

تغییرات سطح سرمی فنی توئین در پروفیلاکسی تشنج‌های بیماران ترومایی سر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۲/۳؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۸/۱

چکیده

شاهرخ یوسفزاده چابک^۱، احسان کاظم‌نژاد^۲، محمد صفایی^۳، حمید بهزادینیا^۴، مریم حق پرست^۵، زهرا محتشم‌امیری^۵، علی داوودی کیاکلايه^۵ و لیلای کوچکی‌نژاد ارم‌ساداتی^۶

^۱ مرکز تحقیقات ترومای جاده‌ای، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

^۲ مرکز تحقیقات ترومای جاده‌ای، دکترای آمار زیستی، گیلان، رشت، ایران

^۳ متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

^۴ دکترای حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

^۵ مرکز تحقیقات ترومای جاده‌ای، متخصص پزشکی اجتماعی و طب پیشگیری، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

^۶ مرکز تحقیقات ترومای جاده‌ای، کارشناس پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

* نویسنده مسئول: گیلان، رشت، چهارراه پورسینا، بیمارستان پورسینا، مرکز تحقیقات ترومای جاده‌ای، کدپستی: ۴۱۹۳۷۱۳۱۹۴
۰۲۱-۳۲۳۸۳۷۳
E-mail: info@gtre.ir

مقدمه: آسیب‌های تروماتیک مغزی یکی از شایع‌ترین علل شناخته شده تشنج بوده و حدود ۱۰٪ بیماران با ترومای شدید و متوسط سر دچار تشنج می‌شوند. فنی توئین یک داروی ضد تشنج است که به طور گسترده برای پیشگیری از تشنج در بیماران ترومایی تجویز می‌گردد. این دارو حتی در غلظت‌های درمانی نیز دارای فارموکینیتیک غیرخطی بوده و تجویز آن نیازمند پایش مداوم سطح پلاسمایی دارو و تنظیم دوز است.

هدف: هدف از این مطالعه بررسی تغییرات سطح سرمی فنی توئین در بیماران ترومایی سر بستری در مرکز آموزشی درمانی پورسینا رشت، به منظور تعیین دقیق‌تر دوز مصرفی دارو جهت رسیدن به سطح پروفیلاکتیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: طی یک مطالعه توصیفی - مقطعی ۹۰ بیمار بستری در بخش ترومای بیمارستان پورسینا مورد بررسی قرار گرفتند. سطح سرمی فنی توئین در روزهای اول، سوم و هفتم پس از بستری با استفاده از کیت‌های RAN DOX اندازه‌گیری و سپس نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ بر اساس روش Repeated ANOVA (آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری) و Chi square test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: از میان ۹۰ بیمار بررسی شده، ۷۹ بیمار مرد (۸۷/۷٪) و ۱۱ بیمار زن (۱۲/۳٪) بودند. میانگین سنی مردان ۳۶/۳±۱۵/۶ و میانگین سنی زنان ۴۱/۷±۱۶/۷ بود. تغییرات سطح سرمی فنی توئین در روز اول، سوم و هفتم به ترتیب ۷/۳±۴/۴۹، ۱۴/۸±۴/۲ و ۲۱/۹±۴/۲ یک سیر صعودی داشته و از لحاظ آماری معنادار بوده است (p<۰/۰۱). ولی میزان فنی توئین به تفکیک جنس در زمان‌های مورد بررسی دارای تغییرات یکسان بوده و مقادیر آن از لحاظ آماری معنادار نبوده است. اما روند تغییرات فنی توئین برحسب گروه‌های سنی یکسان نبوده و توزیع فراوانی سطح آن در زمان‌های مورد بررسی (روز اول، روز سوم و روز هفتم) از لحاظ آماری معنادار بوده است (p<۰/۰۵). سطح سرمی فنی توئین در ۲۴ ساعت اول در ۷۵/۶٪ بیماران به سطح درمانی نرسید. میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز سوم در سطح درمانی بود و تنها در ۵٪ از بیماران سطح سرمی فنی توئین به سطح درمانی نرسید (p≥۰/۰۵). میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز هفتم در بیش از نیمی از بیماران ۲۰-۳۰ mg/dl بوده و در این مرحله از اندازه‌گیری، کلیه بیماران به سطح درمانی رسیدند (p≥۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: استفاده از فنی توئین به دلیل دامنه محدود درمانی این دارو و فارماکوکینیتیک خطی آن نیازمند مونیتورینگ دقیق می‌باشد زیرا نوسانات غلظت دارو می‌تواند منجر به ایجاد مسمومیت یا فقدان اثربخشی دارو گردد و باید دقت بیش‌تری در تجویز این دارو با توجه به جنس، سن و مقدار دوز مورد نیاز صورت گیرد.

