

## Comparison of Serum BDNF changes in Women with Major Depressive Disorder Treated with Fluoxetine and Cognitive Behavioral Therapy: A Randomized Clinical Trial

Mehrdad Jallalian<sup>1</sup>

Mehdi Pourasghar<sup>2</sup>

Ahmad Majd<sup>3</sup>

Hossein Ghalehnoei<sup>4</sup>

Zahra Kian mehr<sup>5</sup>

<sup>1</sup> PhD Student in Biochemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University Tehran, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Biology, Faculty of Biology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Molecular and Cell Biology Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> Assistant Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received August 8, 2023; Accepted October 28, 2023)

### Abstract

**Background and purpose:** Major depressive disorder (MDD) is among the most common psychiatric diseases. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a suitable biomarker for treatment response. In the present research, serum changes of this biomarker were assessed between the two groups of MDD patients undergoing Fluoxetine therapy and cognitive-behavioral therapy (CBT).

**Materials and methods:** In this randomized controlled trial study, 40 female MDD patients (DSM-V criteria) were assigned to two Fluoxetine therapy (20 mg/d for 3 months) (N=20) and CBT (90-minute sessions, once a week, for 12 weeks) (N=20) groups. The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) score and serum BDNF concentration were measured before and after the treatment. The data were analyzed at a significance level of  $P \leq 0.05$  using Graphpad prism 9 statistical software.

**Results:** The BDI-II score significantly decreased in both Fluoxetine therapy (from  $23.2 \pm 1.5$  to  $11.1 \pm 1.01$ ) and CBT (from  $26.8 \pm 0.6$  to  $9.5 \pm 0.8$ ) groups. No significant change was observed in the serum BDNF level in the Fluoxetine therapy group, while it was increased in the CBT group (from  $1.13 \pm 0.71$  to  $3 \pm 0.72$ ). The intergroup comparison after treatment indicated that the BDI-II score decrease and the serum BDNF increase were higher in the CBT group than in the Fluoxetine therapy group.

**Conclusion:** The BDI-II score decrease and the serum BDNF increase were higher in the CBT group than in the Fluoxetine therapy group. Thus, it seems appropriate for MDD treatment. Serum BDNF is not an appropriate biomarker for treatment response. It is suggested that a study be conducted with a larger sample size and a longer investigation period.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20190710044171N1)

**Keywords:** BDNF, Cognitive behavior therapy, Fluoxetine, Major depressive disorder

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 1): 97-107 (Persian).

**Corresponding Author:** Mehdi Pourasghar - Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (Me\_pourasghar@yahoo.com)

# مقایسه تغییرات BDNF سرم در زنان با اختلال افسردگی عمده تحت درمان با فلوکستین و درمان شناختی رفتاری؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده

مهرداد جلالیان<sup>۱</sup>

مهدی پور اصغر<sup>۲</sup>

احمد مجد<sup>۳</sup>

حسین قلعه نوعی<sup>۴</sup>

زهرآ کیان مهر<sup>۵</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** اختلال افسردگی عمده (MDD) یکی از شایع ترین بیماری های روان پزشکی است. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) یک نشانگر زیستی مناسب برای پاسخ به درمان است. در مطالعه حاضر تغییرات سرمی این نشانگر زیستی در بین دو گروه بیماران MDD تحت درمان با داروی فلوکستین و درمان شناختی رفتاری بررسی شد.

**مواد و روش ها:** در مطالعه کارآزمایی تصادفی شده ۴۰ بیمار زن MDD (معیار DSM-V) در دو گروه فلوکستین تراپی (روزانه ۲۰ میلی گرم به مدت سه ماه) (N=20) و CBT (جلسه ۹۰ دقیقه ای، یک بار در هفته به مدت ۱۲ هفته) (N=20) قرار گرفتند. امتیاز BDI-II و غلظت BDNF سرم پیش و پس از درمان سنجش شدند. داده ها در سطح معنی داری  $P \leq 0/05$  با کمک نرم افزار آماری Graphpad prism 9 آنالیز شدند.

**یافته ها:** نمره BDI-II در هر دو گروه فلوکستین (از  $23 \pm 1/5$  به  $11 \pm 1/1$ ) و CBT (از  $26 \pm 0/6$  به  $9 \pm 0/8$ ) کاهش معناداری داشت. میزان BDNF سرم در گروه فلوکستین تراپی تغییر معناداری مشاهده نشد ولی در گروه CBT (از  $1/13 \pm 0/71$  به  $3 \pm 0/72$ ) افزایش داشت. از نظر مقایسه بین گروهی پس از درمان، میزان کاهش نمره BDI-II و افزایش BDNF سرم در گروه CBT نسبت به گروه فلوکستین بهتر بود.

