

# MANİK EPİZOD TEDAVİSİNDE LİTYUMA KARŞILIK KARBAMEZEPİN

Dr. Mehmet SOYSAL\*, Dr. Rüstem AŞKIN\*\*

\* Akşehir Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, \*\* S.Ü.T.F. Psikiyatri ABD

## ÖZET

DSM-III-R tanı kriterlerine göre manik nöbet tanısı konmuş 16-61 yaşlar arasındaki, fizik olarak sağlıklı 24 hastadan 12'si karbamazepin, 12'si lityum grubuna rastgele ayrıldı. İki ilaç antimanik etkinlik ve yan etkiler yönünden, Bunney-Hamburg Davranış Değerlendirme Skalası, Kısa Psikiyatrik Ölçüm Skalası, hasta bildirim ve hekim gözlemine göre değerlendirildi. Çalışma sonunda lityum grubundaki hastaların %91.6'sında karbamazepin grubundakilerin %58.3'ünde klinik düzelme sağlandı ( $p<0.001$ ). Skalarla yapılan değerlendirmelerde de lityum karbamazepine önemli üstünlük gösterdi ( $p<0.033$ ). Karbamazepin grubundaki en sık yan etkiler, baş ağrısı (%50), baş dönmesi (%25), bulantı (%25) ve abdominal ağrı (%25) olup, lityum grubunda %25 kadar yüksek sıklıkta bir yan etkiye rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: Karbamazepin, Lityum, Etkinlik, Yan etkiler.

## SUMMARY

*Lithium Versus Carbamazepine in the Treatment of Manic Episode.*

Of 24 patients with a DSM-III-R diagnosis of manic episode, aged 16-61 in good physical health, 12 were randomly allocated to receive carbamazepine and 12 lithium to appraise the antimanic efficacy and side effects were evaluated with respect to Bunney-Hamburg Behavior Assessment Scale, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), patients reports and clinician observation. At the end of the study, global clinical improvement was seen with lithium in 91.6% of patients and in 58.3% of patients with carbamazepine. With respect to Bunney-Hamburg Behavior Assessment Scale and BPRS lithium showed also significantly superiority to carbamazepine ( $p<0.033$ ). The most frequent side effects in carbamazepine group were headache (50%), dizziness (25%), nausea (25%). However, in the lithium group any side effect was not observed at a rate of 25%.

Key words: Carbamazepine, Lithium, Efficacy, Side effects.

## GİRİŞ

Son yıllarda manik hastalığın tedavisi ve korunmasında lityum için bir alternatif olarak kullanıma girmiş olan karbamazepin yapı olarak trisiklik antidepressanlara benzeyen bir iminodibenzil türevi olup, özellikle kompleks parsiyel epilepside etkili ve lityuma dirençli ve hızlı döngülü manik nöbetlerde ilk tercih ilacı olarak kabul edilmektedir (1-6).

Karbamazepinin lityum tuzları ile kombine edilmesinin dirençli vakalarda başarılı olduğuna dair bildirimler de artmaktadır (7,8).

Bu çalışmanın amacı, son zamanlarda mani tedavisi ile ilgili oldukça umut verici sonuçlar alındığı bildirilen karbamazepinin manik ataklarda lityuma kıyasla etkinliği ve etki hızı yanısıra güvenliğini de araştırmak, söz konusu ilaçla ilgili bazı olumsuz ya da olumlu raporları test etmektir.



lılıkları bu bakterinin Helicobacter cins adı ile yeniden sınıflandırılmasına sebep olmuştur (4). Çoğu araştırmacıların görüşlerine göre tüm insanlardaki mide mukozası üreaz aktivitesine sahiptir ve üreaz üreyi amonyak oluşturarak parçalamakta, oluşan amonyak ise mide duvarı ile ilişkiye girerek hidrojen iyonlarını nötralize etmekte, böylece midenin kendini sindirmesini engellemektedir. Gastritli kişilerde mide üreazına ilişkin bulmaca son olarak Langenberg ve arkadaşları (5)'nin C. pylori de üreaz aktivitesi göstermeleri ile çözüme kavuşturulmuştur.

