

## Fenitoin Kullanan Epileptik Hastalarda Serum ve Tükrük Düzeyleri Arasındaki İlişki

Meral Aşçıoğlu<sup>x</sup>, Ali Soyuer<sup>xx</sup>

**Özet:** Son yıllarda ilaçların farmakokinetik parametrelerinin ve doz-konsantrasyon-etki ilişkilerinin belirlenmesinde tükrük referans sıvı olarak kullanılmıştır (12). Sunulan bu araştırmada da fenitoin'in serum ve tükrük düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca kandan tükrüğe geçen fenitoin oranının tükrük pH'sından etkilenmediği de gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Fenitoin, kan konsantrasyonu, tükrük konsantrasyonu

### The Relationship Between Saliva and Serum Levels of Phenytoin in Epileptic Patients

**Summary:** In recent years saliva has been used as a reference fluid to obtain pharmacokinetic parameters and correlation between the dose concentration and affect. This study shows a statistically significant correlation between saliva and serum levels of phenytoin. On the other hand it was observed, that there is no correlation between amount of phenytoin transferred from blood to saliva and salivary pH.

**Key words:** Phenytoin, Blood concentration, saliva concentration

Fenitoin ilk olarak 1908'de sentez edilmiş (16), 1938'den sonra da antiepileptik olarak kullanılmaya başlanmıştır (9,16). Fenitoin, bir tek oral dozunun uygulanmasından sonra pik konsantrasyona ulaşma süresi 1-12 saat arasında değişen (7,9,15), hızla karaciğer, böbrekler, tükrük bezleri, beyin gibi dokularda biriken bir ilaçtır (9). Bu çalışmada fenitoin'in serum ve tükrük konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılmış ve serumdan tükrüğe geçen miktarın tükrük pH'sından etkilenip etkilenmediği incelenmiştir.

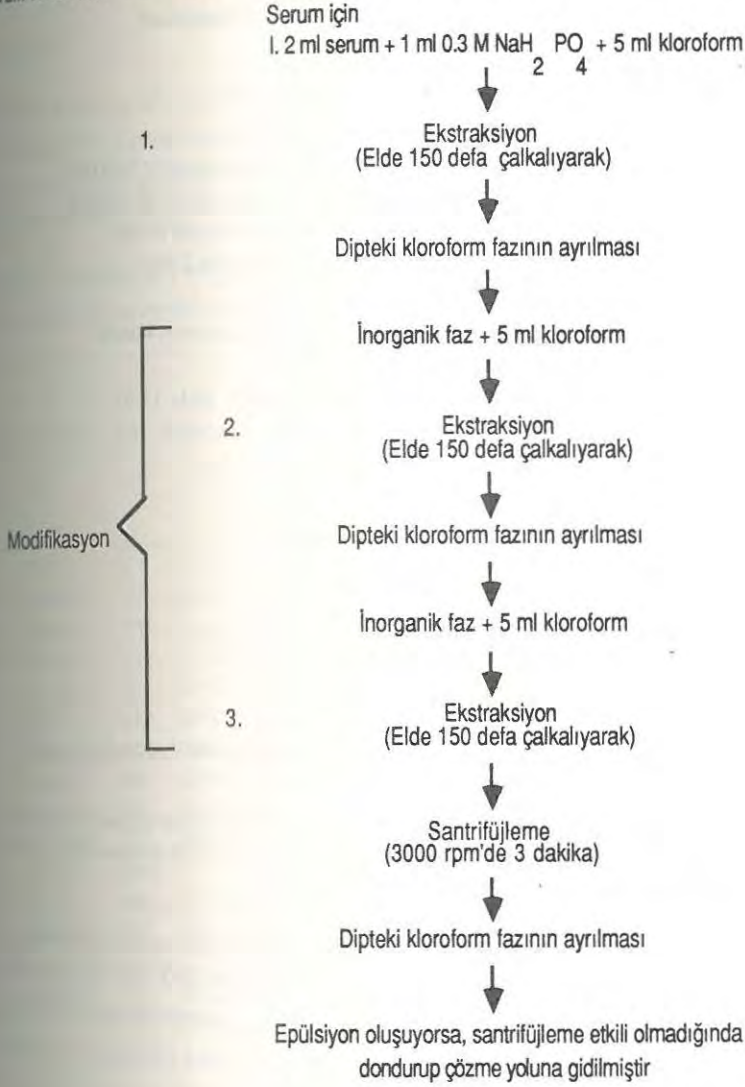
<sup>x</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Uzmanı

