

İmipenem ile Tetiklenen Epileptik Nöbet

Triggered Epileptic Seizured with Imipenem: Case Report

Bilge OKTAN,^a
Ayşin KISABAY,^a
Hikmet YILMAZ^a

^aNöroloji AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bilge OKTAN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
bgdmrl@yahoo.com

ÖZET Epileptik nöbet, beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, kendini sınırlayan bulgu ve belirtilerle giden nöbet tablosudur. Epilepsi hastalığı ise bir yıl içinde spontan 2 veya daha fazla epileptik nöbetin söz konusu olduğu klinik tablodur. Epilepsi hastalığı etiolojisinde belirlenmiş nedenler arasında %10'luk grubunu ilaçların indüklediği epilepsi ve/veya nöbet durumları oluşturmaktadır. Bu ilaçların başında beta-laktam grubu antibiyotikler gelmektedir. İlk keşfedilmiş karbapenem grubu antibiyotik olan imipenem, bu konuda en çok sorumlu tutulan antibiyotiklerden biridir. Bu yazıda, epilepsi tanısıyla nöbetsiz olarak izlenmekte olan 21 yaşında hafif mental retarde kadın olguya pnömoni tanısıyla imipenem tedavisi başlanmış, imipenemin ilk dozunu takiben epileptik nöbet ve elektroensefalografi (EEG)'de epileptiform deşarjlar gözlenmiştir. İmipenem kesildikten hemen sonra yapılan EEG tetkikinde anti-epileptik tedavide değişiklik yapılmamasına rağmen EEG'nin normale döndüğü gözlenmiştir. Bu sunum ile karbapenem grubu antibiyotiklerin nöbet eşiği üzerine olan etkilerini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: İmipenem; epilepsi; EEG (elektroensefalografi)

ABSTRACT Epileptic seizure, a group of brain neurons is abnormal, excessive amounts and/or hipersenkron depending on the activity, self-limiting signs and symptoms of seizure. However epilepsy spontaneous two or more epileptic seizure within one year clinical condition is concerned. Of the reasons specified in the etiology of epilepsy induced by drugs in a group of 10% of epilepsy and/or seizure are situations. At the beginning of these drugs are beta-lactam antibiotics. First discovered group of carbapenem antibiotic imipenem, this issue is one of the most responsible for the antibiotics. In this study, imipenem treatment was started with pneumonia diagnose for 21-years-old female with mild mental retardation case monitored with epilepsy diagnosis without seizure and epileptic seizure and epileptiform discharges were monitored in electroencephalography (EEG) following the first imipenem dose. Although no change was made in anti-epileptic treatment in EEG examination carried out immediately after the discontinuation of imipenem, it was observed that EEG returned to the normal. With this paper we would like to highlight the effects on seizure threshold in carbapenem group of antibiotics.

Key Words: Imipenem; epilepsy; EEG (electroencephalography)

Türkiye Klinikleri J Neur 2013;8(1):24-30

İlaç ile ilişkili nöbetlerde, en çok suçlanan antibiyotiklerin başında beta-laktam grubu karbapenemler gelmektedir. Bu grup antibiyotikler 3. kuşak sefalosporinlere direnç gelişmesi ve geniş etki spektrum-

ları nedeniyle özellikle yoğun bakım ünitelerinde ya da inme ünitelerinde izlenmesi gereken hastalarda spesifik kültür ve antibiyogram sonuçlarını beklemeden ampirik olarak uygulanmaktadır. İmipenem ilk keşfedilmiş karbapenem grubu antibiyotiklerdendir ve moleküler yapısı GABA-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan antibiyotiktir. Karbapenemlerin GABA-A reseptör blokajı ile epileptik nöbetlere neden olduğu ileri sürülmektedir.

