

İntoksikasyonların Periton Diyalizi ile Tedavisinde İyontoforez Yönteminin Katkısı

Effect of iontophoresis on peritoneal dialysis treatment of intoxication

Orhan ÇINAR¹, Yahya Ayhan ACAR², Ruşen DÜNDARÖZ³

ÖZET

Amaçlar: İlaç intoksikasyonları sık karşılaşılan ve hayatı tehdit edebilen acil durumlardır. Periton diyalizi ciddi intoksikasyonlarda kolay uygulanabilmesi nedeniyle iyi bir tedavi seçeneğidir. Fakat ilaçların periton yoluyla eliminasyonunun düşük olması kullanımını kısıtlamaktadır. İyontoforez ise elektriksel akımın küçük miktarlarda uygulanması ile iyonik özellikteki etkin maddelerin membranlardan daha hızlı ve kontrollü olarak geçirilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmada fenitoin intoksikasyonu incelenerek iyontoforez yönteminin peritoneal diyaliz üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Yöntem: Toksik dozda fenitoin verilen tavşanlara periton diyalizi uygulanmış kontrol (n=5) grubu ve iyontoforez grubu (IO) (n=5) karşılaştırılarak iyontoforezin etkinliği değerlendirilmiştir.

Bulgular: Fenitoin klerensi kontrol grubunda 0,36 ml/dk , IO grubunda ise 0,77 ml/dk olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,02) Diyaliz sonu serum fenitoin düzeyleri kontrol grubunda 60.60 µg/ml iken IO grubunda 31.28 µg/ml (p<0.02) , diyaliz sıvısı fenitoin düzeyleri kontrol grubunda 5.76 µg/ml , IO grubunda 10.05 µg/ml (p<0.02) olarak tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Bu çalışmada iyontoforez yönteminin, fenitoinin peritoneal geçişini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. İyontoforez yönteminin periton diyalizi üzerindeki etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için farklı moleküllerin kullanıldığı çalışmalara da ihtiyaç vardır. Fakat elde edilen sonuç intoksikasyonların periton diyalizi ile tedavisi alanında ümit verici bir gelişme gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: İntoksikasyon, periton diyalizi, iyontoforez

ABSTRACT

Aim: Drug intoxication is common problem and sometimes it can be a life threatening emergency. Easy use of peritoneal dialysis make it a better choice in the treatment of serious intoxications. But low drug elimination by peritoneal route is limited its use. Iontophoresis is a method that provide increase penetration of electrically charged molecules through different membrans by using electricity. We evaluated the effect of iontophoresis on peritoneal dialysis in an experimental model of phenytoin intoxication.

Materials and method: Rabbits in both groups; control group (n=5) and iontophoresis group (IO) (n=5) applied peritoneal dialysis and compared for their phenytoin clerences and the phenytoin levels both in plasma and dialysate.

Results: Phenytoin clerences calculated 0.36 ml/min in control group and 77 ml/min in IO group (p<0,02). Plasma phenytoin level in control and IO group was 60.60 µcg/ml and 31.28 µg/ml (p<0.02) , dialysate fenitoin level was 5.76 µcg/ml and 10.05 µcg/ml (p<0.02) at the end of dialysis.

Conclusions: The result of this study establish that iontophoresis has improve peritoneal dialysis of phenytoin. But understanding the effect of iontophoresis on peritoneal membran needs further examination with different molecules. Iontophoresis seems as a novel about peritoneal dialysis treatment of intoxication.

Key Words: Intoxication,periton dialysis, iontophoresis

Gönderim: 26 Mart 2019 Kabul: 29 Mart 2019

¹ Acil Tıp Anabilim Dalı, Acıbadem Tıp Fakültesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

² Acil Tıp Anabilim Dalı, Gülhane Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye

³ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Atıf için/Cited as: Çınar O, Acar YA, Dündaröz R. İntoksikasyonların periton diyalizi ile tedavisinde iyontoforez yönteminin katkısı. Anatolian J Emerg Med 2019;2(1); 13-17.

