

## İMİPENEM İLİŞKİLİ KONVÜLZİYON: OLGU SUNUMU\*

Cemal ÜSTÜN\*, Mehmet Faruk GEYİK\*, Alper AVCI\*\*, Zafer PARLAK\*, Celal AYZAZ\*

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

\*\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

### ÖZET

Beta-laktam grubu antibiyotiklerinin nadir görülen yan etkilerinden biri de konvülzyondur. Acil servise yüksek ateş, öksürük ve solunum sıkıntısıyla gelen dokuz yaşında erkek hasta ampiyem tanısıyla yatırılmış, ampiyem materyalinden yapılan kültürde GSBL pozitif *Pseudomonas aeruginosa* üremiştir. Tedavide imipenem/silastatin ile birlikte amikasin verilmiştir. Klinik ve laboratuvar olarak düzelen hastada tedavinin 18. gününde tonik-klonik kasılmalarla seyreden konvülzyon gelişmiş, konvülzyonlar imipenem/silastatin tedavisine bağlanmış ve antibiyoterapi kesilmiştir. Antiepileptik tedavi başlanan hastada yapılan incelemelerde konvülzyonu açıklayacak başka bir patoloji bulunamamıştır. Hasta yatışının 21. gününde şifa ile tabucu edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** imipenem, konvülzyon

### SUMMARY

#### Imipenem Associated Convulsion: Case Report

Convulsion is an infrequent side effect of beta-lactam antibiotics. A nine-years-old boy patient admitted to the emergency room with fever, coughing, and dyspnea. Patient was hospitalized with diagnosis of empyema and ESBL positive *Pseudomonas aeruginosa* was isolated on blood agar culture of empyema material. The patient was treated with imipenem/cilastatin and amikacin and improved clinically, but developed convulsion with tonic-clonic myospasms at 18th day of therapy. The treatment of imipenem withdrawn because of its close relation with convulsions, and antiepileptic therapy was started. We could not find any other possible etiologic cause of convulsion by physical examination and laboratory evaluation. The patient was discharged with full recovery at 21th day of hospitalization.

**Keywords:** convulsion, imipenem

### GİRİŞ

Yeni geliştirilen beta-laktam grubu antibiyotikler geniş spektrum ve yüksek antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle infeksiyon hastalıklarının tedavisinde tercih edilmektedir<sup>(5,9)</sup>. Beta-laktam gurubu antibiyotiklerinden olan imipenem, karbapenem gurubunun bir üyesidir. İmipenem Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir<sup>(4)</sup>. Böbreklerde dihidropeptidaz enzimi tarafından yıkıldığı için klinik kullanım-

da dihidropeptidaz inhibitörü olan silastatin ile birlikte kullanılır. Silastatinin antibakteriyel etkisi olmadığı gibi konvülzyon yapıcı etkisi de yoktur<sup>(1,12)</sup>. İmipenem/silastatin (İ/S) çoklu antibiyotik direnci gösteren Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin etken olduğu hastane infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır<sup>(8,12)</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı post antibiyotik etkinliği olduğundan bu infeksiyonlarda sıklıkla tercih edilmektedir<sup>(2)</sup>. Ayrıca İ/S aminoglikozitlerle kombine edildiğinde *Pseudomonas* suşlarına karşı sinerjik etki göstermektedir<sup>(12)</sup>. İ/S'e

**Yazışma adresi:** Cemal Üstün. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel.: (0532) 696 43 78

e-posta: custun@dicle.edu.tr

Alındığı tarih: 31.01.2007, revizyon kabulü: 21.02.2007

\* 21. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (Poster No.49; 04-08 Haziran 2006, Antalya)

bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, ishal, allerjik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde flebit, karaciğer enzim yüksekliği ve eozinofili-dir. Ayrıca yaşlılarda, alkoliklerde, merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı olanlarda ve yüksek dozda verilen hastalarda nadir olarak konvülsiyonlara neden olur<sup>(3,4,13)</sup>. Konvülsiyon anormal nöron deşarjına bağlı gelişen istem dışı epileptik nöbetlerdir. İ/S tedavisine bağlı konvülsiyonun % 1.5 ile % 3 oranında görüldüğü bildirilmektedir<sup>(4,11)</sup>. İ/S'in konvülsiyon yapıcı etkisi tam olarak bilinmemekle beraber multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada *P.aeruginosa*'nın etken olduğu bir ampiyem olgusunda uzun süreli İ/S kullanımına bağlı gelişen konvülsiyon irdelenmiştir.

