

İntraserebral Hemorajili Hastada İmipenem ile Tetiklenen Nonkonvülsif Status Epileptikus

Nonconvulsive Status Epilepticus Triggered by Imipenem in the Patient with Intracerebral Hemorrhage: Case Report

Doç.Dr. Füsün ERDOĞAN,^a
Dr. Mehmet Fatih YETKİN,^a
Dr. Hikmet SAÇMACI,^a
Yrd.Doç.Dr. Sevda İSMAİLOĞULLARI,^a
Prof.Dr. Ali Özdemir ERSOY^a

^aNöroloji AD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 07.03.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mehmet Fatih YETKİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Kayseri,
TÜRKİYE/TURKEY
drmehmetfatih@yahoo.com

ÖZET Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde izlenen hastalarda nöbet ve özellikle status epileptikus sık olarak rastlanan ciddi bir nörolojik tablodur. Nonkonvülsif status epileptikus (NKSE) uzamış elektrografik nöbet aktivitesi ve sonuçta nonkonvülsif klinik semptomların görüldüğü durumları ifade etmek için kullanılan terimdir. NKSE, klinik olarak belirsiz ya da gözle görünmeyen nöbetleri olan bilinç düzeyi gerilemiş hastalarda gözden kaçan bir sendromdur. Tanısı ancak elektroensefalografi monitorizasyonunda bilateral tonik-klonik hareketlerin yokluğunda devamlı veya tekrarlayan elektrografik nöbet aktivitesi ile konulur. İntraserebral hemorajilerde nonkonvülsif ve konvülsif nöbetler sık görülmekte ve prognozu kötü etkilemektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik olan imipenemin nöbet tetikleyici etkisi vardır. Bu olgu sunumunda, intraserebral hemoraji tanısıyla YBÜ'de takip edilen, imipenem sonrası NKSE gelişmesi sonucu bilinci kapanan ve uygun tedavi ile NKSE sonlanmasını takiben bilinci açılan olguyu yoğun bakım hastalarının izleminde NKSE tablosunun önemini vurgulamak için sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Status epileptikus; imipenem; serebral hemoraji; yoğun bakım üniteleri

ABSTRACT Seizures and status epilepticus are common serious neurological disorders in intensive care units (ICU). Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) is an underdiagnosed syndrome in which clinically subtle or inapparent seizures result in a depressed level of consciousness. The diagnosis can be established only with electroencephalographic monitoring, which demonstrates prolonged continuous or repetitive electrographic seizure activity in the absence of bilateral tonic-clonic movements. Convulsive or nonconvulsive seizures occur commonly after intracerebral hemorrhages and associated with poor outcome. Imipenem, a broad-spectrum antibiotic can trigger seizures. We report a patient with intracerebral hemorrhage who suffered from NCSE after imipenem treatment and been cured following appropriate management in ICU. The aim of this case presentation is to call attention to the diagnosis of NCSE in patients being followed in the ICU units with consciousness problems.

Key Words: Status epilepticus; imipenem; cerebral hemorrhage; intensive care units

Türkiye Klinikleri J Neur 2012;7(1):17-22

Nonkonvülsif status epileptikus (NKSE), konvülsif klinik belirtilerin yokluğunda, kognitif ve davranış değişikliklerinin eşlik ettiği, en az 30 dakika süreli nöbet aktivitesinin devam ettiği durumdur. NKSE geleneksel olarak elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre iki ana gruba ayrılır; absans SE ya da jeneralize nonkonvülsif SE ve fokal veya lateralizasyon ilişkili NKSE.¹ İntrakraniyal tümör, iskemi ve hemoraji gibi strük-