**استنتاج:** کاهش امتیاز BDI-II، افزایش BDNF سرم در گروه CBT بیش تر از گروه فلوکستین بود، بنابراین برای درمان MDD مناسب به نظر می رسد. BDNF سرم نشانگر زیستی مناسبی برای پاسخ به درمان نیست. پیشنهاد می شود مطالعه ای با حجم نمونه بزرگتر و دوره مطالعه طولانی تر انجام شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT: 201907100441VN1

**واژه های کلیدی:** اختلال افسردگی عمده، درمان شناختی رفتاری، فلوکستین، BDNF

## مقدمه

بیماری های روان پزشکی است. MDD سومین بیماری مطرح در دنیا است، برآورد می کنند تا سال ۲۰۳۰ اولین

اختلال افسردگی عمده (Major Depressive Disorder: MDD) یکی از شایع ترین اختلالات در

E-mail: Me\_pourasghar@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** مهدی پوراصغر - ساری: مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده ترک اعتیاد

۱. دانشجوی دکتری بیوشیمی، گروه بیوشیمی دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه روان پزشکی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده ترک اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده زیست شناسی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴. استادیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز بیولوژی سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۵/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۵/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۸/۶

بیماری شایع در دنیا باشد (۲،۱). میزان شیوع MDD در ایران ۴/۱ درصد گزارش شده است که این میزان در زنان ۴/۸ درصد و در مردان ۲/۳ درصد است (۳). با توجه به تظاهرات بالینی، شیوه نگرش در معیار ورود و خروج بیماران و هم چنین طراحی ناکافی کارآزمایی بالینی و عدم وجود نشانگرهای زیستی پاسخ‌دهنده به درمان که تأیید شده باشند باعث شده تا پزشکان روش‌های درمانی متفاوتی را برای بیماران افسرده انتخاب کنند (۴).

درمان دارویی به‌ویژه درمان با داروهای ضدافسردگی مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین یا SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) در خط اول گزینه درمان بیماران MDD قرار دارند، این گروه از داروها به دلیل اثربخشی، تحمل دارویی و ایمنی مناسب نسبت به سایر داروهای روان‌پزشکی بیش‌تر برای بیماران افسرده تجویز می‌گردند. مکانیسم عمل این داروها مهار ناقل سروتونین (Serotonin Transporter: SERT) است، این داروها سروتونین را در پایانه اکسون پیش‌سیناپسی مهار می‌کنند. فلوکستین با مکانیسم بازجذب انتخابی سروتونین یکی از داروهای منتخب در درمان MDD است، این دارو سبب بهبود علائم بالینی بیماری می‌شود. روان‌درمانی دومین گزینه درمان برای بیماران MDD است و یکی از متداول‌ترین روش‌های روان‌درمانی که در بیماران افسرده با درجه افسردگی خفیف تا متوسط مورد استفاده قرار می‌گیرد روش درمانی شناختی رفتاری (Cognitive Behavioral Therapy: CBT) است. در مواردی که بیماران MDD با روش‌های دارودرمانی و روان‌درمانی پاسخ درمانی مناسبی دریافت نکنند و مقاومت دارویی دیده شود از درمان ترکیبی، شامل دارودرمانی و CBT استفاده می‌کنند (۵-۸).

نشانگرهای زیستی مولکول‌هایی هستند که در نمونه‌های بیولوژیک اندازه‌گیری شده و سطوح غیرطبیعی آن‌ها جز یافته‌های پاتولوژیک بیماری‌ها محسوب می‌شوند، این نشانگرها بخش مهمی از فرآیندهای پزشکی هستند و کاربرد این نشانگرها در

تشخیص، پیش‌آگهی، بررسی شدت بیماری و هم‌چنین به‌عنوان راهنما در پاسخ به درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۹،۱۰). در حال حاضر هیچ نشانگر زیستی پاسخ‌دهنده به درمان در بیماران MDD که غیرتهاجمی و دارای ویژگی و حساسیت بالا و قابل اعتماد باشد معرفی نشده است. تشخیص و پاسخ به درمان بر پایه معاینات بالینی و ارزیابی ذهنی و علائم افسردگی استوار است (۱۱-۱۳). فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor: BDNF) یکی از نشانگرهای زیستی است که در بیماران MDD بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این پروتئین متعلق به خانواده نروتروفین‌ها بوده و گسترده‌ترین نروتروفین در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) است. بر اساس ارزیابی‌های انجام شده در افراد MDD سطوح BDNF خون محیطی و سیستم اعصاب مرکزی نسبت به افراد غیرافسرده بسیار پایین است و یک ارتباط معنی‌دار با سطح BDNF سرم و شدت علائم افسردگی وجود دارد و با بهبود علائم افسردگی سطح آن افزایش می‌یابد (۱۴-۱۶). با این همه طی مطالعات انجام شده جهت بررسی تغییرات سطوح BDNF سرم در پاسخ به درمان با داروهای ضدافسردگی و CBT نتایج متناقضی مشاهده شده است. در مطالعه انجام شده Gupta و همکاران سطوح BDNF سرم بیماران MDD پس از درمان با داروی ضدافسردگی و مقایسه پیش و پس از درمان غلظت BDNF سرم افزایش و امتیاز افسردگی آن‌ها کاهش یافته است، از سویی دیگر در مطالعه انجام شده a-Jie Chiou و همکاران بیماران MDD درمان شده با داروی ضدافسردگی و ارزیابی تغییرات پیش و پس از درمان، تغییری در سطوح BDNF سرم آن‌ها مشاهده نشده است (۱۷،۱۸). در پژوهش انجام شده Orosz و همکاران سطوح BDNF سرم پس از شش هفته روان‌درمانی نسبت به پیش از مداخله درمانی افزایش داشته است، در صورتی که مطالعه Da Silva و همکاران بیماران MDD که با روش CBT درمان شدند در