کلمات کلیدی: سطح سرمی، فنی توئین، پروفیلاکسی، تشنج، آسیب تروماتیک مغزی

مقدمه

آسیب‌های تروماتیک مغزی یکی از شایع‌ترین علل شناخته شده تشنج بوده و حدود ۱۰٪ بیماران با ترومای شدید و متوسط سر دچار تشنج می‌شوند.^۱ آسیب‌های ثانویه مغزی، با تشدید آسیب‌های اولیه

مغز، بیمار را به سوی ناتوانی شدید و مرگ سوق می‌دهد. بنابراین مهم‌ترین و مؤثرترین مداخله جهت درمان یک بیمار ترومای سر، بعد از جراحی، محدود کردن آسیب‌های ثانویه مغزی است، در این میان کنترل تشنج پس از ضربه بسیار با اهمیت است.^۲ پس از بروز

سرعت متابولیسم دارو، اندازه‌گیری سطح خونی فنی توئین و اصلاح دوز درمانی یک ضرورت کلینیکی می‌باشد.^۵ علاوه بر این برخی از مطالعات فاکتورهای زمینه ای مانند سن و جنس را در میزان سطح سرمی فنی توئین مؤثر دانسته‌اند.^۶ تأثیر فنی توئین در جلوگیری از بروز تشنجهای زودرس تأیید شده است.^۲

مرکز آموزشی درمانی پورسینای رشت مرکز تروما در شمال کشور است که روزانه پذیرای تعداد بسیار زیادی بیماران دچار ترومای سر می‌باشد. بسیاری از این بیماران تحت درمان با فنی توئین جهت جلوگیری از تشنج قرار می‌گیرند. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات سطح سرمی فنی توئین در بیماران ترومایی سر بستری در مرکز آموزشی درمانی پورسینای رشت، به منظور تعیین دقیق‌تر دوز مصرفی دارو جهت رسیدن به سطح پروفیلاکتیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی-مقطعی می‌باشد که جهت تعیین سطح سرمی فنی توئین در ۹۰ بیمار بستری در بخش ترومای بیمارستان پورسینا انجام شد. انتخاب بیماران بصورت تدریجی و از بین بیماران ترومای متوسط تا شدید سر و در گروه سنی ۱۸ سال به بالا صورت گرفت. بیماران با سابقه صرع و یا بیمارانی که سابقه مصرف داروهای ضد تشنج را داشتند از مطالعه خارج شدند. داده‌های مورد نیاز شامل متغیرهای زمینه ای جنس، سن، سطح سرمی فنی توئین در روزهای اول، سوم و هفتم پس از بستری جمع آوری گردید. ۲۴ ساعت پس از شروع درمان با فنی توئین ۵ سی سی از خون بیمار توسط پرستار بخش مراقبت ویژه گرفته و به آزمایشگاه فرستاده شد. این کار در روزهای سوم و هفتم بستری نیز تکرار گردید. سطح سرمی فنی توئین با استفاده از کیت‌های RAN DOX اندازه‌گیری و سپس نتایج از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ با استفاده از آزمون‌های Fisher Exact و t-test، Chi square، Independent و Repeated ANOVA measures مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

