

Araştırma / Original article**Serum BDNF düzeyleri yineleyici majör depresif bozuklukla iki uçlu bozukluğun depresif ataklarını ayırmada belirleyici olabilir mi?**Salih Saygın EKER,¹ Ülkü SARIKAVAKLI,² Şengül CANGÜR,³ Cengiz AKKAYA⁴**Öz**

Amaç: Serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin yineleyici majör depresif bozuklukla iki uçlu duygudurum bozukluğunun depresif ataklarını ayırmada biyokimyasal bir göstergesi olup olamayacağının araştırılması hedeflenmiştir. **Yöntem:** Ruh sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında DSM-IV'e göre 'iki uçlu duygudurum bozukluğu-depresif atak' (BD) ve 'yineleyici majör depresif bozukluk' (UD) tanı ölçütlerini karşılayan, en az dört haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan hastalar, hasta grubuna alındı. DSM-IV'e göre değerlendirildiği kesitte herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı konmayan, herhangi bir bedensel hastalığı olmayan, 18-65 yaş aralığında olan, çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edenler kontrol grubuna alındı. Hasta grubunda 24 hasta (11'i BD, 13'ü UD) yer alırken, kontrol grubunda 18 kişi vardı. Çalışmaya alınan tüm deneklere Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulandı. Deneklerden alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar Enzyme-Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile çalışılarak BDNF değerleri saptandı. **Sonuçlar:** Çalışmaya alınan gruplar arasında sosyodemografik açıdan anlamlı fark saptanmadı. Toplam depresif atak sayısı BD grubunda, UD grubuna göre daha fazlaydı. Serum BDNF ortalama değerleri açısından BD ve UD grupları arasında fark yoktu. Serum BDNF ortalama değerleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında daha düşüktü. Hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve beden kitle endeksi ile serum BDNF değerleri arasında ilişki yoktu. Her iki hasta grubunda serum BDNF değerleri ile HAM-D ortalama değerleri ve depresif atak sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. **Tartışma:** Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde serum BDNF değerlerinin UD ve BD grupları arasında farklılık göstermediği, ancak sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında, serum BDNF düzeylerinin BD ve UD ataklarının ayırt edilmesinde faydalı bir biyolojik belirteç olarak kullanılamayacağı sonucu çıkarılabilir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2017; 18(2):108-112)

Anahtar sözcükler: BDNF, depresif atak, bipolar bozukluk

Can serum level of BDNF be used as a biomarker in distinction between the depressive episodes of bipolar disorder and recurrent major depressive disorder?

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine if serum levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) can be used as a biological marker to make a distinction between the depressive episodes of bipolar disorder (BD) and recurrent major depressive disorder (UD). **Methods:** Patients between 18-65 years of age and diagnosed with BD and UD according to DSM-IV-TR diagnostic criteria, who were admitted to the outpatient clinic of psychiatry department were enrolled to the patient arm of the study. Volunteers between 18 and 65 years of age, who had no physical

¹ Doç. Dr., ² Dr., ⁴ Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Bursa

³ Yrd. Doç. Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD, Düzce

Yazışma adresi / Correspondence address:

Prof. Dr. Cengiz Akkaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Görükle/Bursa, Türkiye

E-mail: cakkaya@uludag.edu.tr

Geliş tarihi: 30.06.2016, **Kabul tarihi:** 07.10.2016, **doi:** 10.5455/apd.217069

morbidity and clinical psychopathology according to DSM-IV-TR diagnostic criteria, were enrolled to the control arm of the study. There were 24 patients (11 BD and 13 UD) and 18 healthy volunteers. Patients were required to be drug naïve for the past four weeks prior to the study enrollment. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) were applied to all patients. The serum levels of BDNF of all the subjects were studied. **Results:** There were no differences between groups in terms of sociodemographic variables. Total number depressive episodes were higher in BD group compared to UD group. There were no differences between BD and UD groups in terms of serum levels of BDNF. However, in patient group serum BDNF values were lower than the control group. Serum BDNF levels did not correlate with age, body mass index or gender in each group. Serum BDNF levels did not correlate with mean scores of HDRS or number of depressive episodes. **Discussion:** Considering the outcomes of the present study, serum BDNF levels did not demonstrate any significant difference between patient groups. However, serum BDNF levels were lower in patient groups compared to controls. For the time being there is no valid biological diagnostic marker for psychiatric disorders. The data of the present study is far from generating a biological marker for the distinction of depressive episodes of UD and BD. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(2):108-112)

Keywords: BDNF, depressive episode, bipolar disorder

GİRİŞ

Duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde, nörotransmitter kuramları önemli yer tutmakla beraber son yıllarda iki uçlu duygudurum bozukluğunun (İUB) etiopatolojisinin açıklanmasında nöroplastisite bozukluğu ve hücre yaşamda kalım süresinde azalma öne çıkmaktadır.¹ İUB hastalarının beyinlerinde gözlenen yapısal anormalliklerin nöronal atrofi ile ilişkili olabileceği, dolayısıyla nöroplastisitedeki bozulmanın İUB etiopatolojisinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.² Duygudurum bozukluklarının etiopatogenezinde nörotrofinlerin rol oynayabileceğine yönelik veriler giderek artmaktadır.³⁻⁵