## OLGU

Acil servise 15 gündür devam eden ateş ve öksürük yakınmaları ile başvuran dokuz yaşında erkek hasta Göğüs Cerrahisi kliniğine yatırılmış ve ampiyem tanısı konmuştur. Son iki günde solunum sıkıntısı gelişen hastanın çekilen akciğer grafisinde solda seviye oluşturan plevral sıvı saptanmıştır. Fizik muayenede genel durum orta, bilinç açık ve 39° C ateş saptanmış, laboratuvarında lökosit 33700/mm<sup>3</sup>, hematokrit % 24, hemoglobin 7.4 mg/dl, sedimantasyon 90 mm/saat, CRP 153 mg/dl, üre 44 mg/dl, sodyum 129 mmol/L ve laktat dehidrogenaz 1067 U/L olarak bulunmuştur. Hastaya ampirik olarak seftriakson (40 mg/kg/gün) ve klindamisin (40 mg/kg/gün) başlanmıştır. Akciğer grafisinde solda ampiyem ve infiltrasyon, sonradan çekilen toraks tomografisinde akciğer sol anterior da 6x12 cm boyutunda, kalbe bası yapan ampiyem görülmüştür. Eksternal drenaj ile boşaltılan ampiyem sıvısı materyalinden kültür yapılmıştır. Yatışının dördüncü gününde kardiyak arrest geçiren hastaya kardiopulmoner resusitasyon uygulanmış, sonra mekanik vantilatöre bağlanmıştır. Toraks dreninden alınan kültürde ESBL pozitif *P.aeruginosa* üremiş, suş imipenem, meropenem ve amikasin duyarlı; seftriakson ve seftazidime dirençli bulunmuştur. Tedavisi

İ/S (30/30 mg/kg/gün) ve amikasin (15 mg/kg/gün) olarak değiştirilmiştir. İkili antibiyotik tedavinin beşinci gününde genel durumu düzelen ve ateşi düşen hasta ekstübe edilmiştir. Laboratuvarında lökosit 16700 mm<sup>3</sup>, hematokrit % 29, CRP 78 mg/dl ve diğer biyokimyasal değerler normal olarak bulunmuştur. İ/S ve amikasin tedavisinin 18. gününde klinik ve laboratuvar olarak düzelen hastada tonik-klonik kasılmalarla seyreden jeneralize konvülsiyon atağı gelişmiştir. Konvülsiyonlar fenitoin ile kontrol altına alınmış, İ/S'e bağlı olabileceği düşünülerek tedavi kesilmiştir. Ertesi gün bir konvülsiyon atağı daha geçiren hastaya fenitoin idame dozu (200 mg/gün) verilmiştir. Çekilen elektroensefalografide konvülsiyonları açıklayacak organik bir patoloji saptanmamıştır. Hastaneye yatışının 21. günü çekilen kranial MR'ı ve toraks tomografisi normal olan hasta, kontrole gelmesi önerilerek şifa ile taburcu edilmiştir. Hasta kontrole geldiğinde, bu süre içinde antiepileptik ilaç almamasına rağmen hiç konvülsiyon geçirmediği öğrenilmiştir.

## TARTIŞMA

Beta-laktam antibiyotiklerinin konvülsiyon yapıcı etkileri hem ratlarda yapılan çalışmalarda, hem de klinik çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. İmipenem MSS'de major inhibitör transmitter olan gamma aminobütirik asit reseptörlerine bağlanarak epileptik deşarjın inhibisyonunu azalttığı bildirilmektedir<sup>(2,11)</sup>. Yapılan çalışmalarda karbapenem derivelerinin konvülsiyon yapıcı etkisi yapılarındaki C-2 yan zincirinin bir parçası olan 1-metil alt gurubuna bağlı olduğu saptanmıştır<sup>(6)</sup>. İmipenemin konvülsiyon yapıcı etkisinin diğer beta-laktam antibiyotiklerinden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Konvülsiyon riski genellikle yüksek dozda kullanıma bağlıdır. Ayrıca renal fonksiyon bozuklukları, santral sinir sistemi hasarları, elektrolit bozuklukları, yaşlılık ve amikasin, vankomisin gibi nefrotoksik antibiyotiklerle birlikte kullanım konvülsiyon oluşumunu kolaylaştırmaktadır<sup>(1,10)</sup>. Horiuchi ve ark.<sup>(7)</sup> ratlarda İ/S'i intravenöz 200/200 mg/kg total dozda verdiklerin-