Morfolojik olarak S şeklinde sporsuz, künt ve yuvarlak uçlu hareketli Gram negatif çomak olan bu bakteri 4-6 unipolar kılıflı kirpiğe sahiptir. Biyokimyasal özelliklerinden üreaz ve katalaz üretmesi tanı ve identifikasyon açısından oldukça önemlidir (6-15). Bakterinin doğal ekolojik ortamının sindirim mukozası olduğu, bulaşmasının fekal oral yolla olabileceği unutulmamalıdır (7). Doğal ortamının dışında kokoidal formlara dönüşmesi kesin tanıda kullanılan kültür yönteminin rutin olarak uygulanmasına artı bir dezavantaj getirmektedir. bundan dolayı tanı da daha hızlı, kolay ve pratik yöntemler tercih edilmektedir (7,12).

Çalışmamızda; üreaz aktivitesine yönelik Christensen besiyerinde üreme ve CLO test yöntemleri yanında, mikroskopik yöntemi kullanarak üst gastrointestinal şikayeti olan hastaların biyopsi materyallerinde HP varlığını araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Üst gastrointestinal yakınması olan ve endoskopi sonucu gastroduodenit ve peptik ülser tanısı konan 26 (% 45.6) sı erkek, 31 (% 54.4)'i kadın olmak üzere toplam 57 hastaya S.Ü. Tıp Fakültesi Genel

Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi Ünitesinde özefagogastroduodenoskopi uygulandı. Sindirim sisteminin mide antrum bölgelerinden alınan 3 biyopsi örneğinden birincisi Christensen'in üreli besiyerine direkt olarak ekildi. Oda ısısında 1-24 saat pozitif reaksiyonun oluşup oluşmadığı (Pembe renk oluşumu) gözlendi. İkincisi CLO (Delta West Ltd, Western Australia) test plağına konularak 5-180 dakika içerisinde kırmızı renk oluşumu pozitif kabul edildi. Üçüncü biyopsi örneği ise % 10 tamponlu formalin içine alınarak parafin bloklara döküldükten sonra yapılan kesitler lam üzerine alındı ve giemsa yöntemiyle boyanarak ışık mikroskopunda, ayrıca diğer bir kesit patoloji servisinde heamatoksilen boyama yöntemi uygulanarak incelendi. Hasta grupları ve yöntemler arasındaki anlamlılık için Ki-kare testi uygulandı.

## BULGULAR

26'sı erkek 31'i kadın olmak üzere, 13-76 yaşlar arasındaki toplam 57 hastadan alınan antral biyopsi örneklerini, HP varlığını araştırmak amacıyla üç farklı yöntemle inceledik. Christensen'in üreli besiyerinde üreaz aktivitesi kadınların 21 (67.7)'inde, erkeklerin 15(57.6)'inde pozitif bulunurken CLO test ile yaptığımız üreaz varlığı kadınların 22 (70.9)'inde, erkeklerin 17 (63.3)'inde pozitif idi. Biyopsilerden yapılan histopatolojik kesitlerden hazırlanan Giemsa boyalı preparatların incelenmesinde kadınların 20 (64.5)'inde erkeklerin 15 (57.6)'inde pozitiflik saptanmıştır. Patoloji anabilim dalı laboratuvarında hazırladığımız hematomoksilen boyalı preparatlarda ise kadınların 21 (67.7)'inde, erkeklerin ise 16 (61.5)'ünde epitel hücre yüzeylerinde ve özellikle salgı epitel hücrelerin yüzeylerinde kıvrımlı çomak şekilli bakteriler görülmüştür. Kadınlarda (Ki-

Tablo 1. Toplam 57 hastada saptanan HP'nin yöntemlere ve cinsiyete göre dağılımı.