Giriş

Tüm acil servis başvurularının ortalama %7'sini intoksikasyonlar oluşturmaktadırlar. Zehirlenmelere neden olan etkenler arasında ilaçlar ilk sırayı almaktadır ve fenitoin intoksikasyonları hayatı tehdit edebilir (1, 2). İlacın vücuttan süratle uzaklaştırılması tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur (3). Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri arasında hemodiyaliz ve periton diyalizi (PD) de yer almaktadır (4).

Solütlerin yarı geçirgen bir membrandan bir konsantrasyon gradienti altında difüzyonuna diyaliz denir. Bu işlemin biyolojik bir membran olan periton aracılığıyla gerçekleştirilmesi ise periton diyalizi olarak isimlendirilir (5). İyontoforez ise elektriksel akımın küçük miktarlarda uygulanması ile iyonik özellikteki etkin maddelerin membranlardan daha hızlı ve kontrollü olarak geçirilmesi için kullanılan bir yöntemdir (6). İyontoforezin daha önceki çalışmalarla ilaçların emilimini ve etkinliğini artırdığı saptanmıştır (7). Özellikle cilt yoluyla ilaç penetrasyonunu artırdığı bilinmekte ve klinik uygulamalarda kullanılmaktadır (8). Fakat yöntemin peritoneal geçiş üzerine etkinliği henüz denenmemiştir. İyontoforez yöntemiyle fenitoinin peritoneal geçişinin artacağı ve bu yolla periton diyalizinin daha etkili olacağı değerlendirilmiştir.

Çalışmanın amacı, iyontoforez yönteminin periton üzerinde etkisini değerlendirmek amacıyla fenitoin intoksikasyonunu incelemeyi amaçladık.

Materyal Metod

Bu çalışma, Aralık 2004 – Temmuz 2005 tarihleri arasında, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Acil Tıp Ana Bilim Dalı Başkanlığı tarafından, GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Başkanlığı'nda gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar incelemeleri GATA Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Etik kurul onayı GATA Hayvan Denepleri Etik Kurulundan alınmıştır.

Çalışmada 10 adet, 2500–3000 gr ağırlığında New Zealand White türü tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar, laboratuvar ortamları, ameliyat öncesi ve sonrası bakımlar, steril ameliyathane ekipman ve şartları GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Başkanlığı tarafından sağlanmıştır. Cerrahi operasyonlara, yine GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Başkanlığı tarafından tahsis edilen, cerrahi uzmanı veteriner hekimler ve teknik personel eşlik etmişlerdir. Tavşanlar randomize olarak iyontoforez (IO) grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Çalışma grupları

İO Grubu (n=5): Bu grupta fenitoin verilmesinden 30 dakika sonra periton diyaliziyle eş zamanlı olarak 60 dakika süresince iyontoforez uygulanmıştır.

Kontrol Grubu (n=5): Bu grupta fenitoin verilmesinden 30 dakika sonra toplam 60 dakika süresince sadece periton diyalizi uygulanmıştır.

Her iki grupta da deneyden önce 35 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg Xylazin kullanılarak anestezi indüksiyonu yapılmış, deney boyunca sevofloran ile anestezinin idamesi sağlanmıştır. Kan örneklerinin alınması amacıyla kulak arterine bir kateter yerleştirilmiş, idame sıvılarının verilebilmesi için kulak veni de kateterize edilmiştir. Fenitoin 60 mg/kg dozunda intravenöz yoldan yavaş bolus şeklinde verilmiştir. İdame sıvısı olarak % 0.9 NaCl solüsyonunun 0.1 ml/kg/dk hızında verilmesi sağlanmıştır.