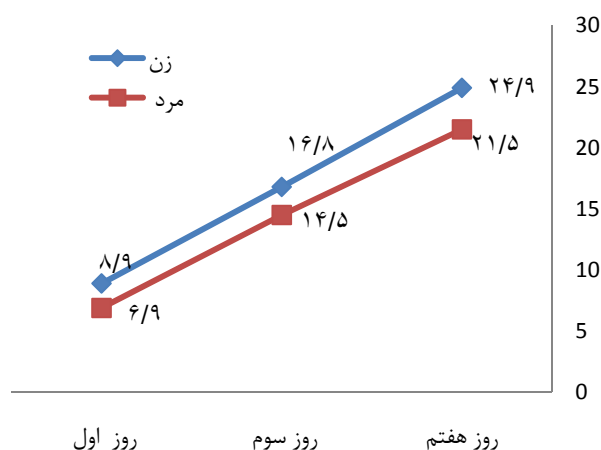
۹۰ بیمار در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد

آسیب‌های مغزی و به دنبال همولیز خونریزی داخل مغزی، هم (Heme) تولید می‌گردد که یکی از عوامل اصلی ایجاد کننده تشنج است.^۱ تشنج به ویژه در فاز تونیک باعث اسپاسم عضلات از جمله عضلات تنفسی و افزایش هورمون‌های مربوط به استرس در خون می‌گردد. مجموعه این تغییرات باعث کاهش دسترسی به اکسیژن و افزایش نیاز به آن برای انجام فعالیت‌های متابولیکی شده، ایجاد رادیکال‌های آزاد و پروستاگلاندین و مهار پروستاگلندین منجر به مرگ سلولی و در نتیجه تشدید آسیب‌های نورولوژیک می‌گردد. این اختلالات در هفته اول پس از آسیب، به بیش‌ترین میزان خود می‌رسد. هیپوتانسیون، هیپوکسی و تشنج سبب افت سطح هوشیاری بیمار و در نتیجه تشدید روندهای تخریبی فوق‌الذکر می‌گردد. تشنجهای پس از تروما برحسب زمان وقوع آسیب به انواع تشنجهای اولیه، تشنجهای زودرس و تشنجهای دیررس تقسیم می‌شوند. تشنجهای اولیه در کم‌تر از ۲۴ ساعت پس از آسیب اتفاق می‌افتد در حالی که تشنجهای زودرس در کم‌تر از یک هفته و تشنجهای دیر رس یا تشنجهای پس از تروما در بیش از یک هفته بعد از تروما روی می‌دهند.^۲

فنی توئین یک داروی ضد تشنج است که به طور گسترده برای پیشگیری از تشنج در بیماران ترومایی تجویز می‌گردد. این دارو حتی در غلظت‌های درمانی نیز دارای فارموکینیتیک غیر خطی بوده و تجویز آن نیازمند پایش مداوم سطح پلاسمایی دارو و تنظیم دوز است.^۳ گزارش‌های آزمایشگاهی سطح سرمی درمانی فنی توئین را ۱۰-۲۰ mg/l گزارش کرده اند. در تعدادی از بیماران نیز برای کنترل تشنج نیاز به سطح سرمی بیش‌تر از ۲۰ mg/l می‌باشد. بعضی از بیماران با وجود دریافت فنی توئین همچنان دچار تشنج می‌شوند و سطح خونی فنی توئین در آنها کم‌تر از ۱۰ mg/l گزارش شده است. در حال حاضر اکثر بیماران ترومایی بالغ، فنی توئین را به صورت پروفیلاکسی با دوز متوسط روزانه ۳۰۰ mg دریافت می‌کنند. مطالعات نشان داده است در کم‌تر از ۲۰٪ این بیماران سطح سرمی فنی توئین به بیش از ۱۰ mg/l می‌رسد.^۴ بررسی‌ها نشان داده است که فنی توئین از تشنجهای اولیه جلوگیری کرده در حالی که در کاهش تشنجهای دیررس مؤثر نمی‌باشد.^۵ در اکثر موارد به دلیل تغییرات فارماکوکینیتیک در بیماران با ترومای سر، غلظت خونی فنی توئین خارج از محدوده درمانی می‌باشد و با توجه به متوسط ماکزیمم