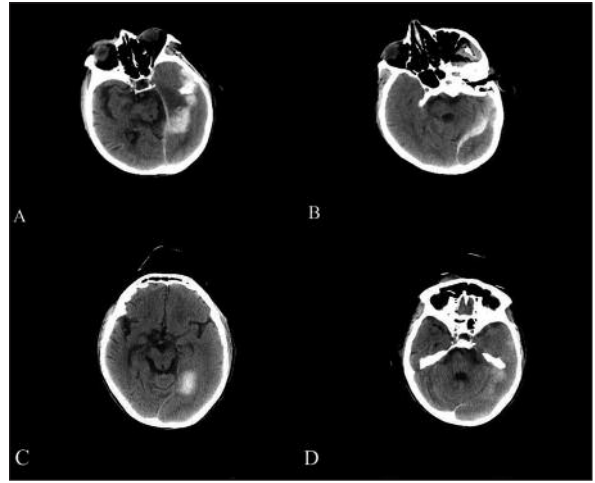
türel bozukluklar, metabolik bozukluklar, hipoksi, sistemik ve santral sinir sistemi enfeksiyonları en sık nedenler arasındadır.² Komatöz hastalarda NKSE tanısı koymak zordur ve sıklıkla tanı gecikir. Bu hastalarda nöbeti düşündürecek belirsiz, ritmik, fokal veya multifokal hareketler gözlenebilir. Konvülsif status epileptikus takiben uzamış postiktal durumda ya da nedeni açıklanamayan bilinç bozukluklarında motor aktivite olsun veya olmasın NKSE'den şüphelenilmelidir.³ Tanı konulması için klinik şüphe önemlidir ve kuşku edilen tüm olgularda EEG planlanmalıdır.

Bu çalışmada, intraserebral hemoraji tanısıyla yoğun bakımda izlenen ve akciğer enfeksiyonu tedavisi sırasında NKSE gelişen bir olgu tartışılmış ve bilinç bozukluğu gelişen hastalarda NKSE tanısının ayırıcı tanıları içinde düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

OLGU SUNUMU

Sunulan olgu ile ilgili olarak hasta yakınlarından bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Yetmiş iki yaşında kadın hasta, 5 gün önce ani başlayan bilinç değişikliği ve baş ağrısı nedeniyle dış merkezde takip edilirken bulantı ve kusma yakınmaları başlayınca fakültemiz acil polikliniğine sevk edilmiş. Acil serviste değerlendirilen hastanın yakınlarından alınan anamnezde öz geçmişinde alt dudakta bazal cell karsinomu, yedi yıl önce geçirilen iskemik serebrovasküler hastalığı, diyabeti ve hipertansiyonu olduğu öğrenildi. Bilinen nöbet öyküsü yoktu. Yapılan değerlendirmesinde; arteriyel tansiyonu 158/122 olarak ölçüldü, elektrokardiyografisi sinüs ritminde, kalp hızı 72, vücut sıcaklığı 36,8 derece idi. Fizik muayenesinde; sol alt dudakta yüzeyden kabarık, yaklaşık 5x3 cm boyutlarında, yüzeyi ülsere kitle mevcuttu. Nörolojik muayenesinde; bilinci letarjikti, sağ üst ve alt ekstremitede kas gücü 1/5 idi, sağ taban cildi yanıtı ekstansördü, ense sertliği yoktu. Beyin tomografisinde sol temporal bölgede shift etkisi göstermeyen hemoraji ve subaraknoid kanamayla uyumlu görünüm mevcuttu (Resim 1). Nöroşirurji doktoru tarafından değerlendirilen hastaya operasyon önerilmedi. Nöroloji yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde anti ödem tedavi ile izlenen hastanın yatışının üçüncü gü-



RESİM 1: Başvuru sırasında acil serviste çekilen beyin tomografisinde sol temporal bölgede subaraknoid aralığa açılmış intraparaknimal hemoraji alanı izleniyor (A ve B). Bilinç kaybının olduğu dönemde çekilen beyin tomografisinde hemoraji alanında rezorbsiyon izlenmektedir (C ve D).