Periton diyalizi

Periton kateterini yerleştirmek amacıyla umbilikal bölgenin hemen altı traşlanmış ve %2 lidokain ile lokal anestezisi yapılmıştır. Yaklaşık 1 cm uzunluğunda bir orta hat kesisi yapılarak pediatrik tip periton kateteri (McGaw Laboratories, Irvine) periton boşluğuna yerleştirilmiştir. Daha sonra insizyon hattı tek sütürle kapatılmıştır. Diyaliz sıvısı (Dienal %1.36 Baxter-Eczacıbaşı) fenitoin uygulanmasından 30 dakika sonra 100 ml/kg miktarında yaklaşık 3-4 dakika içinde periton boşluğuna verilmiştir. Kullanılan diyaliz solüsyonunun içeriği Tablo 1'de sunulmuştur.

Glukoz	13.6 g/l
Sodyum	132 mEq/l
Kalsiyum	3.5 mEq/l
Magnezyum	1.5 mEq/l
Klorid	102 mEq/l
Laktat	35 mEq/l
Total ozmolarite	347 mosm/l
Ortalama pH	5.5

Tablo 1. Kullanılan periton diyalizi solüsyonunun içeriği

İyontoforez uygulaması

İyontoforez uygulamasına diyaliz sıvısının verilmesinden hemen sonra başlanmış ve son örnekler alınmaya kadar kesintisiz olarak sürdürülmüştür. Akım şiddeti 0.5 mA olarak ayarlanmıştır. Pozitif kutup tavşanların ağız bölgesine negatif kutup ise periton boşluğuna yerleştirilmiştir.

Örneklerin toplanması ve analizi

Diyaliz sıvısının periton boşluğuna verilmesinden itibaren 10-20-30-40-50-60 dakikalarda eş zamanlı olarak hem arteriel kan örnekleri hem de diyalizat mayi örnekleri toplanmıştır. Toplanan örnekler topluca analiz edilmek üzere serumları ayrılarak -40 °C'de saklanmıştır. Serum ve diyaliz sıvısı fenitoin düzeyleri 'fluorescence polarization immunoassay' (FBIA; TDx, Abbott Diagnostics, North Chicago, IL, U.S.A.). yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Hesaplamalar

Diyaliz sonunda diyalizatın tamamı periton boşluğundan boşaltılarak toplanmış ve klerens hesaplaması amacıyla miktarı belirlenmiştir. Her iki grupta da periton diyalizi

fenitoin klerensinin hesaplanmasında şu formül kullanılmıştır:

$$Kl = (D \times V) / C$$

Kl: Periton fenitoin klerensi (ml/dakika)

D: Diyalizat mayi fenitoin düzeyi (Diyaliz Sonu)

C: Serum fenitoin düzeyi (Diyaliz Ortası)

V: Diyaliz volümü /zaman (Boşaltılan diyalizat miktarı / diyaliz zamanı)

İstatistiksel analiz

İstatistiksel hesaplamaların tamamı mikro işlemci yardımı ile ticari istatistik paket programı (SPSS PC, Ver. 13.0; SPSS Inc., USA) kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değerler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edilmiştir. Bütün istatistiksel hesaplamalarda alfa serbestlik derecesi 0.05 olarak kabul edilmiştir. Hesaplanan p değerlerinin 0.05'ten küçük bulunduğu durumlar anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arası farkların karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Sonuçlar

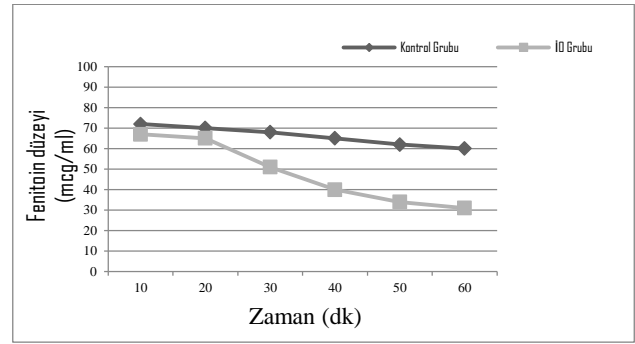
Kontrol ve İO grubunda periton diyalizi fenitoin klerensleri (SEM) sırasıyla 0.36 ± 0.21 ml/dk ve 0.77 ± 0.14 ml/dk olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.02$). Fenitoin klerens hesaplamalarına ait veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