سطح سرمی فنی توئین در اندازه‌گیری ۲۴ ساعت اول در ۷۵/۶٪ بیماران به سطح درمانی نرسیده است. میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز سوم در سطح درمانی بوده و تنها در ۵٪ از بیماران سطح سرمی فنی توئین به سطح درمانی نرسید. میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز هفتم در بیش از نیمی از بیماران ۲۰-۳۰ mg/dl بوده و در این مرحله از اندازه‌گیری، کلیه بیماران به سطح درمانی رسیدند. بیش‌ترین میزان سطح سرمی فنی توئین بین ۱۰-۲۰ mg/dl در روز اول اندازه‌گیری، در گروه سنی ۱۸-۲۸ سال (۸۷/۵٪) و کم‌ترین میزان آن در گروه سنی بالای ۶۰ سال (۵۰٪) مشاهده شد. در حالی که بیش‌ترین میزان سطح سرمی فنی توئین ۱۰-۲۰ mg/dl در گروه سنی بالاتر از ۶۰ سال (۵۰٪) و کم‌ترین میزان آن در گروه سنی ۱۸-۲۸ سال (۱۲/۵٪) مشاهده گردید (جدول ۱).

۷۹ بیمار مرد (۸۷/۷٪) و ۱۱ بیمار زن (۱۲/۳٪) بودند. میانگین سنی مردان ۳۶/۳±۱۵/۶ و میانگین سنی زنان ۴۱/۷±۱۶ بود. در روز اول میانگین سطح سرمی فنی توئین در کل نمونه‌ها ۷/۳±۴/۴۹ بود که میانگین آن در مردان و زنان به ترتیب ۶/۴±۶/۹ و ۸/۹±۳ بود. میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز سوم در کل نمونه‌ها ۱۴/۸±۳ بود که میانگین آن در مردان ۱۴/۵±۳/۹ و در زنان ۱۶/۸±۲/۵ بود. میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز هفتم در کل نمونه‌ها ۲۱/۹±۴/۲ بود که میانگین میزان آن در مردان ۲۱/۵±۴/۳ و در زنان ۲۴/۹±۱/۷ بود (نمودار ۱). به طور کلی سطح فنی توئین یک سیر صعودی داشته و تفاوت معناداری در میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز اول، سوم و هفتم اندازه‌گیری بر اساس Repeated ANOVA وجود داشته است ($p < 0.01$). ولی سیر تغییرات فنی توئین در دو گروه زنان و مردان از لحاظ آماری معنادار نبوده است ($p < 0.03$).



نمودار ۱. میانگین سطوح فنی توئین در سه مرحله اندازه‌گیری برحسب جنس

جدول ۱. توزیع سطح فنی توئین در مرحله اول اندازه‌گیری برحسب گروه سنی

سطح سرمی فنی توئین (mg/dl)		۰-۱۰		۱۰-۲۰		جمع
تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	سن
۲۸	۸۷/۵	۴	۱۲/۵	۳۲	۱۰۰	۱۸-۲۸
۱۵	۷۵	۵	۲۵	۲۰	۱۰۰	۲۹-۳۹
۱۲	۷۰/۶	۵	۲۹/۴	۱۷	۱۰۰	۴۰-۴۹
۸	۷۲/۷	۳	۲۷/۳	۱۱	۱۰۰	۵۰-۵۹
۵	۵۰	۵	۵۰	۱۰	۱۰۰	۶۰-۷۲
۶۸	۷۵/۶	۲۲	۲۴/۴	۹۰	۱۰۰	جمع

جدول شماره ۲. توزیع سطح فنی توئین در مرحله دوم (روز سوم) اندازه‌گیری برحسب گروه سنی

