

## AMİODARON İLE İLİŞKİLİ FLEBİTİN YÖNETİMİNDE HEMŞİRELER İÇİN BİR REHBER

### A GUIDE FOR NURSES IN MANAGEMENT OF AMIODARON-RELATED FLEBITS

Yasemin KALKAN UĞURLU<sup>a</sup>, Nuray ENÇ<sup>b</sup>

**ÖZET** Amiodaron antiaritmik bir ajan olup sıklıkla atriyal fibrilasyon tanılı hastaların tedavisinde kullanılır. İntravenöz amiodaron tedavisinin bradikardi, atriyo-ventriküler blok, hipertansiyon, kalp yetersizliğini kötüleştirme gibi pek çok komplikasyonu olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda en sık görülen komplikasyonun infüzyon flebiti olduğu belirtilmektedir. Amiodaron kaynaklı flebit gelişme riski düzenli olarak değerlendirildiğinde ve risk faktörlerini önlemeye yönelik uygun girişimler planlandığında önlenebilir bir komplikasyondur. Hemşireler, flebit gelişimini önleme ve flebit geliştiğinde yapılması gerekenlere ilişkin bilgi ve beceriye sahip olmalıdır. Bu derlemede; amiodaron kaynaklı flebitin önlenmesi, değerlendirilmesi, yönetimi ve hemşirelik bakımı hakkında mevcut çalışmalar ele alınarak öneriler sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Amiodarone, flebit, hemşirelik, kanıta dayalı uygulamalar

**ABSTRACT** Amiodarone is an antiarrhythmic agent and is often used in the treatment of patients diagnosed with atrial fibrillation. Although intravenous amiodaron treatment has many complications such as bradycardia, atrio-ventricular block, hypertension and worsening heart failure, it has been reported that the most common complication is infusion phlebitis. Amiodarone-induced phlebitis is a preventable complication when the risk of development is regularly evaluated and appropriate interventions are planned to prevent risk factors. Nurses should have the knowledge and skills to prevent the development of phlebitis and what to do when phlebitis develops. In this review; recommendation are presented on the prevention, evaluation, management and nursing care of amiodarone-induced phlebitis by considering existing studies.

**Keywords:** Amiodarone, phlebitis, nursing, evidence-based practices

### GİRİŞ

Amiodaron antiaritmik bir ajan olup sıklıkla atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşikardisi olan acil durum hastalarında kullanılır.<sup>1,2</sup> Ancak amiodaron tedavisinde flebit/tromboflebit, bradikardi, atriyo-ventriküler(AV) blok, hipertansiyon, kalp yetersizliğini kötüleştirme, Torsade de Pointes ve ölüm gibi komplikasyonları rapor edilmiştir.<sup>2</sup> İntravenöz amiodaron tedavisinin pek çok komplikasyonu olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda en sık görülen komplikasyonun infüzyon flebiti olduğu ortaya konulmuştur.<sup>3, 4</sup>

İnfüzyon flebiti, amiodaron tedavisinin uygulandığı periferik intravenöz kateter (PİK) bölgesinde şişlik, kızarıklık, ağrı gibi semptomlarla kendini gösteren, ven içi kateter kullanımı ile ilgili olarak gelişen, venin tunika intima tabakasının inflamasyonudur.<sup>5, 6</sup> Bu durum hastanın yaşam kalitesini ve tedavi etkinliğini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca hastanın hastanede yatış süresinin uzamasına ve hastane masraflarında artışa yol açmaktadır.<sup>7</sup>

### Flebitin Fizyopatolojisi

Venin en iç tabakası olan tunika intima, yoğunlukla endotel hücrelerden meydana

gelmiştir. Bu tabakadaki iritasyon ya da yaralanmalarda histamin, bradikinin ve serotonin açığa çıkmaktadır. Bu durum, ağrılı yanıtı başlatmakta ve venin dilate olmasıyla bölgeye giden kan akımını artırmaktadır. Kapiller permeabilitenin de artması ile intertisyel boşluğa sıvı ve protein sızması sonucunda, ödem ve hassasiyet gelişmektedir. Bu esnada tunika intimanın endotelindeki prokoagülant faktörler aktive olurlar, sonrasında hipotalamusu uyaran projenlerin serbest kaldığı yara yerinde lökositler çoğalır ve vücut ısısı artar. Dolaşan kan, endotelium prokoagülantlarına karşılık veren antikoagülan maddeler içermesine karşın, inflamasyon sürecine etki edemez, trombüs oluşumu ve ven duvarında sertleşme gerçekleşir. Sertleşen ven ise şerit (cord) olarak adlandırılır.<sup>5, 8, 9</sup>