nünde ateşleri oldu. İdrar gramında, gram-negatif basil saptanması nedeniyle hastaya idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla seftriakson tedavisi başlandı. Ateşinin devam etmesi ve akciğer grafisinde infiltrasyon olması nedeniyle nazokomial pnömoni tanısıyla seftriakson kesilerek piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Bu tedaviler esnasında hastada herhangi bir nöbet ya da bilinç değişikliği yoktu ve kontrol beyin tomografilerinde hematomun kısmen rezorbsiyonu görüldü fakat ateşi devam etti. Kültür antibiyogramda mevcut tedaviye dirençli mikroorganizma üremesi ve hastada sepsis saptanması nedeniyle piperasilin-tazobaktam yerine imipenem başlandı. İmipenem tedavisinin 2. gününde hastada bir kez sağ fokal motor nöbet gözlemlendi ve bilinci stupordan komaya geriledi. Çekilen kontrol tomografide hemoraji alanında rezorbsiyon gözlemlendi. Hastaya en az yarım saat süreli EEG monitörizasyonu yapıldı. EEG'de sol hemisfer kaynaklı sürekli diken dalga deşarjların varlığı izlendi (Şekil 1). Bu sırada hastanın bilinci koma düzeyinde kapalı idi. Hastaya intravenöz yolla 1500 mg fenitoin yüklendi ve 1200 mg/gün karbamazepin idame tedavisine başlandı. Hastanın tekrarlanan EEG'lerinde epileptik deşarjlar devam etmesi ve miyoklonileri gözlenmesi üzerine 1600 mg sodyum valproat intravenöz yolla yüklendi, levitirasetam 2000 mg/gün idame tedavisine başlandı ve karba-



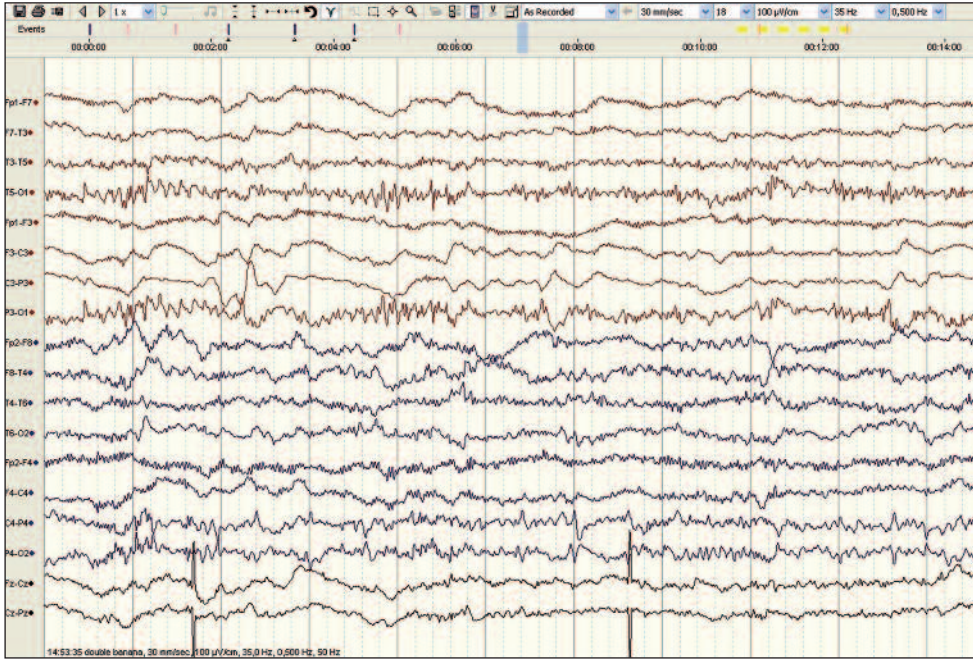
ŞEKİL 1: Koma esnasında yoğun bakım ünitesinde çekilen EEG'de sol hemisfer kaynaklı periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) izleniyor.

mazepin dozu azaltılarak kesildi. Levetirasetam 2000 mg/gün tedavisine rağmen hastanın bilincinde ve EEG bulgularında belirgin düzelme saptanmadı (Şekil 2). Enfeksiyon hastalıkları doktoru ile konsülte edilen hastanın tedavisi meropenem ile