	Serum fenitoin düzeyi (diyaliz ortası) ($\mu\text{g/mL}$)	Diyaliz sıvısı fenitoin düzeyi (diyaliz sonu) ($\mu\text{g/mL}$)	Diyaliz süresi (dk)	Drene edilen diyalizat miktarı (ml)	Fenitoin klerensi (ml/dk)
Kontrol Grubu	68.77 ± 14.2	5.76	60	240	0.36 ± 0.21
İO Grubu	51.88 ± 7.5	10.05	60	240	0.77 ± 0.14

SEM: Ortalamanın standart hatası, İO: İyontoforez

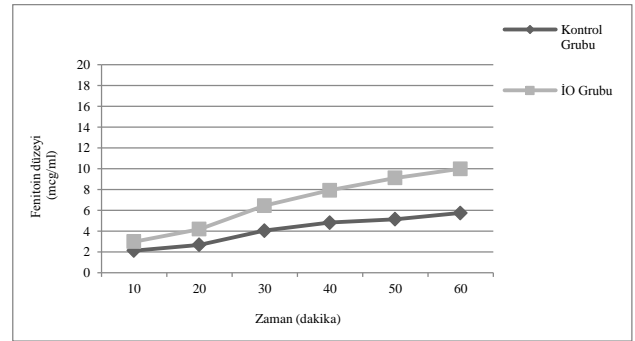
Tablo 2. Periton diyalizi fenitoin klerensi (SEM) karşılaştırması

Kontrol ve İO grubunda serum fenitoin düzeyleri 10'ncu dakikada 72.12 ± 15.08 ve 67.47 ± 13.05 , 20'nci dakikada 70.40 ± 15.41 ve 65.55 ± 13.12 , 30'ncu dakikada 68.77 ± 14.22 ve 51.88 ± 7.57 olarak ölçülmüştür. Bu değerlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 40'nci dakikada 65.69 ± 12.35 ve 40.55 ± 3.44 ($p < 0.01$), 50'nci dakikada 62.97 ± 13.24 ve 34.40 ± 8.33 ($p < 0.02$), 60'nci dakikada 60.60 ± 13.24 ve 31.28 ± 8.17 ($p < 0.02$) değerleri elde edilmiş ve iki grup arasındaki fark bu dakikalarda anlamlı bulunmuştur. Serum fenitoin düzeyleri Tablo 3'te sunulmuştur. Serum fenitoin düzeylerinin her iki grupta zaman içinde gösterdiği değişim Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Serum fenitoin düzeylerinin zamanla değişim grafiği (İO: İyontoforez)

Kontrol ve İO grubunda diyaliz sıvısı fenitoin düzeyleri 10'ncu dakikada 2.14 ± 1.06 ve 3.04 ± 0.81 olarak ölçülmüş bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 20'nci dakikada 2.78 ± 0.98 ve 4.23 ± 0.68 ($p < 0.05$), 30'ncu dakikada 4.07 ± 1.49 ve 6.46 ± 0.77 ($p < 0.03$), 40'nci dakikada 4.84 ± 1.67 ve 7.94 ± 1.24 ($p < 0.02$), 50'nci dakikada 5.16 ± 1.70 ve 9.12 ± 1.33 ($p < 0.01$), 60'nci dakikada 5.76 ± 2.25 ve 10.05 ± 2.09 değerleri elde edilmiş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Diyaliz sıvısı fenitoin düzeylerinin zaman içinde gösterdiği değişim Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Diyaliz sıvısı fenitoin düzeylerinin zamanla değişim grafiği (İO: İyontoforez)

Tartışma

Bu çalışmada iyontoforez yönteminin, fenitoinin PD yoluyla eliminasyonu üzerine etkisi değerlendirilmiştir. PD'nin daha önceki çalışmalarla etanol, teofilin, lityum gibi ilaçların intoksikasyonlarında kullanılmış ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır (9, 10). Fenitoin intoksikasyonu vakalarında da PD kullanılmış fakat etkinliği konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır (11-13).