مقایسه پیش و پس از درمان تغییری در سطح BDNF سرم بیماران مشاهده نشده است (۲۰، ۱۹). از آنجایی که تاکنون تغییرات نشانگر زیستی BDNF در بیماران افسرده تحت درمان با داروی ضدافسردگی فلوکستین و درمان CBT در یک کارآزمایی بالینی تصادفی موازی کنترل شده گزارش نشده است، هدف از انجام این مطالعه رفع شکاف در ادبیات تحقیق و مقایسه نشانگر زیستی BDNF در دو روش درمانی بوده است. بنابراین مطالعه‌ای از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده طراحی شده است تا تغییرات BDNF سرم را به عنوان یک نشانگر زیستی در بیماران افسرده‌ای که تحت درمان با داروی فلوکستین و CBT را مقایسه کند.

## مواد و روش‌ها

### طراحی مطالعه

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی موازی تصادفی شده بوده است که به تصویب کمیته اخلاق پزشکی (کد اخلاق: IR.MAZUMS.REC.1398.759) دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20190710044171N1) رسید. فرم رضایت نامه کتبی توسط همه بیماران تکمیل شد. جامعه آماری این پژوهش بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی شهید زارع ساری بودند. شرط ورود به مطالعه محدوده سنی ۱۸ تا ۵۵ سال با تشخیص اختلال MDD با تأیید روان‌پزشک بر اساس معیار DSM-V (Diagnostic and statistical of mental Disorder-5) بود (۲۱). به دلیل در دسترس بودن و مراجعه بیماران زن در دوره پژوهش، نمونه‌ها از بین بیماران زن انتخاب شد. سایر معیارهای ورود به مطالعه باردار نبودن، عدم وجود سایکوز و افکار جدی آسیب رسان به خود و دیگران، دریافت نکردن درمان روان‌شناختی هم‌زمان و نداشتن بیماری‌های قلبی، کبدی، کلیوی، دیابت و بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی بود. جهت تعیین حجم نمونه با توجه به مشابه بودن مطالعه و براساس فرمول محاسبه حجم

نمونه و برآورد اختلاف میانگین بین دو گروه و براساس نتایج آماری گزارش شده مطالعه Chiung-Wen Taso و همکاران با توان آماری ۸۰ درصد و ۵ درصد خطای نوع اول، تعداد ۴۰ نمونه انتخاب شدند و در دو گروه کارآزمایی بالینی قرار گرفتند (۲۲). بیماران به روش تصادفی بلوک بندی شدند (بلوک چهارتایی) و در دو گروه فلوکستین تراپی (n=۲۰) و CBT (n=۲۰) قرار گرفتند.

بیماران مطالعه حاضر با درجه افسردگی خفیف و متوسط طبق نظر پزشک معالج با داروی فلوکستین با دوز درمانی ۲۰ میلی گرم به مدت سه ماه تحت درمان قرار گرفتند و به صورت هفتگی از نظر مصرف دارو پیگیری شدند (۵). برای بیماران گروه CBT، جلسات گروهی، هر جلسه به مدت ۹۰ دقیقه، در ۱۲ هفته متوالی برگزار شد. در این روش درمانی نخست با ابزارهای مصاحبه و خودگزارشی علائم و شرایط بیمار مشخص می‌شود. سپس آموزش روش‌های شناختی و رفتاری برای توانمند نمودن بیمار جهت آگاهی از نقش افکار منفی ناکارآمد و مقابله با این افکار ارائه می‌شود (۲۳). در این پژوهش پیامدهای اولیه میزان سطح سرمی BDNF پیامد دوم ارزیابی امتیاز افسردگی (Beck Depression Inventory-II: BDI-II) بود. در تمامی شرکت کنندگان دو گروه BDNF سرم و امتیاز BDI-II پیش و پس از مداخله درمانی اندازه گیری می‌شوند. جهت ارزیابی BDNF سرم از همه بیماران و در یک زمان یکسان صبحگاهی، هفت سی سی نمونه خون ورید کوبیتال گرفته و به لوله‌های همولیز منتقل شدند. ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از نمونه گیری و پس از ایجاد لخته، نمونه با دور ۳۰۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. نمونه سرم جدا شده به لوله استریل جدیدی منتقل و در دمای ۸۰- درجه تا زمان انجام آزمایش ذخیره شدند. سطح سرمی BDNF در دو گروه از بیماران با استفاده از روش الیزا (سنجش ایمنونواسی) با فن آوری ساندویچ الیزا تعیین شد. کیت سنجش BDNF سرم از شرکت Zellbio GmbH کشور آلمان با شماره

9 GraphPad Prism با سطح معناداری  $P \leq 0.05$  تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف داده‌ها از آماره‌های میانگین، انحراف معیار، میانه و درصد فراوانی و برای مقایسه درون گروهی و بین گروهی مقادیر پیش و پس از درمان متغیرهای BDI-II، سطح BDNF سرم از آزمون‌های Independent Samples T test، F-test، Paired T Test، Mann-Whitney U Test و Wilcoxon Test استفاده شد.