<sup>xx</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

### **Materyal ve Metod**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Nöroloji Polikliniğinde muayene edilip, hikaye klinik bulgu ve EEG bulgularına göre epilepsi teşhisi konularak fenitoin tedavisi uygulanan ve takip altına alınan hastalardan, 1 Mayıs 1986-31 Temmuz 1986 tarihleri arasında kontrole gelen 15 hasta çalışmaya alınmıştır. Fenitoin tedavisine başladıktan sonra serum konsantrasyonunun platoya ulaşması için 5-15 gün arasında değişen bir sürenin gerektiği (2,9,21) düşünülerek, hastaların ilacı en az 3 haftat süreyle kullanıyor olmasına ve son hafta içinde fenitoin dışında herhangi bir ilaç alması olmasına dikkat edilmiştir (20). Numuneler son dozdan itibaren 2.5-3 saat arasındaki süre içinde alınmıştır.

Tükürük numunesi almak için, tablet kullanımındaki kontaminasyondan kaynaklanabilecek hatalı yüksek konsantrasyon tayinini önlemek amacıyla hastaların ağız bol su ile yıkattırılmış (3,13), tükürük stimülasyonu için parafilm çiğnettirilmiştir (6,10,22). Toplanan tükürük pH'sı ölçülüp (1,17) ağız parafilmle kapatılarak analiz tarihine kadar derin dondurucuda saklanmış (5,11,14,18), analiz edileceğinden 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir (1,11,12,14,22), berrak kısımdan 10 ml analiz için alınmıştır. Numunelerde fenitoin miktar tayini için Svensmark ve Kristensen'in spektrofometrik metodu (20) modifiye edilerek kullanılmıştır. Metodun uygulanışı şematik olarak aşağıda görüldüğü gibidir.



II. Toplam kloroform fazları 40 numaralı Whatman filtresinden süzölmüştür.

Modifikasyon

III. Süzölen kloroform ekstraktının 11 ml'si 50 ml'lik evaporatör balonuna alınıp, 55 derecelik dış ısıda dönüştü vakum evaporatöründe yaklaşık 1 ml kalıncaya kadar uçurulmuş, balondaki bakiye her seferinde yaklaşık 1 ml kloroformla 30'ar defa elde çalkalıyarak 3 kez ekstre edilmiştir.

Uçurma işleminden sonra toplanan kloroform ekstraktının hacmi kloroformla 4 ml'ye tamamlanmıştır

IV. 4 ml kloroform ekstraktı + 3 ml 0.05 M Na HPO (pH= 11.5)



Ekstraksiyon  
(Elde 200 defa çalkalıyarak)



Santrifüjleme  
(3000 rpm'de 3 dakika)

V. Na HPO fazı ayrılıp 213 nm, 235 nm, 260 nm'de absorbansı okunmuştur.

Okuma işlemi numuneler için 2 ml ilaçsız normal seruma metod uygulanarak elde edilen fosfat tampon fazına karşı yapılmıştır. Tükürük numuneleri çalışılırken solvanlar serum çalışmasındakine orantılı miktarlarda kullanılmıştır. 1 ml'ye kadar uçurma işlemi ve sonrası aynen uygulanmıştır.

Absorbans okumaları 213 nm, 235 nm ve 260 nm'lerde yapılmıştır. Numunelerin konsantrasyon hesabında kullanılacak kalibrasyon eğrisi hem metotta belirtildiği üzere  $\Delta E_2 = (A_{235} - A_{260})$  değerlerine göre hem de fenitoin'in maksimum absorbans verdiği 213 nm'deki değer kullanılarak  $\Delta E_1 = (A_{213} - A_{260})$  değerlerine göre çizilmiştir. Hesaplamalar ve sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi korelasyon ve regresyon analizi kullanılarak yapılmıştır (19).

Serum ve tükürük fenitoin düzeyleri arasındaki ilişki: AŞÇIOĞLU, Meral ve ark.

### Bulgular

Hastaların  $\Delta E_1$  ve  $\Delta E_2$ 'ye göre hesaplanan serum konsantrasyonu değerleri ve dosyalarından alınan bazı bilgiler Tablo I'de,  $\Delta E_1$ 'e göre hesaplanan serum ve tükürük konsantrasyonlarının karşılaştırılması Tablo II ve Şekil 1'de, serumdan tükürüğe geçen fenitoin miktarını total konsantrasyonunun yüzdesi cinsinden değerinin tükürük pH'sına göre değişimi ise Tablo III'de verilmiştir.