	Kadın (n=31)		Erkek (n=26)		Toplam (n=57)	
	n	%	n	%	n	%
Christensen'in üre besiyeri (Üreaz aktivitesi)	21	67.7	15	57.6	36	63.1
CLO test (Üreaz aktivitesi)	22	70.9	17	63.3	39	68.4
Mikroskopik inceleme						
a) Giemsa boyama	20	64.5	15	57.6	35	61.4
b) Hemotoksilen	21	67.7	16	61.5	37	64.9



kare=0.375) yöntemler arasında Ki-kare testi ile anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Erkekler arasındaki Ki-kare=1.443 idi ve uygulanan yöntemler arasında anlamlı bir fark ( $p>0.05$ ) bulunmadı. Hiç bir şikayeti olmayan sağlıklı kişilerden gastroduodenoskopi izni alınmadığı için kontrol grubunu oluşturamadık. Toplam 57 hastada HP için uygulanan yöntem ve alınan sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

İlk kez 1983 yılında Warren ve Marshall (1) antral mukozada spiral, Gram negatif bakteriyi tanımladılar. Daha sonra bu konuda yapılan çalışmalar *Campylobacter* olarak tanımlanan bu bakterinin bir çok üst gastrointestinal sistem hastalıklarının patojenezinde rolü olabileceğini gösterdi (12). Günümüzde gerek morfolojisi gerekse üreaz aktivitesi ve diğer önemli taksonomik markerlerindeki farklılıktan dolayı bu bakteriye *Helicobacter pylori* adı verilmiştir (13).

Gastrik HP'nin tanımlanabilmesi için çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Uygun kültür teknikleriyle 2-5 gün içerisinde % 70-% 90 duyarlılıkta ve % 100 özgüllükte üretilebildiği bildirilmektedir.

Kontaminasyon riski yüksek olduğu, geç üretildiği (2-5 gün), mikroaerofilik ortam ve özel besiyeri gerektirdiği için HP kültür uygulaması oldukça zordur. Üretilmesinin zorluğu yanında hızlı, ekonomik ve pratik olmaması kullanım alanını daraltmaktadır (14-20). Warren ve arkadaşları (1) çalıştıkları 56 vakadan sadece 11'inde HP üretmeyi başarılabildiler. Hazel ve arkadaşları (21) mikroskopik inceleme yöntemi ile bakterinin antrum mukozasını çevreleyen mukus tabakasında ve mide epitel hücre yüzeylerinde olmak üzere iki farklı bölgede lokalize olabildiğini, tüm suşların yüksek üreaz aktivitesi içerdiği, bu bakterinin üreli besiyerinde 20 dk. da saptanabildiği, bu nedenle hızlı üreaz testinin bu bakterilerin ön tanısı için çok elverişli ve güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Aynı bir çalışmada 120 hastanın antral biyopsi örnekleri incelenmiş peptik ülserlilerin % 86'sından, duodenal ülserlilerin % 93'ünden gastritlilerin % 51'inden, duodenitlilerin % 100'ünden HP izole edilmiştir. Gastritli olgulardan kronik aktif gastritlilerin % 100'ünün, kronik inaktif gastritlilerin ise % 51'inin bu bakteriyi taşıdıkları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada kadınlardan izolasyon oranının düşük olduğu, Hirschl (22)'in çalışmasında

ise cinsiyet arasında izolasyon bakımından anlamlı bir fark saptanamadığı bildirilmiştir.

HP'nin ülke ve meslek gruplarına göre dağılımı çeşitli araştırmacıların dikkatini çekmiş, bu konudaki çalışmaların ortak bulgusunun HP insidansının sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha fazla olmasıdır (13-15, 21-23). Mitchell ve ark. (24)'nin yaptıkları çalışmada endoskopi personeline HP sıklığının arttığı belirtilmiştir.

