

Özgün Araştırma - Original Research

Acil Serviste Fenitoin İnfüzyonu İhtiyacı Olan Hastaların Kardiyak Yan Etki ve EKG Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Cardiac Side Effects and ECG Findings in Patients Who Need Infusion of Phenytoin in Emergency Department

Mazlum KILIÇ¹, Rohat AK², Onur YEŞİL², Tuba Cimilli ÖZTÜRK²
Ebru Ünal AKOĞLU², Özge Ecmel ONUR²

1. Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Şanlıurfa

2. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Fenitoin epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülzan bir ilaç olup aynı zamanda sınıf olarak Grup 1B antiaritmiktir. Fenitoin infüzyon tedavisi acil serviste sık kullanılan bir tedavi yöntemi olup hastalarda ciddi kardiyak yan etkiler görülebildiği literatürde belirtilmektedir. Çalışmamızda acil servise başvuru rehberlerde önerilen dozlarda fenitoin infüzyonu alan hastalarda, ne tür kardiyak yan etkiler görüldüğü, görülen bu yan etkilerin hangi hastalarda özellikle ortaya çıktığının saptanması, görülen kardiyak yan etkilerin ciddiyetinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamız, İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisinde status epileptikus tanısı alan ve fenitoin infüzyonu alması planlanan hastalar üzerinde gözlemsel olarak yapılmıştır. Çalışmamıza etik kurul onamı alındıktan sonra başlanmış ve hastaların gözlemsel olarak kayıtları tutulmuştur. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastaların onamı alındıktan sonra tüm hastalar monitorize takip edilmiş olup ilaç infüzyon tedavisine başlamadan, tedavinin ortasında ve tedavi sonlandığında EKG'leri çekilerek kayıt altına alınmış; vital bulguları da takip edilmiştir. 01.05.2016 ile 01.08.2016 tarihleri arasında toplam 82 hasta üzerinde gözlemsel olarak takip edilmiş, hasta verileri IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programına kaydedilmiş; istatistiksel değerlendirmesi $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil olan toplam 82 hastanın yaş ortalaması $49,59 \pm 21,79$ olup bunların %43,9'u kadın ve %56,1'i erkektir. Tedavi sırasında 4 hastada hipotansiyon, 15 hastada nistagmus, 10 hastada ataksi gelişmiş olup hiçbir hastada taradığımız parametrelerden olan apne veya aritmi izlenmemiştir. Çekilen EKG'lerin PR, QRS ve QTc mesafeleri incelenmiş olup anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç: Fenitoin 25mg/dk infüzyon hızında güvenle kullanılabilir bir ilaç olup kullanımı sırasında hastalarda kardiyak monitorizasyon yapmaya gerek yoktur

Anahtar Kelimeler: epilepsi, status epileptikus, acil servis, fenitoin, kardiyak aritmi

ABSTRACT

Aim: Phenytoin is an anticonvulsant medication used for the treatment of epilepsy. It is also group 1B antiarrhythmic. Phenytoin infusion treatment is generally applied in the emergency department and it may cause serious cardiac side effects. The purpose of the study is to determine whether the patients presented to the emergency department with the need of phenytoin infusion need the cardiac monitoring.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Rohat AK, Uzm. Dr.

Yazışma Adresi: SBÜ, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (506) 821 3136

E-Posta: rohatakmd@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 28.09.2017

Makalenin Kabul Tarihi: 15.03.2018

Materials and Method: The observational study was carried out on 82 patients at Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital Emergency Department between 01.05.2016 and 01.08.2016. The patients were given 18 mg/kg phenytoin with 25 mg/min infusion rate. The patients were monitored during the treatment and the vital findings were followed through electrocardiography (ECG) taken before, mid and at the end of the treatment.

Results: The average of ages of 82 patients included in the study is $49,59 \pm 21,79$; and 43,9% of them is female and 56.1% is male. During the treatment, 4 patients had hypotension, 15 of them had nystagmus and 10 patients had ataxia; whereas apnea or arrhythmia was not seen. The ECG's was obtained and PR, QRS and QTc intervals have been analyzed. There was no significant difference.

Conclusion: Phenytoin is a safe drug when used at 25mg/min rate and cardiac monitorization may not be required during infusion.