Zaman (dakika)	Kontrol Grubu	İO grubu	p değeri
10	72.12 ± 15.08	67.47 ± 13.05	$p > 0.05$
20	70.40 ± 15.41	65.55 ± 13.12	$p > 0.05$
30	68.77 ± 14.22	51.88 ± 7.57	$P > 0.05$
40	65.69 ± 12.35	40.55 ± 3.44	$P < 0.01$
50	62.97 ± 13.24	34.40 ± 8.33	$P < 0.02$
60	60.60 ± 13.24	31.28 ± 8.17	$P < 0.02$

SEM: Ortalamanın standart hatası, İO: İyontoforez

Tablo 3. Serum fenitoin düzeyleri (SEM) karşılaştırması

Hays ve ark. sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi alan hastalarda fenitoin klerensini değerlendirmişler ve en yüksek 0.6 ml/dk değerini elde etmişlerdir. Elde edilen bu düşük fenitoin klerensi nedeniyle sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi alan hastalarda ek fenitoin dozlarına gerek olmadığı sonucuna varmışlardır (14). Czajka ve ark. bir fenitoin intoksikasyonu olgusunda periton diyalizinin etkili olmadığını toksikasyona neden olan belki de fenitoin metabolitleri olabileceğini belirtmişlerdir (12). Bu çalışmada fenitoinin periton diyalizi klerensi 0.36 ml/dk olarak saptandı. Bu sonuç periton diyalizinin anlamlı miktarda fenitoini uzaklaştırmadığını belirten çalışmalarla uyumludur.

Zaman (dakika)	Kontrol Grubu	İO Grubu	P değeri
10	2.14 ± 1.06	3.04 ± 0.81	p>0.05
20	2.78 ± 0.98	4.23 ± 0.68	P<0.05
30	4.07 ± 1.49	6.46 ± 0.77	P<0.03
40	4.84 ± 1.67	7.94 ± 1.24	P<0.02
50	5.16 ± 1.70	9.12 ± 1.33	P<0.01
60	5.76 ± 2.25	10.05 ± 2.09	P<0.02

SEM: Ortalamanın standart hatası, İO: İyontoforez

Tablo 4. Diyaliz sıvısı fenitoin düzeyleri (SEM) karşılaştırması

Bunun yanında PD ile fenitoin eliminasyonun yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmaların birinde Narcy ve ark. ciddi fenitoin intoksikasyonuna maruz kalan bir yenidoğanı periton diyalizi ile başarı ile tedavi etmişler ve fenitoinin periton diyalizi ile uzaklaştırılma oranını 1.80 mg/saat olarak tespit etmişlerdir (11). Buna benzer şekilde ciddi fenitoin intoksikasyonu olgularının başarı ile tedavi edildiğini belirten başka çalışmalar da mevcuttur (13, 15). Birbiriyle çelişkili gibi görünen bu durumu Hays ve ark. fenitoin eliminasyonunun yüksek olduğunu bildiren çalışmaların ortak özelliklerinin akut ciddi intoksikasyon olguları olmalarına ve bu olgularda da genellikle diyaliz öncesi serum fenitoin konsantrasyonunun >100 µ/mL gibi yüksek değerlerde olmasına bağlıdır. Akut intoksikasyonlarda sık yapılan diyalizat değişiminin ve fenitoinin doku dağılımının hızlı olmasının bu çelişkili sonuçların alınmasının nedeni olabileceğini bildirmişlerdir (14). Fakat bu çalışmada diyaliz öncesi 80 µ/ml gibi yüksek bir serum fenitoin konsantrasyonu elde edilmesine rağmen peritoneal fenitoin klerensinin düşük olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu düşüklüğün serum konsantrasyonu ile ilişkisi olmadığı değerlendirilmiştir.