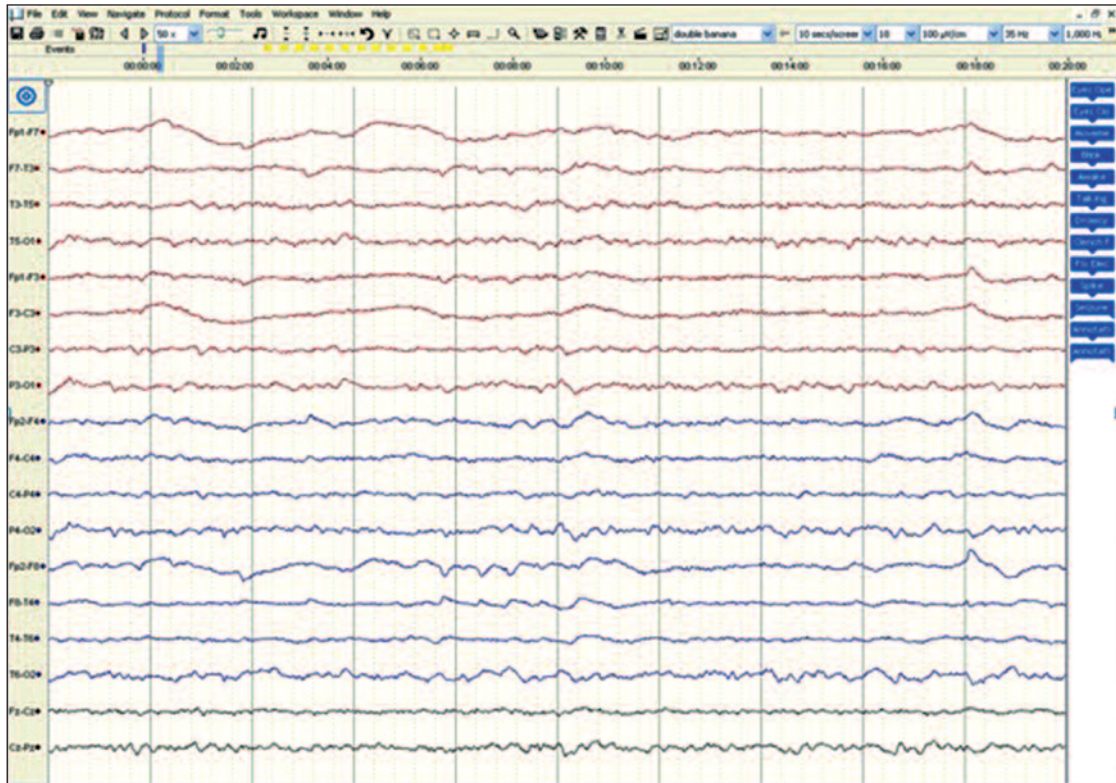
Nöroloji pratiğinde, özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan hastalarda antibiyotikler oldukça sık kullanılmaktadır. Bu olgu ile epileptik nöbetleri tetikleyen antibiyotiklere dikkat çekmek ve yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik seçiminde bu ilaçlardan sakınılmasının önemini vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Beş yaşından beri epilepsi tanısı ile polikliniğimizde izlenmekte olan 21 yaşında hafif mental retarde kadın olgu, gündüz aşırı uyuma isteği,

halsizlik ve yorgunluk yakınmaları ile başvurdu. Levetirasetam 2000 mg/gün, topiramet 300 mg/gün ve clobazam 20 mg/gün tedavisi ile nöbetsiz ve yakınmasız olarak izlenmekte olan olgu tetkik edilmek üzere hastaneye yatırıldı. İlk olarak dört yaşında primer jeneralize tonik klonik tarzda nöbet geçiren ve 3 ayda 1 kez nöbet geçirme öyküsü olan hastanın son üç yıldır nöbetsiz izlendiği öğrenildi. Yapılan nörolojik muayenesinde ılımlı mental retardasyon dışında bulgu saptanmadı. Kraniyal görüntülemesi normal olarak değerlendirilen olgunun yapılan elektroensefalografi (EEG) tetkiki normal olarak değerlendirildi (Resim 1; Antibiyotik tedavisi öncesi EEG).

