

# Stres ile İlişkili Duygudurum Bozukluklarında BTNF Ölçümleri: Klinik Çalışmaların Gözden Geçirilmesi

Dr. Ömer AYDEMİR<sup>1</sup>, Dr. Artuner DEVECİ<sup>2</sup>

## Özet / Abstract

**Amaç:** Beyin-türevli nörotrofik faktör (BTNF) ile ilgili çalışmalar hem duygudurum bozukluklarında hem de diğer ruhsal bozukluklarda giderek artmaktadır. BTNF'nin ruhsal bozukluklarda bir belirteç olup olmayacağı üzerine çok sayıda klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu yazıda stresle ilişkili duygudurum bozukluklarında BTNF ölçüm sonuçlarının derlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Uluslararası yayınları araştırmak amacıyla PubMed veri tabanına ve ulusal yayınlara ulaşmak amacıyla Psikiyatri Dizini veri tabanına BTNF ve stres veya duygudurum bozukluğu yazılarak sadece insan çalışmaları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Stres etkilerinin fizyopatolojisinde yer alan, nöron sayısında ve hacminde küçülmeye ilişkili olduğu öne sürülen BTNF, depresyonda sağlıklılardan daha düşük düzeyde bulunmuştur. Bunun yanı sıra antidepresan tedaviyle depresyonun iyileşmesine paralel olarak BTNF düzeyi yükselmekte ve sağlıklı deneklerle aynı düzeye ulaşmaktadır; antidepresan tedaviye yanıt vermeyenlerde ise beklenen yükselme olmamaktadır. Diğer yandan depresyon olmaksızın, stresle ilişkili diğer ruhsal bozukluklarda da BTNF düzeyi düşmektedir.

**Sonuç:** Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda depresyonda düşük BTNF düzeyi ile ilgili tutarlı veriler sağlanmış olsa bile, özgüllüğü konusu kuşkuludur. BTNF stresle ilişkili duygudurum bozuklukları için bir belirteç olarak kabul edilecek gibi görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Beyin-türevli nörotrofik faktör, stres, duygudurum bozuklukları

## SUMMARY: BDNF Measurement in Stress-Related Mood Disorders: A Review of Clinical Studies

**Objective:** The study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in mood disorders and other psychiatric disorders is increasing. Of particular interest is whether or not BDNF can be a marker for psychiatric disorders. The aim of this study was to review the published findings on BDNF in stress-related mood disorders.

**Method:** Searches were conducted of the PubMed and Psikiyatri Dizini databases to access international and national publications, respectively. Database searches were conducted with the keywords BDNF, and stress and mood disorders.

**Results:** BDNF plays a role in the physiopathology of stress-related changes and is supposedly related to a decrease in the number and size of neurons. Additionally, it has been suggested that serum levels of BDNF are lower in depressive patients than in the healthy controls. Nonetheless, BDNF levels increase after antidepressant treatment, along with symptom recovery, to those seen in healthy control subjects. This increase cannot be achieved in patients that do not respond to antidepressant treatment. On the other hand, in patients with stress-related non-depressive psychiatric disorders, serum BDNF is also low.

**Conclusion:** To date, even though consistent findings of reduced BDNF levels have been reported, the specificity of these findings is doubtful. Serum BDNF might be considered a marker for stress-related mood disorders.

**Key Words:** Brain-derived neurotrophic factor, stress, mood disorders

Geliş Tarihi: 09.09.2008 – Kabul Tarihi: 18.12.2008

<sup>1</sup>Prof., <sup>2</sup>Doç., Celal Bayar Ü Psikiyatri AD., Manisa.  
Dr. Ömer Aydemir, e-posta: soaydemir@hotmail.com