İUB ve major depresif bozukluk (MDB) sık görülün ve yeti yitimine yol açan psikiyatrik bozukluklardır.⁶ Açık tanımsal ölçütlere karşın, iki bozukluk arasında ayırıcı tanı yapabilmek klinisyenler için beraberinde zorluklar getirmektedir. Tanı konmasının, dolayısıyla uygun tedavinin gecikmesi beraberinde kötü gidişe neden olmaktadır. Son yıllarda birçok biyolojik belirleyici tanımlanmış olmasına karşın, içlerinde BDNF umut verici biyolojik gösterge olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada UD ve İUB'nin farklı etiopatogeneze sahip olabileceği düşüncesinden yola çıkarak UD ve BD'de, BDNF'nin bu iki ayrı bozukluktaki depresif atakları ayırmada biyokimyasal bir parametre olup olamayacağının yanıtı aranmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya alınma ve dışlama ölçütleri

Erişkin psikiyatri polikliniğine başvuran DSM-IV'e göre İUB-depresif atak ve yineleyici MDB-depresif atak tanı ölçütlerini karşılayan, en az

dört haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan 18-65 yaşları arasındaki hastalar alındı. Hasta grubunda 24 hasta (11'i BD, 13'ü UD) yer alırken, kontrol grubunda 18 kişi vardı. Çalışmaya alınmadan önce hasta ve sağlıklı kontrol grubundan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya katıldığı anda veya dört hafta içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanan, İUB-depresif atak veya yineleyici MDB-depresif atak dışında başka bir eksen 1 veya eksen 2 tanı ölçütlerini karşılayan, değerlendirildiği kesitte bedensel hastalığı veya gebe olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Uygulanan form ve ölçekler

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerin sosyodemografik bilgileri alınmıştır. Hasta grubundaki tüm deneklere Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır.

Laboratuvar ölçümleri

Deneklerden antekübital venden kan örnekleri alındı. Elde edilen serumlar -80°C'de saklandı. BDNF, Enzyme-Linked Immunosorbentassay (ELISA) kiti (Boster Biological Technologies, China) kullanılarak çalışıldı ve BDNF değerleri ng/ml olarak elde edildi.

İstatistiksel analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapıldı. Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ve /veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri saptamak için Pearson Korelasyon testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrollere ait sosyo-demografik veriler ile klinik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmaya alınan gruplar arasında cinsiyet ve yaş değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda toplam 24

hasta (11'i BD, 13'ü UD) yer alırken, kontrol grubunda 18 kişi vardı. Hastalık başlangıç yaşı ve ortalama HAM-D değerleri açısından UD ve BD grupları arasında anlamlı fark saptanmakla beraber, toplam atak sayısı BD grubunda anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p=0.011$).

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	İUD-depresif	MDB-depresif	Kontrol
Cinsiyet			
Toplam	11	13	18
Kadın	6	10	7
Erkek	5	3	11
Yaş	31.0±7.1 (22-43)	37.8±9.0 (25-52)	34.5±5.8 (23-44)
Nöbet sayısı	6.4±5.1	4.3±6.2	-
Hastalık başlangıç yaşı ort.	23.4±7.5	26.3±5.6	-
HAM-D puanı	22.1±5.7	21.9±5.8	-

Serum BDNF ortalama değerleri BD, UD ve kontrol grupları için sırasıyla 19.9±11.9 ng/ml, 19.4±14.4 ng/ml ve 30±12.8 ng/ml idi. Serum BDNF ortalama değerleri açısından BD ve UD grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bununla beraber serum BDNF ortalama değerleri BD ve UD gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0.012$). Hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve BKE ile serum BDNF değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Her iki hasta grubunda serum BDNF değerleri ile HAM-D ortalama değerleri ve atak sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada serum BDNF değerlerinin UD ve BD grupları arasında farklılık göstermediği, ancak sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubunda serum BDNF değerlerinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır.

Depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum BDNF düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.^{8,11,12} Cunha ve ark. tedavi altındaki İUB-depresif dönem ve İUB-manik dönem hastalarında serum BDNF düzeylerini, İUB-ötimik ve sağlıklı kontrollere göre düşük saptamıştır.¹⁴ Monteleone ve ark. ötimik dönemde, UD ve İUB hastalarının sağlıklı kontrollere göre serum BDNF düzeylerinin daha

düşük olduğunu bulmuşlardır.⁸ Kapczinski ve ark. İse, atak döneminde düşük olan serum BDNF düzeylerinin, ötimik dönemde normal düzeylerine döndüğünü bildirmiştir.¹⁴

Birçok çalışma UD hastalarının serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu ortaya koyarken,^{7,11,12} Fernandes ve ark. UD ve sağlıklı kontrol grup arasında serum BDNF düzeyleri arasında fark saptamamışlardır.⁵