سن	سطح سرمی فنی توئین (mg/dl)		۰-۱۰		۱۰-۲۰		۲۰-۳۰		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	درصد
۱۸-۲۸	۲	۶/۳	۳۰	۹۳/۷	۰	۰	۳۲	۱۰۰	
۲۹-۳۹	۲	۱۰	۱۷	۸۵	۱	۵	۲۰	۱۰۰	
۴۰-۴۹	۱	۵۹	۱۰	۵۸/۸	۶	۳۵/۳	۱۷	۱۰۰	
۵۰-۵۹	۰	۰	۱۰	۹۰/۹	۱	۹۱	۱۱	۱۰۰	
۶۰-۷۲	۰	۰	۸	۸۰	۲	۲۰	۱۰	۱۰۰	
جمع	۵	۵/۶	۷۵	۸۳/۳	۱۰	۱۱/۱	۹۰	۱۰۰	

اساس آزمون Chi square معنادار بوده است ($p < 0/05$).

بحث

در این مطالعه توصیفی مقطعی تغییرات سطح سرمی فنی توئین پس از تزریق دوز اولیه و نگهدارنده در روزهای اول، سوم و هفتم پس از تزریق در بیماران ترومای سر اندازه‌گیری شد. بررسی‌ها نشان داد که تجویز دوزهای معمول فنی توئین در کاهش تشنج در طول هفته اول بعد از وقوع ضربه سر مؤثر است. تأثیر فنی توئین در پروفیلاکسی تشنج‌های زودرس در مطالعات گذشته نیز نشان داده شده است، هر چند شواهدی مبنی بر تأثیر آن در کاهش وقوع تشنج‌های دیررس، مرگ و ناتوانی‌های نورولوژیکی وجود ندارد.^۷ تمکین و همکاران کاهش قابل ملاحظه‌ای در تشنج‌های زودرس در بیمارانی که سطح فنی توئین در آنها در بیش‌تر از سطح درمانی حفظ شده بود مشاهده کردند.^{۹،۸}

در روز سوم اندازه‌گیری، بیش‌ترین میزان سطح سرمی فنی توئین بین ۰-۱۰ mg/dl در گروه سنی ۲۹-۳۹ سال (۱۰٪) و کم‌ترین سطح سرمی فنی توئین در گروه سنی ۴۰-۴۹ سال (۵/۹٪) مشاهده گردید. بیش‌ترین میزان سطح سرمی فنی توئین ۱۰-۲۰ mg/dl مربوط به سنین بین ۱۸-۲۸ سال (۹۳/۷٪) و کم‌ترین درصد آن مربوط به گروه سنی ۴۰-۴۹ سال (۵۸/۸٪) بود. بیش‌ترین میزان فنی توئین بین ۳۰-۲۰ mg/dl در گروه سنی ۴۰-۴۹ سال (۳۵/۳٪) و کم‌ترین آن در گروه سنی ۲۹-۳۹ سال (۵٪) بود (جدول ۲).

در روز هفتم اندازه‌گیری بیش‌ترین میزان سطح سرمی فنی توئین بین ۱۰-۲۰ mg/dl مربوط به گروه سنی ۱۸-۲۸ سال (۳۷/۵٪) و کم‌ترین آن مربوط به گروه سنی ۵۰-۵۹ سال (۹/۱٪) بود. بیش‌ترین مقدار سطح سرمی فنی توئین ۲۰-۳۰ mg/dl در محدوده بین ۵۰-۵۹ سال (۹۰/۹٪) و کم‌ترین مقدار آن در سنین ۱۸-۲۸ سال (۶۲/۵٪) مشاهده شد (جدول ۳). توزیع فراوانی سطح فنی توئین بر اساس گروه‌های سنی در هر سه مرحله اندازه‌گیری از لحاظ آماری بر

جدول شماره ۳. توزیع سطح فنی توئین در مرحله سوم (روز هفتم) اندازه‌گیری برحسب گروه سنی