## GİRİŞ

Ruhsal bozuklukların fizyopatolojisinde monoaminerjik kuramlar önemli yer tutmaktadır. İlaç tedavilerinin monoaminerjik etkilerine göre sınıflandırılarak düzenlenmesi bu rolü giderek pekiştirmektedir. Oysa ki, ruhsal bozuklukların ortaya çıkmasında monoaminerjik iletim ile ilgili değişikliklerin basamaklardan sadece birisi olduğu düşünülmektedir (Duman ve Monteggia 2006). Bu sürece hücre ve hücreler arasındaki ilişkiler düzeyinde bakıldığında ise nörotrofinler daha ön plana çıkmaktadır. Nöronların morfolojik yapılarını korumalarını ve geliştirmelerini sağlayan nörotrofinlerin fizyopatolojideki rolleri giderek daha çok vurgulanmaktadır (Gönül ve Akdeniz 2002). Nörotrofik etkisi olan çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler içinde nöron büyüme faktörü (neural growth factor, NGF) beyin-türevli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor; BTNF), nörotrofin 3 (NT-3), nörotrofin 4/5 (NT-4/5), nörotrofin 6 (NT-6), damar endoteli büyüme faktörü (vascular endotelial growth factor; VEGF), glia hücresi türevli nörotrofik faktör (glial cell derived neurotrophic factor; GDNF) sayılabilir. Bunlar içinde BTNF ruhsal hastalıkların ve özellikle de depresyonun fizyopatolojisinde en fazla araştırılmış ve en fazla bilgiye sahip olunan nörotrofindir. Bu derlemede özellikle stresle ilişkili duygudurum bozukluklarında beyin-türevli nörotrofik faktör düzeyleri ile ilgili insan çalışmaları gözden geçirilecektir. Bu derlemede klinik çalışmalara öncelik verilerek okuyuculara klinik yönden ışık tutulmaya çalışılacak ve BTNF'ün bir belirteç olup olamayacağı ortaya konmaya çalışılacaktır.

## YÖNTEM

Derlemeyi yapmak üzere PubMed veri tabanına insan çalışmaları kısıtlaması yapılarak önce stres ve BTNF yazılmış ve 176 çalışma başlığı bulunmuştur. Ardından duygudurum bozukluğu ve BTNF yazılmış ve 280 çalışma başlığı elde edilmiştir. Bu çalışmaların her iki taramada da yer alanları, derleme niteliği taşıyanları, mektup biçiminde yayınlananları dışlanarak toplam 124 çalışma başlığı kalmıştır. Psikiyatri dizini veri tabanında da aynı işlemler yapılmış ve toplam 5 başlığa ulaşılmıştır. Bunların dördü derleme, biri araştırma türündedir. Yakın zamanlı iki meta-analiz çalışmasında kapsanan depresyonda BTNF düzeyleri üzerine ilaç kullanımının etkileri yineleme olmaması açısından toplu halde değerlendirilmiştir.

### BTNF'ÜN periferik dolaşımında gösterilmesi

In vivo çalışmalarda BTNF periferik dolaşımında gösterilebilmektedir. Bu nedenle beyindeki BTNF'ün hangi

oranda periferik dolaşıma geçtiği ve bunun beyinde bulunan düzeyiyle paralellik gösterip göstermediği merak edilmektedir. BTNF için trombositler, eozinofiller, beyin nöronları ve damar endotel hücreleri kaynak olarak bilinmektedir (Trajkovska ve ark. 2007). BTNF'ün trombositlerde sentezlenmekten çok, trombositlerin içine ayrıştığı ileri sürülmektedir (Shimizu ve ark. 2003). Periferik dolaşımdaki BTNF'ün trombositlerin reaktivitesiyle sınırlı olmadığını ileri sürülmüştür (Karege ve ark. 2005). Bu konudaki en yol gösterici çalışmayı Pan ve arkadaşları (1998) yapmışlar ve BTNF'ün kan-beyin engeli geçebildiğini, serum BTNF düzeyinin beyin BTNF düzeyiyle paralellik gösterdiğini saptamışlardır. Ama yine de serumda yapılan düzey ölçümünün beyindeki düzeyle ilgili dolaylı bir ölçüm olduğunu akıldaki tutulmamalıdır.