Uzun hastalık süreleri ve yineleyen ataklar hastalığın gidişini olumsuz olarak etkilemenin yanı sıra, beyinde yapısal değişikliklere de yol açmaktadır.¹⁵ Bu değişikliklerin oluşmasında BDNF'nin rol oynayabileceğine yönelik veriler vardır.^{13,16} Kauer-Sant'Anna ve ark. ilk atak İUB hastalarının serum BDNF düzeylerinin, kronik İUB hastalarınınkine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, ayrıca geçirilen depresif atak sayısı ile serum BDNF düzeyleri arasında negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir.¹⁶ Lee ve ark. UD hastalarının serum BDNF düzeylerinin ilk atak depresyon hastalarınınkine göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.¹² Sözeri ve ark., depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum BDNF düzeylerinin daha düşük olduğunu, depresif atak sayısı ile anlamlı bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir.¹⁷ Bu çalışmamızın verileri Sözeri ve ark.'nın sonuçlarına yakın olup BD ve UD hasta gruplarında geçirilmiş atak sayısı ile

serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.¹⁷

BDNF'nin duyudurum bozukluklarının etiopatogenezinde rol oynadığına ilişkin kuvvetli kanıtlar olmakla beraber, depresyonun şiddeti ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ters ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanında,^{7,13} iki parametre arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.^{8,17} Çalışmamızda HAM-D ortalama değerleri ile serum BDNF değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı olgu sayısının az olmasıdır. Çalışma sonuçlarının bu eksiklik göz önüne alınarak son derece ihtiyatlılıkla ele alınması gerekir. Sınırlılık olarak değerlendirilebilecek bir başka nokta ise, çalışmamızda serumdan elde edilen BDNF düzeylerinin çalışılmasıdır. BDNF'nin kan-beyin engelini geçtiği gösterilmiş olmakla beraber, trombositler ve endotel hücreleri de olası kaynaklar olarak gös-

terilmektedir.¹⁸ Gonadal hormonların BDNF düzeyleri üzerine etkisi göz önüne alındığında, kadın hastalardan çalışma için kan örneği alırken menstrual döngü döneminin dikkate alınması bir diğer sınırlılık olarak değerlendirilebilir.^{19,20}

Psikotropoların BDNF düzeylerini değiştirdiği bilinmektedir.¹⁵⁻¹⁷ Çalışmaya alınan hastaların en az dört haftadır psikotrop ilaç kullanmamış olmaları, dolayısıyla psikotrop ilaçların serum BDNF düzeyleri üzerine olan etkilerinin dışlanmış olması bu çalışmanın en önemli özelliklerindendir.

Bugün için psikiyatride konulan tanıların biyokimyasal belirteç olarak karşılığı yoktur. Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler de bu karşılığı sağlamaktan uzaktır. Bununla beraber, karıştırıcı etkenlerin olabildiğince dışlandığı, daha büyük ölçekli benzer çalışmalar, psikiyatrideki bu eksikliğin uzun vadede giderilmesini sağlayabilir.

Teşekkür: Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı, UAP(T)-2011/55 no'lu desteği ile yürütülmüştür.

Yazarların katkıları: S.S.E.: Literatür tarama, araştırmanın yürütülmesi, makaleyi yazma; Ü.S.: Literatür tarama, makaleyi yazma; Ş.C.: İstatistik; C.A.: Literatür tarama, araştırmanın yürütülmesi, makaleyi yazma.

KAYNAKLAR

1. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5:578-593.
2. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1116-1127.
3. Gama CS, Berk M, Andreazza AC, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu P. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor and thiobarbituric acid reactive substances in chronically medicated schizophrenic patients: a positive correlation. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30:337-340.
4. De Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2009; 43:1171-1174.
5. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 2009; 43:1200-1204.
6. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002; 4:183-194.
7. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70-75.
8. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 42:521-525.
9. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:381-386.
10. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:1169-1180.
11. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8:65-74.
12. Palomino A, González-Pinto A, Aldama A, González-Gómez C, Mosquera F, González-García G, et al. Decreased levels of plasma glutamate in patients with first-episode schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2007; 95:174-178.

13. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007; 61:142-144.
14. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008; 10:95-100.
15. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:261-265.
16. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009; 452:111-113.
17. Göka E, Göka S, Aydemir MC, Aksaray S, Yalçın ES, Kısa C. Bipolar bozukluk manik epizotta BDNF düzeyleri ve tedaviyle değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:8-13.
18. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101:239-244.
19. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398:215-219.
20. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:1101.
21. Yatham LN, Lyoo IK, Liddle P, Renshaw PF, Wan D, Lam RW, Hwang J. A magnetic resonance imaging study of mood stabilizer- and neuroleptic-naïve first-episode mania. *Bipolar Disord* 2007; 9:693-697.
22. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:447-458.
23. Sözeri- Varma G, Enli Y, Toker- Ugurlu T, Alacam H, Kalkan-Oguzhanoglu N. Decreased serum BDNF levels in major depressive patients. *Neurol, Psychiatry and Brain Res* 2011; 17:84-88.
24. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553-1561.
25. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol* 2006; 27:404-414.
26. Jezierski MK, Sohrabji F. Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 85:77-84.