### Amiodaronun Flebit Gelişimine Etkisi

Flebit gelişimi, infüzyon sırasında partiküllü yapıya sahip olan amiodaronun kimyasal ve mekanik etkilerinden kaynaklanır. Amiodaron, depolama sürecinde, fiziksel olarak bulunduğu ortamdan etkilenebilir ve kötü kalite kontrolü ya da kötü birleştirme işlemleri nedeniyle parçacıklar halinde yıkılabilir. Eğer ilacın

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 26.04.2021

<sup>a</sup>ORCID: 0000-0003-0096-5593, Arş. Gör Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORDU

<sup>b</sup>ORCID: 0000-0002-2219-9124, Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma Adresi/Correspondence: Yasemin KALKAN UĞURLU  
E-posta: yasemin\_kalkan24@hotmail.com

çözünürlüğü, ilacın seyreltilmesi ve uygulama sırasında yeterli değil ise amiodaron kristalleşebilir ve bu durum flebit oluşumunu kolaylaştırabilir.<sup>9, 10</sup> Özellikle 7,4 pH'ta seyreltilen amiodaron, kan dolaşımına girdiğinde kristalleşebilir.<sup>11</sup> Hayvan çalışmaları, hızla oluşan iğne şeklindeki kristallerin damarın iç kısmına yapışarak, vasküler dokunun bazı bölgelerinde konsantrasyon doz uygulanmasına ve vasküler endotelyumda lokal travmaya neden olduğunu ortaya koymuştur.<sup>12</sup>

Ayrıca amiodaron polivinil klorür yapıdaki PİK içeriğindeki plastik çözünebilir ve damar duvarında doğrudan tahrişe yol açabilir. Bu çözünme işlemi düşük hızla ve yüksek ilaç konsantrasyonunda uygulanan amiodaron infüzyonlarında artar. Bu konuda yapılan çalışmalar amiodaron uygulaması ve inflamasyonun klinik bulguları (eritem, ağrı, hassasiyet, sıcaklık artışı, ödem ve ven duvarında sertleşme ) arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymaktadır.<sup>10, 13</sup>

#### **Flebit Gelişmesinde Rol Oynayan Faktörler**

Flebit gelişmesini hızlandıran faktörler arasında amiodaronun pH ve osmolaritesi, kullanılan kateter ve uygulama bölgesine ait özellikler, kateter bölgesinin bakımı ve sabitlemede kullanılan malzemeler, el hijyeni, aseptik teknik ve bireye ait risk faktörleri yer almaktadır.<sup>3</sup>

#### ***Amiodaron pH ve Osmolaritesi***

Bir infüzyonun pH'ı ve osmolaritesi ile flebit gelişimi arasında doğrudan bir ilişki vardır. Amiodaron, 3,46-4,35 pH aralığına ve 255-345 mOsm/L çözelti osmolaritesine sahiptir. PH ve flebit gelişimi hakkında yapılan hayvan çalışmaları, 4,5 pH değerine sahip infüzyonların % 100 flebit oluşumuyla sonuçlandığını göstermesine rağmen, insanlarda pH toleransına dair yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır<sup>14</sup>. Osmolarite ve flebit gelişimi hakkında yapılan çalışmada, 450 mOsm/L altında osmolariteye sahip ilaç/sıvı infüzyonlarında flebit riskinin düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>15</sup> Bu bağlamda, osmolaritenin aksine pH'ın amiodaronla ilişkili flebite katkıda bulunduğu söylenebilir.<sup>4</sup>