Servis izleminin 3. gününde 40,2 °C ateş yüksekliği, solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine olguyu enfeksiyon hastalıkları değerlendirdi. Kliniğimize yatışı sırasında halsizlik, yorgunluk yakınmaları olan ve ılımlı mental retardasyona bağlı olarak beslendiği esnada sırtüstü yattığı için aspire ettiği düşünülen olguya, aspirasyon pnömonisi tanısıyla ampirik antibiyotik tedavisi önerildi. Trakeal aspi-



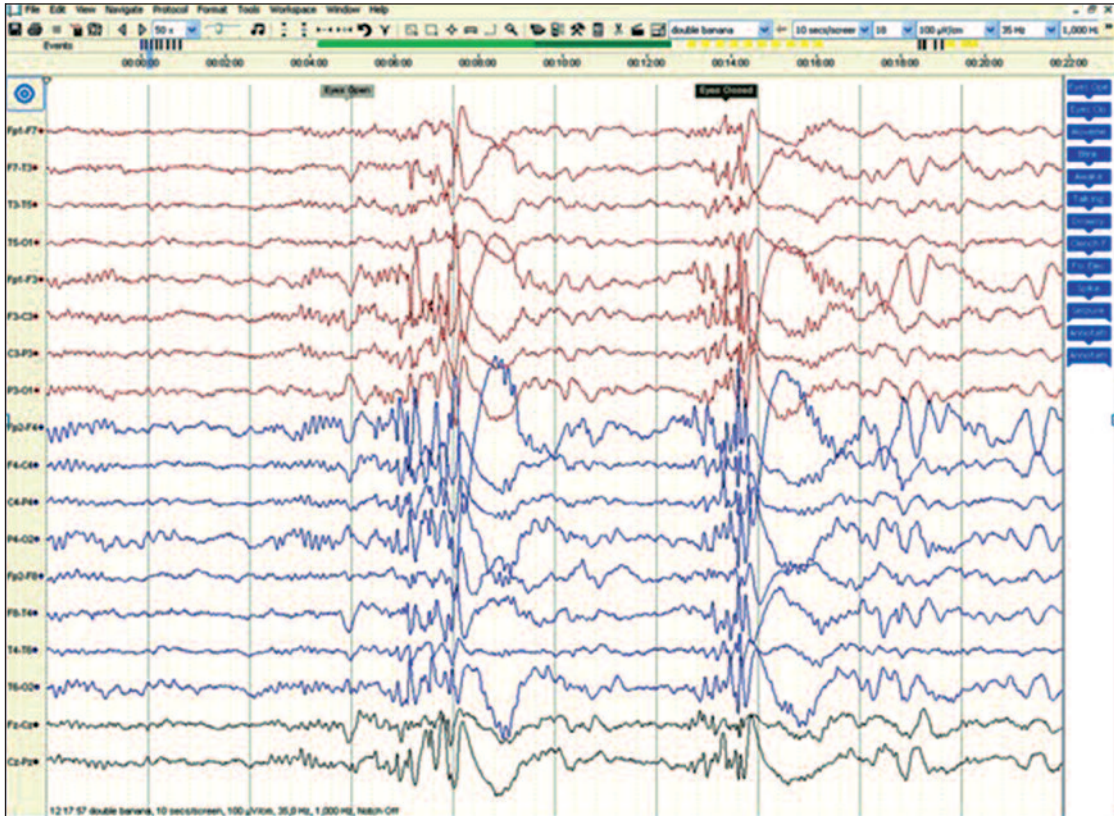
RESİM 1: Olgunun imipenem tedavisi öncesi EEG'si.

rat kültüründe sadece imipeneme duyarlı Klebsiella pneumoniae üremesi üzerine olguya imipenem+amikasin (2 g/gün) başlandı. İntravenöz 2 mg imipenem uygulamasının ilk dozunu takiben olguda durakalma, yalanma, ağız şapırdatma, oral otomatizma şeklinde semiyolojik bulguları olan ve sekonder jeneralizasyon gösteren birkaç dakika süreli kompleks parsiyel nöbeti gözlemlendi. Hemen EEG tetkiki tekrarlandı ve trasede jeneralize diken, diken- yavaş dalga şeklinde birkaç saniye süreli oldukça aktif epileptiform potansiyelite taşıyan paroksizmler gözlemlendi (Resim 2; antibiyotik tedavisi ile bozulan EEG). Hemen imipenem tedavisi kesildi. Antibiyogram sonuçlarıyla meropeneme in vitro koşullarda direnç tespit edilmesine rağmen mevcut mikroorganizmanın in vivo ortamda antibiyoterapiye yanıt verebileceği düşünülerek hastaya meropenem başlandı. İmipenemin kesilmesinden 24 saat sonra yapılan EEG tetkikinde anti-epileptik tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmadığı halde epileptiform paroksizmlerin ortadan