سن	سطح سرمی فنی توئین (mg/dl)		۰-۱۰		۱۰-۲۰		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	درصد
۱۸-۲۸	۱۲	۳۷/۵	۲۰	۶۲/۵	۳۲	۱۰۰	
۲۹-۳۹	۴	۲۰	۱۷	۸۰	۲۰	۱۰۰	
۴۰-۴۹	۳	۱۷/۶	۱۰	۸۲/۴	۱۷	۱۰۰	
۵۰-۵۹	۱	۹/۱	۱۰	۹۰/۹	۱۱	۱۰۰	
۶۰-۷۲	۱	۱۰	۸	۹۰	۱۰	۱۰۰	
جمع	۲۱	۲۳/۳	۷۵	۷۶/۷	۹۰	۱۰۰	

فارماکوکنتیک پیچیده فنی توئین از طرف دیگر دو عاملی محسوب می‌شوند که دانش پایه را درباره رابطه سن و اکسیداسیون دارو محدود کرده است. علی‌رغم این محدودیت‌ها باچمان و بلوتو پیشنهاد کردند که سرعت اکسیداسیون فنی توئین در بیماران مسن به طور متوسط کاهش می‌یابد و درمان این بیماران بایستی با دوزهای پایین‌تری نسبت به بیماران جوانتر صورت گیرد.^{۱۴}

با توجه به مطالعه بعمل آمده لازم است مطالعه دیگری در زمینه اندازه‌گیری سطح سرمی فنی توئین در ۲۴ ساعت اول با حجم نمونه بیش‌تر انجام شود تا به نتایج قابل قبول‌تری جهت افزایش میزان لودینگ دوز فنی توئین در بیماران با ترومای سر رسید.

نتیجه‌گیری

فنی توئین از جمله داروهای ضد تشنج محسوب می‌شود که امروزه به طور گسترده در بیماران دچار ترومای سر مورد استفاده قرار می‌گیرد. استفاده از فنی توئین به دلیل دامنه محدود درمانی این دارو و فارماکوکینتیک خطی آن نیازمند مونیتورینگ دقیق می‌باشد زیرا نوسانات غلظت دارو می‌تواند منجر به ایجاد مسمومیت یا فقدان اثربخشی دارو گردد. در دوزهای معمول فنی توئین که برای پیشگیری از تشنج تجویز می‌شود غالب بیماران دچار تشنج نمی‌شوند. در روز هفتم استفاده از فنی توئین سطح سرمی در بیش از نیمی از بیماران در محدوده بین ۲۰-۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر می‌باشد. سوال اینجاست ادامه استفاده از فنی توئین تا روز هفتم با توجه به عوارض آن و نزدیک شدن آن به سطح توکسیک لازم می‌باشد یا خیر. بنابراین به نظر می‌رسد باید دقت بیش‌تری در تجویز این دارو با توجه به جنس، سن و مقدار دوز مورد نیاز صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی-درمانی پورسینا به دلیل همکاری در زمینه انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

در این مطالعه سطح سرمی فنی توئین پس از تزریق دوز اولیه و نگهدارنده در روز اول در ۲۴/۴٪ بیماران و در روز سوم در ۵٪ بیماران در محدوده کم‌تر از سطح درمانی قرار داشت. در روز هفتم سطح سرمی فنی توئین در تمامی بیماران به سطح درمانی رسید که در نیمی از این بیماران سطح سرمی فنی توئین بالاتر از سطح درمانی بود، با این وجود وضعیت توکسیک در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد. پیلائی و همکاران تغییرات زیادی در سطوح فنی توئین در بیماران ترومای سر بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مشاهده کردند. اندازه‌گیری سطح سرمی فنی توئین پس از تزریق دوز اولیه و نگهدارنده نشان داد که در روز اول ۳۸/۲۴٪ بیماران دارای سطح سرمی فنی توئین در محدوده درمانی و ۲۰٪ دارای محدوده توکسیک بودند. در روز پنجم ۲۹/۴۱٪ بیماران در محدوده درمانی و ۲۳٪ بیماران دارای سطح سرمی فنی توئین در محدوده توکسیک بودند. این تغییرات احتمالا به مکانیسم‌هایی مانند تداخلات دارویی، تغییرات متابولیسم دارو، شرایط اسیدی و بازی و سایر فاکتورهای مرتبط با سطوح سرمی آلبومین مربوط می‌باشد.^{۱۱،۱۰} تغییرات ایجاد شده در میزان آلبومین سرم در بیماران متعاقب ترومای سر، همچنین ایجاد وضعیت هیپرمتابولیک و هیپرکاتابولیک در این دسته از بیماران تعیین غلظت خونی و محاسبه دقیق دوز دارو را به منظور حفظ سطح دارو در محدوده درمانی ضروری می‌نماید.