#### ***Kateter ve Uygulandığı Bölgeye Ait Özellikler***

Teflon kateterlerin mikroorganizmalara karşı daha dirençli olduğu, vialon gibi poliüretan yapıdaki yeni ince duvarlı kateterlerin ise damar duvarına daha az sürtünme oluşturduğu yapılan çalışmalarda kaydedilmiştir. Ancak teflon kateter kullanılan hastalarda flebit insidansının,

poliüretan kateter kullanılan hastalardan yaklaşık iki kat fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>5,16</sup> Kateter ölçüsüne karar verirken, kateter-damar duvarı temas potansiyelini en aza indirmek ve öngörülen akış hızını elde etmek için mümkün olan en küçük ölçü seçilmelidir. Çünkü daha büyük boydaki kateterler yerleştirirken, daha çok zorlanması ve kateter-damar duvarı temas potansiyelini artırması nedeniyle lokal travmaya neden olabilir ve ven içinde bakteriyel kolonizasyon olasılığını artırabilir.<sup>5,6</sup>

Kateterin uygulanacağı bölgeye karar vermek için, önce kateterin uç kısmının nerede olacağını belirlemek gerekmektedir. Kateterin ve uç kısmının el bileği gibi eklem bölgelerine ve kemik çıkıntılara mümkün oldukça uzak olmasına özen gösterilmelidir. Ayrıca daha önce kullanılmış ve ağrı, kızarıklık, sertlik gözlenen bölgeler kateter uygulaması için tercih edilmemelidir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yetişkinlerde alt ekstremiteler emboli ve tromboflebit açısından riskli olduğundan, üst ekstremitelerin kullanılması ve alt ekstremitelere takılan kateterlerin en kısa sürede değiştirilmesi önerilmektedir.<sup>17,18</sup>

#### ***Kateter Bölgesinin Bakımı ve Sabitlemede Kullanılan Malzemeler***

Kateter damara yerleştirildikten sonra infüzyon bölgesinin görünürlüğü sağlamak ve değerlendirmeyi kolaylaştırmak amacıyla şeffaf, yarı geçirgen poliüretan pansumanlar kullanılmalıdır.<sup>18, 19</sup> Poliüretan pansumanın bölgede 72 saat kalabileceği ancak kateter bölgesine yerleştirilen malzemenin nemli, kirli olması ya da yerinden çıkması durumunda değiştirilmesi gerektiği önerilmektedir. Ayrıca kateter giriş alanında antimikrobial direnç gelişmesine ya da mantar infeksiyonuna yol açabileceği için bölgeye topikal merhem ya da krem sürülmemesi ve bölgenin kuru tutulması gerektiği belirtilmektedir.<sup>16</sup>

#### ***El Hijyeni ve Aseptik Teknik***

Bakteriyel flebitin önlenmesi infeksiyon etkenlerinin ven içine girmesinin önlenmesi ile mümkündür. Uygun el hijyeni, antimikrobiyal sabun ve su ile 40-60 saniye süre ellerin yıkanması iyi bir antiseptik tekniğin temel taşıdır.<sup>20-22</sup> Uygun aseptik teknikte her zaman steril eldiven gerekli değildir; PİK'lerin takılması için steril olmayan yeni bir çift eldiven giyilmesi ve kateter giriş bölgesi antiseptik solüsyonla temizlendikten sonra o bölgeye tekrar dokunulmaması (no touch

technique) yeterlidir. Bölgenin %2'lik klorheksidin, %70'lik alkol ya da povidoneiodine ile en az 15 saniye temizlenmesi ve işlemiden önce bölgenin kurumasının beklenmesi önerilmektedir.<sup>19, 23, 24</sup>

### **Bireye Ait Risk Faktörleri**

Yapılan çalışmalarda 50 yaşın üstündeki bireylerde flebit ve komplikasyonların daha sık geliştiği belirtilmiştir.<sup>25, 26</sup> Bireyin tıbbi tanısı, immünsupresif tedavi alıyor olması, diğer bölgelerde aktif infeksiyon varlığı, cilt bütünlüğünün bozulması, deri mikroflorasındaki değişiklikler, altta yatan hastalığın ciddiyeti gibi faktörler flebit gelişmesi açısından risk faktörleridir.<sup>5, 21</sup>