## STRES BTNF ilişkisi

Duygudurum bozukluklarının hayvan modellerinde stres oldukça sık kullanılmaktadır. Akut veya kronik stresin duygudurum bozukluklarında başlatıcı rolü bilinmektedir (Duman ve Monteggia 2006). Stres ile ilgili değişikliklerde nörotrofinlerin rolünü ilk kez Smith ve arkadaşları (1995) ortaya koymuşlar ve stresin hipokampusta (HK) CA3 piramidal hücre tabakasında ve dentat girus granüllü hücre tabakasında BTNF gen açılımını azalttığını göstermişlerdir. Stres ile başta HK olmak üzere bazı beyin bölgelerinde incinme ve nöron atrofisi ortaya çıkmaktadır (Duman 2004). HK öğrenme ve sözel bellekle ilgili önemli yapılardan biri olduğu gibi, depresyonun fizyopatolojisinde de kilit role sahiptir. HK'un amigdala ve prefrontal korteks ile bağlantıları bilinmektedir (MacQueen ve ark. 2003). Diğer yandan, HK'un hipotalamus-pitüiter-adrenal eksenini ile ilişkili negatif düzenleyici etkisi de strese olumsuz yanıtı sorumlu olabilmektedir (Pittenger ve Duman 2007). Stres sonucu HK tarafından düzenlenen bellekte de kusurlar görülebilmektedir. Bu değişiklikler stresle görülebileceği gibi, glukokortikoidlerle de ortaya çıkabilmektedir ve glukokortikoidler HK'ta benzer incinmeye yol açabilmektedir (Sapolsky ve ark. 1985). Stres düzeyinde artma HK'ta nöron gelişimini durdurabildiği gibi (Gould ve ark. 1992), nöron ölümüne de yol açabilmektedir (Magarinos ve ark. 1996).

Kronik stres etkenine maruz kalma durumunda, HK'taki hacimde küçülmenin aksine amigdalada hacim artışı söz konusudur (Frodl ve ark. 2003). Yalnızca hacim artışıyla kalmamakta, aynı zamanda işlevsel görüntüleme çalışmalarında amigdalada etkinlik artışı da gösterilmektedir (Drevets ve ark. 1992). Nasıl ki HK sözel bellekten sorumluysa ve onun atrofisinde sözel bellek kusuru geli-

şiyorsa, amigdala da öğrenme ve bellekten sorumludur. Ancak amigdalanın artmış etkinliği ile korkuyu abartılı öğrenme artmaktadır (Conrad ve ark. 1999). Hatta kronik stres etkeni ortadan kalktıktan sonra bile, amigdala-daki değişiklikler tamamen geriye dönmemektedir (Vyas ve ark. 2004).

Stresin amigdala ile HK ve prefrontal korteks üzerindeki etkileri arasındaki fark belirgindir. Hem akut hem kronik stres HK'ta CA3 dendritlerinin boyutlarını ve dallanmalarını bozar ve nöron gelişimini engeller iken, amigdaladaki dendritlerin boyutlarını ve dallanmalarını artırır ve hacmini büyütür (Pittenger ve Duman 2007). Bu da stresin beyin yapısı ve işleyişi üzerine tek çeşit bir etkisi olmadığını, farklı bölgelerde farklı etkilerin söz konusu olduğunu göstermektedir. BTNF–stres ilişkisi majör depresyonun patofizyolojisi konusundaki anlayışa da katkıda bulunmaktadır (Pittenger ve Duman 2007).

### Depresyonda BTNF bulguları

Stres ile BTNF ilişkisi ortaya konduktan sonra, depresyonda başta BTNF olmak üzere nörotrofinlerdeki değişiklikler ilgi alanı olmuştur. Popoli ve arkadaşları (2002) depresyondaki monoamin kuramına ek olarak, duygudurum bozukluklarında nöron plastikliğini ve nöron dejenerasyonunu düzenleyen hücre içi yolların patofizyolojide rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu kurama göre, stres sonucunda, nöronlarda atrofi ve nöron gelişiminde yavaşlama oluşmakta ve sonuçta depresyon ortaya çıkmaktadır. Antidepresanlar ise hücre içi yolları uyarmak yoluyla cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (cAMP response element binding; CREB) artırarak ve başta BTNF olmak üzere tüm nörotrofinlerin gen açılımını artırarak düzelmeye sağlar. Bu kuram depresyon etiolojisinde yeni bir anlayışın habercisi olmuş ve bu alanda yeni başlayacak birçok çalışmaya esin kaynağı olmuştur. Bu derlemede klinik çalışmaların gözden geçirilmesi hedeflendiği için, deneysel, in vitro veya hayvan çalışmaları yerine in vivo insan çalışmaları üzerinde durulacaktır.