Keywords: epilepsy, status epilepticus, emergency service, phenytoin, cardiac arrhythmia

GİRİŞ

Fenitoin (3-hidroksimetil-5,5-difenilhidantoin) epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülzan, aynı zamanda grup 1B antiaritmik bir ilaçtır. Fenitoin infüzyon tedavisi generalize tonik-klonik (grand mal) ve kompleks parsiyal konvülsiyonların (psikomotor, temporal lob) kontrol altına alınmasında ve nöroşürjik olaylar sırasında ya da sonrasında konvülsiyonların önlenmesi ve tedavisinde endikedir (1). İlacın kardiyovasküler komplikasyonları, periferik vasküler direnç azalmasına bağlı hipotansiyon, bradikardi, atriyoventriküler tam bloğa kadar ilerleyen ileti gecikmeleri, ventriküler taşikardi, primer ventriküler fibrilasyon ve asistoliyi içerir. Fenitoin 1938 yılında kullanılmaya başlanan bir antiepileptik ilaç olup kardiyak yan etkilerin görülmesini azaltmak için intravenöz fenitoin kullanımı sırasında infüzyon dozunu azaltıp kardiyak monitorizasyon önerilmiştir. Günümüzde acil servislerde nöbet tedavisinde önerilen standart doz 20 mg/kg olup, infüzyon hızının 50 mg/dk 'yı geçmemesi önerilmektedir (2). Fenitoinin toksik etkisinin uygulama yoluna, maruziyetin süresine ve dozuna göre değiştiği çalışmalarda gösterilmiştir. Kardiyovasküler toksisitenin her ne kadar çoğunlukla yaşlı ve altta yatan kardiyak hastalığı olanlarda görülse de genç sağlıklı hastalarda da görüldüğü söylenmektedir (3).

Bizim bu çalışmadaki primer amacımız acil serviste sık kullanılan bir ilaç olan fenitoinin status epileptikus tedavisi için şu an önerilen dozlarda ve uygun kullanımını sırasında, hastalarda meydana gelebileceği öngörülen yan etkilerinin tipi ve sıklığını belirlemek, oluşan EKG değişikliklerinin saptanması, bu yan etkilerin hangi hastalarda özellikle ortaya çıktığının belirlenmesi ve sık izlem ile aktif kardiyak monitörizasyon gerektiren hasta grubunu belirleyebilmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmamız Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde 01.05.2016 / 01.08.2016 tarihleri arasında gözlemsel olarak yapılmıştır. Acil servise başvuran ve fenitoin infüzyonu ihtiyacı olan tüm hastalar çalışmanın evrenidir. Bu hastalardan gebeler, çalışmaya katılma onamı kendilerinden ya da yakınlarından alınamayan hastalar, 18 yaş altındakiler, önceden rutin olarak doz atlamadan fenitoin içerikli oral ilaç kullanan hastalar, bilinen fenitoin allerjisi olan ya da kullanılan Epitoin® (250/5ml-VEM ilaç) ampul içindeki maddelere allerjisi olan hastalar, son dönem karaciğer yetmezliği olduğu bilinen hastalar, ilk çekilen EKG'sinde bradikardik ritimler, 2. ve 3. AV blok, sinoatriyal blok saptanan hastalar, fenitoin infüzyonu tamamlanamayanlar ve verileri eksik toplananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamıza acil servise başvuru; acil serviste muayene eden hekimi tarafından nöbet tedavisi ya da profilaksisi için Fenitoin infüzyonu alması planlanan hastalardan çalışmadan çıkarılma kriterlerine sahip olmayan hastalar dahil edilmiştir. Acil servisimizde Fenitoin, Status epileptikusta terapötik ve intrakranial kitle veya kanama gibi durumlarda profilaktik olarak kullanılmaktadır. Acil servisimizde Amerika Epilepsi Cemiyeti Tedavi rehberine (4) göre status epileptikus kabul edilen hastalar son rehbere uygun olarak tedavi verilmektedir. Bu tedavi şemasına göre acil servisimizde tedavi edilen hastalara hastane eczanemizde mevcut olan diazepam içeren bir ilaç olan Diazem® 10 mg/2ml ampül-Deva İlaç, Türkiye benzodiazepin olarak damar yolu açılabilmişse uygulanmaktadır. Hastane eczanemizde fosfenitoin içeren bir ampül bulunmadığından benzodiazepine ek olarak da endikasyonu olan hastalarda fenitoin içerikli Epitoin® 250/5ml ampül-VEM ilaç, Türkiye, ile infüzyon tedavisi başlanmaktadır. Acil servisimizde fenitoin infüzyonu başlanması karar verilen hastalara rutin olarak, son Amerika Epilepsi Cemiyeti tedavi rehberinde (4) önerilen 20 mg/kg Fenitoin, 25mg/dk infüzyon hızında verilmektedir. Araştırmacı hekim bu hastaların tedavi ya da doz uygulama sürecine hiç müdahil olmadan, çalışmaya hasta alınma-çıkartılma kriterlerine göre hastaları değerlendirmiş ve çalışmaya alınması karar verilen her hastanın ilaç infüzyon tedavisi başlanmadan önceki EKG sini çekip kayıt altına almıştır. Yine bu hastaların demografik bilgileri, ilk muayeneleri, alta yatan hastalıkları da kayıt altına almıştır. Hastalar monitörize olarak takip edilmiş olup bu sırada sinus aritmisi, herhangi bir bradikar-

