Türk Psikiyatri Dergisi 2012;23(1):33-9

Majör Depresif Bozuklukta Olaya İlişkin Potansiyeller: Tedaviye Yanıt ile P300 Arasındaki İlişki

Dr. Mehmet IŞINTAŞ[1], Dr. Mehmet AK[2], Dr. Murat ERDEM[3], Dr. Oğuzhan ÖZ[4], Dr. Fuat ÖZGEN[5]

ÖZET

Amaç: Depresyon hastalarında P300 genlik ve latansı ile ilgili çelişkili sonuçlar olsa da, çoğu çalışmada depresyon hastalarında sağlıklı bireylere göre P300 genliğinin daha düşük, latansının ise daha uzun olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada depresif hastalarda P300 ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 12 haftalık takipleri tamamlanan 28 depresyon hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Olguların tedavi öncesinde ve 12 haftalık sertralin (50-200 mg/gün) tedavisi sonrasında olaya ilişkin potansiyel (P300) kayıtları alınmıştır. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanlarında %50'den fazla azalma, tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt veren (n=18), tedaviye yanıt vermeyen (n=10) ve sağlıklı bireylerin tedavi öncesi ve sonrası P300 genlik ve latans değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tedaviye yanıt veren, tedaviye yanıt vermeyen ve sağlıklı bireylerin tedavi öncesi ve sonrası P300 genlik değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedaviye yanıt vermeyen olguların tedavi öncesi P300 latans değerleri, hem tedaviye yanıt veren hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Depresyon tedavisi sonrasında tedaviye yanıt verenlerin P300 latans değerleri normale dönmüş ancak tedaviye yanıt vermeyenlerin P300 latansları, tedaviye yanıt verenler ve sağlıklı bireylere göre daha uzun olmaya devam etmiştir.

Sonuç: Bu bulgulara göre, P300 latans uzamasının, sertralin tedavisine yanıtsızlıkla ilişkili olabileceği söylenebilir. P300 genliği ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Majör depresif bozukluk, P300, olaya ilişkin potansiyeller

SUMMARY

Event-Related Potentials in Major Depressive Disorder: The Relationship between P300 and Treatment Response

Objective: Although conflicting results have been obtained regarding P300 amplitude and latency in major depressive patients, most studies have reported that major depressive patients have smaller P300 amplitudes and longer latencies than healthy people. This study aimed to investigate the relationship between P300 and treatment response in major depressive disorder patients.

Methods: Twenty-eight patients suffering from major depression who completed 12 weeks of follow-up appointments and 28 healthy people, whose age and gender were matched with patients, were included in the study. Event-related potentials (P300) were recorded for patients before and after treatment with sertraline (50-200 mg/day) for 12 weeks. Treatment response was defined as a 50% or greater decrease in a given patient's total Hamilton Depression Rating Scale score. Pre-treatment and post-treatment P300 amplitude and latency values were compared for responders (n=18), non-responders (n=10) and healthy subjects.

Results: No significant difference was found between the P300 amplitude values of responders, non-responders and healthy subjects before or after treatment. Pre-treatment P300 latencies of non-responders were significantly longer than latencies of responders and healthy subjects. After treatment for depression, P300 latency values of responders were normalized, but non-responders still maintained longer P300 latencies than responders and healthy subjects.

Conclusion: These findings suggest that delayed P300 latency may be related to a non-response to sertraline treatment. No relation was found between P300 amplitude and treatment response.

Key Words: Major depressive disorder, P300, event-related potentials

Geliş Tarihi: 16.04.2011 - **Kabul Tarihi:** 06.09.2011

[1]Uzm., Psikiyatri Bl., Girne Asker Hastanesi, Girne. [2]Yrd. Doç., [3]Yrd. Doç., [5]Prof., Psikiyatri AD., GATA, [4]Yrd. Doç., Nöroloji AD., GATA, Ankara.

Dr. Mehmet Işıntaş, e-posta: *misintas@yahoo.com*

doi: 10.5080 / u6650

GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), duygudurum üzerine olan etkilerinin yanında bilişsel işlevlerde yetersizliklerle de ilişkilidir (Rogers ve ark. 1998). Depresyon hastalarında bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalarda, bilgi işleme hızı ve psikomotor hız, dikkat, bellek, ketleme ve yürütücü işlevler alanlarında yetersizlikler tespit edilmiştir (Gualtieri ve ark. 2006, Marazziti ve ark. 2010). Majör depresyon hastalarındaki bu bilişsel bozulmaların, prefrontal korteks ve frontostriyatal yapılardaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Rogers ve ark. 1998, Rogers ve ark. 2004). Bilişsel bozuklukların incelenmesinde sık olarak kullanılan yöntemler arasında olaya ilişkin potansiyeller yer almaktadır (Hansenne ve ark. 2000).