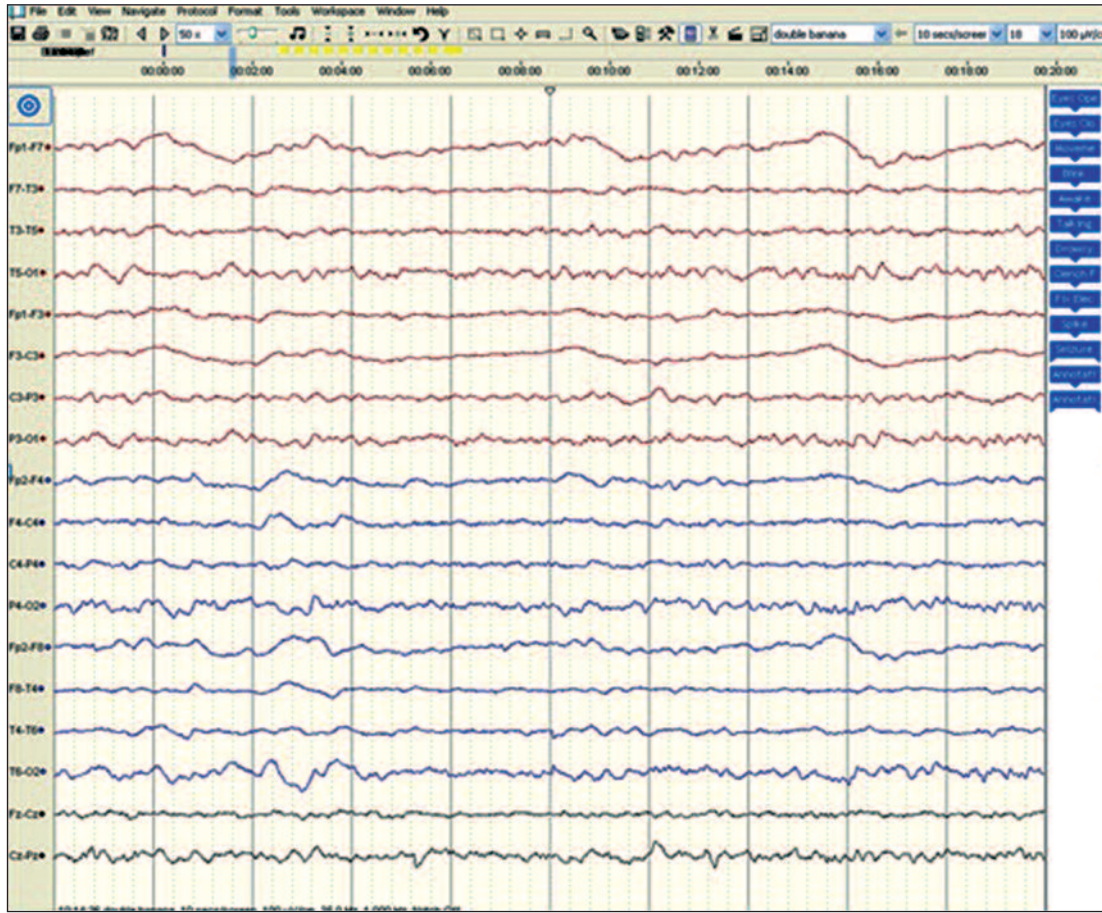
kalktığı ve EEG'nin tekrar normale döndüğü gözlemlendi (Resim 3; antibiyotik tedavisinin değiştirilmesinden sonraki EEG). Antibiyoterapisinin revizyonu sonrasında enfeksiyon ile ilişkili kliniği belirgin olarak düzeldi. İzleminde nöbeti olmayan ve genel durumu düzelen olgu poliklinik izlemi planlanarak eksterne edildi.