Çalışmada iyontoforez yönteminin fenitoinin periton diyalizi yoluyla eliminasyonunu artırdığı sonucuna varılmıştır ve iyontoforez yönteminin periton diyalizinin fenitoin eliminasyonundaki etkinliğini yaklaşık 2 katına çıkardığı saptanmıştır. Bu değer karşılaştırılabildiği fenitoinin peritoneal permeabilitesini artırmak amacıyla yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

PD'de solüt transferini artırmak amacıyla ultrafiltrasyon (16) ve düşük frekanslı ultrasonografi (17) gibi bazı yöntemler denenmiştir. Fakat bu çalışmalar neticesinde rutin kullanıma giren bir yöntem henüz bulunamamıştır. Periton permeabilitesini artırmak amacıyla iyontoforez yönteminin kullanılmasına literatürde rastlanmamıştır.

Lau ve ark. teofilin, fenobarbital ve tobramisine farklı osmolaritedeki diyaliz sıvılarını kullanarak ilaç klerensini değerlendirdikleri çalışmalarında ultrafiltrasyonun bu ilaçların klerensini artırmadığı sonucuna varmışlardır (16). Bir başka çalışmada Shostak ve ark. histamin ve histamin reseptör antagonistlerinin periton permeabilitesi üzerine etkilerini değerlendirmişler ve önemli bir etki yaratmadıkları sonucuna varmışlardır (18). Solütlerin dolaşımından periton boşluğuna geçişleri peritoneal kan akımı miktarı, periton alanının genişliği ve permeabilitesi tarafından belirlenmektedir. Bu yüzden kan akımını artırmaya yönelik vazodilatör ilaçlar ve permeabiliteyi artırmaya yönelik ilaç ve yöntemler üzerinde çalışılmaktadır (19, 20). Permeabiliteyi artırmaya yönelik olarak denenilen yöntemlerden biri de düşük frekanslı ultrasondur. Emerson ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları bu denemede sonoforezin peritoneal solüt transportu üzerinde etkili olmadığını bildirmişlerdir (17). Bunların yanında periton permeabilitesini artırmakta başarılı olan yöntemler de mevcuttur. Bunlardan birinde Maher ve ark. gastrointestinal hormonların etkileri üzerinde çalışmışlar ve özellikle glukagonun permeabiliteyi artırdığını saptamışlardır (21). Bir diğer çalışmada ise Hirszel ve ark. intraperitoneal nitroprusid uygulaması sonucunda benzer bir sonuç elde etmişlerdir (22). Fakat daha öncede belirtildiği gibi klinik uygulamaya giren bir yöntem bulunamamıştır.

Bu çalışmada kontrol ve İO grubunda serum fenitoin düzeylerinin zaman içerisinde gösterdiği değişim incelendiğinde iki grup arasında 30'ncu dakikadan itibaren belirgin bir fark olduğu saptanmıştır. Diyaliz sıvısı fenitoin düzeyleri incelendiğinde ilk 10 dakikadan sonraki dönemde İO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. İlk dakikalarda yüksek konsantrasyon gradienti nedeniyle İO sağladığı yararın az olduğu ama kan düzeylerindeki düşüş ile beraber elektriksel gradientin etkisinin belirginleştiği anlaşılmaktadır. Bu durum kısa bir süre içerisinde İO yönteminin etkinliğinin başladığını ve deney boyunca devam ettiğini göstermektedir. Serum ve diyaliz sıvısı fenitoin düzeyleri arasındaki korelasyon dikkati çekmektedir.

Sınırlılıklar:

Bu çalışma deneysel olduğu için bulguların genel popülasyona yayılması sınırlıdır. Ayrıca sadece fenitoin üzerine olan etkiler değerlendirilmiştir.

Sonuç:

Bu çalışma, iyontoforez uygulamasının fenitoinin periton diyalizi yoluyla eliminasyonunu artırdığını ve İO'nun düşük konsantrasyon gradienti olduğu dönemdeki etkisinin daha belirgin olduğunu göstermiştir.