Karege ve arkadaşları (2002) majör depresyon bozukluğu (MDB) olan bir grup hastada kontrol grubuna kıyasla serumda düşük düzeyde BTNF göstermişlerdir ve bunun ötesinde serum BTNF düzeyiyle depresyon şiddeti arasında ters yönde bağlantı bulmuşlardır. Shimizu ve arkadaşları (2003) MDB olan ancak daha önce antidepresan tedavi almamış hastalarla antidepresan tedavi altındaki hastaları ve sağlıklı kontrol deneklerini serum BTNF yönünden karşılaştırmışlar ve daha önce antidepresan ilaç kullanmamış hastaların serum BTNF dü-

zeylerini diğer iki gruptan düşük düzeyde bulmuşlardır. Bir önceki çalışmayla uyumlu olarak, Shimizu ve arkadaşları (2003) da serum BTNF düzeyleriyle Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) arasında ters yönde anlamlı bağlantı saptamışlardır. Bu sonuç 111 depresyon hastası ile 107 sağlıklı kontrol deneginden oluşan daha geniş bir örneklem grubunun katıldığı bir başka çalışmada da gösterilmiş ve depresyonu olan hastalarda serum BTNF düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Huang ve ark. 2008). Depresif hastalarda serum BTNF düzeylerinin sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığı bir meta-analizde depresyonu olan hastalarda düşük düzey saptandığı gibi, serum BTNF düzeyinin düşük olmasının yaş ve cinsiyet ile ilişkili olmadığı da ortaya konmuştur (Sen ve ark. 2008). MDB olan hastalarda düşük serum BTNF düzeyi tutarlı biçimde gösterilmiş bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

MDB'ta düşük serum BTNF düzeyi gösterilirken, BTNF geninin bazı polimorfizmlerinin de anlam taşıdığı iddia edilmiştir. Bu çerçevede BTNF val66met polimorfizmi en çok araştırılan ve en çok veriye sahip olunan polimorfizmdir. Met alleli taşıyan sağlıklı bireylerin epizodik bellek performanslarının düşük olduğu, hippocampal hacimleri ile bellek kodlaması ve geri çağırılması sırasındaki fizyolojik uyumlarının azaldığı ileri sürülmektedir (Egan ve ark. 2003, Post 2007). Eker ve arkadaşları (2005) sağlıklı deneklerle yürüttükleri çalışmada, BTNF met taşıyıcılarının val taşıyıcılarına kıyasla frontal, parietal ve temporal kortekslerde beyin morfoloji bozukluğu gösterdiklerini bildirmişlerdir ve bu bölgeler işlem belleği ile ilişkilidir. Bir diğer çalışmada ise Frodl ve arkadaşları (2007) MDB olan hastalardan BTNF met alleli taşıyanlarda hipokampusta küçülme saptamışlardır. Ancak iki büyük çalışmada MDB tanısı konan hastalarla sağlıklı kontrol denekleri arasında val66met polimorfizmi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Hong ve 2003, Tsai ve ark. 2003). MDB olan hastalarda yürütülen HPA eksen anormalliğini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, BTNF met alleli taşıyan hastalarda diğer allelleri taşıyan hastalara göre deksametazon baskılama testinde (DST) baskılamama daha yüksek oranda görülmüştür (Schüle ve ark. 2006). Bu çalışma ile BTNF ile stres ile ilişkili duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki kanıtlanmaya çalışılmıştır. Sitalopramla yapılan bir çalışmada, polimorfizm yönünden sağlıklı kontrollerle depresyonu olan hastalar arasında farklılık bulunmakla birlikte, antidepresan tedaviye yanıtta met allel taşıyıcılarının daha iyi yanıt verdikleri bulunmuştur (Choi ve ark. 2006). Diğer yandan yaşlı toplumda yapılan ça-

lişmalarda depresif hastalarda sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla daha fazla met allel taşıyıcılığı gösterilmiştir (Taylor ve ark. 2007, Hwang ve ark. 2006). MDB'ta önceden özkıyım girişiminde bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre daha fazla BTNF val66met polimorfizmi saptanmıştır (Sarchiapone ve ark. 2008). Belirti örüntüsü yönünden bakıldığında ise, MDB tanısı konmuş 154 hastada aynı sayıda kontrol deneğiyle karşılaştırıldığında, psikotik özellikler, özkıyım davranışı ve ailede duygudurum bozukluğu öyküsü met alleli bulunanlarda daha fazla bulunmuştur. Japon örnekleminde de depresif hastalarla sağlıklı denekler arasında BTNF polimorfizmi açısından farklılık saptanmamıştır (Iga ve ark. 2007). Depresyonda serum BTNF düzeyinde düşme kabul görmüş bir bulgudur ve bu depresyon şiddeti ile bağıntılı iken, cinsiyet ve yaştan etkilenmemektedir. Diğer yandan BTNF polimorfizmi depresif hastalarla sağlık denekler arasında ayrıştırıcı değil iken, hastalığa veya tedavisine ait bazı özelliklerde ayırt edici olabilmektedir.