## یافته‌ها

فلوچارت شماره ۱ نمودار گردش بیماران شرکت کننده این کارآزمایی بالینی را نشان می‌دهد. آنالیز نهایی بر روی داده‌های تمام چهل نمونه پژوهش انجام شد. دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدن، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات، شغل تفاوت معنی داری را نشان ندادند (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱:** توصیف و مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک و پیکرسنجی بیماران دو گروه درمان با فلوکستین و درمان شناختی رفتاری پیش از مداخله

| ویژگی دموگرافیک پیش از درمان               | گروه درمان با فلوکستین<br>N=20 | گروه شناختی رفتاری<br>N=20 | سطح معنی داری |
|--------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------|
| سن (سال) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)      | 30.4 $\pm$ 3.1                 | 32.3 $\pm$ 3.2             | *.0651        |
| شاخص توده بدن (میانگین $\pm$ انحراف معیار) | 25.08 $\pm$ 0.3                | 25 $\pm$ 0.4               | *.0692        |
| وضعیت تأهل (مجرد/متاهل)                    | 16/4                           | 14/6                       | **./622       |
| سطح تحصیلات (دپلم/لیسانس/بالتر)            | 2/11/7                         | 3/14/3                     | **./462       |
| شغل (دانشجو/کارمند/بازنشسته/دار)           | 7/7/6                          | 9/4/7                      | **./481       |

\*:Mann Whitney U Test

\*\* :Chi-Square

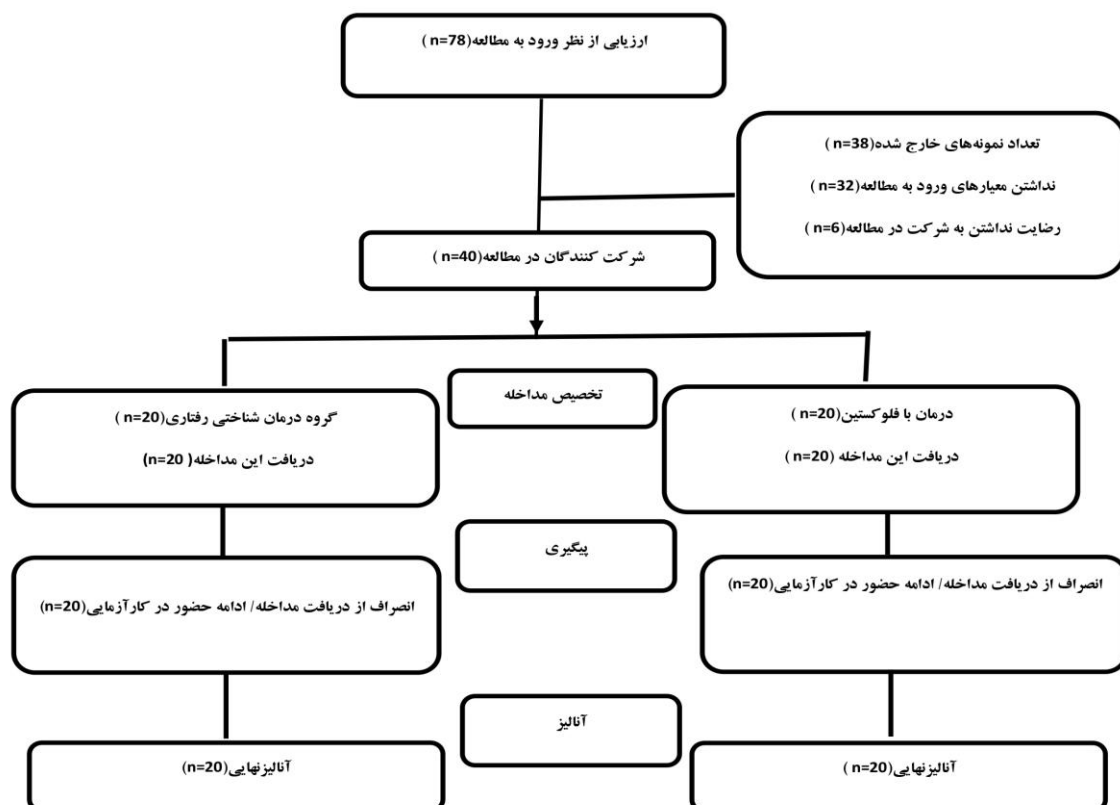
نتایج آماری ارائه شده در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که امتیاز BDI-II در دو گروه مطالعه پیش از درمان مشابه بودند ولی غلظت BDNF سرم مشابه نیست. در پایان مداخله هر دو گروه درمان با فلوکستین و CBT میانگین نمره BDI-II در مقایسه با پیش از درمان، به‌طور معنی داری کاهش یافت، هم‌چنین سطح BDNF سرم پیش و پس از درمان در گروه درمان با فلوکستین تفاوت معنی داری را نشان نداد؛ اما در پایان مداخله درمانی در گروه CBT افزایش معناداری در

