

# Lokal anestezi maddeler için yapay taşıyıcı olarak jelatin süngerin kullanılması: Deneysel çalışma\*

Mete KAYA, Mehmet Emin BOLEKEN, Mustafa CENGİZ, Hasan KAFALI, Ahmet KARA, Turan KANMAZ, Selçuk YÜCESAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Anesteziyoloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Anabilim Dalları ve Nükleer Tıp Merkezi, Şanlıurfa

## Özet

**Amaç:** Ciltaltına uygulanan lokal anestezi maddelerin uygulandıkları dokudan hızlı emilimleri nedeniyle analjezi süresi kısa olmaktadır. Bu deneysel çalışmada, lokal anestezi maddenin dokudan emilim hızını azaltmak ve analjezik etkisini uzatmak amacıyla, cerrahide kanama durdurmada kullanılan jelatin süngerin ciltaltında uygulanabilirliği araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmada 10 adet Wistar albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Tüm sıçanların sağ ve sol inguinal bölgelerine cilt ve ciltaltı dokusunu içine alacak şekilde kesi yapıldı. Sağ taraftaki kesiden ciltaltına, bupivacain ve <sup>99m</sup>Tc- per-technetate karışımı solüsyon emdirilmiş jelatin sünger yerleştirildi, sol taraftaki kesiden ise ciltaltına aynı solüsyondan eşit miktarda infiltre edildi. İşlemlerden sonra 15., 30., 60. dakikalarda, 2., 6. ve 24. saatlerde tüm vücudun sintigrafik görüntüleri alındı ve radyoaktif madde sayımı yapılarak, sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ameliyat sonrası 21. günde kesi yerleri, doku tepkileri açısından histopatolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Sintigrafik görüntüler infiltrasyon tarafında radyoaktif maddenin 2 saat içinde hızla emildiğini, jelatin sünger tarafında ise, 24 saat sonunda bile ölçülebilecek kadar radyoaktif madde kaldığını gösterdi. Aynı zamanlarda yapılan ortalama radyoaktif madde sayımları tüm zamanlarda infiltrasyon tarafı ile karşılaştırıldığında, jelatin sünger tarafında anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Histopatolojik sonuçlar jelatin süngerin ciltaltı dokusunda önemli bir tepkiye neden olmadığını gösterdi.

**Sonuç:** Bu çalışmada elde edilen bulgular, ciltaltına yerleştirilen jelatin süngerin, içine emdirilen sıvının yavaş salınmasına neden olduğunu göstermekte ve böylece lokal anestezi maddelerin analjezik etkilerini uzatmak için kullanılabilirliğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Jelatin sünger, ameliyat sonrası analjezi, doku tepkisi, yavaş ilaç salınışı

## Summary

**Use of absorbable gelatin sponge as an artificial depot for local anesthetics: an experimental study**

**Aim:** Rapid dispersal of local anesthetics out of the wound infiltration area cause short analgesia time. We investigated the absorption rate and tissue reaction of subcutaneously placed bupivacaine soaked absorbable gelatin sponge in an experimental model.

**Method:** In 10 anesthetized rats, a skin incision was made on both sides of the right and left inguinal area. On the right side, bupivacaine and <sup>99m</sup>Tc-per-technetate mixture solution soaked absorbable gelatin sponge was placed subcutaneously, and on the left side, same solution was infiltrated. Sequential anterior scintigrams of the body were obtained at 15, 30, 60 min after surgical procedure, and at 2, 6, 24 hr, and statistically analyzed. All incisions were histopathologically evaluated on 21st day after surgery.

**Results:** Scintigraphic images showed that in the infiltration side, more rapid dispersal of mixture solution out of the subcutaneous area while most of the remaining radioactivity persisted in absorbable gelatin sponge side even at the end of 24 hours. In all times, radioisotope counts were significantly high in right side when compared with left side ( $p < 0.05$ ). The results showed that absorbable gelatin sponge was well tolerated by subcutaneous tissue.

**Conclusion:** This study would suggest that absorbable gelatin sponge might also be useful as an artificial carrier for local anesthetics when placed subcutaneously.

**Key words:** Gelatin sponge, postoperative analgesia, tissue reaction, slow drug release

\*XX. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. (15-19 Ekim 2002, Mersin).