Finansman

Belirtilmedi

Referanslar

1. Jason BH, Robert BH. General Management of Poisoned Patient. Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide Fifth Edition, (Ed) Tintinalli, J., McGraw-Hill, North Carolina 1057-1063, 2000.
2. Tenckhoff H, Sherrard DJ, Hickman RO, Ladda RL. Acute diphenylhydantoin intoxication. American journal of diseases of children. 1968;116(4):422-5.
3. Chua HC, Venketasubramanian N, Tjia H, Chan SP. Elimination of phenytoin in toxic overdose. Clinical neurology and neurosurgery. 2000;102(1):6-8.
4. Winchester JF, Gelfand MC, Knepshield JH, Schreiner GE. Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs--update. Transactions - American Society for Artificial Internal Organs. 1977;23:762-842.
5. Helmstadter A. The history of electrically-assisted transdermal drug delivery ("iontophoresis"). Die Pharmazie. 2001;56(7):583-7.
6. Lattin GA, Padmanabhan RV, Phipps JB. Electronic control of iontophoretic drug delivery. Annals of the New York Academy of Sciences. 1991;618:450-64.
7. Leboulanger B, Guy RH, Delgado-Charro MB. Non-invasive monitoring of phenytoin by reverse iontophoresis. European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. 2004;22(5):427-33.
8. Panchagnula R, Pillai O, Nair VB, Ramarao P. Transdermal iontophoresis revisited. Current opinion in chemical biology. 2000;4(4):468-73.
9. Weinberger M, Hendeles L. Role of dialysis in the management and prevention of theophylline toxicity. Commentary. Developmental pharmacology and therapeutics. 1980;1(1):26-30.
10. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. The American journal of medicine. 1994;97(4):383-9.
11. Nancy P, Zorza G, Taburet AM, Mersch JM, Devictor D, Huault G. [Severe poisoning with intravenous phenytoin in the newborn. Value of peritoneal dialysis]. Archives francaises de pediatrie. 1990;47(8):591-3.
12. Czajka PA, Anderson WH, Christoph RA, Banner W, Jr. A pharmacokinetic evaluation of peritoneal dialysis for phenytoin intoxication. Journal of clinical pharmacology. 1980;20(10):565-9.
13. Blair AA, Hallpike JF, Lascelles PT, Wingate DL. Acute diphenylhydantoin and primidone poisoning treated by peritoneal dialysis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1968;31(5):520-3.
14. Hays DP, Primack WA, Abroms IF. Phenytoin clearance by continuous ambulatory peritoneal dialysis. Drug intelligence & clinical pharmacy. 1985;19(6):429-31.
15. Andia J, Westphal M, Anthone R, Anthone S. Severe, acute diphenylhydantoin intoxication treated with peritoneal lavage. New York state journal of medicine. 1968;68(13):1861-3.
16. Lau AH, Chow-Tung E, Assadi FK, Fornell L, John E. Effect of ultrafiltration on peritoneal dialysis drug clearances. Pharmacology. 1985;31(5):284-8.
17. Emerson PF, Ruan J, McLaughlin BE, Keshaviah PR, DeLeo MA, Piscopo D. Effect of low-frequency ultrasound on peritoneal transport in rabbits. Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis. 1997;13:77-80.

18. Shostak A, Chakrabarti E, Hirszel P, Maher JF. Effects of histamine and its receptor antagonists on peritoneal permeability. Kidney international. 1988;34(6):786-90.

19. Maher JF, Cassetta M, Shea C, Hohnadel DC. Peritoneal dialysis in rabbits. A study of transperitoneal theophylline flux and peritoneal permeability. Nephron. 1978;20(1):18-23.

20. Maher JF, Shea C, Cassetta M, Hohnadel DC. Isoproterenol enhancement of peritoneal permeability. Journal of dialysis. 1977;1(4):319-31.

21. Maher JF, Hirszel P, Lasrich M. Effects of gastrointestinal hormones on transport by peritoneal dialysis. Kidney international. 1979;16(2):130-6.

22. Hirszel P, Maher JF, Chamberlin M. Augmented peritoneal mass transport with intraperitoneal nitroprusside. Journal of dialysis. 1978;2(2):131-42.