48 Cat.No:ZB-11302-CH96 تهیه شد. BDNF سرم طبق دستورالعمل سازنده کیت اندازه‌گیری شد. اساس واکنش با ایجاد کمپلکس ایمنی است که بین مونوکلونال آنتی‌بادی کووت شده در کف چاهک علیه BDNF سرم و یک مونوکلونال آنتی‌بادی متصل به بیوتین که با استرپتوئیدین-HRP باند شده است. پس از انجام آزمایش میزان غلظت BDNF سرم رابطه مستقیمی با شدت رنگ حاصل از واکنش دارد. نتیجه اندازه‌گیری BDNF سرم به‌صورت ng/ml گزارش می‌شود. محدوده شناسایی کیت تحقیقاتی BDNF از ۱۲/۹ ng/ml - ۰/۴ ng/ml با حساسیت ۰/۰۵ ng/ml است. از ۴۰ بیمار پیش و پس از مداخله درمانی آنالیز انجام شد. جهت ارزیابی تغییرات امتیاز افسردگی از پرسش‌نامه افسردگی BDI-II استفاده شد. این پرسش‌نامه شامل ۲۱ گویه با گزینه‌های مقیاس لیکرت چهار درجه‌ای از صفر تا سه (۰=سلامت روانی، ۱=احساس اختلال خفیف، ۲=احساس اختلال شدید، ۳=احساس اختلال حاد) که به‌صورت خودارزیابی و بر اساس گزارش علائم در دو هفته گذشته، شدت افسردگی را در بزرگسالان و نوجوانان اندازه‌گیری می‌کند. گروه‌بندی شدت افسردگی بر حسب نمره کلی به این شرح است: عدم وجود یا افسردگی حداقل (۱۳-۰)، خفیف (۱۹-۱۴)، متوسط (۲۸-۲۰) و شدید (۶۳-۲۹) (۲۴). طی مطالعه انجام شده حمیدی و همکاران (۲۰۰۶/۶۴)، پرسش‌نامه افسردگی BDI-II از روایی و پایایی (۰/۹۳ درصد) برخوردار بوده است (۲۵).

داده‌های دموگرافیک و بالینی بیماران شامل سن، وزن و قد با پرسش شفاهی و معاینه فیزیکی بیماران اندازه‌گیری شد. کارشناسان آزمایشگاهی آنالیز کننده نمونه‌های سرم بیماران و فرد آنالیز کننده داده‌های آماری اطلاعاتی از نوع مداخله تخصیص یافته به نمونه‌های مطالعه نداشتند.

## تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به دست آمده با نرم‌افزار آماری



فلوچارت شماره ۱: نمودار گردش بیماران در کارآزمایی بالینی (CONSORT Flowchart)

جدول شماره ۲: توصیف و مقایسه درون گروهی و بین گروهی سطوح پیش و پس از درمان امتیاز BDI-II در دو گروه درمان با فلوکستین و درمان شناختی رفتاری

| متغیر        | درمان با فلوکستین                        |                                         | CBT                                    |                                       | سطح معنی داری | پیش از درمان<br>(انحراف معیار ± میانگین) | پس از درمان<br>(انحراف معیار ± میانگین) | F-ratio* | سطح معنی داری** | سطح معنی داری*** |
|--------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|-----------------|------------------|
|              | پیش از درمان<br>(انحراف معیار ± میانگین) | پس از درمان<br>(انحراف معیار ± میانگین) | پیش از CBT<br>(انحراف معیار ± میانگین) | پس از CBT<br>(انحراف معیار ± میانگین) |               |                                          |                                         |          |                 |                  |
| BDI-II       | ۲۳/۲ ± ۱/۵                               | ۱۱/۱ ± ۱/۱                              | ۲۶/۸ ± ۰/۶                             | ۹/۵۰ ± ۰/۸                            | ۰/۰۰۵         | ۲۶/۸ ± ۰/۶                               | ۹/۵۰ ± ۰/۸                              | ۴/۰۷     | ۰/۰۲۱           | ۰/۰۰۸            |
| BDNF (ng/ml) | ۱/۱۳ ± ۰/۷۲                              | ۱/۱۸ ± ۰/۷۴                             | ۱/۱۴ ± ۰/۱۴                            | ۳ ± ۰/۸۸                              | ۰/۰۶۴         | ۱/۱۴ ± ۰/۱۴                              | ۳ ± ۰/۸۸                                | ۳/۳      | ۰/۰۰۶۶          | ۰/۰۰۱            |

Values are presented as mean±SD

\* : F-ratio

\*\* : P-value: Intragroup comparison Wilcoxon Signed test

\*\*\* : P-value: Intragroup comparison -Mann Whitney U Test

تحت درمان با داروی فلوکستین و CBT به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد که میانگین غلظت BDNF سرم در گروه CBT افزایش یافت و افزایش آن معنادار بود، اما در گروه درمان با فلوکستین تغییری مشاهده نشد.

نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات Basterzi, Arumugam و همکاران) مشابه بود. این محققان گزارش کردند که داروهای ضدافسردگی باعث کاهش علائم بالینی و امتیاز افسردگی می‌شوند، ولی در

سطح BDNF سرم مشاهده شد (از  $1/14 \pm 0/14$  به  $3 \pm 0/88$ ) ( $P < 0/05$ ) از نظر مقایسه بین گروهی در مرحله بعد از مداخله درمانی در گروه CBT نسبت به درمان فلوکستین کاهش میانگین امتیاز BDI-II به طور معنی داری بیش تر بود.