Tablo I. Hastaların  $\Delta E_1=(A_{213}-A_{260})$  ve  $\Delta E_2=(A_{235}-A_{260})$  Değerlerine Göre Hesaplanan Serum Fenitoin Konsantrasyonu Sonuçları ve Dosyalarından Alınan Bazı Bilgiler

No	Prot.No	Adı	Kullanılan Doz	Serum Fenitoin Konsantrasyonu (ug/ml)		İlaç Kull. Süresi	Nöbet Geçirip Geçirmediği	Görülen Yan Etki
				$A_{213}-A_{260}$ a Göre	$A_{235}-A_{260}$ a Göre			
1	93385	SY	3x100 mg	26.05	48.86	6 ay	+	Ging.Hip
2	239605	NK	3x100 mg	26.09	43.95	3 yıl	+	Ging.Hip
3	49839	HY	3 mg/kg	25.89	43.05	7 ay	-	
4	351874	LY	3X100 mg	25.75	46.02	3 yıl	-	
5	41436	MA	3X100 mg	18.38	20.84	7 yıl	+	
6	20501	LK	2X100 mg	17.99	20.84	10 yıl	-	
7	74033	AS	3X100 mg	17.92	20.84	1 yıl	+	
8	41436	MA	3X100 mg	17.43	20.75	10 yıl	+	
9	165630	SF	2X100 mg	9.16	10.01	2 yıl	+	
10	289633	TC	4X100 mg	9.10	11.45	6 ay	+	
11	37589	KHK		8.97	11.45	2 yıl	-	
12	91159	MB	4X100 mg	8.71	10.01	2 yıl	+	
13	262993	HK	3X100 mg	7.92	11.36	4 yıl	+	Hirsutizm (Süreye bağlı)
14	236636	KP	3X100 mg	4.02	4.05	2 yıl	+	
15		YÖ	6 mg/kg	9.32	7.66	3 yıl	+	

Kull. Süresi: Kullanma Süresi, Ging.Hip.: Gingiva Hiperplazisi

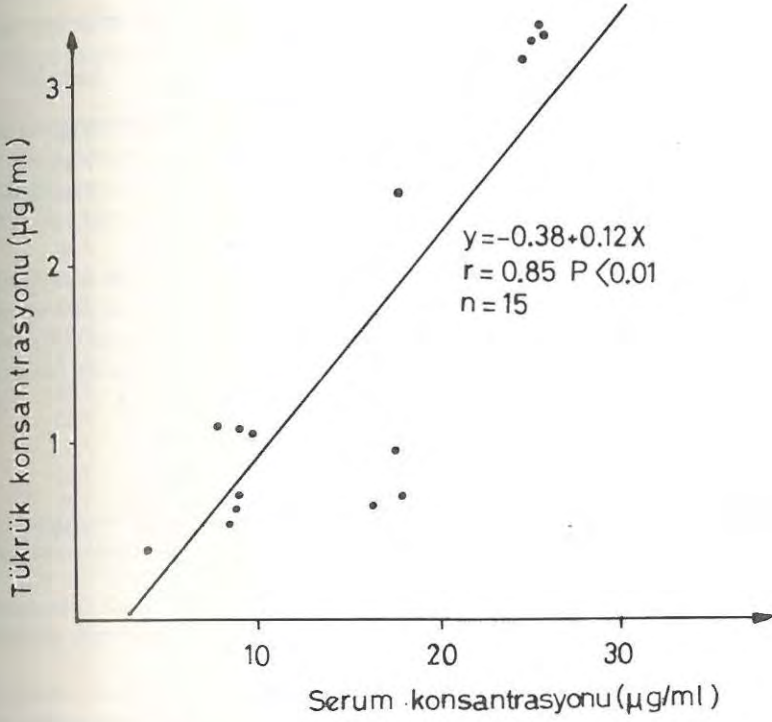
$\Delta E$ : Aynı iki dalga boyunda okunan absorbans değerleri arasındaki fark.

Serum ve tükürük fenitoin düzeyleri arasındaki ilişki: AŞÇIOĞLU, Meral ve ark.