de herhangi bir epileptik davranış görülmezken, 400/400 mg/kg dozunda tonik-klonik tarzda konvülziyonların oluştuğunu bildirmişlerdir. İrdelenen olguda tedavinin başlangıcından itibaren 18. güne kadar toplamda 500/500 mg/kg İ/S verildikten sonra tonik-klonik kasılmalarla seyreden konvülziyonlar oluşmuştur. Genel durumu kötü, mekanik ventilatöre bağlı olan olguda *P.aeruginosa*'ya bağlı ampiyem gelişmesi nedeniyle 21 günlük İ/S tedavisi planlanmıştır. Ayrıca *Pseudomonas*'lara karşı sinerjik etki oluşturduğu için tedaviye amikasin ilave edilmiştir. Bu olguda konvülziyon gelişimi, yüksek doz İ/S tedavisine bağlanmıştır. İ/S ile birlikte verilen amikasinin nefrotoksisite potansiyeli vardır. Ancak bu olguda böbrek fonksiyonları sürekli olarak normal bulunmuş, bu nedenle amikasinin konvülziyon oluşumuna katkıda bulunmadığı düşünülmüştür.

İ/S tedavisi alan hastaların verilen total ilaç miktarı bakımından dikkatlice takip edilmesi gerekir. Tedavi sırasında konvülziyon oluştuğunda ilaç hemen kesilmelidir. Konvülziyona neden olan diğer organik nedenler araştırılmalıdır. Konvülziyonları açıklayacak başka bir organik neden saptanmaması durumunda imipenem tedavisine bağlı konvülziyon düşünülmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Akısü M, Kültürsay N, Çoker C, Akısü Ç, Baka M: Amino acid neurotransmitter levels in the cerebral cortex of mice receiving imipenem/cilastatin. Lack of excitotoxicity in the central nervous system, Tr J Med Sci 1998;28:495-8.
2. Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, Standiford HC: Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrob Agents Chemother

- 1984;26(5):678-82.
3. Calandra GB, Brown KR, Grad LC, Ahonkhai VI, Wang C, Aziz MA: Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin, Am J Med 1985;78(6A):73-8.
4. Chambers HF: Carbapenems, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition" kitabında s.311-4, Elsevier's Health Sciences, Philadelphia (2005).
5. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB: Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats, Antimicrob Agents Chemother 1995;39(1):232-7.
6. Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K, Inomata N: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1b-methyl carbapenem antibiotic: Inhibition of  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A2</sub>, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats, Antimicrob Agents Chemother 1993;37(2):199-202.
7. Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T, Abe K: Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics, Toxicology 2006;222(1-2):114-24.
8. Hunter WJ: Imipenem-induced seizure: a case of inappropriate, excessive, and prolonged surgical prophylaxis, Hosp Pharm 1993;28(10):986-8.
9. Jin C, Jung I, Ku HJ et al: Low convulsive activity of a new carbapenem antibiotic, DK-35C, as compared with existing congeners, Toxicology 1999;138(2):59-67.
10. Karadeniz C, Oguz A, Canter B, Serdaroglu A: Incidence of seizures in pediatric cancer patients treated with imipenem/cilastatin, Pediatr Hematol Oncol 2000;17(7):585-90.
11. 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.
12. Özgüven V, Dizer U: Diğer beta-laktamlar, "Willke TA, Söyletir G, Doğanay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2.baskı" kitabında s.209-14, Nobel Kitabevleri, İstanbul (2002).
13. Thomson KS, Lister PD: Other beta-lactam antibiotics, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases, 3th edition" kitabında s.204-7, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2004).