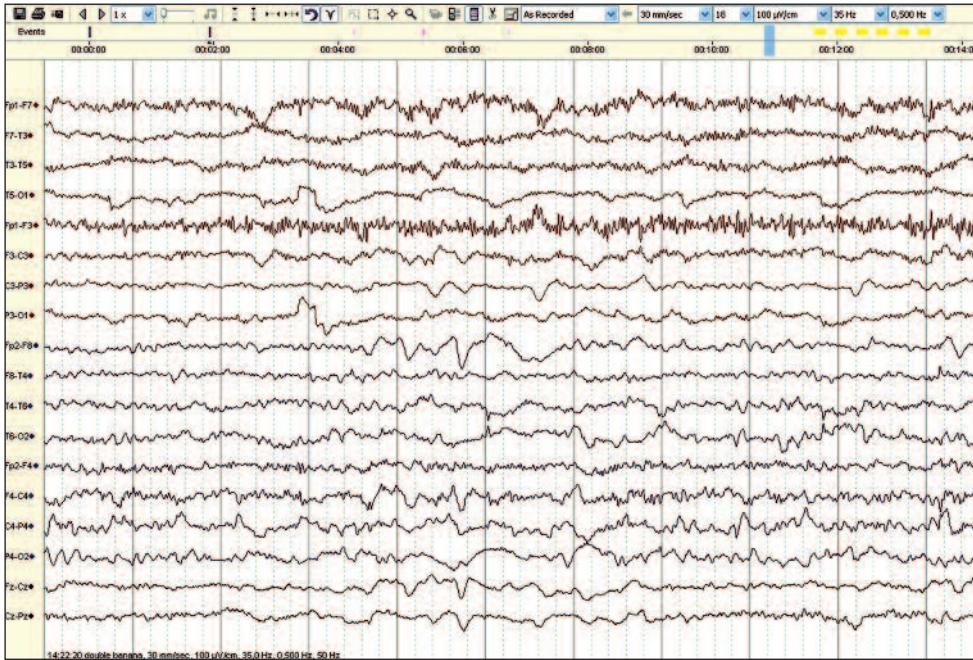
değiştirildi. Meropenem tedavisinin üçüncü gününde hastanın bilinci düzeldi ve takiplerde nöbeti olmadı. Ayrıca EEG'sinde de belirgin düzelme gözlemlendi (Şekil 3). Hasta sağda 3/5 hemiparezi ile bilinci açık olarak taburcu edildi (Şekil 4).



ŞEKİL 2: Karbamazepin kesilip levetirasetam 2000 mg/gün tedavisine geçildiğinde (imipenem tedavisi alırken) çekilen EEG'de PLED'lerin devamı izleniyor.



ŞEKİL 3: İmipenem tedavisi meropenemle değiştirildikten sonra hastanın bilincinin açıldığı dönemde çekilen EEG'de PLED'ler kaybolmuş.



ŞEKİL 4: Hastanın taburculuğu öncesi çekilen EEG'si.

TARTIŞMA

YBÜ'lerde izlenen hastalarda nöbet ve özellikle status epileptikus sık rastlanan bir nörolojik tablo-

dur. Etiyolojisi genellikle nörolojik patolojiye sekonder ya da mevcut kritik hastalık ve tedavisinin sonucu olarak ortaya çıkabilir.⁴ Nonkonvülsif nöbetler intraserebral hemorajili hastaların yaklaşık

%20'sinde ve anevrizmal subaraknoid kanamalı hastaların %8 ile %18'inde gözlenmektedir.⁵ Olgumuzda sol temporal bölgede subaraknoid aralığa açılan intraparaknoidal hemoraji olması nedeniyle nöbet geçirme riski mevcuttu. Komatöz hastalarda NKSE tanısı koymak zordur ve sıklıkla tanı gecikir. Bu hastalarda nöbeti düşündürecek belirsiz, ritmik, fokal veya multifokal hareketler gözlenebilir. Konvülsif status epileptikus takiben uzamış postiktal durumda ya da nedeni açıklanamayan bilinç bozukluklarında, motor aktivite olsun ya da olmasın NKSE'den şüphelenilmelidir.³ NKSE tanısı ancak klinik şüphe varlığında EEG ile konulur. Olgumuzun akciğer enfeksiyonu sırasında bilinci komaya gerilemiş, bilinç değişikliğinin nedeni tam anlaşılammakla birlikte akciğer enfeksiyonu ve sonra gelişen sepsis tablosu ile ilişkilendirilmişti. Bir kez sağ fokal nöbet sonrası bilinci açılmayan hastaya uygulanan EEG monitörizasyonunda sol hemisfer kaynaklı periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) aralıksız olarak trasede izlendi. Bu EEG bulgusu ve bilinç düzeyindeki gerileme NKSE tablosu ile uyumlu olarak değerlendirildi. İntraserebral hemorajili hastalarda EEG'deki deşarjların kanama volümüyle bağlantılı olup kortekse olan uzaklığın artmasıyla azaldığı ortaya konmuştur.⁶ NKSE'de periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLEDS), bilateral bağımsız PLED'ler (BIPLEDs), fokal veya jeneralize olabilen periyodik epileptiform deşarjlar (PEDS) ve jeneralize trifazik dalgalar (TWs) gibi EEG paternleri tarif edilmiştir.³ PED'lerin etiolojiden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷ İmipenem tedavisinin meropenemle yer değiştirilmesi sonucu olgumuzda sol hemisfer kaynaklı PLED'ler kaybolmuş, hastanın bilinci

