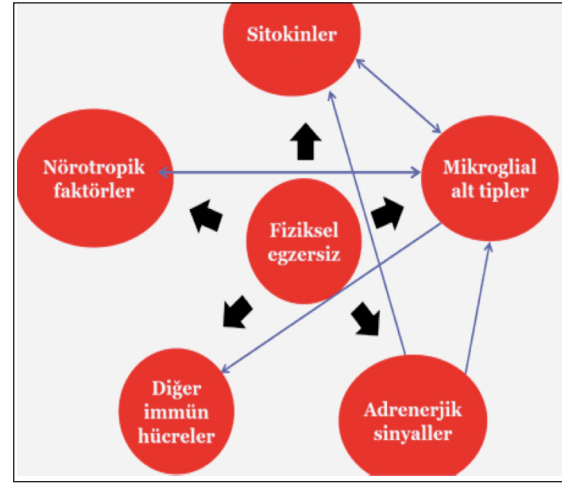
İmplisit bellek, refleks öğrenimlerdir. Şartsız veya şartlı refleks öğrenme modellerini kapsamaktadır. Elimizin yanacağını bildiğimiz için refleks olarak ateşten kaçma şartsız öğrenmeye, bir maşa ile ateşe yaklaşma ise şartlı öğrenmeye örnektir.<sup>13,28</sup>

Gerek eksplisit gerekse implisit belleğin yeterliliği için anlık, kısa ve uzun dönem hafızasının yeterli ve sağlıklı olması gerekmektedir.<sup>28</sup>

Hipokampal öğrenmenin en üst düzeyde farkındalığı ve bilinci oluşturmak üzere prefrontal, limbik ve Wernicke asosiyasyon alanlarında şekillendirilmesi nöroplastisite organizasyonunun temelini başlatmaktadır (Şekil 7).

## EGZERSİZİN İNFLAMATUAR VE METABOLİK YANITLARA ETKİSİ

Egzersizin nöroinflamasyonu ve nörodejenerasyonu baskılayıcı özelliği, motor ve bilişsel iyileştirmede diğer bir yönüdür.<sup>2</sup> Egzersizin etkisiyle periferik immün sistem hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar etkiye sahip tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  ve interlökin (IL)-1 $\beta$  düzeylerinde baskılanma olduğu, IL-4 ve 10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin sentezinin ise arttığını saptayan çok sayıda çalışma mevcuttur (Şekil 8).<sup>2,29</sup> Aktive olmuş astrositlerden sentezlenen IL-6 egzersiz sonrası artmaktadır ve IL-1RA yanıtta hızlanmış, IL-1 $\beta$ 'nin antagonize edilmesi ve IL-10 düzeyinin artışı gibi güçlü bir antiinflamatuvar yanıtı tetiklemektedir. IL-6 ayrıca, hipotalamusun enerji homeostazı ve iştah merkezinin işlevinde de etkindir. Ayrıca, gerek immün hücre kaynaklı sitokinlerin etkisiyle gerekse egzersizle artan BDNF'nin mikroglial hücrelere direkt uyarıcı etkisiyle SSS'nin primer immün hücreleri kabul edilen mikroglial hücrelerden sitokin salınımı başlatılmaktadır.<sup>30</sup> Mikroglial M1-alt grup hücrelerde proinflamatuvar sitokin gerekmektedir. Asosiyasyon alanları, gelen duysal uyarıları değerlendiren ve anlamlandıran neo-kortektir.<sup>13,29</sup> Süperior temporal gyrus posteriorunda, Wernicke asosiyasyonu, parietal alanla birlikte gnosis (zekâ) ve lateralizasyondan sorumludur. Görsel, işitsel ve somatik duyuların yorumlanma merkezidir. Prefrontal asosiyasyon alanı; düşünce üretme, kişilik, yaşam tarzı, ahlak ve davranışların şekillendirildiği asosiyasyon alanıdır. Temporal limbik asosiyasyon alanı ise iç güdüsel dürtülerle, ruhsal emosyonel yanıtların koordine edildiği neo-korteks alanıdır. Böylece kasta ve periferik sinir sisteminde başlatılan motor ve duysal uyarılarla, egzersizler SSS'de hipokampal öğrenme ve üç asosiyasyon alanı arasındaki etkileşimle aktivasyonundan ve serbest ra-



ŞEKİL 8: Egzersizin immün sistem üzerindeki etkisi.