### **Amiodaron Kaynaklı Flebit ve Hemşirelik Bakımı**

Amiodaron kaynaklı flebit, risk faktörleri doğrultusunda bakım planlaması yapıldığında ve düzenli olarak değerlendirilip erken dönemde uygun girişimler planlandığında önlenilebilir bir komplikasyondur.<sup>27</sup> Hemşireler, flebit geliştiğinde yapılması gerekenlere ilişkin bilgi ve beceriye sahip olmanın yanında flebiti önleme konusunda da yeterli bilgi ve beceriye sahip olmalıdır.<sup>28</sup>

### **Flebiti Önlemeye Yönelik Girişimler**

*İnfüzyondan Önce Özel İntravenöz (IV) Kateter Takılması ve İnfüzyon Bölgesinin Değerlendirmesi*

İnfüzyon Hemşireleri Derneği (INS) standartlarının dışında bir pH değerine sahip olan amiodaronun, santral venöz kateter (SVK) ile uygulanması önerilmesine rağmen, SVK'in infeksiyon riski olması ve 24 saatlik bir infüzyon için SVK ile ilişkili komplikasyonlar açısından gerekli olup-olmadığı ilaç istemini yapan hekimle görüşülmelidir.<sup>4</sup> Hastaya solüsyonun konsantrasyonunu 2 mg/ml'nin altındaysa ve SVK takılmayacaksa, amiodaron infüzyonuna ihtiyaç duyan hastalar genellikle başka IV ilaçları veya sıvı bolus tedavileri gerektirdiğinden ve kurumsal politikalar, tüm vazoaktif ilaçlar için ikinci bir IV yol kullanılmasını önerdiğinden, amiodaron tedavisi öncesinde iki ayrı PİK takılmalıdır. Böylece başka bir ilaca ihtiyaç duyulması veya sıvı bolusu gerekmesi durumunda, amiodaron ayrı bir hatta gönderilmeye devam edebilecektir. INS ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından belirlenen yönergelerde belirtildiği gibi; el ve ön kolun arkasındaki küçük çaplı damarların ve 20 G'nin altındaki kateterlerin kullanımından kaçınıl-

malıdır.<sup>29</sup> Tromboflebit ve pulmoner emboli gibi komplikasyon ve diyabetli hastalarda doku hasarı riski nedeniyle alt ekstremiteler kullanılmamalıdır, kullanmak zorunda kalınması durumunda ise PİK mümkün olan en kısa sürede üst ekstremitede bir bölge ile değiştirilmelidir.<sup>19</sup> Venöz girişimden önce ve sonra eller hijyenik bir şekilde yıkanmalı, girişim öncesinde temiz eldiven giyilmeli, kateter takılmadan önce girişim yerinin %70'lik alkol, povidon iyod ya da klorheksidin ile deri antisepsisi sağlanmalı ve sonra bölgeye tekrar elle dokunulmamalıdır. Ayrıca hemşire tüm ekibi IV yolun yalnızca amiodaron infüzyonunda kullanılacağı konusunda bilgilendirmesi ve kayıt altına alması gerekmektedir.<sup>4</sup> Amiodaron infüzyonu sonlandırıldığında mümkün olduğunca kısa sürede infüzyon seti hastadan ayrılmalı ve ardından kateter çıkarılmalıdır.<sup>30</sup>

*Amiodaron Bolus ve İnfüzyon için Ayrı Filtreler* INS tarafından onaylanan ölçek üzerinden her dört saatte bir flebitin değerlendirilmesi yapılmalıdır.<sup>1,9</sup> Ayrıca, bolus ve 24 saatten uzun süren infüzyonlar için birbirinden bağımsız 0.22 mikronluk filtre kullanımı tavsiye edilmektedir.<sup>4, 28</sup>