di, prematur atrial vuru ve atrial fibrilasyon ya da ventriküler aritmiler gibi bir aritmi izlenmişse not edilmiştir. Yine bu hastalara rutin olarak fenitoin infüzyonun tam ortasında ve infüzyon bittikten hemen sonra EKG çekilmiş; bu EKG lerdeki bulgular da kayıt altına alınmıştır. Tüm hastaların vital bulguları ilaç infüzyonu boyunca 5 dakikada bir ölçülmüştür. Hastaların takip edildikleri monitörlerdeki apne alarmı etkinleştirilerek infüzyon süresince apne gelişip gelişmediği takip edilmiştir. Aynı zamanda hastaların gönderilen kan parametrelerinden patolojik olanlar, nöbet tetikleyici sebepleri ve tedavi yanıtlılıkları değerlendirilmiştir. İnfüzyon sonrasında hastaların fizik muayeneleri tekrarlanmış ve kaydedilmiştir. Hastaların EKG'lerindeki ritim, patolojik değişiklikler, PR-QRS-QTC mesafeleri çalışma hastalarına kör olan bir acil tıp uzmanı tarafından karışık bir düzende değerlendirilmiş ve araştırmacı hekim bu EKG bulgularını çalışma verisi olarak kullanmıştır. Çalışmada hastanemiz Acil Tıp Kliniği'nde kullanılan Schiller Cardiovit AT-102 Plus 12 derivasyonlu EKG cihazı kullanılmıştır. Çalışmamız süresince Fenitoin ilaç infüzyonu için hastanemiz eczanesinde bulunan Epitoin® (250/5ml-VEM ilaç, Türkiye) adlı ampül kullanılmıştır. Acil servisimizde çalışan sağlık memurları veya hemşireler tarafından 500 cc izotonik içinde 20 mg/kg dozunda fenitoin infüzyonu hazırlanıp, hastalara Volumed 7000 isimli infüzyon pompası ile 25mg/dk infüzyon hızında fenitoin infüzyonu verilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin 0.dk, 20.dk ve 45.dk ölçümlerinin kendi içlerindeki değişimlerin tespitinde Paired samples t test kullanılmıştır. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir. Rastgele seçilmiş 2 aylık sürede hastanemize başvurup fenitoin infüzyonu alan hasta sayısı 55 olduğundan, çalışma evreninden basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile örneklem genişliği hesaplaması yapıldığında toplanması gereken minimum olgu sayısı 45 olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 01.05.2016 ile 01.08.2016 tarihleri arasında acil servise başvuran 89 hasta dahil edilmiş; 4 hastanın bilgileri toplanmadığı için ve 3 hasta ise çalışmaya katılmayı kabul etmediği için 7 hasta çalışmadan çıkartılmış ve çalışma 82 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışmamız yaşları 18 ile 90 arasında değişmekte olan, yaş ortalaması 49.59±21.76, 36'sı (%43.9) kadın ve 46'sı (%56.1) erkek olmak üzere toplam 82 olgu ile yapılmıştır. Hastaların kiloları 47 ile 98 kg arasında değişmekte olup, ortalaması 75±11.45'dir.