TARTIŞMA

Epileptik nöbet, beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, kendini sınırlayan bulgu ve belirtilerle giden nöbet tablosudur. Epilepsi hastalığı ise, bir yıl içinde spontan 2 veya daha fazla epileptik nöbetin söz konusu olduğu klinik tablodur. Olguların ancak yarısında etiyoloji için bir neden ortaya konulabilir. Hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi gibi metabolik anormallikler, menenjit, apse, ansefalit, inme, vasküler malformasyon, subaraknoid kanama, kafa travması, tümör gibi



RESİM 2: Olgunun imipenem tedavisi sonrası EEG'si.



RESİM 3: İmipenem tedavisi değiştirildikten sonraki EEG'si.

akut veya kronik nörolojik patolojiye neden olan durumlar, dejeneratif hastalıklar, nöbet eşliğini düşüren ilaçlar, alkol yoksunluğu, enfeksiyonlar belirlenmiş nedenler içerisinde sayılabilir.¹ %10'luk grubu ilaçların indüklediği epilepsi ve/veya nöbet tabloları oluşturmaktadır (Tablo 1).²⁻⁴ İlaç ilişkili nöbet tabloları için suçlanan ilaçların başında beta-laktam grubu antibiyotikler gelmektedir (Tablo 2).

Beta-laktam grubu antibiyotikler içerisinde yer alan karbapenemler 3. kuşak sefalosporinlere direnç gelişmesi nedeniyle 1980'li yılların ortalarında klinik pratiğe girmişlerdir. Geniş etki spektrumları nedeniyle kritik hasta grubunda, spesifik kültür ve antibiyogram sonuçları beklenmeksizin ampirik olarak uygulanmaktadırlar.^{5,6}

İmipenem, ilk keşfedilmiş karbapenem grubu antibiyotiklerdendir. İmipenem bakterilerde hücre

TABLO 1: Nöbet ve epilepsi nedenleri.²⁻⁴

Görülme Sıklığı	
Akut Nöbet	
Akut Stroke	50
Metabolik Ensefalopati	6-30
İlaçlar	10
Diğer (travma, enfeksiyon)	5-20
Epilepsi	
Serebrovasküler hastalık	30-50
Demans	9-17
Diğer (tümör, travma)	5-15
Kriptojenik	30-50

duvarı sentezinin güçlü bir inhibitörüdür. Diğer antibiyotiklere göre bakterisid etki yönünden daha güçlüdür. İmipenem diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli olan organizmalara da etkilidir. Primer

TABLO 2: Epileptik nöbete neden olan ve nöbet eşiğini düşüren ilaçlar.²⁷⁻³¹

Psikiyatrik ajanlar
Trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar
Serotonin geri alım inhibitörleri
Nöroleptik ajanlar (haloperidol, klozapin, olanzapin)
Lityum
Bupropion
Metilksantinler (teofilin)
Narkotik analjezikler (meperidin)
Antibiyotikler
Penisilin, sefalosporin
İmipenem
İzoniazid
Antimalarial
Siklosporin
Kemoterapötik ajanlar (metotreksat, klorambusil)
Genel anestezipler (ketamin, enfluran)
Lokal anestezipler (lidokain – toksik dozlarda, bupivakain)
Stimulan ajanlar (amfetamin, kokain)
Antiarritmikler (verapamil intoksikasyonu, meksiletin, prokainamid, yüksek doz propranolol)
Antihistaminikler
Antiemetikler (klorpromazin)
Baklofen
Kortikosteroid

böbreklerden atılır, antibakteriyel etkisini uzatmak amacıyla renal tubuler dipeptidaz inhibitörü silastatin ile kombine edilmiştir ve lipofilik özelliğindedir. Silastatin sodyumu tek başına antibakteriyel etkisi yoktur ve imipenemin antibakteriyel etkisini etkilemez. Santral sinir sistemine diğer beta-laktam antibiyotikler gibi yüksek penetrasyonu vardır. İmipenem kullanan olgularda nöbet, ansefalopati, tremor, konfüzyon, myoklonik aktivite, parestezi, vertigo, baş ağrısı halüsinasyon gibi ilaç yan etkileri bildirilmektedir.⁷ Bizim olgumuzda imipenemin nöbet eşiğini düşürme etkisine bağlı olarak epileptik nöbet yan etki olarak gözlenmiş, diğer yan etkiler olan baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, tremor ve halüsinasyon görülmemiştir. Karbapenem grubu antibiyotiklerden olan meropenemin imipeneme kıyasla daha az konvülviz etkisi olduğu bildirilmi-