#### **Antidepresan tedavinin BTNF üzerine etkisi**

Depresif hastalarda kontrollere kıyasla serum BTNF düzeyinin düşük olduğu gösterilince, antidepresan tedavinin BTNF düzeyini yükseltip yükseltmeyeceği konusuna ilgi duyulmuştur. Bu alandaki ilk çalışma ülkemiz araştırmacılarından Gönül ve arkadaşları (2003) tarafından yürütülen bir çalışmadır ve bu çalışmada çeşitli antidepresan ilaçların hastaların depresyonlarındaki iyileşmeye paralel olarak serum BTNF düzeyini kontrollerle aynı düzeye getirdiği gösterilmiştir. Bu çalışma önce kongre bildirisi olmuş (Gönül ve ark. 2003), makale olarak yayınlanıncaya kadar (Gönül ve ark. 2005), yine ülkemizden bir çalışma bu alandaki ilk yayınlanan çalışmalardan birisi olmuştur. Aydemir ve arkadaşları (2005) venlafaksin ile tedavi edilen 10 hastada serum BTNF düzeyine bakmışlar ve hastalarındaki iyileşmeye paralel olarak serum BTNF düzeyinde kontrollerle kıyaslanabilir yükselme saptamışlardır. Bu çalışmaları benzer yöntemle sahip pek çok çalışma izlemiştir. Burada tek tek her çalışmanın sonucu yinelenmeyecektir ama bu çalışmalarla ilgili iki meta-analiz değerlendirilecektir.

Bunlardan bir tanesi bu alanın öncülerinden Ronald Duman'ın ekibi tarafından hazırlanmıştır ve depresyonda serum BTNF düzeyi ve antidepresan tedavi kullanımı ile ilgili bir meta-analiz çalışmasıdır (Sen ve ark. 2008). Bu çalışmada bu konuda yapılmış ve verileri değerlendirmeye yönünden eksiksiz olan 11 çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Bu meta-analiz sonuçlarına göre depresyonu

olan hastalarda serum BTNF düzeyleri sağlıklı deneklere göre anlamlı biçimde düşüktür ve antidepresan tedavi sonucunda kontrollerle kıyaslanabilir düzeyde yükselmektedir. Bu çalışmalarda Egger ve arkadaşları (1997) tarafından meta-analizler için tanımlanmış yayınlanmak amacıyla yanlılık (bias) saptanmamıştır.

Diğer meta-analiz çalışması ise Brunoni ve arkadaşları (2008) tarafından yapılmıştır. Bu meta-analiz çalışmasında ise 23 çalışma değerlendirmeye alınmış ve 1504 hastanın verisi değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Etki büyüklüğü 0.62 (%95 güven aralığı, 0.36–0.88) olarak hesaplanmıştır. Bu meta-analiz çerçevesinde değerlendirilen çalışmalarda, yayınlanmak amacıyla yanlılık (bias) olmadığı bildirilmiştir. Tedavi öncesi hastalarla sağlıklı denekler arasında serum BTNF yönünden farklılık konusunda etki büyüklüğü 0.91 (%95 güven aralığı, 0.70-1.11) iken, tedavi sonrasında hastalarla sağlıklı deneklerin karşılaştırılmasında etki büyüklüğü 0.34 (%95 güven aralığı, 0.02-0.66)'e düşmektedir. Meta-regresyon sonucunda, tedavi sonrasında serum BTNF düzeyindeki değişiklik depresyon belirtilerinde değişim, tedavi süresinin uzunluğu ve önceki antidepresan kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Brunoni ve arkadaşları (2008) meta-analiz çalışmaları sonucunda serum BTNF düzeylerinin depresyondaki klinik değişikliklerle ilişkili olduğunu ve tedavi sonrasındaki düzelmeye de nöroplastik değişim sonucu elde edildiğini ileri sürmüşlerdir. Antidepresan tedaviyle elde edilen bu klinik iyilik hali sürdükçe, serum BTNF düzeyi de aynı kalmaktadır. Bir yıllık bir izleme çalışmasında birinci ayda elde edilen serum BTNF düzeyinde yükselme hastaların izlendiği ve tedavilerinin sürdüğü bir yıl boyunca aynı kalmıştır (Piccini ve ark. 2008).