Olguların %43.9'u kadinken, %56.1'i erkektir. Olguların gözlemleri sırasındaki vital parametre ölçümleri Tablo 1'deki gibidir.

Olguların fenitoin infüzyon miktarları 1000 ile 1500 arasında değişmekte olup ortalaması 1347.56 ± 103.2 mg ve medyanı 1250mg'dır. İlaç başlanan hastaların altta yatan sebepleri Tablo 2'deki gibidir.

Olguların hiçbirinde aritmi ve mor eldiven sendromu izlenmemiştir. Aritmi, nistagmus, bulantı, kusma, ataksi, hipotansiyon ve apne gibi yan etkiler değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Hastalarda gelişen hipotansiyon geçici olmuş ve infüzyon sonrası takip sürecinde kendiliğinden düzelmiştir.

Olguların 0.dk PR ölçümüne göre 20.dk ve 45. dk PR ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$). 20.dk PR ölçümüne göre 45.dk'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$).

Hiçbir hastada ikinci ya da üçüncü derece AV blok gelişmemiştir. Olguların 0.dk QRS ölçümüne göre 20.dk ve 40. dk QRS ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 1. Nabız, SAB ve DAB parametrelerinin 0.dk, 20.dk ve 45.dk min-max ve ortalamalarının değerlendirilmesi.

	Min-Maks	Ort±SS
Nabız 0.dk	67-150 vuru/dk	87,73±17,77
Nabız 20.dk	64-149 vuru/dk	85,48±15,6
Nabız 45.dk	62-146 vuru/dk	83,55±15,77
SAB 0.dk	100-190 mmHg	142,98±32,27
SAB 20.dk	96-183 mmHg	131,78±27,21
SAB 45.dk	93-176 mmHg	125,62±24,36
DAB 0.dk	60-110 mmHg	84,28±19,2
DAB 20.dk	63-104 mmHg	82,06±16,07
DAB 45.dk	61-97 mmHg	78,74±15,81
OAB 0. dk	68-108 mmHg	86,23±13,22
OAB 20. dk	65-103 mmHg	84,22±12,23
OAB 45. dk	64-102 mmHg	83,78±12,02

OAB: Ortalama arter basıncı DAB: Diastolik arter basıncı SAB: Sistolik arter basıncı

Tablo 2. Fenitoin infüzyon miktarı ve fenitoin endikasyonu parametrelerinin değerlendirilmesi.

	Min-Maks	Ort±SS (medyan)
Fenitoin inf miktarı	1000-1500	1347,56±103,2 (1250)
	N	%
Fenitoin endikasyonu		
Beyin tm	3	3.6
Epidural kanama	2	2,4
SE	59	72
İntra serabral kanama	9	11
Subaraknoid kanama	8	9,8
Subdural kanama	1	1,2

SE: Status epileptikus, tm: tümör

20.dk QRS ölçümüne göre 45.dk'da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$). Olguların 0.dk QTC ölçümüne göre 20.dk ve 40. dk QTC ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$). 20.dk QTC ölçümüne göre 45.dk'da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Olguların 0.dk nabız ölçümüne göre 20.dk ve 45.dk nabız ölçümünde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). 20.dk nabız ölçümüne göre 45.dk nabız ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

Olguların 0.dk SAB ölçümüne göre 20.dk ve 45.dk SAB ölçümünde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). 20.dk SAB ölçümüne göre 45.dk'da görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Olguların 0.dk DAB ölçümüne göre 20.dk ve 45.dk DAB ölçümünde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). 20.dk DAB ölçümüne göre 45.dk'da görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Anlamlı bulunan değerler hastalarda klinik anlamlılık ya da semptom doğurmamıştır.

Tablo 3. Aritmi, Nistagmus, Bulantı, Kusma, Ataksi ve Apne parametrelerinin varlığının dağılımı.

	N	%
Aritmi		
Yok	82	100
Nistagmus (n=77)		
Yok	59	81,6
Var	15	19,4
Bulantı (n=77)		
Yok	49	63,7
Var	28	36,3
Kusma (n=77)		
Yok	68	88,4
Var	9	11,6
Ataksi (n=63)		
Yok	53	84,1
Var	10	15,9
Apne (n=77)		
Yok	77	100
Hipotansiyon (n=82)		
Yok	68	82,93
Var	14	17,07

Tablo 4. PR, QRS ve QTC parametrelerinin 0.dk, 20.dk ve 45.dk min-max ve ortalamalarının değerlendirilmesi.