ştir. Hayvan modellerinde beta-laktam grubu antibiyotiklerin parenteral kullanımları sonrasında direkt serebral kortekse geçerek, iktojeneze (oluşmuş bir epileptik odaktan iktal deşarjların çıkması ve yayılmasına) veya epileptojeneze (sağlam beyin dokusundan epileptik odak gelişmesine) yol açtığı ileri sürülmektedir.⁸ GABA beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörü olup, bu etkisini GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir.⁹ Epilepsi gelişimi esnasında GABA-A reseptörlerinin aşırı eksprese olduğu saptanmıştır. GABA-B reseptörlerinin epilepsi ve nöbetlerdeki rolü ise bugün net olarak bilinmemektedir.¹ GABA'nın GABA-A reseptörüne bağlanması, kanalın açılmasına yol açarak klor iyonunun hücre içine girmesine izin verir. Klorun hücre içine girmesi de nöronal elektriksel aktivitenin hızlı bir şekilde inhibisyonuna yol açar.¹⁰

Karbapenemlerin epileptik nöbetleri tetikleme mekanizması multifaktöriyeldir. Bu multifaktöriyel nedenler arasında en çok sorumlu tutulan nedenin GABA-A reseptör blokajı olduğu ileri sürülmektedir.⁸ Yapılan in vivo çalışmalarda karbapenemlerin santral sinir sisteminde GABA-A reseptörünü bloke ederek GABAerjik inhibisyona konvülsiyonları indüklediği gösterilmiştir.^{11,12} İmipenem moleküler yapısından ötürü, karbapenemler içerisinde GABA-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan antibiyotiktir.^{13,14} Başka çalışmalarda da imipenem-silastatin 200/200 mg/kg dozunda verilen ratlarda EEG'de epileptojenik deşarjların oluştuğu gösterilmiş ve 400/400 mg/kg dozunda ratlarda klonik konvülsiyonlar gözlenmiştir.^{15,16} Epidemiyolojik verilere bakıldığında imipenem verilen olgularda nöbet geçirme sıklığı %3 olarak bildirilmiş olduğu görülmektedir.^{17,18} Bizim olgumuzda da ilk doz imipenem uygulamasının hemen ardından nöbet geçirdiği görüldü. İmipenem verilen olgularda ilacın dozu, renal yetmezliğin varlığı, metabolik hastalıklar, olgunun yaşının çok küçük veya çok ileri olması, eşlik eden komorbiditeler olması bu olgularda nöbet görülme riskini artıran faktörler olarak bildirilmektedir.^{19,20}

Karbapenem grubunun diğer ilaçları meropenem, doripenem, ertapenem ve termipenemdir. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde meropenem,

doripenem ve ertapenemin her biri için, epileptik nöbeti indüklenme oranı %1'den daha az olarak bildirilmiştir.^{21,22} Tebipenem pivoksilin TBPM-PI klinik kullanımında nöbet gelişimi açısından daha az riskli olarak kabul edilmiştir.²³ Doripenemin imipenem veya meropeneme göre GABA reseptörlerine afinitesi düşüktür. Yüksek dozlarda bile epileptik nöbetleri indüklenme olasılığı imipenemden daha düşük olarak bildirilmiştir.²⁴

Literatüre bakıldığında karbapenem grubu antibiyotiklerin özellikle enzim indüksiyonu yapan veya sitokrom P-450 sistemini kullanan anti-epileptik ilaçlar ile etkileşime girdiği görülmüştür. Bu sistemi kullanmayan anti-epileptik ilaçların imipenem ile etkileşimi olmadığı belirtilmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında olgumuzun kliniğimizde takip edildiği dönemde kullandığı levetirasetam, topiramet, klobazam anti-epileptik tedavisinin imi-

penem ile etkileşime girmediği görülmüştür. İmipenem antibiyoterapisi uygulaması sırasında nöbet görülmesinin, imipenemin nöbet eşiği düşürücü yan etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.^{25,26}