## بحث

تحقیق حاضر با هدف مقایسه تغییرات BDNF سرم به عنوان نشانگر زیستی در بیماران زن با اختلال MDD

غلظت BDNF سرم بیماران پس از درمان تغییری مشاهده نشده است و گزارش دادند که تغییر سطوح BDNF سرم بیماران با همه داروهای ضدافسردگی یکسان نیست و تغییر سطوح BDNF به نوع داروی ضدافسردگی مرتبط است (۲۶، ۲۷).

Lu و همکاران مطالعه‌ای جهت بررسی تغییرات BDNF نرون‌های هیپوکامپ رات‌هایی افسرده که با داروی ضدافسردگی فلوکستین درمان می‌شدند انجام دادند و پس از رنگ‌آمیزی H&E بافت مغزی و بررسی بخش هیپوکامپ مغز دریافتند که داروی ضدافسردگی فلوکستین سطوح BDNF نرون‌های هیپوکامپ را تغییر نمی‌دهد (۲۸). از سوی دیگر مطالعات انجام شده محققین (Zhou, Lital) نشان داد که بیماران با اختلال MDD که تحت درمان با داروهای ضدافسردگی قرار می‌گیرند غلظت BDNF سرم آن‌ها پس از درمان افزایش یافته است (۲۹، ۳۰).

تمامی داروهای ضدافسردگی باعث تغییر غلظت BDNF سرم نمی‌شوند، مطالعات نشان داده‌اند که داروهای Vortioxetin و Ketamine بیش‌ترین تغییر را در سطوح BDNF سرم ایجاد می‌کنند (۳۱، ۳۲). نتایج به دست آمده از مطالعه Chiou و همکاران، Brunoni و همکاران نشان داد که بیماران با اختلال MDD که با داروهای فلوکستین، سرتالین، اسیتالوپرام، ونلافلاکسین (خانواده SSRIs) در دوره سه ماهه درمان شدند، تغییری در غلظت BDNF سرم آن‌ها مشاهده نشده است (۱۸، ۳۳). یکی از عوامل مؤثر در تغییر غلظت BDNF سرم طول دوره درمان بیماری است، تحقیق انجام شده نشان می‌دهد که غلظت BDNF سرم پس از یک دوره درمانی شش ماهه تغییرات بیش‌تری را نسبت به یک دوره درمانی کوتاه‌مدت نشان داده است (۳۴). در مطالعه حاضر دوره درمانی بیماران در یک دوره زمانی سه ماهه بوده است که از محدودیت‌های مطالعه حاضر است.

عوامل ژنتیکی (پلی مورفیسم (Val66Met)، اپی ژنتیکی (متیلاسیون DNA و استیلاسیون هیستون‌ها) و

حضور بیماری‌های التهابی، آسیب سلول‌های عصبی در اثر بیماری‌ها مانند ام‌اس، سندروم متابولیک، بیماری التهابی روده و استرس مزمن می‌توانند علت نتایج متفاوت این مطالعه باشند. با توجه به نتیجه مطالعه حاضر به نظر می‌رسد BDNF سرم نشانگر زیستی قابل اعتمادی در پاسخ به درمان با داروی فلوکستین نیست.

یافته مهم دیگر مطالعه حاضر این است که روش درمانی CBT باعث افزایش BDNF سرم شده است. درمان شناختی رفتاری (CBT) اثربخش‌ترین و قابل‌قبول‌ترین روش درمانی در بین روش‌های روان‌درمانی است. این روش درمانی را باید یک روش درمانی اپی ژنتیک در نظر گرفت، در این روش به افراد کمک می‌شود که چگونه افکار منفی و مخرب یا ناراحت‌کننده را که تأثیر منفی بر رفتار و احساساتشان دارد، شناسایی و تغییر دهند. این روش درمانی همانند داروها علائم بیماری را هدف قرار می‌دهد (۳۵، ۳۶). در مطالعه حاضر میانگین غلظت BDNF سرم افزایش معنی‌داری را نشان داده است. نتیجه تحقیق انجام شده Oroze و همکاران نشان داد که بیماران افسرده که با روش روان‌درمانی درمان می‌شوند امتیاز افسردگی آن‌ها کاهش یافته و BDNF سرم آن‌ها افزایش داشته است که همسو با مطالعه حاضر است (۱۹). در روش درمانی CBT تفکر منطقی جایگزین تفکر منفی می‌شود، در نتیجه یک واکنش عاطفی مناسب ایجاد و احساسات منفی را محدود می‌کند (۳۶). در بیماران افسرده محور هیپوتالاموس بسیار فعال است، CBT احساس منفی بیماران افسرده را تعدیل کرده، در نتیجه باعث تنظیم محور هیپوتالاموس و کاهش تحریک آمیگدال و بهبود علائم بالینی بیمار می‌شود (۳۷).

یافته‌های مطالعه Schurgers، Naveen و همکاران نشان داد که روش‌های درمان غیر دارویی برای درمان بیماران افسرده باعث افزایش بیان ژن BDNF و تغییر متیلاسیون DNA در چندین مکان CpG ژن BDNF شده و غلظت BDNF سرم افزایش می‌یابد (۳۸، ۳۹).