*Ağrı, Kızarıklık veya Diğer Değişikliklerin Takibi*

Hemşireler, amiodaron infüzyonundan önce, infüzyon yerini ağrı ve kızarıklık açısından gözlemleyerek, ardından 10 mL normal salinle yeterli yıkama sağlayarak IV bölgeyi değerlendirmelidir. Ayrıca hastalar ile işbirliği yapmalı ve IV bölgesindeki herhangi bir ağrı, kızarıklık veya başka değişiklikler hissettiğinde ekibi haberdar etmesi konusunda eğitim vermelidir.<sup>4</sup>

### **Flebit Değerlendirmesi ve Bakımı**

İnfüzyonun uygulandığı PİK, bolus dozun hemen ardından ve devam eden infüzyonda (<2mg/ml) her 4 saatte bir Görsel İnfüzyon Flebit Tanılama Skalası (GİFTS) kullanarak değerlendirilmez. Yaygın olarak kullanılan ve geçerliliğini koruyan İntravenöz Hemşireler Topluluğu'nun 2011 yılında yayınlamış olduğu, Alyce Schultze ve Paulette Gallant tarafından geliştirilen GİFTS beş aşamadan oluşmaktadır. Skalada, flebitin her aşamada görülen belirtiler, derecelendirme kriterleri ve her ölçek puanına uygun önerilen girişimler yer almaktadır (Tablo 1).<sup>31</sup>

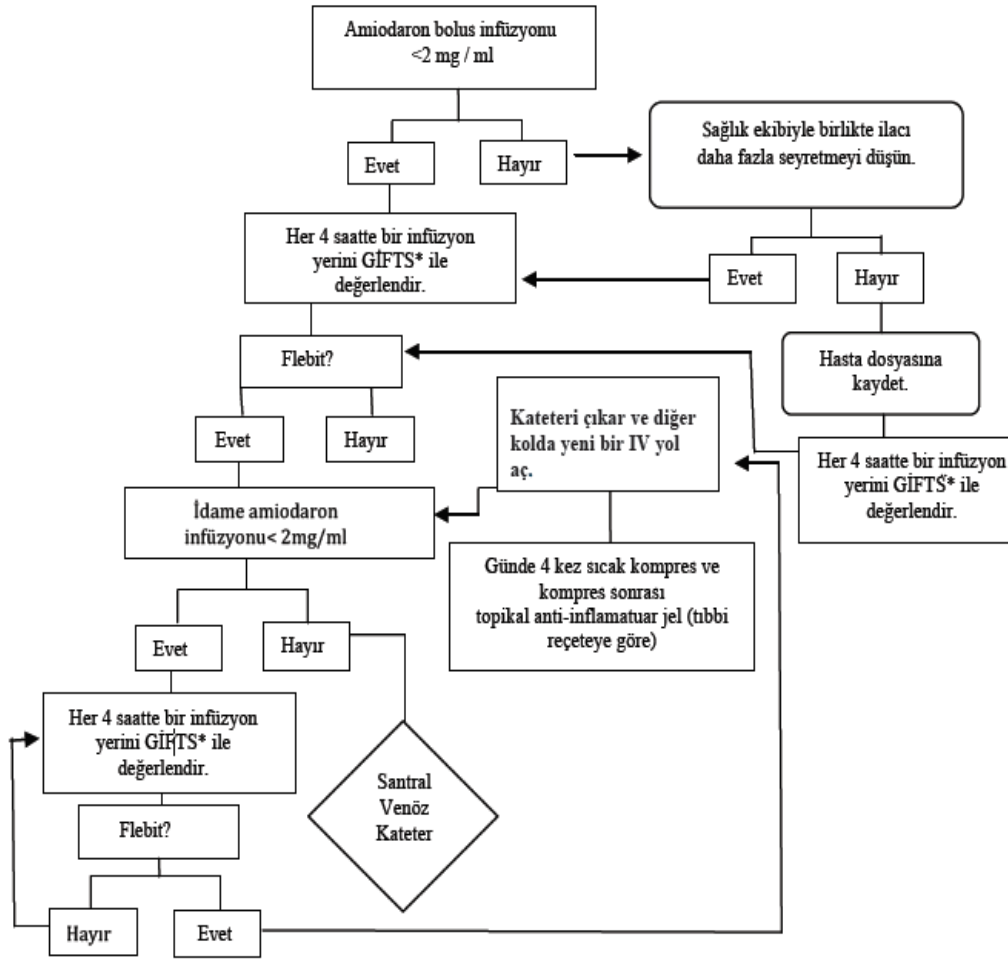
**Tablo 1 - Görsel İnfüzyon Flebit Tanılama Skalası (GIFTS)**