Tablo II. Hastaların  $\Delta E_1 = (A_{213} - A_{260})$ 'a Göre Hesaplanan Serum ve Tükürük Fenitoin Konsantrasyonu Sonuçları

No	Prot.No	Adı	Fenitoin ( $\mu\text{g/ml}$ )		Son Dozla Numune Arası (saat)
			Serumda	Tükürükte	
1	98385	SY	26.05	3.22	2.5 - 3
2	239605	NK	26.09	3.20	3
3	49839	HY	25.89	3.19	3
4	351874	LY	25.27	3.06	2.5 - 3
5	41436	MA	18.38	0.69	3 - 3.5
6	20501	LK	17.99	2.42	3 - 3.5
7	74033	AS	17.92	0.96	2.5
8	41436	MA	17.43	0.66	3 - 3.5
9	20501	LK	9.86	1.07	1
10	165630	SF	9.16	0.62	2.5
11	289633	TC	9.10	0.69	3
12	37589	KHK	8.97	1.08	3 - 3.5
13	91159	MB	8.71	0.54	2.5 - 3
14	262993	HK	7.92	1.13	3
15	236636	KP	4.02	0.4	2.5

$r = 0.85$ ,  $a = 0.38$ ,  $b = 0.12$ ,  $P < 0.01$



Şekil 1. Hastaların Serum ve Tükürük Fenitoin Konsantrasyonu Değerleri Arasındaki İlişkisi.

Tablo III. Serum Fenitoin Konsantrasyonunun Yüzdesi Olarak Tükürük Konsantrasyonu Değerleri ve Hastaların Tükürük pH'ları.

No	Prot No.	Adı	Tükürük Konsantrasyonu		Tükürük pH
			Serum Konsantrasyonu	X100	
1	93885	SY	12.36		7.08
2	239605	NK	12.26		7.45
3	49839	HY	12.32		7.40
4	351874	LY	12.10		7.41
5	41436	MA	3.75		7.06
6	20501	LK	13.45		7.38
7	74033	AS	5.35		7.23
8	41436	MA	3.78		7.43
9	20501	LK	10.85		7.17
10	165630	SF	6.76		7.59
11	289633	TC	7.58		7.83
12	37589	KHK	12.04		7.40
13	91159	MB	6.20		7.62
14	262993	HK	14.26		7.05
15	236636	KP	9.95		7.24

$r = -0.217, P > 0.05$

### Tartışma

Tablo I'de görüldüğü üzere fenitoin'in maksimum absorbands verdiği 213 nm'deki değerler kullanılarak  $\Delta E_1 = (A_{213} - A_{260})$  ve  $\Delta E_2 = (A_{235} - A_{260})$ 'a göre hesaplanan konsantrasyonlar birbirinden oldukça farklıdır. Özellikle ilk 4 hastanın  $\Delta E_2$ 'ye hesaplanan serum fenitoin değerleri literatürde belirtilen toksik düzeylerde (16). Oysa hastalarda bu düzeylere uyan toksik bulgular gözlenmediği tesbit edilmiştir. Zaten literatürde de Svensmark ve Kristensen'in metoduna göre yapılan tayinlerde zaman zaman hatalı olarak yanlış derecede yüksek serum değerleri bulunduğu bahsedilmekte, hatanın ise hastanın kullandığı bir başka ilaçtan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (8).



Serum ve tükürük fenitoin düzeyleri arasındaki ilişki: AŞÇIOĞLU, Meral ve ark.

Oysa spektrofotometrik miktar tayini hesaplamalarında maddenin maksimum absorbans verdiği pik noktasındaki değerler kullanılır. Nihayetinde fenitoin'in pik noktası olan 213 nm'deki absorbans değerinden yararlanarak  $\Delta E_1 = (A_{213} - A_{260})$ 'a göre hesaplanan konsantrasyon değerleri ile klinik bulgular arasında herhangi bir uyumsuzluğa rastlanmamıştır. Bu nedenle de serum ve tükürük düzeyleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesi ve istatistiksel değerlendirmelerde  $\Delta E_1$ 'e göre hesaplanan konsantrasyonlar dikkate alınmıştır.

Fenitoin'in serum ve tükürük düzeyleri arasında iyi bir ilişkinin gözlenmiş olması ve serumdaki total konsantrasyonun yüzdesi cinsinden tükürük konsantrasyonu değerinin tükürük pH'sındaki değişikliklerden fazla etkilenmemesi, literatürde de belirtildiği üzere tükürük konsantrasyonunun kandaki serbest konsantrasyonu güvenilir bir derecede yansıtmamasını mümkün kılar (1,3-5,10-12,18,22).

Araştırmamızda sonuç olarak serum ve tükürük fenitoin değerleri arasında korelasyon katsayısı 0.85 olan ( $P < 0.01$ ) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki; serumdan tükürüğe geçen miktarın total serum konsantrasyonunun yüzdesi cinsinden değeri ile tükürük pH'sı arasında ise korelasyon katsayısı -0.217 olan oldukça zayıf bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuca göre fenitoin'in serumdan tükürüğe geçen oranı tükürük pH'sındaki değişikliklerden önemli sayılabilecek derecede etkilenmemektedir.