Antidepresan tedavi çalışmalarından bir tanesi daha ayrıntılı incelemeyi hak etmektedir. Yoshimura ve arkadaşları (2007) depresif hastalar ile sağlıklı denekleri serum BTNF düzeyleri açısından karşılaştırmış ve sonrasında depresif hastalara paroksetin veya milnasipran tedavisi başlamışlardır. Çalışmanın sonunda beklendiği gibi, antidepresan tedaviye yanıt vererek düzelen hastaların serum BTNF düzeylerinde anlamlı yükselme olmuştur. Bu çalışmanın en ilginç bulgusu ise, yanıt vermeyen hastaların serum BTNF düzeyleri başlangıç düzeyine göre anlamlı değişiklik göstermemiş ve kontrol deneklerine kıyasla anlamlı olarak düşük kalmış olmasıdır. Bu da BTNF düzeylerinin iyileşmedeki rolü konusuna işaret etmektedir.

Sonuç olarak antidepresan tedavi ile serum BTNF düzeylerinde anlamlı yükselme saptanmaktadır.

### BTNF ve stresle ilişkili diğer durumlar

Depresyonda BTNF'ü konu alan çok sayıda araştırma bulunmakla beraber, stresle ilişkili diğer durumlar da çeşitli araştırmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalar BTNF'ün stresle ilişkili durumlarda kullanılabilirliğine ışık tutacaktır.

Stresle ilişkili ruhsal bozukluklardan bir tanesi konversiyon bozukluğudur ve depresyonu olan hastalar ve sağlıklı deneklerle karşılaştırmalı bir çalışmada konversiyon bozukluğu olan hastalarda serum BTNF düzeyi depresyondaki kadar düşük olarak saptanmıştır (Deveci ve ark. 2007a). Bu hastalarda depresyon bulunmadığı hem DSM tanı ölçütleri hem de HDDÖ ile gösterilmiştir. Diğer yandan, acil servise özkıyım girişimi ile başvuran ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğun tanı ölçütlerini karşılamayan, ancak DSM-IV-TR V kodu tanısı konabilen hastalarla yürütülen bir başka çalışmada ise, bu hastaların serum BTNF düzeyleri depresyondaki hastalarla aynı düzeyde ve sağlıklı deneklerden düşük olarak bulunmuştur (Deveci ve ark. 2007b). Bu iki çalışma depresyon var olmasa bile, stresle ilişkili durumlarda serum BTNF düzeyinin, tıpkı depresyonda olduğu gibi düşük düzeyde olabildiğini göstermektedir. Stresle doğrudan ilişkili olan travma sonrası stres bozukluğunda ise yapılan çalışma olumlu sonuç vermemiştir (Zhang ve ark. 2006). Bu beklenmeyen ve çelişkili bulgu ile ilgili olarak araştırmacılar örneklem grubunun gücünün arasındaki farkı göstermeye yetmediğini ileri sürmüşlerdir ve bu bağlamda daha geniş ve iyi tanımlanmış çalışmalara gereksinim vardır. Yine stresle ilişkili bir başka durum olan tükenmişlik sendromunda ise serum BTNF düzeyi düşük olarak saptanmıştır ve bu bulgu HPA eksen bozukluğu işlevlerinden bağımsızdır (Önen Sertöz ve ark. 2008).

Kronik ve sürekli stres durumlarında ise durum biraz değişmektedir. Çeşitli stres etkenleriyle BTNF düzeyinde düşme gösterilmekle birlikte Kuroda ve McEwen (1998) deney hayvanlarıyla yaptıkları çalışmada kronik tespit stresi ardından 21 günlük bir zaman dilimi beklemişler ve bunun sonucunda BTNF düzeyini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda BTNF düzeyi değişmemiş olarak bulunmuş ve yineleyen stres etkenine yönelik duyarsızlaşmanın bu sonuca neden olabileceği vurgulanmıştır (Duman ve Monteggia 2006). Bu çalışma bulgusunu destekler nitelikte ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, distimisi olan hastalarda serum BTNF düzeyi MDB olan hastalardan yüksek ve sağlıklı kontrollerden farklı olarak bulunmuştur (Aydemir ve ark. 2007). Bu da kronik ve sürekli strese karşı olan duyarsızlaşmanın BTNF

düzeyinde normalleşme yaratabileceğine işaret etmektedir. Kronik stres etkenlerine bağlı ağrılı sendromların depresyonla ilişkisi her zaman ilgi uyandırmıştır. Ağrılı sendromlar olan migren ve fibromiyaljide serum BTNF düzeyleri MDB olan hastalardan yüksek ve sağlıklı deneklerle aynı düzeyde bulunmuştur (Taşkın ve ark. 2008). Bu da bedenselleşen stresin daha az değişikliğe yol açabileceğini veya kronik strese yönelik duyarsızlaşmayı düşündürmektedir. Bu bulguyu yorumlarken, ağrılı sendromlarda periferik trombositlerden BTNF salınımı olduğu da akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak stres varlığında depresyondan bağımsız olarak serum BTNF düzeyi düşme göstermektedir.