Flebitin Derecesi	Belirti-Bulgular/Girişimler
1-Flebit belirtisi yok	<ul style="list-style-type: none"> <li>IV bölgede ağrı, kızarıklık / ödem yok</li> </ul> Kateteri gözlemleyiniz.
2-Flebitin erken belirtileri mevcut.	Aşağıda belirtilenlerden herhangi birinin olması. <ul style="list-style-type: none"> <li>IV bölgenin etrafında 2,5 cm'den küçük kızarıklık,</li> <li>IV bölgede veya etrafında palpasyonla beliren ağrı</li> </ul> Kateteri çıkarınız ve yeni kateter takınız.
3-Flebitin orta evresi	Aşağıda belirtilenlerden herhangi birinin olması. <ul style="list-style-type: none"> <li>IV bölgenin etrafında 2,5 cm ve 2,5 cm'den büyük, 5 cm'den küçük kızarıklık</li> <li>IV bölgede veya etrafında palpasyonla beliren ağrı</li> <li>IV bölgede veya etrafında sertlik</li> </ul> Kateteri çıkarınız, yeni kateter takınız; hekime bildiriniz ve tedavisine başlayınız.
4-İleri evre veya tromboflebit başlangıcı	Aşağıda belirtilenlerden herhangi birinin olması. <ul style="list-style-type: none"> <li>IV bölgede 5 cm ve üzeri kızarıklık</li> <li>IV bölge veya etrafında palpasyonla beliren ağrı</li> <li>IV bölge veya etrafında sertlik</li> </ul> Kateteri çıkarınız, yeni kateter takınız; hekime bildiriniz ve tedavisine başlayınız.
5- Tromboflebitin ileri evresi	Aşağıdaki belirtilerin hepsinin bulunması. <ul style="list-style-type: none"> <li>4.evre flebit bulguları ve pürülan drenaj</li> </ul> Kateteri çıkarınız, yeni kateter takınız; hekime bildiriniz ve tedavisine başlayınız.

**Kaynak:** Gallant, P., A. A. Schultz (2006). Evaluation of a visual infusion phlebitis scale for determining appropriate discontinuation of peripheral intravenous catheters. *Journal of Infusion Nursing*, 29(6): 338-345.

Skala kriterlerine göre flebit saptanması durumunda, kateter çıkarılmalı, önerilen girişimler yapılmalı ve sağlık ekibi bilgilendirilmelidir. Yeni kateter tercihen ve mümkünse diğer kolda, fleksiyon alanlarından uzak bir bölgeye takılmalıdır.<sup>28</sup> Hastanın takip dosyasına flebitin derecesi, nedeni ve flebiti iyileştirmek için yapılan girişimler kaydedilmelidir ve infüzyonun konsantrasyonu kontrol edilerek 2 mg/ml üzerinde konsantrasyonu olan amiodaron infüzyonu için SVK takılması konusunda sağlık ekibi ile iletişime geçmelidir.<sup>8,28</sup> Amiodaron, ödem ile doku tahribatına neden olduğundan, etkilenen ekstremitenin yükseltilmesi, kapiller hidrostatik basıncın azaltılmasına ve venöz yaralanmayla

ilişkili ağrının azaltılmasına yardımcı olabileceği belirtilmektedir.<sup>32</sup> Bu nedenle etkilenen ekstremitenin yükseltilmesi, hastanın yaşam kalitesini artırması açısından önerilmektedir.<sup>4</sup> Yapılan çalışmalarda lokal ısı kullanımı için net bir fayda belirtilmemiş olmasına rağmen, amiodaron, venöz saldırıyı takiben sıcaklıkta yerel bir artışa neden olabileceğinden, hasta konforu için günde 3-4 kez 20 dakika soğuk<sup>4,32</sup> ya da ılık<sup>28,33</sup> uygulama önerilmektedir. İlık kompreslerden sonra (tıbbi reçeteye ve hastanın alerji geçmişi göre) anti-inflamatuvar jel uygulanması tavsiye edilmektedir (Şekil 1).<sup>28,34,35</sup>