Uyarılmış potansiyeller, beynin uyarılmasıyla (görsel, işitsel, somato-sensöriyel ya da bilişsel) oluşan ve cilt yüzeyinden kaydedilebilen bir dizi dalgadır. Ortaya çıkan ilk dalgalar (<100ms) duyusal sinirler, beyin sapı ve primer duyusal korteksteki nöron aktivitesini yansıtırken, sonrasında gözlenen dalgalar bilgi işleme, dikkat, karar verme ve yakın bellek işlevlerini yansıtırlar ve "olaya ilişkin potansiyel" (OİP) olarak isimlendirilirler (Sara ve ark. 1994, Polich ve Kok 1995). Çalışmalarda latans (uyarandan sonra dalganın ortaya çıkış zamanı) ve amplitüd (genlik) bilişsel işlevlerdeki patolojiyi saptamak için kullanılan ölçütlerdir. OİP'ler, bilişsel işlev sırasında beynin fizyolojisini incelemeye yarar ve zamansal işlevi hakkında bilgi verir. Uyarandan ortalama 300 ms sonra ortaya çıkan ve 10-20 µV'luk pozitif bir dalga olan P300, en çok incelenmiş olan OİP komponentidir. P300 latansı, uyaranın önemli olup olmadığına karar vermek için geçen süre ile ilişkili iken, P300 genliği beklenti, dikkat ve uyaranın anlamı gibi psikolojik süreçlerle ilişkilidir (Vandoolaeghe ve ark. 1998).

Bilişsel işlevlerde değişiklik oluşturan pek çok klinik bozuklukta P300 genlik ve latansında değişmeler saptanmıştır. Bu hastalıklar arasında majör depresif bozukluk dışında demans (Goodwin ve ark. 1978, Polich ve ark. 1990), şizofreni (Roth ve ark. 1995, Kidogami ve ark. 1991), obsesif kompulsif bozukluk, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, ilerleyici supranükleer felç, epilepsi ve multipl skleroz gibi hastalıklar yer almaktadır (Yaltkaya ve Nuzumlalı 1994). Araştırmalarda genelde majör depresyon hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre P300 genliklerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Gangadhar ve ark. 1993, Murthy ve ark. 1997, Kaustio ve ark. 2002, Urretavizcaya ve ark. 2003, Kemp ve ark. 2010, Karaaslan ve ark. 2003). Murthy ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan çalışmada, hem distimi hem de melankolik depresyon hastalarında P300 genlik değerlerinin tedavi sonrasında normale döndüğü gösterilmiştir. P300 latansının incelendiği çalışmalarda, majör depresyon hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun latans değerlerine sahip olduğunu bildirenler olmakla birlikte (Vandoolaeghe ve ark. 1998), her iki grup arasında anlamlı bir fark bulmayanlar da vardır (Schlegel ve ark. 1991, Murthy ve ark. 1997, Karaaslan ve ark. 2003).

P300 latans ve genliklerindeki değişikliklerin, depresyonun değişik klinik formları ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Majör depresif bozuklukta düşük P300 genliği ve uzamış P300 latansı afektif ve psikotik semptomlar (Kaustio ve ark. 2002, Karaaslan ve ark. 2003, Santosh ve ark. 1994) ve melankolik tip (Urretavizcaya ve ark. 2003, Gangadhar ve ark. 1993, Kemp ve ark. 2010) ile ilişkili bulunurken, intihar girişim öyküsü (Hansenne ve ark. 1994, Urcelay-Zaldua ve ark. 1995, Hansenne ve ark. 1996, Jandl ve ark. 2010) P300 genliğinde düşüklük ve daha hızlı P300 habituasyonu (Jandl ve ark. 2010) ile ilişkili bulunmuştur.