açılmıştır. YBÜ'de yatan hastaların büyük bir bölümünde enfeksiyon ile mücadele edilmektedir ve kullanılan antibiyotikler de nöbet açısından risk taşımaktadır. beta-laktam türevi bir antibiyotik olan imipenem, %3 nöbet insidansı ile ilişkilidir ve sıklıkla kritik hastalarda spesifik kültür sonucu elde edilmeden önce gram-negatif, dirençli mikroorganizmalardan şüphelenildiğinde ampirik olarak kullanılır.⁸ İmipenemin nöbet provoke edici etkisi multifaktöriyeldir, Gama aminobütirik asit blokajıyla, AMPA ve NMDA reseptör kompleksleri üzerindeki etkiye ya da penisilin benzeri etkiyle ilişkilidir.⁹ Yüksek antibiyotik dozu ve böbrek yetmezliği nöbet için risk faktörü olmasına rağmen düşük doz imipenem alan hastalarda da nöbet bildirilmiştir.^{10,11} Olgumuzda böbrek yetmezliği olmamasına rağmen altta yatan yapısal patoloji nedeniyle imipenemin düşük dozları bile NKSE'ye yol açmış gibi görünmektedir. Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere karşın halen NKSE yüksek morbidite ve mortalite taşımaktadır.¹² Young ve ark., 23 NKSE olguda %57 oranında mortalite ortaya koymuşlar ve nöbet süresinin ve tanıdaki gecikme süresinin uzaması ile mortalite arasında direkt ilişki olduğunu göstermişlerdir.¹³ Olgumuz yoğun bakım koşullarında intraserebral hemorajili hastaların izleminde NKSE'nin yaşamsal önemini vurgulamak için iyi bir örnektir. İmipenem tedavisinden sonra açığa çıkan fokal motor nöbet, EEG'de PLED'ler ve komaya ilerleyen bilinç kaybı ile NKSE gelişmiştir. Uygun tedavi ile EEG bulguları ve buna paralel düzelen bilinç kaybı akut serebral semptomu olan ve yoğun bakımda takip edilen hastalarda, nöbet eşliğini düşüren ilaçların ve EEG ile izlemin önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Kaplan PW. The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. *Neurologist* 2005;11(6):348-61.
- Kaya D, Yalınay P, Arman F. [Diagnosis, clinical features and refractoriness to treatment in nonconvulsive status epilepticus]. *Journal of the Turkish Epilepsy Society* 2010;16(3):153-60.
- Brenner RP. Is it status? *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 3):103-13.
- Varelas PN, Mirski MA. Seizures in the adult intensive care unit. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13(2):163-75.
- Gilmore E, Choi HA, Hirsch LJ, Claassen J. Seizures and CNS hemorrhage: spontaneous intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologist* 2010;16(3):165-75.
- Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;69(13): 1356-65.

7. Nei M, Lee JM, Shanker VL, Sperling MR. The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(2):157-63.
8. Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988;84(5):911-8.
9. Koppel BS, Hauser WA, Politis C, van Duin D, Daras M. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2001;42(12):1590-3.
10. Schliamser SE, Cars O, Norrby SR. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(4):405-25.
11. Leo RJ, Ballow CH. Seizure activity associated with imipenem use: clinical case reports and review of the literature. *DICP* 1991;25(4):351-4.
12. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46(4):1029-35.
13. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996; 47(1):83-9.