Şekil 1 – Periferik İntravenöz Amioraron İnfüzyonunda Hemşirelik Bakım Algoritması

**Kaynak:** de Oliveira, F. T., Paes, G. O., da Rosa Mesquita, M. G., de Paula, V. M., Souza, E. d. S. C., & Martins, C. S. (2014). Assistance algorithm of nursing for amiodarone intravenous infusion. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 15(5), 878-887. GİFTS\* Görsel İnfüzyon Flebit Tanılama Skalası<sup>31</sup>

## SONUÇ

Yapılan çalışmalarda <sup>3, 13, 28, 36-41</sup> intravenöz amiodaron tedavisinin flebit oluşumu için risk oluşturduğu, infüzyon uygulama dozu, yolu ve hızı benzer ya da farklı olsa bile bu sonucun anlamlı oranda değişmediği, her durumda flebit geliştiği görülmüştür. Bu nedenle hastalarda ciddi komplikasyonlar gelişmeden önce, enfeksiyon gelişmesini önleme protokolüne göre tedaviye başlamadan gerekli önlemlerin alınması ve tedavi sırasında ve sonrasında flebit izlem protokolünün dikkatli bir şekilde uygulanması önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Brady Boyce BA, Yee BH. Incidence and severity of phlebitis in patients

receiving peripherally infused amiodarone. *Crit Care Nurse* 2012;32:27-34.

2. Kreiss Y, Sidi Y, Gur H. Efficacy and safety of intravenous amiodarone in recent-onset atrial fibrillation: experience in patients admitted to a general internal medicine department. *Postgrad Med J* 1999;75:278-281.
3. Hilleman DE, Spinler SA. Conversion of recent-onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2002;22:66-74.
4. Spiering M. Peripheral amiodarone-related phlebitis: an institutional nursing guideline to reduce patient harm. *J Infus Nurs* 2014;37:453-460.

5. Macklin D. Phlebitis: A painful complication of peripheral IV catheterization that may be prevented. *Am J Nurs* 2003;103:55-60.
6. Pasalioglu KB, Kaya H. Catheter indwell time and phlebitis development during peripheral intravenous catheter administration. *Pak J Med Sci* 2014;30:725.
7. Oragano CA, Patton D, Moore Z. Phlebitis in Intravenous Amiodarone Administration: Incidence and Contributing Factors. *Crit Care Nurse* Feb 2019;39:e1-e12.
8. Sarı D, Eşer İ, Akbıyık A. Periferik intravenöz kateterle ilişkili flebit ve hemşirelik bakımı. *Journal of Human Sciences* 2016;13:2905-2920.
9. Norton L, Ottoboni LK, Varady A, Yang-Lu C, Becker N, Cotter T, et al. Phlebitis in amiodarone administration: incidence, contributing factors, and clinical implications. *Am J Crit Care* 2013;22:498-505.
10. Yalkowsky SH, Krzyzaniak JF, Ward GH. Formulation-related problems associated with intravenous drug delivery. *J Pharm Sci* 1998;87:787-796.
11. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, Fernandez-Llamazares CM, Echarri-Martínez L, López-Herce J, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs* 2012;35:109-114.
12. Ward GH, Yalkowsky SH. Studies in phlebitis. IV: Injection rate and amiodarone-induced phlebitis. *J Parenter Sci Technol* 1993;47:40-43.
13. Mowry JL, Hartman LS. Intravascular thrombophlebitis related to the peripheral infusion of amiodarone and vancomycin. *West J Nurs Res* 2011;33:457-471.
14. Stranz M, Kastango ES. A review of pH and osmolarity. *International journal of pharmaceutical Compounding* 2002;6:216-220.
15. Gazitua R, Wilson K, Bistran BR, Blackburn GL. Factors determining peripheral vein tolerance to amino acid infusions. *Archives of Surgery* 1979;114:897-900.
16. O'grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162-e193.
17. Frawley LW. Cost-effective application of the Centers for Disease Control Guideline for Prevention of Intravascular Infections. *Am J Infect Control* Dec 1985;13:275-277.
18. Denat Y, Erdoğan BC. Periferik intravenöz kateter komplikasyonlarından flebit ve hemşirelik bakımı. *Journal of Human Rhythm* 2016; 2:7-12.
19. Göçmen Baykara Z. Periferik intravenöz kateter ilişkili flebit ve önlemede hemşirelik girişimleri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020; 5:30-36.
20. Pratt R, Pellowe C, Wilson J, Loveday HP, Harper PJ, Jones SRLJ, et al. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 2007;65:1-59.
21. Aygün G. Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolü. *Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol* 2008;60:79-88.
22. Betül K, Büyükyılmaz F. Periferik intravenöz kateter uygulamalarında güncel kılavuz önerileri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;8:326-332.
23. Nickel B. Peripheral intravenous access: applying infusion therapy standards of practice to improve patient safety. *Crit care nurse* 2019;39:61-71.
24. Guest M. Understanding the principles and aims of intravenous fluid therapy. *Nursing standard (Royal College of Nursing)* 2019;35:75-82.
25. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;114:845-854.
26. Erdogan BC, Denat Y. Peripheral Intravenous catheter infiltration and nursing care. *HEAD* 2016;13:157-162.
27. Gorski LA. The 2016 infusion therapy standards of practice. *Home Healthcare Now* 2017;35:10-18.