اگرچه میانگین سطح سرمی فنی توئین در روزهای اول و سوم و هفتم اندازه‌گیری در زنان بالاتر از مردان بود با این وجود تفاوت معناداری در میانگین سطح سرمی فنی توئین در روز اول و سوم اندازه‌گیری در دو گروه مردان و زنان وجود نداشت. توزیع فراوانی سطح سرمی فنی توئین در هر سه مرحله اندازه‌گیری بر اساس گروه‌های سنی از لحاظ آماری معنادار بود. در مطالعه حاضر سطح درمانی دارو در هر سه مرحله اندازه‌گیری در افراد سالمند در سطح بالاتر از سطح درمانی قرار داشت. برخی از مطالعات گذشته افزایش غلظت سرمی دارو را به سن مرتبط دانسته‌اند، در حالیکه مطالعات دیگر در بیان تفاوت فارماکوکینتیک دارو بین بیماران جوان و پیر موفق نبودند.^{۱۳،۱۲} تعداد کم بیماران در اکثر مطالعات از یک طرف و

References

1. Pagni CA, Zenga F. post-traumatic epilepsy with special

emphasis an prophylaxis and prevention. Acta Neurochir Suppl. 2005;93:27-34.

2. Winn H. Richard. Youmans Neurological surgery. Sixth Ed. V5. 5th 2011: 2443-4.
3. Shohrati M, Rashighi Firouzabadi M. Comparison of Total and Free Fraction of Phenytoin and Correlation with Albumin Level in Head Trauma Patients. Kowsar Med J. 2006;11(4): 342-7. [in persian]
4. Leppik IE, Patrick BK, Cranford RE. Treatment of acute seizures and status epilepticus with intravenous phenytoin. Adv Neurol. 1983; 34: 477-51.
5. Shohrati M, Mojtahedzadeh M. Evaluation of phenytoin utilization based on key pharmacokinetic parameters in patients with head trauma. JAUMS. 2005; 3(11): 619-3. [in persian]
6. Young KD, Okada PJ, Sokolov PE, Palchak MJ, Panacek EA, Baren JM, Huff KR, McBride DQ, Inkelis SH, Lewis RJ. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early post-traumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. Ann Emerg Med. 2004; 43(4):435-46.
7. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000173.
8. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. N Engl J Med. 1990;323(8):497-502.
9. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early post-traumatic seizure prophylaxis. J Neurosurg. 1999;91(4):588-92.
10. Martinelli EF, Mühlebach SF. Rapid I.V. loading with phenytoin with subsequent dose adaptation using non-steady-state serum levels and a Bayesian forecasting computer program to predict maintenance doses. J Clin Pharm Ther. 2003;28(5):385-93.
11. Pillai LV, Vaidya N, Khade AD, Hussainy S. Variability of serum phenytoin levels in critically ill head injured patients in intensive care unit. Indian J Crit Care Med. 2008;12(1):24-27.
12. Battino D, Croci D, Mamoli D, Messina S, Perucca E. Influence of aging on serum phenytoin concentrations: a pharmacokinetic analysis based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsy Res. 2004;59(2-3):155-165.
13. Ismail R, Rahman AF, Chand P. Pharmacokinetics of phenytoin in routine clinic patients in Malaysia. J Clin Pharm Ther. 1994;19(4):245-8.
14. Bachmann KA, Belloto RJ Jr. Differential Kinetics of phenytoin in elderly patients. Drugs Aging. 1999;15(3), 235-50.