(Svensson et al. Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. Neurorehabilitation and neural repair, 1545968314562108.'den adapte edilmiştir).

dikallerden sorumludur, M2-alt grup hücreler ise antiinflamatuvar yanıtın organizasyonunu sağlamaktadır. Düzenli egzersizin mikroglial M2-alt grubu etkin hâle getirdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>2,31</sup>

Egzersiz, antiinflamatuvar etkili adrenalin ve kortizol gibi bir grup stres hormonu salınımına neden olmaktadır. Ayrıca kortizol iyi bir immün süpresördür. Egzersizle uyarılan sempatik sinir sistemi ve adrenalin-noradrenalin salınımı sonrasında locus coeruleusa yansıyan noradrenerjik uyarılarla hipokampusta, prefrontal kortekste ve amigdalada,  $\beta$ -adrenerjik reseptör regülasyonu sağlanmaktadır. Yüksek şiddetteki egzersizle, ayrıca hipotalamo-hipofizer-adrenal aks uyarımı ile kortikotropin, vazopressin ve glukokortikoid salınımı uyarılmaktadır.<sup>32</sup> Tüm bu hormonlar egzersize verilen yanıt ve homeostazdan sorumludur. Anaerobik kapasiteyi zorlayan ve oksidatif strese neden olan yoğun egzersiz ile glukokortikoidlerin sinaptik aralıkta glutamat reseptör fonksiyonlarını etkileyebileceği bildirilmiştir. Glukokortikoidler NMDA reseptörlerini etkileyerek,  $Ca^{++}$ 'un postsinaptik geçişini daha fazla artırmaktadırlar. LTP ve uzun süreli depresyon yanıtlarında etkili olmakta ve glutamat toksisitesi riski yaratabilmektedirler.<sup>32,33</sup> Sağlıklı beyinde dahi risk oluşturabilecek şiddette egzersiz ile beyin hasarı sonrasında da risk artmaktadır.<sup>34</sup> Ayrıca travmatik beyin yaralanması sonrasında, egzersize verilen antiinflamatuvar yanıtlarda gecikme olduğu, IL-6 ve IL-10 ya-

nıtları, hipotalamo-adrenal aks ritminin geciktiği çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>30</sup> Baskılanmış veya geciken antiinflamatuvar yanıtların hasarlı beyinde stres riskini artıracığı bilinen bir durumdur.<sup>30,32-34</sup> Deneysel kesitlerde, travma sonrası en erken beşinci haftada ve orta şiddette, üç ay süreyle uygulanan egzersiz sonrasında mikrogliyal inflamatuvar yanıtta azalma, motor ve bilişsel yanıtta düzelme gösterildiği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Kafa travması sonrasında erken dönemde, şiddetli egzersizi önermeyen ve düşük dirençte, ritmik, dinamik egzersizlerin yaşa göre adapte edilerek maksimal kalp hızının %60'ı kapasitesinde, 20-40 dk süreli ve haftada üç kez uygulanmasını öneren çalışmalar mevcuttur.<sup>36</sup> Hastalarda yapılan motor uyarılmış potansiyel kayıtları, orta şiddette egzersiz yapanların en yüksek amplitüdü korteks yanıtı verdiğini, bu kayıtların da motor ve bilişsel iyileşme derecesiyle paralel olduğunu göstermiştir.<sup>37</sup> Maruz kalınan ihtiyaçlara spesifik adaptasyon prensibi gereğince, periferik sinir ve kaslara aşırı stres yüklenmemesi gerektiği bilinmektedir.<sup>38</sup> Egzersizde biriken laktik asit, K<sup>+</sup>, bradikinin gibi mediyatörlerin süpürümü ve istirahatte protein sentezine fırsat vermek için egzersiz reçetelerinde uygun seans ve set sayısı, set aralarında dinlenme süresi gibi parametrelere dikkat edilmelidir.<sup>38</sup>

Egzersiz, sentezi artan BDNF etkisiyle hipokampusta, frontal, temporal korteks alanlarında sinaptogenez uyarmasının yanı sıra, leptin-insülin metabolizmasına da olumlu etkileri bildirilmektedir. BDNF; glukoz oksidasyonunu artırmakta, kan glukoz düzeyini düşürmekte ve insülin hassasiye-

tini artırmaktadır.<sup>39</sup> Yani enerji metabolizması ve homeostazda denge sağlayarak, leptin hassasiyetini artırır. Leptinin etkisi ise iştahı azaltmak ve enerji harcamasını artırmaktır.

## BESLENME VE FARMAKOLOJİK ÖNERİLER

Antioksidan özelliklere sahip oldukları bilinen polifenoller inflamatuvar stres yanıtın azaltılmasında etkilidir. Yedi alt gruba sahip polifenollerin en önemli grubu flavonoid içeren gıdalardır.<sup>39</sup> Beslenmede, bu gıdaların temel alınması durumunda CREB ve LTP aktivasyonuna katkı sağladıkları için beyin fonksiyonlarında iyileştirici etkileri olabileceği bildirilmektedir.<sup>39</sup> Egzersizin yanı sıra, beyin fonksiyonlarını iyileştirici ileriye dönük stratejiler arasında progesteron, statinler, siklosporin-A vb. moleküller üzerinde de durulmaktadır.<sup>40</sup> Progesteron, glutamat toksisitesinde, lipit peroksidasyonunda azalma sağlayarak, statinler TNF- $\alpha$ , hücre adezyon molekülü-1 yanıtlarında baskılanma yaparak, siklosporin- A ise mitokondriyal fonksiyonları koruyarak ve oksidatif stresi baskılayarak etki yaptığı düşünülen ve nörodejenerasyonu azaltabileceğine inanılan moleküllerdir.