28. de Oliveira FT, Paes GO, da Rosa Mesquita MG, de Paula VM, Souza EdSC, Martins CS. Assistance algorithm of nursing for amiodarone intravenous infusion. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*. 2014;15:878-887.
29. Showkathali R, Earley M, Sporton S. Amiodarone induced thrombophlebitis. *Emerg Med J* 2006;23:660-660.
30. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, Franklin M, LeDonne J, Papke-O'Donnell L, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. *J Infus Nurs* 2009;32:203-211.
31. Gallant P, Schultz AA. Evaluation of a visual infusion phlebitis scale for determining appropriate discontinuation of peripheral intravenous catheters. *J Infus Nurs* 2006;29:338-345.
32. Ward GH, Nolan PE, White M, Yalkowsky SH. Studies in phlebitis. II. Early detection of amiodarone-induced phlebitis in a rabbit model. *Pharm Res* 1991;8:801-803.
33. Phillips LD. Complicações da terapia intravenosa. In: Phillips LD, editor. *Manual de terapia intravenosa*. Vol. 2. Porto Alegre: Artmed; 2001; p 236–298.
34. Goulart CB, Custódio CS, Vasques CI, Ferreira EB, Diniz dos Reis PE. Effectiveness of topical interventions to prevent or treat intravenous therapy-related phlebitis: A systematic review. *J Clin Nurs* 2020;29:2138-2149.
35. Uslusoy E, Mete S. Predisposing factors to phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: a descriptive study. *J Am Acad Nurse Pract* 2008;20:172-180.
36. Aravanis C, Papasteriades E, Steriotis J. Acute thrombophlebitis due to IV use of amiodarone. *Chest* 1982;82:515-516.
37. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2000;117:1538-1545.
38. Aljitawi O, Shabaneh B, Whitaker J. Bilateral upper extremity thrombophlebitis related to intravenous amiodarone: a case report. *South Med J* 2005;98:814-817.
39. Halonen J, Lopenen P, Järvinen O, Karjalainen J, Parviainen I, Halonen P, et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:703-709.
40. Slim AM, Roth JE, Duffy B, Boyd SY, Rubal BJ. The incidence of phlebitis with intravenous amiodarone at guideline dose recommendations. *Mil Med* 2007;172: 1279-83.
41. Murphy K, Murphy J, Fischer-Carlidge E. Reducing the Incidence of Amiodarone-related Phlebitis Through Utilization of Evidence-based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2020;17:385-392.