Literatürde, MDB hastalarında antidepresan tedaviye yanıt ile P300 arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 5 haftalık antidepresan tedavi öncesi ve sonrası P300 kayıtlarının incelendiği çalışmada, tedaviye yanıt vermeyen olguların tedavi öncesi P300 latans değerlerinin, hem sağlıklı kontrol grubuna hem de tedaviye yanıt veren gruba göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (Vandoolaeghe ve ark. 1998). MDB tanısı alan 49 geriyatrik hastadan 6 haftalık antidepresan tedavi öncesi ve sonrası alınan P300 kayıtlarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı diğer çalışmada da, tedaviye yanıt vermeyen hastaların tedavi öncesi P300 latans değerlerinin, sağlıklı bireylere ve remisyon sağlanan hastalara göre daha uzun olduğu saptanmıştır (Kalayam ve Alexopoulos 1999). Her iki çalışmada, tedaviye yanıt ile P300 genliği arasında bir ilişki saptanmamıştır. MDB hastalarında elektrokonvulsif tedaviye (EKT) yanıt ile P300 ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada, tedavi öncesi normal P300 genliği olan majör depresyon hastalarının EKT'ye daha hızlı yanıt verdikleri tespit edilmiştir (Ancy ve ark. 1996).

MDB hastalarında tedaviye yanıt konusunda üzerinde görüş birliği sağlanmış, klinik veya fizyolojik bir belirteç bulunmamaktadır. Bu çalışmada, majör depresyon hastalarında bilişsel işlevlerin objektif bir göstergesi olan P300 dalgası değişiklikleri ile antidepresan tedaviye yanıt arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem

DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) ölçütlerine göre MDB tanısı alan ardışık 45 olgu çalışmaya alınmıştır. Olgularda 18–50 yaş arasında ve en az ilköğretim mezunu olma şartı aranmış olup, olguların tümü çalışma ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır. Son bir aydır psikotrop ilaç (antidepresan, antipsikotik, benzodiyazepin, antiepileptik, antihistaminik) kullanmış olanlar, bilinen nörolojik hastalık ya da işitme - görme bozukluğu olanlar, başka bir eksen-I

veya eksen-II tanısı olanlar, alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Depresyon şiddeti, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olgulara sertralin tedavisi verilmiş, tolerabilite ve tedavi yanıtlarına göre tedaviler 50–200 mg/gün dozlarında esnek olarak uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan her bir olgu ile 0 (başlangıç), 2. hafta, 4. hafta, 6. hafta, 8. hafta ve 12. hafta olmak üzere toplam altı görüşme yapılmıştır. Görüşmelerden ilki, tedavinin henüz başlamadığı dönemdedir. Başlangıç görüşmesinde SCID-I klinik versiyonu ile (First ve ark. 1997, Çorapçıoğlu ve ark. 1999) DSM-IV'e göre Eksen I'de MDB tanısının uygunluğu teyit edilmiştir. Sonrasında sosyodemografik veri formu doldurulmuş ve HAM-D ölçekleri uygulanmıştır. Hastaların başlangıç değerlendirmesinin ardından aynı gün içerisinde OİP kayıtları alınmış ve antidepresan tedavi başlanmıştır. Takip eden görüşmelerde, depresyon düzeylerini değerlendirmek amacıyla HAM-D testi yeniden uygulanmıştır. Oniki haftalık tedavi sonrasında hastaların OİP kayıtları yeniden alınmıştır. Oniki hafta sonunda HAM-D puanlarında %50 ve daha fazla azalma tedaviye yanıt olarak kabul edilmiştir.

2 olgu P300 kayıtlarının alınamaması, 1 olgu hipomanik kayma, 3 olgu düzenli antidepresan tedavi kullanmaması, 2 olgu ilaç yan etkisi, 9 olgu da takiplerine devam etmemesi nedeniyle çalışma dışı kalmıştır. Takipleri tamamlanmış olan 28 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır.