### BTNF bir belirteç olabilir mi?

Bu yazının başında sorulan soruya, şimdiye kadar ele alınan veriler ışığında yanıt bulunmaya çalışılacaktır. Psikiyatri uygulamasında en sık rastlanan hastalıklardan birisi olan depresyona ait bir belirtecin bulunması istenen, aranan bir durumdur. Bu çerçevede tutarlı sonuçlara sahip BTNF iyi bir aday gibi görünmektedir. Dünya Biyolojik Psikiyatri Birliği görev grubu çalışmasında depresyonda kullanılabilecek biyolojik belirteçleri araştırmışlar ve sonuçta depresif duygudurum ile ilişkili durumların gelişiminde BTNF'ün merkezi rol oynadığına dair yeterli kanıtın bulunduğunu öne sürmüşlerdir (Mössner ve ark. 2007).

Depresyonda BTNF'ün sağlıklılarından düşük olması ve ilaç tedavisiyle yükselmesi, ancak ilaç tedavisine yanıt alınamayan durumlarda yükselmenin olmaması, yani normalleşmemesi BTNF'ü depresyon için bir belirteç durumuna sokmaktadır. Ama diğer yandan başka birçok durumda da BTNF düzeyinde değişiklikler gösterilmiş olması serum BDNF düzeyinin depresyona özgül niteliğini bozmaktadır. BTNF'ün trombositlerdeki salınımı ile ilgili değişiklik yaratan, yani BTNF'ü periferik olarak etkileyen birçok tıbbi durum olabileceği gibi, stresin neden olduğu başka ruhsal bozukluklarda da serum BTNF düzeyi etkilenebilmektedir. Diğer yandan antidepresan tedavi ile tutarlı bir biçimde değişim göstermesi, en azından bu konuda bir belirteç durumuna getirmektedir.

### SONUÇ

BTNF çok araştırılan bir biyolojik değişken olması nedeniyle umut vaat eden bir belirteç durumundadır. Şu ana kadar elde edilen bulgulara bakıldığında, serum BTNF düzeyi henüz depresyon tanısı koyabilmek için güçlü bir belirteç niteliğinde değildir. Çok farklı tıbbi

durumlarda serum BTNF düzeyi değişebildiğinden özgülüğü hiçbir hastalık veya bozukluk için yüksek olamayacaktır. Ama yapılan çalışmalardan elde edilen veriler BTNF'ün stresle ilişkili ruhsal bozukluklarda ve oluşumunda stresin yer aldığı duygudurum bozukluklarında önemli bir belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

Aydemir Ö, Deveci A, Taneli F ve ark. (2005) The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29:261-265.

Aydemir Ö, Deveci A, Taşkın OE ve ark. (2007) Serum brain-derived neurotrophic factor level in dysthymia: a comparative study with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:1023-1026.

Brunoni AR, Lopes M, Fregni F ve ark. (2008) 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*, 28:1-12.

Choi MJ, Kang RH, Lim SW ve ark. (2006) Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. *Brain Res*, 1118:176-182.

Conrad CD, LeDoux JE, Magariños AM ve ark. (1999) Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci*, 113:902-913.

Deveci A, Aydemir Ö, Taşkın O ve ark. (2007a) Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: Comparative study with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61:571-573.

Deveci A, Aydemir Ö, Taşkın O ve ark. (2007b) Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology*, 56:93-97.

Drevets WC, Videen TO, Price JL ve ark. (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 12:3628-3641.

Duman RS (2004) Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromol Med*, 5: 11-25.

Duman RS, Monteggia LM (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59:1116-1127.

Egan MF, Kojima M, Callicott JH ve ark. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 24: 257-269.

Egger M, Davey Smith G, Schneider M ve ark. (1997) Bias in metaanalysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629-634.