**Adres:** Dr. Mete Kaya, Harran Üniversitesi Arş. ve Uyg. Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 63100, Şanlıurfa

**Yayına kabul tarihi:** 1.10.2004

## Giriş

Günübürlük ameliyatların ve sayılarının her geçen gün artması ile birlikte, ameliyat sonrası ağrının azal-

tılması konusunda da yeni yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Ameliyat sonrası oluşan ağrıyı gidermek, gününbirlik hastaların memnuniyetlerini sağlamak yanında, cerrahi ve anesteziyenin beklentilerinin de artmasına neden olmaktadır (2). Birçok hastada cerrahi işlemlerden önce veya sonra ciltaltına uygulanan lokal anestezi maddeleri (LAM) ameliyat sonrası ağrıyı azaltmada etkili olmaktadır (8). Türüne göre değişiklik gösterebilmekle birlikte, LAM'lerin anestezi süresi birkaç saatten uzun olmamaktadır. Bu klinik durum ileri araştırmalar yapılması ihtiyacını doğurmuştur. Bu çalışmada LAM'lerin ciltaltından hızlı emilimlerini önlemek için, cerrahide lokal kanama durdurucu olarak kullanılan jelatin süngerin (JS) uygulanabilirliği araştırılmıştır.

JS birçok çalışmada, içine emdirilen maddelerin etkilerini uzatma amacı ile kullanılmıştır. Sakallıoğlu ve ark. (9) kolon anastomozlarının iyileşmesinde "epidermal growth faktör" emdirilmiş JS'yi anastomoz etrafına sararak uygulamış ve anastomoz iyileşmesine olumlu etkisinin olduğunu bulmuşlardır. Larossa ve ark. (3) emilim hızlarını karşılaştırmak amacıyla, kemoterapötik bir ilaç emdirdikleri JS'yi sklera ve konjunktiva yoluyla uygulamıştır. Lee ve ark. (4) sistemik salınımı uzatmak amacıyla, içine insülin emdirilmiş JS'si oküler yolla kullanmış ve daha uzun süre kan glukoz düzeyini düşük tutmada etkili bulmuşlardır. Wacho-Drewek ve ark. (11) ise lokal antibiyotik tedavisinde kullanmak için JS'yi in-vitro olarak araştırmış ve 4 güne kadar antibiyotik tutabildiğini göstermişlerdir.

Sunulan bu çalışmada, cerrahi yaralarda, JS içine emdirilen LAM'nin ciltaltından sistemik dolaşıma dağılımını ve lokal etkilerini sintigrafik ve histopatolojik olarak araştırmayı planladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada ağırlıkları 250 ile 290 gr. arasında değişen (ortalama  $264 \pm 14$  gr.), 10 adet Wistar albino cinsi, erişkin dişi sıçan kullanıldı. Çalışma boyunca sıçanların bakımı, oda sıcaklığında, 12 saat ışık 12 saat karanlık bir ortamda plastik kafeslerde yapıldı. Sıçanlar şehir şebeke suyu ve standart laboratuvar yemi ile beslendi. Hayvanların anesteziyi kas içerisine uygulanan 25 mg/kg ketamin HCl (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ile sağlandı. Cerrahi yara,

hayvanlar sırtüstü yatar pozisyondayken kasık bölgeleri antiseptik solüsyon ile temizlenip tıraş edildikten sonra, her iki inguinal bölgeye cilt ve ciltaltı dokusunu içine alan oblik kesi ve kas disseksiyonu yapılarak oluşturuldu. JS (Gelita Tampon®, Braun Surgical GmbH, Melsungen, Germany) oluşturulan yara içine yerleştirmek için 0.5x1x2 cm. boyutlarda kesilerek hazırlandı. Süngerler, oda sıcaklığında 10 dakika içinde yarı yarıya karıştırılmış bupivacain (Marcaine 0.5 %®, Astra-Zeneca, İstanbul, Türkiye) ve  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat bulunan solüsyona atıldı ve bu solüsyonu tam olarak içine emmesi sağlandı.

Solüsyondan çıkarılan JS önce gama kamera altında sayıldı ve aynı miktarda radyoaktif madde bir enjektöre çekildi. Radyoaktif madde içeren JS sağ taraftaki kesiden ciltaltına yerleştirildi, enjektöre çekilen radyoaktif madde ve bupivacain karışımı solüsyon karşı tarafta ciltaltına infiltre edildi. İşlemlerin sonunda her iki taraftaki yaralar 5/0 naylon dikiş (Prolen®, Ethicon, Denmark) kullanılarak kapatıldı.