## SONUÇ

Egzersiz ve uygun beslenme, TBH'nin yanı sıra sağlıklı beyinlerde de nörodejenerasyonun, nörorestorasyon lehine dönmesi, güçlü hafıza ve yeni bilgilerin kaydedilebilmesi için gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Laskowski ER, Lexell J. Exercise and sports for health promotion, disease, and disability. *PM R*. 2012;4:795-6.
- Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior: what we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29:577-89.
- Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem* 2007;87:597-609.
- Masley S, Roetzheim R, Gualtieri T. Aerobic exercise enhances cognitive flexibility. *J Clin Psychol Med Settings*. 2009;16:186-93.
- Mustroph ML, Chen S, Desai SC, et al. Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice. *Neuroscience*. 2012;219:62-71.
- Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:M176-80.
- Kleim JA, Jones TA, Schallert T. Motor enrichment and the induction of plasticity before or after brain injury. *Neurochem Res*. 2003;28:1757-69.
- Rossini PM, Dal Forno G. Neuronal post-stroke plasticity in the adult. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22:193-206.
- Nelles G. Cortical reorganization--effects of intensive therapy. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22:239-44.
- Platz T. Motor system recovery: evidence from animal experiments, human functional imaging and clinical studies. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22:137-42.
- Ganong WF. The general & cellular basis of medical physiology. Review of Medical Physiology. 22<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2005. p.1-56.

12. Griesbach GS, Hovda DA, Molteni R, et al. Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor up-regulation and recovery of function. *Neuroscience*. 2004;125:129-39.
13. Pınar L. Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri. 2. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama A.Ş.; 2014. s.231-78.
14. Komori T, Morikawa Y, Nanjo K, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience*. 2006;139:1107-15.
15. Stein DG, Hoffman SW. Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. *J Head Trauma Rehabil*. 2003;18:317-41.
16. Stinear JW, Byblow WD. Rhythmic bilateral movement training modulates corticomotor excitability and enhances upper limb motricity poststroke: a pilot study. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21:124-31.
17. Lewis GN, Byblow WD. Neurophysiological and behavioural adaptations to a bilateral training intervention in individuals following stroke. *Clin Rehabil*. 2004;18:48-59.
18. Harbili S. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*. 2008;18:177-84.
19. Barton ER. The ABCs of IGF-I isoforms: impact on muscle hypertrophy and implications for repair. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006;31:791-7.
20. Adams GR, Haddad F. The relationships among IGF-1, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81:2509-16.
21. Adams GR, McCue SA. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1198;84:1716-22.
22. Siegelbaum SA, Kandel ER. Prefrontal cortex, hippocampus, and the biology of explicit memory storage. In: Kandel ER, Jessell TM, Schwartz JH, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, eds. *Principles of Neural Science*. 5<sup>th</sup> ed. New York, Chicago, San-Francisco: McGraw-Hill Companies, Inc; 2013. p.1487-520
23. Schacter DL, Wagner AD. Learning and memory. In: Kandel ER, Jessell TM, Schwartz JH, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, eds. *Principles of Neural Science*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGrawHill; 2012. p.1441-660
24. Ratey JJ, Fogel BS. *Neuropsychiatry of Personality Disorders*. 1<sup>st</sup> ed. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1995. p.285.
25. Ganong WF. Synaptic & junctional transmission. In: Barrett KE, Ganong WF, eds. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23<sup>th</sup> ed. Boston: McGraw-Hill; 2010. p.115-28.
26. Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci*. 2002;16:1107-16.
27. Melloni RH, Apostolides PJ, Hamos JE, et al. Dynamics of synapsin I gene expression during the establishment and restoration of functional synapses in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 1994;58:683-703.
28. Rhawn J. *Neuropsychology, Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*. 1st ed. New York: Plenum Press; 1990. p.383.
29. Schwartz M, Shechter R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:405-10.
30. Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, et al. Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115:111-8.
31. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122:787-95.
32. Russell VA, Zigmond MJ, Dimatelis JJ, et al. The interaction between stress and exercise, and its impact on brain function. *Metab Brain Dis*. 2014;29:255-60.
33. Tse YC, Bagot RC, Hutter JA, et al. Modulation of synaptic plasticity by stress hormone associates with plastic alteration of synaptic NMDA receptor in the adult hippocampus. *PLoS One*. 2011;6:e27215.
34. Humm JL, Kozlowski DA, Bland ST, et al. Use-dependent exaggeration of brain injury: is glutamate involved? *Exp*. 1999;157:349-58.
35. Piao CS, Stoica BA, Wu J, et al. Late exercise reduces neuroinflammation and cognitive dysfunction after traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2013;54:252-63.
36. Mossberg KA, Amonette WE, Masel BE. Endurance training and cardiorespiratory conditioning after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25:173-83.
37. McDonnell MN, Buckley JD, Opie GM, et al. A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:1174-82.
38. Kisner C, Colby LA. *Therapeutic Exercise: Foundation and Techniques*. Chapter 6. 6th ed. Philadelphia: Davis Company; 2012. p.160.
39. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med*. 2014;44:S47-56.
40. Kabadi SV, Faden AI. Neuroprotective strategies for traumatic brain injury: improving clinical translation. *Int Mol Sci*. 2014;15:1216.