	Min-Max	Ort±SS
PR 0.dk	124-186 ms	153,63±21,72
PR 20.dk	137-212 ms	157,92±13,11
PR 45.dk	152-232 ms	166,76±12,71
QRS 0.dk	72-112ms	92,12±9,61
QRS 20.dk	71-114 ms	91,31±10,13
QRS 45.dk	70-111 ms	90,32±17,16
QTC 0.dk	372-413ms	390,57±12,18
QTC 20.dk	381-419ms	395,72±7,68
QTC 45.dk	376-421 ms	403,74±12,57

ms: milisaniye.

TARTIŞMA

Bu çalışmada acil serviste fenitoin infüzyonu alan hasta grubunda ilacın uluslararası nöbet tedavisi dozlarında hasta uygulamalarında gelişen yan etki profili, EKG parametreleri üzerinde etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hasta grubunda yapılan gözlemsel çalışma sonucunda 20 mg/kg dozunda 25 mg/dk infüzyon hızında fenitoin infüzyonu alan hastalarda bulantı, kusma, nistagmus gibi yan etkilerin sık gözlemlendiği; hastaların EKG parametreleri üzerinde PR aralığında uzama yaptığı ama herhangi bir ölümcül aritmi ya da müdahale gerektirecek kardiyak yan etki oluşturmadığı saptanmıştır.

Çalışmamız 01.05.2016 ile 01.08.2016 tarihleri arasında acil servise başvuran 89 hastada yapılmıştır. 4 hastanın bilgileri toplanamadığı için ve 3 hastanın infüzyonu tamamlanamadığı için 7 hasta çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmamıza yaşları 18 ile 90 arasında değişmekte olan, 36'sı (%43.9) kadın ve 46'sı (%56.1) erkek olmak üzere toplam 82 olgu ile yapılmıştır. Bu bulgular literatürdeki SE ile ilgili diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (5,6). Fenitoin kullanımına bağlı nadir de olsa apne görülebilmemesine rağmen çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde son rehberlerde önerilen doz ve infüzyon hızında apne izlenmemiştir. Wallis ve ark.'nın status epileptikus olan 44 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastalara 15 mg/kg dozundan maksimum 100 mg/dk infüzyon hızında fenitoin verdikleri hastaların % 1'inde apne görülmüştür (7), Agarwal ve ark.'nın status epileptikus olan 50 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastalara 20 mg/kg dozunda ve maksimum 50 mg/dk infüzyon dozunda fenitoin verdikleri hastaların ikisinde (%4) apne izlense de (8) diğer birçok çalışmada fenitoin infüzyonuna apne görülmeyeceği belirtilmiştir (9-11).

Çalışmamızda hasta sayımızın daha çok olmasına rağmen apne yan etkisi görülmemesinin sebebi infüzyon hızının daha yavaş olması olabilir. Nitekim bu yan etkinin hız bağımlı olduğunu belirten yazılar vardır (9-11). Fenitoin terapötik aralığı dar olan bir ilaçtır (10-20 mcg/ml). Fenitoin kullanımına bağlı nörolojik bulgular daha çok ilacın terapötik

konstrasyonlarının üzerinde görülür. Nistagmus, terapötik düzeydeki fenitoin konsantrasyonların da bile görülebilirken ataksi ise daha çok fenitoin düzeyinin 30 mcg/ml'nin üzerindeki konsantrasyonlarında görülür (12).