OİP kayıtları iyi aydınlatılmış ve sesten mümkün olduğunca arındırılmış bir odada, oturur pozisyonda, 4 kanallı Esaote (İtalya) marka EMG-EP cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Elektrot yerleştirilmesinden önce saçlı deri temizliği yapılmış ve gümüş/gümüş klorid elektrotlar (CM52–422) iletken madde ile doldurularak saçlı deriye sıkıca yerleştirilmiştir. Aktif elektrotlar uluslararası 10–20 sistemine göre Cz bölgesine yerleştirilmiş ve her iki mastoid bölge referans alınarak kayıtlar yapılmıştır. İmpedanslar 5 kΩ altında tutulmuştur. P300 potansiyeli oddball paradigması ile (beklenen uyaranların arasında, belirsiz zamanlarda bir hedef uyaran verilerek) elde edildi. İşitsel uyaranlar her iki kulaktan, eşik işitme değerinin 60 dB üstündeki şiddette verildi. Hedef olmayan uyaran frekansı 1000 Hz, hedef uyaran frekansı ise 2000 Hz olarak belirlendi. Uyaran sıklığı 0.7/s (Vandoolaeghe ve ark. 1998, Tascilar ve ark. 2011), ekran genişliği (sweep) 500 ms olarak belirlendi. Hastalara uygulanacak test protokolü hakkında bilgi verildikten sonra, hedef ve hedef olmayan sesler teker teker dinletilerek tanıtıldı. %80 sıklıkta yineleyen hedef olmayan uyaranlar arasından, %20 sıklıkta ve rastgele ortaya çıkan hedef uyaranları saymaları istendi ve 40 hedef uyaran verilene kadar kayıta devam edilerek elde edilen potansiyellerin ortalamaları (average) alındı. Kayıtlar iki kere tekrarlandı. Göz kırpma artefaktı için kullanılan İnfra orbital (IO) kayıtlarda göz kırpma artefaktı olanlar ve hedef uyaran sayısında %10'dan fazla hata yapanların kayıtları yenilendi. Veri analizi yapılırken en iyi kayıt yapılan nokta olan Cz kayıtları dikkate alındı. P300 latansı olarak uyaran sonrası 200-500 ms arasındaki en yüksek pozitif dalga P300 yanıtı olarak değerlendirilerek bunun bazal çizgiden ayrıldığı nokta P300 latansının başlangıcı olarak değerlendirilirken P300 amplitüdü bazal hat ile potansiyelin pik noktası arasındaki yükseklik olarak değerlendirildi. Ölçümler Esaote EMG-EP makinesindeki programlar kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi bilgisayarda SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, 15.0) paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Kesikli değişkenler için grupların karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren ikili grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında normal Student T testi, üç veya daha fazla grupların ortalamaları için tek yönlü varyans analizi (oneway ANOVA) kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesi T testi ile yapılmıştır. Yanılma düzeyi olarak α=0.05 seçilmiş ve bu değere eşit ya da küçük p değerleri için ''istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu" yorumu yapılmıştır.

BULGULAR

Tedaviye yanıt veren (n=18) ve vermeyen (n=10) gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1). Klinik değişkenler incelendiğinde, tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında depresyon şiddeti, atak sayısı, başlangıç yaşı, ailede MDB öyküsü ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Tedaviye yanıt veren olguların başlangıç ortalama HAM-D puanı 25.83 ± 2.93, tedaviye yanıt vermeyenlerin ise 28.70 ± 4.52 olarak bulunmuştur. İki grup arasında başlangıç ortalama HAM-D puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0.052). 12 haftalık tedavi sonrasında tedaviye yanıt veren grupta ortalama HAM-D puanı 5.77 ± 3.29'a, tedaviye yanıt vermeyen grupta ise 20.20 ± 3.15'e gerilemiştir.

Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası OİP kayıtları Şekil 1'de gösterilmiştir. P300 genlikleri incelendiğinde, tüm olguların tedavi öncesi P300 genlik ortalaması (9.89 ± 5.67 µV) sağlıklı kontrol grubuna göre (13.26 ± 4.38 µV) anlamlı derecede düşüktür (p=0.016) (Tablo 2). Tedaviye yanıt veren olguların tedavi öncesi P300 genlik değerleri (10.19 ± 6.59 µV) ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0.125). Aynı şekilde, tedavi öncesi P300 genlik değerleri açısından tedaviye yanıt

TABLO 1. Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.

	Tedaviye yanıt veren (n=18)		Tedaviye yanıt vermeyen (n=10)		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	P
Cinsiyet					
Kadın	14	77.8	7	70.0	0.649
Erkek	4	22.2	3	30.0	
Şiddetli depresyon					
Var (HAM_D <25)	11	61.1	8	80.0	0.305
Yok (HAM_D <25)	7	38.9	2	20.0	
Atak sayısı					
İlk atak	7	38.9	4	40.0	0.954
Tekrarlayan atak	11	61.1	6	60.0	
Başlangıç yaş					
Erken (≤25)	6	33.3	2	20.0	0.454
Erişkin (<25)	12	66.7	8	80.0	
Ailede öyküsü					
Var	5	27.8	2	20.0	0.649
Yok	13	72.2	8	80	
	Ort ± SS		Ort ± SS		
Hastalık süresi (hafta)	4.16 ± 1.94		5.20 ±3.11		0.289
Başlangıç yaşı (yıl)	29.72 ± 9.41		31.70 ±6.29		0.559

vermeyen grup (9.36 ± 3.73 µV) ile hem sağlıklı kontrol grubu (p=0.105), hem de tedaviye yanıt veren grup (p=0.910) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

Tedavi sonrası P300 genlik değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tedaviye yanıt veren grupta olguların P300 genlik değerleri tedavi sonrasında anlamlı derecede artmış (p=0.014), tedaviye yanıt vermeyen grupta ise, P300 genlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 3).