HP tanısı üreaz testi ile hızlı ucuz ve kolay olarak konabilmektedir. Üreaz aktivitesi CLO test veya MBUT (microtiter biopsi üreaz test) ile tespit edilebildiği gibi non invazif nefes testi ile de gösterilebilmektedir (20, 25-27). Üreaz aktivitesi ile HP değerlendirmesinde CLO test veya Cristensen üre besiyeri kullanılan çalışmalarda % 89-98 test duyarlılığı, % 91-100 test özgüllüğü bulunmuştur. Son yıllarda % 90-100 duyarlılık ile % 97-100 özgüllük içeren üre ve pH indikatöründen oluşan bir jel olan CLO test ve 13C, 14C solunum testleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (28, 29-36). Çalışmamızda incelediğimiz 57 biopsi örneğinde ortalama % 63-70 arasında üreaz etkinliği saptanmış olup üreaz pozitif tüm örneklerin mikroskopik incelenmesinde bakteriler tespit edilmiştir. Wulffer ve Kasper (30, 31)'in sözünü ettikleri yanlış pozitiflik ve negatiflik olasılıkları nedeni ile hızlı üreaz testinin tek başına yeterli olmayıp sonucun mikroskopik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği bir çok araştırmada vurgulanmaktadır (7,8,9,28,29,31).

Bulgularımızın yurt dışındaki çalışmalarda saptanan bulgulardan düşük olduğu görülmektedir. Buna karşın yurt içindeki çalışmalarla uyum göstermektedir. Bunun; teknik koşullarının yetersizliği ve vaka sayısının azlığından kaynaklandığı kanısındayız. Bununla birlikte yurt içi ve yurt dışı yapılan çalışmalarda HP tanısında kullanılan yöntemler arasındaki fark konusundaki bulgularla bizim bulgularımız arasında bir uyum söz konusudur (6,9,19,20,32,33).

Sonuç olarak, oral ve fekal yolla bulaşabilen HP; dış ortama oldukça duyarlı, üretilmesi zaman ve özen gerektiren bir bakteridir. Bu yüzden bu bakterinin tanısında kullanılan yöntemler arasında hızlı pratik ve ekonomik olması bakımından üreaz aktivitesini saptayan testlerin tercih edilebileceği, ancak bu testlerin mikroskopi ile desteklenmesinin kesin tanı açısından çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.



## KAYNAKLAR

1. Ballenger JC, Post RM. Use of carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-88.
2. Jann MW, Carrelts JC, Ereshefsky L, et al. Alternative drug therapies for mania: a literature review. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 577-89.
3. Emrich HM, Dose M, von Zeressen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbamazepine in patients with affective disorders. *J Affective Disord* 1985; 8: 243-50.
4. Hyman SE, Arana GW. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. Boston: Little, Brown and Company, 1987: 98-114.
5. Lärer B, Moore N, Meyendorff E, et al. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J. Clin Psychiatry* 1987; 48: 89-93.
6. Luszkat RM, Murphy DP, Nunn HMC. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 198-204.
7. Nolen WA. Carbamazepine: a possible adjunct or alternative to lithium in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 218-25.
8. Post RM, Uhde TM. Refractory manias and alternatives to lithium treatment. In: Georgotas A, Cancro R, eds. *Depression and Mania*. New York: Elsevier Science Publishers, 1988: 410-438.
9. Ballenger JC, Post RM. Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. *Commun Psychopharmacol* 1987; 2: 159-79.
10. Folks DG, King LD, Dowdy SB, et al. Carbamazepine treatment of selected affectively disordered inpatients. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 115-17.
11. Klein E, Bental E, Lerer B, et al. Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 165-70.
12. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacol* 1979; 66: 211-17.
13. Hart RG, Easten JD. Carbamazepine and neurological monitoring. *Annals Neurol* 1982; 11: 302-12.
14. Silberman EK, Post RM, Numberger J, et al. Transient sensory, cognitive and affective phenomena in affective illness: a comparison with complex epilepsy. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 81-9.
15. Okuma T. Therapeutic and prophylactic effects of carbamazepine in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1983; 6: 157-74.
16. Cohen S, Khan A, Johnson BSN. Pharmacological management of manic psychosis in an unlocked setting. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 261-4.
17. Luching DJ. Carbamazepine for the violent psychiatric patient. *Lancet* 1973; 1: 766.
18. Post RM. Mood disorders: somatic treatment. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 5. baskı. Vol. 1. Williams, Williams, 1989: 913-32.