Bizim çalışmamızda fenitoin infüzyonu sonrası 15 (%19,4) hastada nistagmus, 10 (%15,9) hastada ise ataksi izlenmiştir. Semptomatik tedavi ve istirahat ile birkaç saat içinde bu bulguların tamamen düzeldiği görülmüştür. Ancak çalışmamızda fenitoin düzeyi çalışılmadığından bu nörolojik bulguları fenitoin konsantrasyonu ile ilişkilendiremedik. Fenitoin kullanımına bağlı hipotansiyon sık görülen yan etkilerden biridir. Bizim çalışmamızda her ne kadar ilaç infüzyonu sırasında kan basınçlarında düşme görülmüş olup, bu düşmeler için zaman içinde istatistiksel bir anlam saptansa da hiçbir hastada semptomatik müdahale gerektirecek hipotansiyon gelişmemiştir. Literatürdeki birçok çalışmada IV fenitoin infüzyonuna bağlı hipotansiyonun görülmeyeceği bildirilmiştir (13-15). Cranford ve ark.'nın akut nöbet profilaksisi ve subakraknoid hemoraji olan 139 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada ise hastalar totalde 11-25 mg/kg miktarında ve 50mg/dk infüzyon hızında fenitoin almış ve bu hastaların % 24,1'inde hipotansiyon görüldüğü ve en sık görülen yan etkinin hipotansiyon olduğu, özellikle 60 yaş üzerindeki hastalarda bu yan etkinin izlendiği belirtilmiştir. Infüzyon hızını azaltıp 32 mg/dk ortalamasından verdiklerinde hipotansiyon ve diğer yan etkilerin (atrial fibrilasyon, sinus taşikardisi) kendiliğinden düzeldiği görülmüştür (16). Bizim hastalarımız 25 mg/dk olarak ilaç infüzyonu aldığından bu yan etki gelişmemiş olabilir.

Bizim çalışmamızda hastalara kılavuzlarda önerilen doz ve hızda fenitoin infüzyonu yapıldığından ve hastaların yaş ortalamasının düşük olmasından dolayı çalışmamızda hipotansiyonun az görüldüğünü düşünüyoruz. Propilen glikol vazoaktif bir madde olup piyasadaki fenitoin ampuller içerisinde bulunabilen bir yardımcı maddedir. Propilen glikol içeren fenitoin ampulün kullanımına bağlı hipotansiyon görülebilmektedir (17). Çalışmamızda kullanılan fenitoin ampul içerisinde propilen glikol bulunmadığından hipotansiyonu daha az görmüş olmamızın sebeplerinden birinin de bu olabileceğini düşünüyoruz.

Mor el sendromu IV fenitoin verilmesi sonucu nadir görülen bir komplikasyondur. Klinik olarak hastalarda ağrı, ödem ve IV fenitoin infüzyonu verilen cilt dokusunda mavi-mor renk değişikliği izlenir. Tedavisinde analjezi, etkilenen ekstremitenin elevasyonu ve soğuk uygulama önerilmektedir. Nadiren de olsa bu hastalarda nekroz, iskemi ve kompartman sendromu izlenebilir. Olgularımızın hiçbirinde mor el sendromu izlenmemiştir. Tarihsel olarak başlangıçta digital intoksikasyonu ve kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılan fenitoinin IV kullanımına bağlı aritmiler görülebilmektedir. Ancak bu yan etki daha çok yüksek dozlarda IV in-

füzyon alan hastalarda görülmüştür. Bizim çalışmamızda fenitoin hastalara 20 mg/kg total dozundan 25mg/dk infüzyon hızında ortalama 45 dk'da IV infüzyon şeklinde verilmiş olup hiçbir hastada aritmi izlenmemiştir. Conn ve ark.'nın kardiyak hastalıkların tedavisinde 100-250 mg/dk IV infüzyon dozunda fenitoin kullandıkları ve 24 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaların % 2'sinde yan etki olarak kardiyak aritmiler görülmüştür (18).

Earnest ve ark.'nın acil serviste nöbet profilaksisi için 25-50 mg/dk infüzyon hızında totalde 500-1500 mg fenitoin yükledikleri 200 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaların sadece % 0,5'inde yan etki olarak kardiyak aritmiler görülmüştür. Bu çalışmada 26 yaşındaki bir hastada bradikardi gelişmiş olup infüzyon kesilince kendiliğinden düzelmiştir. Ayrıca 2 hastada prematür atrial vuru ve bir hastada sinoatrial nod arresti izlenmiştir. Çalışmada kardiyak yan etkiler izlenen tüm hastaların aslında 800 mg dan fazla ve 40 mg/dk dan daha hızlı fenitoin aldıkları belirtilmiştir (19).