P300 latansları incelendiğinde, tüm olguların tedavi öncesi P300 latans ortalaması (334.57 ± 30.82 ms) sağlıklı kontrol grubuna göre (301.03 ± 18.62 ms) anlamlı derecede uzundur (p=0.001) (Tablo 2). Tedaviye yanıt veren olguların tedavi öncesi P300 latans değerleri (322.33 ± 29.24 ms), sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur (p=0.009) (Tablo 3). Tedaviye yanıt vermeyen olguların tedavi öncesi P300 latans değerleri (356.60 ± 19.88 ms), hem sağlıklı kontrol grubuna göre (p=0.001), hem de tedaviye yanıt veren gruba göre (p=0.001) anlamlı derecede uzun bulunmuştur (Tablo 3).

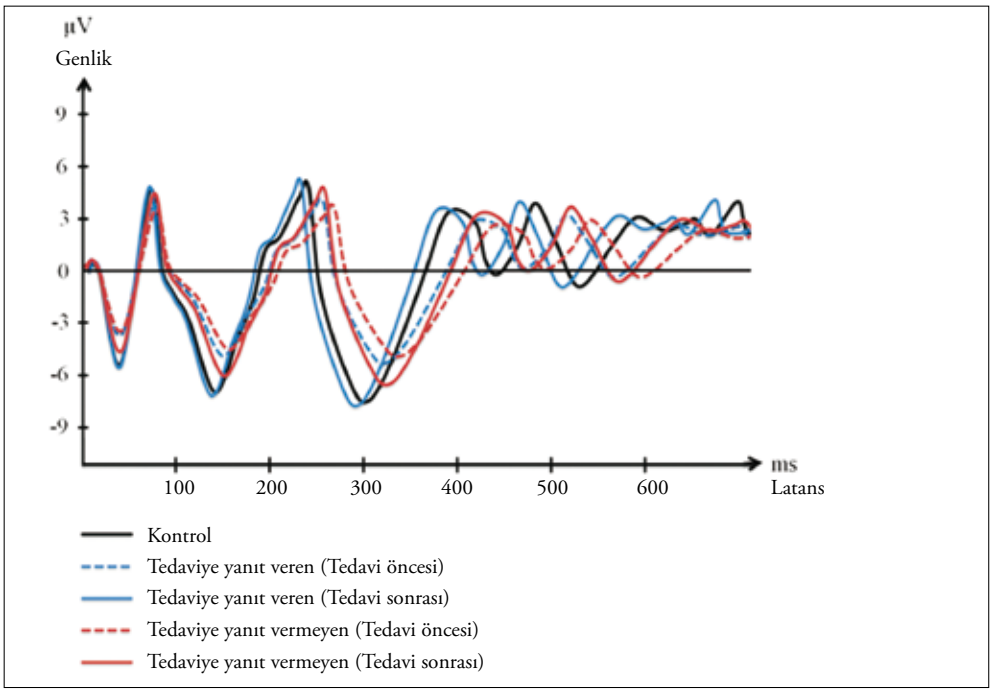
Tedavi sonrası latans değerlerini incelediğimizde, P300 latans değerleri açısından tedaviye yanıt veren grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.561). Tedaviye yanıt vermeyen grubun tedavi sonrası latans değerleri ise hem sağlıklı kontrol grubuna göre (p=0.001), hem de tedaviye yanıt veren gruba göre (p=0.001) anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (Tablo 3). Tedaviye yanıt veren grupta olguların P300 latans değerleri tedavi sonrasında anlamlı derecede kısalmıştır (p=0.002). Tedaviye yanıt vermeyen grupta benzer şekilde, tedavi sonrası P300 latans değerleri anlamlı derecede kısalmıştır (p=0.046) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmada tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca klinik özellikler

TABLO 2. Olguların Tedavi Öncesi P300 Genlik ve Latans Değerlerinin Sağlıklı Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.

P300 (Cz)	Hasta (n=28)	Kontrol (n=28)	p
Genlik (µV)	9.89 ± 5.67	13.26 ± 4.38	0.016
Latans (ms)	334.57 ± 30.82	301.03 ± 18.62	0.001



ŞEKİL 1. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası OİP Kayıtları.