در ارزیابی غلظت BDNF سرم پس از درمان نشان

یافته ولی تغییری در BDNF سرم ایجاد نمی‌شود. هم‌چنین مقایسه تغییرات بین دو گروه نشان می‌دهد بیماران MDD تحت درمان CBT نسبت به درمان فلوکستین امتیاز BDI-II بیش‌تر کاهش یافته است. نتیجه مطالعه نشان می‌دهد که CBT روش مناسبی برای درمان بیماران MDD با درجه افسردگی خفیف و متوسط است و BDNF نشانگر زیستی مناسب جهت پاسخ به درمان نیست. برای مطالعه آینده پیشنهاد می‌شود کارآزمایی‌های بالینی بعدی با حجم نمونه بالاتر و دوره پیگیری پاسخ به درمان در دوره شش تا ۱۲ ماهه انجام گردد و علاوه بر BDNF شاخص‌های دیگری همچون pro-BDNF، FKBP5 و سروتونین هم بررسی گردد.

### سپاسگزاری

به این وسیله از تمامی کارکنان آزمایشگاه مرکز تحقیقات جامع و هم‌چنین همکار محترم آقای علی برزگر و خانم سحر اسلامی و کارکنان آزمایشگاه مرجع سلامت دانشگاه علوم پزشکی مازندران سپاسگزاری و قدردانی می‌شود.

### References

1. Pasman JA, Meijssen JJ, Haram M, Kowalec K, Harder A, Xiong Y, et al. Epidemiological overview of major depressive disorder in Scandinavia using nationwide registers. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 29: 100621.
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392(10161): 2299-2312.
3. Gharraee B, Zahedi Tajrishi K, Sheybani F, Tahmasbi N, Mirzaee M, Farahani H, et al. Prevalence of major depressive disorder in the general population of Iran: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 151.
4. Blackburn TP. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7(3): e00472.
5. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry* 2017; 59(Suppl 1): S34-S50.
6. Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases* 2021; 9(31): 9350-9367.
7. Xue W, Wang P, Li B, Li Y, Xu X, Yang F, Yao X, Chen YZ, Xu F, Zhu F. Identification of the inhibitory mechanism of FDA approved selective serotonin reuptake inhibitors: an insight from molecular dynamics simulation

داده شد که ۱۲ جلسه درمان با CBT نسبت به درمان با داروی فلوکستین، سطح BDNF سرم افزایش بیش‌تری داشته است. مشابه این یافته در پژوهش انجام شده Thirthalli, Haghighi نشان داده شده است که درمان غیر دارویی نسبت به درمان دارویی افزایش بیش‌تری در غلظت BDNF می‌دهند (۴۱،۴۰).

این مطالعه با وجود این که نقاط قوت زیادی از جمله طراحی کارآزمایی بالینی داشت، اما دارای محدودیت‌هایی نیز بود. یکی از محدودیت‌های این مطالعه مربوط به حجم کم نمونه و دوره کوتاه ارزیابی BDNF سرم و هم‌چنین انتخاب بیماران زن و بررسی نشدن بیماری‌های تأثیرگذار در سطوح BDNF سرم بود.

در نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که بیماران افسرده که تحت درمان با روش درمانی CBT قرار می‌گیرند در پایان ۱۲ هفته مداخله گروهی CBT امتیاز BDI-II آن‌ها کاهش و BDNF سرم آن‌ها افزایش پیدا می‌کند. در بیماران MDD که با داروی فلوکستین درمان شده‌اند در پایان دوره درمانی امتیاز افسردگی BDI-II بهبود



- study. *Phys Chem Chem Phys* 2016; 18(4): 3260-71.
8. Reyad AA, Plaha K, Girgis E, Mishriky R. Fluoxetine in the Management of Major Depressive Disorder in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hosp Pharm* 2021; 56(5): 525-531.
  9. Méndez Hernández R, Ramasco Rueda F. Biomarkers as Prognostic Predictors and Therapeutic Guide in Critically Ill Patients: Clinical Evidence. *Journal of Personalized Medicine* 2023; 13(2): 333.
  10. Dutta S, Sklerov M, Teunissen CE, Bitan G. Editorial: Trends in biomarkers for neurodegenerative diseases: Current research and future perspectives. *Front Aging Neurosci* 2023; 15: 1153932.
  11. Hacimusalar Y, Eşel E. Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder. *Noro Psikiyatr Ars* 2018; 55(3): 280-290.
  12. Galvão ACM, Almeida RN, de Sousa Júnior GM, Leocadio-Miguel MA, Palhano-Fontes F, de Araujo DB, Lobão-Soares B, et al. Potential biomarkers of major depression diagnosis and chronicity. *PLOS ONE* 2021; 16(9): e0257251.
  13. Malik S, Singh R, Arora G, Dangol A, Goyal S. Biomarkers of Major Depressive Disorder: Knowing is Half the Battle. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021; 19(1): 12-25.
  14. Cavaleri D, Moretti F, Bartocchetti A, et al. The role of BDNF in major depressive disorder, related clinical features, and antidepressant treatment: Insight from meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2023; 149: 105159.
  15. Jemni M, Zaman R, Carrick FR, Clarke ND, Marina M, Bottoms L, Matharoo JS, et al. Exercise improves depression through positive modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). A review based on 100 manuscripts over 20 years. *Front Physiol* 2023; 14: 1102526.
  16. Gliwińska A, Czubińska-Łada J, Więckiewicz G, et al. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Diagnosis and Treatment of Epilepsy ‘Depression ‘Schizophrenia ‘Anorexia Nervosa and Alzheimer's Disease as Highly Drug-Resistant Diseases: A Narrative Review. *Brain Sci* 2023; 13(2): 163.
  17. Gupta R, Gupta K, Tripathi AK, Bhatia MS, Gupta LK. Effect of Mirtazapine Treatment on Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients of Major Depressive Disorder with Severe Depression. *Pharmacol* 2016; 97(3-4): 184-88.
  18. Chiou YJ, Huang TL. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factors in Taiwanese Patients with Drug-Naïve First-Episode Major Depressive Disorder: Effects of Antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 20(3): 213-218.
  19. Orosz A, Federspiel A, Eckert A, Seeher C, Dierks T, et al. Exploring the effectiveness of a specialized therapy programme for burnout using subjective report and biomarkers of stress. *Clin Psychology and Psychoth* 2020; 28(4): 852-61.
  20. da Silva SK, Wiener C, Ghisleni G, Osés JP, Jansen K, Molina ML, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2018; 40(4): 361-366.
  21. American Psychiatric Association DS, Association AP, Others. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.