Literatür gözden geçirildiğinde fenitoinle bağlı kardiyak yan etkilerin genellikle önerilen infüzyon dozunun üzerinde fenitoin alan hastalarda geliştiği saptanmıştır. Ayrıca hastalarda eşlik eden kardiyovasküler bir hastalığın olmasının bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Fenitoinin vücuttaki dağılımı yaklaşık 2 saat olduğundan yüksek infüzyon hızı vücutta geçici bir yüksek fenitoin kan seviyesi oluşturur (19). Fenitoinin kardiyak yan etkilerini önlemek için maksimum 50 mg/dk infüzyon hızı önerilmektedir. Komorbid kardiyovasküler hastalığı olan 50-60 yaş üzerindeki hastalara ise 25 mg/dk infüzyon hızının daha güvenli olduğu söylenmektedir (19).

Birçok insan ve hayvan çalışması fenitoinin atrium, ventrikül ve AV nod üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Fenitoin kardiyak sodyum kanallarını inhibe eder ve faz 0 inhibisyonu sonucu intrasellüler sodyum miktarını arttırarak AV nodal iletide geçikmeye yol açarak PR mesafesinde uzamaya sebep olur. (20). İnfüzyon öncesi, infüzyon ortasında ve infüzyon sonrası hastalara EKG çekip PR, QRS ve QTC parametreleri incelenmiş olup sadece 8 hastanın PR mesafesinin 200 ms üzerine çıktığı izlenmiş olup hastaların hiçbirinde QRS ve QTC sürelerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Hastaların izlemleri sonucunda zaman içinde PR mesafesinin ilk geliş ölçümlerine geri döndüğü, kendiliğinden düzeldiği saptanmıştır. Cranford ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da fenitoin infüzyonuna bağlı bazı hastalarda PR mesafesinde uzama tespit edilmiş olup fenitoin infüzyon miktarı azaltılarak bu etkinin kendiliğinden düzeldiği görülmüştür (16). Fenitoin infüzyonu sırasında kardiyak monitorizasyon gerekliliği ile ilgili birbirinden farklı çalışmalar mevcuttur. Siebert ve ark.'nın çalışmasında fenitoinin tarihsel olarak kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanıldığı ve bu alışkanlığa bağlı kardiyak monitorizasyon yapıldığı, ancak günümüzdeki

kılavuzlarda önerilen dozlarda verildiğinde böyle bir ihtiyaca gerek olmayacağı vurgulanmıştır (21). EFNS (Avrupa Nörolojik Cemiyetler Federasyonu) kılavuzunda status epileptikus tedavisinde kardiyak monitorizasyona gerek duyulmadığı söylenmektedir (22).

Epilepsi hastalarının tedavisi ile ilgili birkaç çalışmada ise fenitoin infüzyonu sırasında kardiyak monitorizasyonun mutlaka yapılması gerektiği söylenmektedir (5,19). Bizim çalışmamızda incelediğimiz hasta grubunda da önerilen doz ile intravenöz yavaş infüzyon verildiğinde hastalarda önemli kardiyak aritmi gelişimine neden olmadığı, bu nedenle aktif monitorizasyona gerek olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamız acil servise başvurup status epileptikus kabul edilen veya nöbet profilaksisi için fenitoin infüzyonu ihtiyacı olan hastalar üzerinde yapılmıştır. İlaç infüzyonu alan bu gruptaki hastalara infüzyon sonrasında kan fenitoin seviyesi ölçümü çalışma öncesi planlanmış; ama etik kurul onayı bu konuda alınmadığından ilaç seviyesi bakılamamıştır. Bu nedenle özellikle PR uzaması olan grupta ilaç seviyesinin önerilen bu dozda toksik seviyeye gelip gelmediği konusunda inceleme yapılamamıştır. Yine fenitoin infüzyonu sonrası hastaların yeterli kan fenitoin düzeyine ulaşip ulaşmadığı da tespit edilememiştir.