(depresyon şiddeti, atak sayısı, başlangıç yaşı, aile öyküsü ve hastalık süresi) açısından tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamasının da, P300 genlik ve latans değerleri karşılaştırılacak olan iki grubun klinik olarak homojen olduğunu göstermesi bakımından önemli olduğu düşünülmüştür. Çalışmada olguların yaş aralığı 19–50 yıl arasında olup yaş ortalaması 34.03 ± 8.01 yıl olarak bulunmuştur. Olguların yaşı, P300 dalgasının genlik ve latans değerleri üzerine etkili olabilecek önemli faktörlerden birisidir. İleri yaşlarda P300 genliği düşmekte, latansı ise uzamaktadır (Goodwin ve ark. 1978, Geal-Dor ve ark. 2006, Elwan ve ark. 2003). Bu çalışmada olguların ileri yaş grubunu içermemesi, yaş faktörünün P300 üzerine olan etkilerini dışlamaktadır.

Çalışmada MDB hastalarının P300 genlikleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, latans değerleri ise anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Bu konu üzerine yapılan çalışmalarda, çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda MDB hastalarının P300 genlik ve latanslarında sağlıklı bireylere göre farklılık olmadığı belirtilirken, sadece genlik, sadece latans ya da her ikisinde de farklılık olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Vandoolaeghe ve ark. 1998, Urretavizcaya ve ark. 2003, Gangadhar ve ark. 1993, Kemp ve ark. 2010, Karaaslan ve ark. 2003, Houston ve ark. 2004). Bu çelişkilerin sebebi üzerine yapılan tartışmalar, çalışma yöntemlerindeki farklılıklar üzerine odaklanmaktadır. Bu çelişkileri aşabilmek amacı ile çalışmaya psikotik olmayan, ileri yaş grubunu (>50) içermeyen, unipolar major depresyon hastaları

TABLO 3. Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası P300 Genlik ve Latans Değerlerinin Sağlıklı Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.

		Hastalar		Kontrol*	ANOVA
P300 (Cz)		Tedaviye yanıt veren (n=18)	Tedaviye yanıt vermeyen (n=10)	(n=28)	
Latans (ms) (ort±S.S.)	Tedavi öncesi	322.33±29.24[a]	356.60±19.88[a,b]	301.03±18.62	F=22.47 df=2,53 P<0.001
	Tedavi sonrası	295.00±20.71[c]	339.00±18.97[a,b,c]	301.03±18.62	F=18.31 df=2,53 P<0.001
Genlik (µV) (ort±S.S.)	Tedavi öncesi	10.19±6.59	9.36±3.73	13.26±4.38	F=3.12 df=2,53 P=0.052
	Tedavi sonrası	13.37±4.16[c]	12.21±4.81	13.26±4.38	F=0.26 df=2,53 P=0.772

*Kontrol grubundan tek ölçüm alındı, ancak ANOVA için aynı değerler kullanıldı. [a]One-way ANOVA testi ile kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı (Post hoc Tukey testi). [b]One-way ANOVA testi ile tedaviye yanıt veren gruba göre anlamlı düzeyde farklı (Post hoc Tukey testi). [c]Tedavi öncesi değerlere göre anlamlı düzeyde farklı (Bağımlı gruplarda T testi, p<0.05).

dahil edilmiştir. Serotonerjik ilaçların P300 üzerine akut etkileri gösterildiğinden (d'Ardhuy ve ark. 1999) tüm hastaların ilk P300 kayıtları ilaçsız dönemde alınmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular, major depresyon hastalarında P300 genliğinin düşük, latansının uzun olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur. P300 genliğinde düşme ve latansında uzama, major depresyon hastalarında depresif epizod sırasında bilgi işleme süreçlerinde bozukluklar olduğuna işaret etmektedir.

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupların her ikisi ile sağlıklı kontrol grubu arasında, tedavi öncesi P300 genlik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm depresyon hastaları değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük P300 genlikleri bulunmuştur, ancak hastalar tedaviye yanıta göre gruplandırıldığında sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi, örneklem grubunun küçülmesi veya depresyon alt tiplerinin değerlendirilmemesi olabilir.