Nöroloji pratiğinde, herhangi bir nörolojik hastalığa eklenen ya da eşlik eden enfeksiyon tablolarında antibiyotikler oldukça sık kullanılmaktadır. Ancak olguların primer nörolojik hastalıklarının bazıları antibiyotik seçeneklerini sınırlandırabilir. Epilepsi bu özellikli durumlardan biridir. Bu olgularda seçilen antibiyotığın duyarlılığı kadar bu seçeneğin nöbet eşiğini düşürüp düşürmediği nöbet indükleyici etkisinin olup olmadığı hayati önem taşımaktadır. Biz de bu olgu sunumu ile epileptik nöbetleri tetikleyen antibiyotiklere dikkat çekmeyi ve antibiyotik tedavisi verilmesi gereken epilepsi olgularında akılcı antibiyotik tedavisi seçiminin önemini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- Bambal G, Çakıl D, Ekici F. [Mechanisms of the occurrence of epilepsy]. *Konuralp Medical Journal* 2011;3(3):42-5.
- Loiseau J, Loiseau P, Duché B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990;27(3):232-7.
- Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36(4):327-33.
- Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000;355(9213):1441-6.
- Hoffman J, Trimble J, Brophy GM. Safety of imipenem/cilastatin in neurocritical care patients. *Neurocrit Care* 2009;10(3):403-7.
- Barza M. Imipenem: first of a new class of beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1985;103(4):552-60.
- Hikida M, Kawashima K, Yoshida M, Mitsuhashi S. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(2):129-34.
- Schliamser SE, Cars O, Norrby SR. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(4):405-25.
- Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of non-sense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009;15(9):430-8.
- Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett* 2009;453(3):162-5.
- Shimada J, Hori S, Kanemitsu K, Shoji Y, Nakashio S, Yanagawa A. A comparative study on the convulsant activity of carbapenems and beta-lactams. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18(9):377-81.
- Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain. *J Antibiot (Tokyo)* 1995;48(5):408-16.
- Williams PD, Bennett DB, Comerkeski CR. Animal model for evaluating the convulsive liability of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(5):758-60.
- Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):85-97.
- Kamei C, Sunami A, Tasaka K. Epileptogenic activity of cephalosporins in rats and their structure-activity relationship. *Epilepsia* 1983;24(4):431-9.
- Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T, Tasaka K. Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1Rp, 5S, 6S)-2-[[6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazolium-6-yl]] thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC10627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J Pharmacobiodyn* 1991;14(9):509-17.
- 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.
- Calandra GB, Wang C, Aziz M, Brown KR. The safety profile of imipenem/cilastatin: worldwide clinical experience based on 3470 patients. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl E):193-202.
- Eng RH, Munsif AN, Yangco BG, Smith SM, Chmel H. Seizure propensity with imipenem. *Arch Intern Med* 1989;149(8):1881-3.
- Leo RJ, Ballow CH. Seizure activity associated with imipenem use: clinical case reports and review of the literature. *DICP* 1991;25(4):351-4.
- 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.
- Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dormblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy* 2011;31(4):408-23.
- Yagi Y, Nawa T, Kurata Y, Shibasaki S, Suzuki H, Kurosawa T. [Convulsive liability of an oral carbapenem antibiotic, tebipenem pivoxil]. *Jpn J Antibiot* 2009;62(3):241-52.

24. Zhanel GG, Ketter N, Rubinstein E, Friedland I, Redman R. Overview of seizure-inducing potential of doripenem. *Drug Saf* 2009;32(9):709-16.
25. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother* 2009;43(12):2082-7.
26. Tobin JK, Golightly LK, Kick SD, Jones MA. Valproic acid-carbapenem interaction: report of six cases and a review of the literature. *Drug Metabol Drug Interact* 2009;24(2-4):153-82.
27. Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1994; 12(3):392-5.
28. Shorvon SD, Tallis RC, Wallace HK. Antiepileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(1):114-5.
29. Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology* 1984;34(12):1582-6.
30. Gilmore RL. Seizures associated with noneurologic medical conditions. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001.p.571-84.
31. Reuther LØ, Pedersen ST, Rønn AM. [Drug-induced seizures]. *Ugeskr Laeger* 2003;165(14): 1447-51.