Çalışmamız gözlemsel olup, hastalar randomize edilmemiş ve hastanede uygulanan standart doz miktarı ve hızında ilaç infüzyonu alan hastalar incelendiğinden farklı hız ve dozdaki sonuçları yansıtmamaktadır. Yine hastanemizde tek fenitoin içeriği olan ampül olduğundan farklı şirketlerin ürettiği, içeriği farklı olan fenitoin içerikli ampüllerin hasta sonuçlarını yansıtmamaktadır. Çalışmamızda EKG yorumlayan uzman hekim hastalara kördür; ama semptom ve muayeneleri tekrarlayan hekim çalışmanın primer yürütücüsü olup; kör değildir. Çalışma grubumuzdaki hastalarda solunumsal parametre olarak apne alarmı kullanılmıştır. Bu hastaların başka solunum parametreleri hakkında bilgi vermemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen bazı hastalar multitravma hastası, SAK veya intraserebral hemoraji hastalıklarına sahip olduklarından bu hastaların altta yatan patolojisinden mi yoksa ilacın yan etkisinden mi bulantı, kusma geliştiği ayırt edilememiştir. Yine bazı hastalar status epileptikus tedavi rehberine göre önce benzodiazepin almış olup gelişen semptom yan etkilerinin bu almış oldukları tedaviye bağlı olup olmadığı net değildir. Çalışmamıza dahil edilen bazı hastalarda GKS düşüklüğü ya da altta yatan patolojilerinin hareket etmeye uygun olması nedeniyle ataksi ve nistagmus muayeneleri yapılamamıştır. Çalışmamız tek merkezli ve 82 hasta üzerinden yapılmış olup, herhangi bir hastada kardiyak ritim bozukluğu gelişmediğinden hangi hasta grubunun daha riskli olduğu incelenememiştir. Bu nedenle daha çok sayıda hasta içeren çalışmalarla daha iyi sonuçların alınacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Rosen, Michael, Robert Lisak, and Ira L. Rubin. Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias. *The American journal of Cardiology* 1967; 20(5):674-678.
2. Chang, Bernard S. and Daniel H. Lowenstein. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60(1): 10-16.
3. Evers, Martin L, Amir Izhar, and Arshad Aqil. Cardiac monitoring after phenytoin overdose. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 1997; 26(4): 325-328.
4. Glauser, Tracy, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Currents* 2016; 16(1): 48-61.
5. Donovan PJ, Cline D. Phenytoin administration by constant intravenous infusion: selective rates of administration. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 139-142
6. Tiamkao S, Sawanyawisuth K, Chanchaoen A The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus: a comparison study. *BMC Neurol* 2013;13: 98
7. Wallis W, Kutt H, McDowell F Intravenous diphenylhydantoin in treatment of acute repetitive seizures. 1968. *Neurology* 2001; 57: 49-61
8. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 527-532
9. Chitsaz A, Mehvari J, Salari M, Gholami F, Najafi M-R. A comparative assessment the efficacy of intravenous infusion of sodium valproate and phenytoin in the treatment of status epilepticus. *Int J Prev Med* 2013; 4:216-221
10. Rosen M, Lisak R, Rubin IL. Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1967; 20: 674-678
11. McWilliam PK. Intravenous phenytoin sodium in continuous convulsions in children. 1958; 2: 1147-1149
12. Murphy JM, Motiwala R, Devinsky O. Phenytoin intoxication. *South Med J* 2013;1199: 204
13. Rai A, Aggarwal A, Mittal H, Sharma S. Comparative efficacy and safety of intravenous valproate and phenytoin in children. *Pediatr Neurol* 2011; 45:300-304
14. Hawcutt DB, Sampath S, Timmis A, Newland V, Newland P, Appleton R. Serum phenytoin concentrations in paediatric patients following intravenous loading. *Arch Dis Child* 2011; 96: 883-884
15. Rudis MI, Touchette DR, Swadron SP, Chiu AP, Orlinsky M. Cost-effectiveness of oral phenytoin, intravenous phenytoin, and intravenous fosphenytoin in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 386-387
16. Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin: clinical and pharmacokinetic aspects. *Neurology* 1978; 28: 874-880
17. Louis, S., Kutt, H., and McDowell, F. The cardiocirculatory changes caused by intravenous dilantin and its solvent. *Amer. Heart J.* 1967; 74: 523
18. Conn RD. Diphenylhydantoin sodium in cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1965; 272: 277-282
19. Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. Recommendations for usage. *JAMA* 1983; 249: 762-765
20. Caracta R., Damato A. N, Josephson M. E., Ricciutti M. A., Gallagher J. J, Lau S. H, Electrophysiologic properties of diphenylhydantoin. *Circulation*, 1973; 47(6):1234-1241
21. Siebert WJ, McGavigan AD. Requirement for cardiac telemetry during intravenous phenytoin infusion: guideline fact or guideline fiction? *Intern Med J* 2013;43: 7-17
22. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348-355.