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupların tedavi öncesi P300 latans değerleri incelendiğinde, tedaviye yanıt veren hastaların tedavi öncesi P300 latans değerlerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun olduğu bulunmuştur. Tedaviye yanıt vermeyen hastaların tedavi öncesi P300 latans değerlerinin ise hem sağlıklı kontrol grubuna, hem de tedaviye yanıt veren gruba göre daha uzun olduğu saptanmıştır. P300 latansı, uyaranın önemli olup olmadığını belirlemek için geçen süre ile ilişkili olup, bilişsel işlevlerin hızını yansıtmaktadır (Vandoolaeghe ve ark. 1998). Tedaviye yanıt vermeyen olgularda, sağlıklılara ve tedaviye yanıt verenlere göre daha uzun olan başlangıç P300 latansı, bu grup hastalarda bilişsel işlevlerde bir yavaşlamaya işaret etmektedir. Bu bulgu, bilişsel fonksiyonlarda bozulma olan depresyon hastalarının Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSGİ) tedavisine daha kötü yanıt verdiğini bildiren çalışmalarla uyumludur (Kampf-Sherf ve ark. 2004, Dunkin ve ark. 2000, Taylor ve ark. 2006). Ayrıca, bu çalışmada elde edilen bulgular, tedaviye yanıtsızlık ile uzamış P300 latansı arasında ilişki bulan iki çalışma ile de uyumludur (Vandoolaeghe ve ark. 1998, Kalayam ve Alexopoulos 1999).

Tedaviye yanıt veren olguların başlangıç P300 latans değerleri, tedaviye yanıt vermeyen gruba göre daha kısa olsa da, sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzundur. Bu veri, tedaviye yanıt veren grupta da bilişsel işlevlerde bir etkilenme olduğunu göstermektedir. Ancak bu hastaların P300 latansları, 12 haftalık tedavi sonrasında iyileşme ile birlikte anlamlı düzeyde kısalmış ve sağlıklı bireylerin değerlerine dönmüştür. Bu çalışmada elde edilen bulgu, MDB hastalarında remisyonla birlikte P300 latanslarının normale döndüğünü bildiren çalışma ile uyumludur (Karaaslan ve ark. 2003). Tedaviye yanıt vermeyen grupta ise, P300 latans değerlerinde tedavi ile anlamlı düzeyde kısalma olsa da, sağlıklı bireylere ve tedaviye yanıt veren gruba göre daha uzun olmaya devam etmektedir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda P300 latansındaki uzamanın tedavi sonrasında devam ediyor olması, bu hasta grubunda bilişsel işlevlerdeki bozuklukların halen devam ettiğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak; MDB hastalarında P300 genlik değerleri ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, tedaviye yanıt vermeyen olguların P300 latansları, hem tedaviye yanıt veren hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur. P300 latans uzaması ve tedaviye yanıtsızlık arasındaki ilişki önemli ve çalışılması gereken bir alan gibi görünmektedir.

Bu çalışmada örneklem grubunun küçük olması ve depresyon alt tiplerinin değerlendirilmemiş olması, çalışmanın sınırlılıkları olarak değerlendirilebilir. MDB hastalarında tedaviye yanıt ve P300 arasındaki ilişkiyi daha net olarak ortaya çıkarmak için daha geniş örneklem grubu ile depresyon alt tiplerini ayrı ayrı değerlendirecek ve farklı gruplardan antidepresanları karşılaştıracak çalışmalara gereksinim olduğu değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.

Ancy J, Gangadhar BN, Janakiramaiah N (1996) Normal P300 amplitude predicts rapid response to ECT in melancholia. J Affect Disord, 4: 211–15.

Çorapçıoğlu A, Aydemir A, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği.

d'Ardhuy XL, Boeijinga PH, Renault B ve ark. (1999) Effects of serotonin-selective and classical antidepressants on the auditory P300 cognitive potential. Neuropsychobiology, 40 (4): 207-13.

Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA ve ark. (2000) Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. J Affect Disord, 60: 13–23.

Elwan O, Madkour O, Elwan F ve ark. (2003) Brain aging in normal Egyptians: Cognition, education, personality, genetic and immunological study. J Neurol Sci, 211: 15–22.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Clinical version. American Psychiatric Press, Washington DC and London.

Gangadhar BN, Ancy J, Janakiramaiah N ve ark. (1993) P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. J Affect Disord, 28 (1): 57-60.

Geal-Dor M, Goldstein A, Kamenir Y ve ark. (2006) The effect of aging on event-related potentials and behavioral responses: Comparison of tonal, phonologic and semantic targets. Clin Neurophysiol, 117: 1974–989.

Goodwin DS, Squires KS, Starr A (1978) Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. Brain, 101: 635–48.

Gualtieri CT, Johnson LG, Benedict KB (2006) Neurocognition in depression: Patients on and off medication versus healthy comparison subjects. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 18: 217-25.

Hansenne M, Pitchot W, Gonzalez Moreno A ve ark. (1994) Psychophysiological correlates of suicidal behavior in depression: A preliminary study. Neuropsychobiology, 30 (1): 1-3.