#### Kaynaklar

1. Anavekar SN, Saunders RH, Wandell WM, et al: Parotid and whole saliva in the prediction of serum total and free phenytoin concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 24 : 629-637, 1978.
2. Buchthal F, Svensmark O, Schiller PJ: Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. *Arch Neurol* 2: 624-630, 1960.
3. Brüggemann G, Kleinau E, Nolte R, Petrich F: Comparison of phenytoin determinations in plasma, plasma dialysate and saliva for control of antiepileptic therapy in children. *Klin Wochenschr* 57: 93-4,15, 1979.
4. Callaghan N, Goggin T: A comparison of plasma and saliva levels of carbamazepine and phenytoin as monotherapy. *Ir J Med Sci* 153: 170-173, 1984.
5. Cook CE, Amerson E, Poole WK, et al: Phenytoin and phenobarbital concentrations in saliva and plasma measured by radioimmunoassay. *Clin Pharmacol Ther* 18: 742-745, 1975.
6. Dawes C, Jenkins GN: The effect of different stimuli on the composition of saliva in man. *J Physiol* 170: 86-100, 1964.

Serum ve tükürük fenitoin düzeyleri arasındaki ilişki: AŞÇIOĞLU, Meral ve ark.

7. Dill WA, Kazenko A, Wolf LM, Glazko AJ: Studies on 5.5 diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man. *J Pharmacol Exp Ther* 118: 270-279, 1956.
8. Kristensen M, Mlholm Hansen J, Hansen OE, Lund V: Sources of error in the determination of phenytoin (Dilantin) by Svensmark and Kristensen's Method. *Acta Neurol Scand* 43: 447-450, 1967.
9. Marks V, Lindup WE, Baylis M: Measurement of therapeutic agents in blood. Anticonvulsant drugs. In Bodansky O, Latner AL (eds): *Advances In Clinical Chemistry*, Vol 16 Academic Press INC, London 1973, pp 71-77.
10. Mc Auliffe JJ, Sherwin AL, Leppik IE, et al: Salivary Levels of anticonvulsants. A practical approach to drug monitoring. *Neurology* 27: 409-413, 1977.
11. Mucklow JC, Bending MR, Kahn GC, Dollery TC: Drug concentration in Saliva. *Clin Pharmacol Ther* 24: 563-570, 1978.
12. Özmelek HN: Bioavailability of Rectal Dosege Forms Determined From Saliva as Reference Fluid. Dissertation Submitted to the Swiss Federal Institute of Technology-Zurich-For the degree of Doctor of Natural Sciences. 1979, pp 53-64.
13. Paxton JW, Foote S: Aberrantly high phenytoin concentrations in saliva precaution in monitoring phenytoin concentrations in whole saliva. *Br J Clin Pharmacol* 8: 508-509, 1979.
14. Paxton JW, Whiting B, Stephen KW: phenytoin concentrations in mixed, parotid and submandibular saliva and serum measured by radioimmunoassay. *Br J Clin Pharmacol* 4: 185-191, 1977.
15. Porter RJ, Pitlick WH: Antiepileptic drugs. In Katzung BG(ed) : *Basic&Clinical Pharmacology*. Second edition. Lange Medical Publications. Los Altos 1984, pp 266-282.
16. Rall TW, Schleifer LS: Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F(eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Seventh edition. Macmillan Publishing Company, New York 1985, pp 446-477.
17. Rasmussen F: Salivary excretion of sulfonamides and barbiturates by cows and goats. *Acta Pharmacol Toxicol* 21: 11-19, 1964.
18. Schmidt D, Kupferberg HJ: Diphenylhydantoin, phenobarbital, and primidone in saliva, plasma, and cerebrospinal fluid. *Epilepsia* 16: 735-741, 1975.
19. Sumbüoğlu K: *Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik*. I. Baskı, Çağ Matbaası, Ankara 1978, ss 187-193.

Serum ve tükürük fenitoin düzeyleri arasındaki ilişki: AŞÇIOĞLU, Meral ve ark.

20. Svensmark O, Kristensen P: Determination of diphenylhydantoin and phenobarbital in small amounts of serum. *J Lab Clin Med* 61: 501-507, 1963.
21. Svensmark O, Schiller PJ, Buchthal F: 5.5-diphenylhydantoin (Dilantin) blood levles after oral and intravenous dosage in man. *Acta Pharmacol* 16: 331-346, 1960.
22. Troupin AS, Friel P: Anticonvulsant level in saliva, serum, and cerebrospinal fluid. *Epilepsia* 16: 223-227, 1975.