22. Tsao CW, Lin YS, Chen CC, Bai CH, Wu SR. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(5): 899-905.
23. Wenzel A, Dobson KS, Hays PA. Cognitive behavioral therapy techniques and strategies. American Psychological Association 2016.
24. García-Batista ZE, Guerra-Peña K, Cano-Vindel A, Herrera-Martínez SX, Medrano LA. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic. *PLoS One* 2018; 13(6): e0199750.
25. Hamidi R, Fekrizadeh Z, Azadbakht M, Garmaroudi GH, Taheri TT, FathizadehSH, Ghivandi E. Validity and reliability Beck Depression Inventory-II among the Iranian elderly Population: *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2015; 22(1): 189-198 (Persian).
26. Arumugam V, John V, Augustine N, Jacob T, Joy S, Sen S, et al. The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: An evidence-based approach through systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol* 2017; 49: 236.
27. Baştırzi AD, Yazıcı K, Aslan E, Delialioğlu N, Taşdelen B, Tot Acar Ş, et al. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009; 33: 281-285.
28. Lu Y, Ho CS, McIntyre RS, Wang W, Ho RC. Effects of vortioxetine and fluoxetine on the level of Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) in the hippocampus of chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Brain Research Bulletin* 2018; 142: 1-7.
29. Lisal ST, Fattah NA, Indah RN, Syamsuddin S. Comparison of Brain-derived Neurotrophic Factor Level in Depressed Patients Treated with Fluoxetine and Sertraline. In *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2021; 9(T3): 311-315.
30. Zhou C, Zhong J, Zou B, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One* 2017; 12(2): e0172270.
31. Zheng W, Zhou YL, Wang CY, Lan X-F, Zhang B, Zhou SM, et al. Plasma BDNF concentrations and the antidepressant effects of six ketamine infusions in unipolar and bipolar depression. *PeerJ* 2021; 9: e10989.
32. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Maravic A, Svob Strac D, et al. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacology* 2016; 233(17): 3259-3267.
33. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr, Vieira ELM, Vanderhasselt M-A, Nitsche MA, et al. BDNF plasma levels after antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation: Results from a factorial , randomized ,sham-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 2014; 24(7): 1144-1151.
34. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *Journal of Psychiatric Research* 2009; 43(3): 247-254.

35. Moloud R, Saeed Y, Mahmonir H, Rasool GA. Cognitive-behavioral group therapy in major depressive disorder with focus on self-esteem and optimism: an interventional study. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 299.
36. Ochsner KN, Gross JJ. *Cognitive Emotion: Current Directions in Psychological Science*. SAGE Publications 2008; 17(2): 153-158.
37. Roberts S, Keers R, Breen G, Coleman JRI, Jöhren P, Kepa A, et al. DNA methylation of FKBP5 and response to exposure-based psychological therapy. *American J of Med Genetics Pt B* 2018; 180(2): 150158.
38. Schurgers G, Walter S, Pishva E, Guloksuz S, Peerbooms O, Incio LR, et al. Longitudinal alterations in mRNA expression of the BDNF neurotrophin signaling cascade in blood correlate with changes in depression scores in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 63: 60-70.
39. Naveen GH, Varambally S, Thirthalli J, Rao M, Christopher R, Gangadhar BN. Serum cortisol and BDNF in patients with major depression-effect of yoga. *Int Rev Psychiatry* 2016; 28(3): 273-278.
40. Haghighi M, Salehi I, Erfani P, Jahangard L, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E et al. Additional ECT increases BDNF-levels in patients suffering from major depressive disorders compared to patients treated with citalopram only. In *Journal of Psychiatric Research* 2013; 47(7): 908-915.
41. Thirthalli J, Halappa N, Varambally S, Rao M, Christopher R, Nanjundaiah G. Improvement in neurocognitive functions and serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression treated with antidepressants and yoga. *Indian J Psychiatry* 2018; 60(1): 32-37.