Eker Ç, Kitiş Ö, Ozan E ve ark. (2005) İnsan beyninde BDNF geninin val66met polimorfizmine bağlı gri madde değişiklikleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 15:104-111.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T ve ark. (2003) Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*, 53: 338-344.

Frodl T, Schüle C, Schmitt G ve ark. (2007) Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 64:410-416.

Gould E, Cameron HA, Daniels DC ve ark. (1992) Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci*, 12: 3642-3650.

Gönül AS, Akdeniz F (2002) Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(Ek Sayı 4):51-56.

Gönül AS, Akdeniz F, Taneli F ve ark. (2003) The effect of treatment

BTNF araştırmalarıyla birlikte, özellikle depresyon için ama bazı başka ruhsal bozukluklar için de geleneksel sınıflandırmalarda yer alan “endojen”-“reaktif” kavramlarının belki de yeniden gündeme gelmesi söz konusu olabilir. İleride yapılacak çalışmalarda bu konu araştırılmaya değer gibi görünmektedir.

on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13 (Suppl. 4): 203.

Gönül AS, Akdeniz F, Taneli F ve ark. (2005) Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255:381-386.

Hong CJ, Huo SJ, Yen FC ve ark. (2003) Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology*, 48:186-189.

Huang TL, Lee CT, Liu YL ve ark. (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*, 42:521-525.

Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ ve ark. (2006) The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging*, 27:1834-1837.

Iga J, Ueno S, Yamauchi K ve ark. (2007) The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with psychotic feature and suicidal behavior in Japanese major depressive patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B:1003-1006.

Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N ve ark. (2005) Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*, 57:1068-1072.

Karege F, Perret G, Bondolfi G ve ark. (2002) Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Psychiatry Res*, 109: 143-148.

Kuroda Y, McEwen BS (1998) Effect of chronic restraint stress and tianeptine on growth factors, growth-associated protein-43 and microtubule-associated protein 2 mRNA expression in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*, 59: 35-39.

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS ve ark. (2003) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 1387-1392.

Magariños AM, McEwen BS, Flugge G ve ark. (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci*, 16: 3534-3540.

Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E ve ark. (2007) Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry*, 8:141-174.

Önen Sertöz Ö, Tolga Binbay İ, Köylü E ve ark. (2008) The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1459-1465.

Pan W, Banks WA, Fasold MB ve ark. (1998) Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37:1553-1561.

Piccinni A, Marazziti D, Catena M ve ark. (2008) Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord*, 105:279-283.

Pittenger C, Duman RS (2008) Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33:88-109.

Popoli M, Gennarelli M, Racagni G ve ark. (2002) Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants. *Bipolar Disord*, 4: 166-182.

Post RM (2007) Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*, 41: 979-990.

Sarchiapone M, Carli V, Roy A ve ark. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 57:139-145.

Sapolsky RM, Krey L, McEwen B ve ark. (1985) Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*, 5: 1221-1227.

Schüle C, Zill P, Baghai TC ve ark. (2006) Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and dexamethasone/CRH test results in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 31:1019-1025.

Sen S, Duman R, Sanacora G ve ark. (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64:527-532.

Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N ve ark. (2003) Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54: 70-75.

Smith MA, Makino S, Kvetnansky R ve ark. (1995) Stress alters the expression of brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*, 15:1768-1777.

Taşkın EO, Aydemir Ö, Deveci A ve ark. (2008) Ağrılı sendromlarda serum beyin-türevli nörotrofik faktör düzeyleri: Major depresyon ile kontrollü bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18:259-265.

Taylor WD, Züchner S, McQuoid DR ve ark. (2007) Allelic differences in the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15: 850-857.

Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M ve ark. (2007) Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull*, 73:143-149.

Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW ve ark. (2003) Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 123B:19-22.

Vyas A, Pillai AG, Chatarji S ve ark. (2004) Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience*, 128: 667-673.

Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A ve ark. (2007) Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31: 1034-1037.

Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J ve ark. (2006) Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B:387-393.

## DÜZELTME VE ÖZÜR

Türk Psikiyatri Dergisi 19. cilt, 1. sayı, 19-28. sayfalarda yer alan “**Hemodiyaliz Hastalarındaki Depresiflik Düzeyinin Yordanmasında Kontrol Odağı, Öğrenilmiş Güçlülük ve Sosyotropi-Otonomi**” başlıklı araştırma yazısının yazarlarından Misli Baydoğan'ın ünvanı *Uzman Psikolog* olacaktır. Düzeltir, yazardan ve okurlarımızdan özür dileriz.