Hansenne M, Pitchot W, Gonzalez-Moreno A ve ark. (1996) Suicidal behavior in depressive disorder: An event-related potential study. Biol Psychiatry, 40: 116-22.

Hansenne M, Pitchot W, Pinto E ve ark. (2000) P300 event-related brain potential and personality in depression. Eur Psychiatry, 15: 370-77.

Houston RJ, Bauer LO, Hesselbrock VM (2004) P300 evidence of cognitive inflexibility in female adolescents at risk for recurrent depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 28 (3): 529-36.

Jandl M, Steyer J, Kaschka WP (2010) Suicide risk markers in Major Depressive Disorder: A study of Electrodermal Activity and Event-Related Potentials. J Affect Disord, 123: 138-49.

Kalayam B, Alexopoulos GS (1999) Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. Arch Gen Psychiatry, 56: 713-18.

Kampf-Sherf O, Zlotogorski Z, Gilboa A ve ark. (2004) Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. J Affect Disord, 82: 453–59.

Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A ve ark. (2003) P300 changes in major depressive disorder with and without psychotic features. J Affect Disord, 73(3): 283-87.

Kaustio O, Partanen J, Valkonen-Korhonen M ve ark. (2002) Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. J Affect Disord, 71 (1-3): 43-50.

Kemp AH, Pe Benito L, Quintana DS ve ark. (2010) Impact of depression heterogeneity on attention: An auditory oddball event related potential study. J Affect Disord, 123: 202–07.

Kidogami Y, Yoneda H, Asaba H ve ark. (1991) P300 in first degree relatives of schizophrenics. Schizophr Res, 13: 6-9.

Marazziti D, Consoli G, Picchetti M ve ark. (2010) Cognitive impairment in major depression. Eur J Pharmacol, 626: 83–86.

Murthy PJNV, Gangadhar BN, Janakiramaiah N ve ark. (1997) Normalization of P300 amplitude following treatment in dysthymia. Biol Psychiatry, 42: 740-43.

Polich J, Kok A (1995) Cognitive and biological determinants of P300: An integrative review. Biol Psychol, 41: 103–46.

Polich J, Ladish C, Bloom FE (1990) P300 assessment of early Alzheimer's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 77: 179–89.

Rogers MA, Bradshaw JL, Pantelis C ve ark. (1998) Frontostriatal deficits in unipolar major depression. Brain Res Bull, 47(4): 297–310.

Rogers MA, Kasai K, Koji M ve ark. (2004) Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. Neurosci Res, 50: 1–11.

Roth WT, Ford JM, Pfefferbaum A ve ark. (1995) Methodological issues in event-related brain potential and magnetic field studies. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, Bloom F.E., Kupfer D.J. (ed). New York: Raven Press, 895-910.

Santosh PJ, Malhotra S, Raghunathan M ve ark. (1994) A study of P300 in melancholic depression correlation with psychotic features. Biol Psychiatry, 35 (7): 474-79.

Sara G, Gordon E, Kraiuhin C ve ark. (1994) The P300 ERP component: An index of cognitive dysfunction in depression. J Affect Disord, 31: 29-38.

Schlegel S, Nieber D, Hermann C ve ark. (1991) Latencies of the P300 component of the auditory event-related potential in depression are related to the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale but not to the Hamilton Rating Scale for Depression. Acta Psychiatr Scand, 83: 438-40.

Tascilar ME, Turkkahraman D, Oz O ve ark. (2011) P300 auditory event-related potentials in children with obesity: Is childhood obesity related to impairment in cognitive functions? Pediatr Diabetes. 2011 Mar 21. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00748.x. (yayınlanmamış makale).

Taylor BP, Bruder GE, Stewart JW ve ark. (2006) Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed patients. Am J Psychiatry, 163: 73–8.

Urcelay-Zaldua I, Hansenne M, Ansseau M (1995) The influence of suicide risk and despondency on the amplitude of P300 in major depression. Neurophysiol Clin, 25 (5): 291-96.

Urretavizcaya M, Moreno I, Benlloch L ve ark. (2003) Auditory event related potentials in 50 melancholic patients: Increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. J Affect Disord, 74 (3): 293-97.

Vandoolaeghe E, van Hunsel F, Nuyten D ve ark. (1998) Auditory event related potentials in major depression: Prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. J Affect Disord, 48 (2-3): 105-3.

Yaltkaya K, Nuzumlalı D (1994) Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No:2. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 41-9.