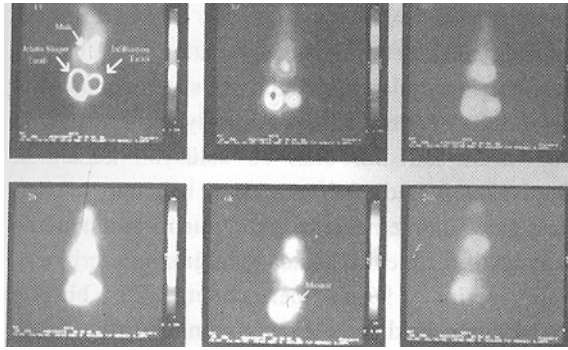
Radyoizotopik çalışmalar düşük enerjili ve yüksek çözünürlükte "collimator" e sahip dijital gama kamera (Toshiba® 901SA, Tokyo, Japan) ile yürütüldü. Yirmi dört saat boyunca her bir sıçandan toplam altı görüntü alındı. Cerrahi işlemlerden sonra ardışık olarak 15., 30., 60. dakikalarda ve 2., 6., ve 24. saatlerde tüm vücut sintigramları toplandı. Radyoaktif madde sayımları her iki tarafta ayrı ayrı yapıldı ve sonuçlar her bir sıçanda jelatin tarafı (sağ) ve infiltasyon tarafı (sol) olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Ölçülen değerler tek bir grafikte zaman-aktivite eğrisi olarak gösterildi. Tüm radyoaktif sayım sonuçları her bir tarafta ortalama  $\pm$  standart sapma olarak vurgulandı. Taraflar arasındaki farkların karşılaştırılmasında Paired t- testi kullanıldı,  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Sıçanların 21 gün standart laboratuvar koşullarında bakımları yapıldı. Yirmi birinci gün, sıçanlara damar içine yüksek doz pentobarbital verilmesi ile ötenazi uygulandı. Kesi yaraları makroskopik olarak incelendi ve doku tepkilerini incelemek için cilt ve ciltaltı dokusunu içerecek şekilde biyopsiler alındı. Çıkarılan örnekler % 10 formaldehit solüsyonu içine konuldu, 48 saat sonra parafin bloklara gömüldü ve 4µm kalınlığında kesitler alınarak oluşturulan kaset-

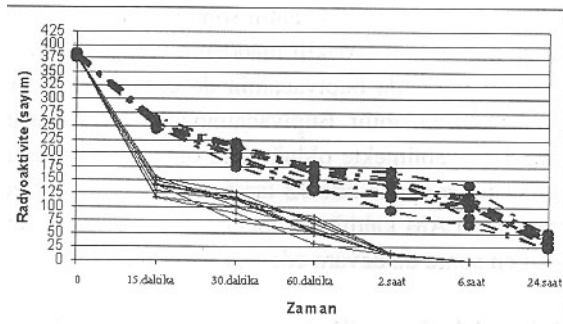
ler Hematoksilen-Eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

## Bulgular

Alınan sintigramlarda  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechtenatın ciltaltı dokusundan sistemik dolaşıma emildiği ve öncelikle mide ve tiroit dokusunda toplandığı görüldü. Çalışmanın ilerleyen saatlerinde düşük miktarlarda radyoizotopların idrarla atılarak mesanede toplandığı görüldü (Resim 1). Görüntülerin incelenmesinde tüm sıçanlarda infiltrasyon yapılan tarafta radyoaktif maddenin ilk 2 saatten sonra tümünün emildiği sağ tarafta ise 24 saatin sonunda bile sayılabilecek kadar radyoaktif madde olduğu saptandı. Görüntülerden elde edilen zaman aktivite eğrisinin incelenmesinde her iki tarafta da emilim hızının ilk saatte çok hızlı olduğu, fakat daha sonra JS tarafında daha yavaş olduğu görüldü (Şekil 1). Zamanlara göre ortalama radyoaktif madde sayım sonuçlarının istatistiksel



Resim 1. Cerrahi işlemlerden sonra 15. dakikadan 24. saate kadar bir sıçandan alınan altı adet seri görüntü izlenmektedir. İlk saatlerde radyoaktif madde mide ve tiroitte toplanırken, 6 saat sonunda idrarla mesaneye atıldığı görülüyor. Yirmi dördüncü saatte sağ tarafta hala radyoaktif madde bulunmaktadır.



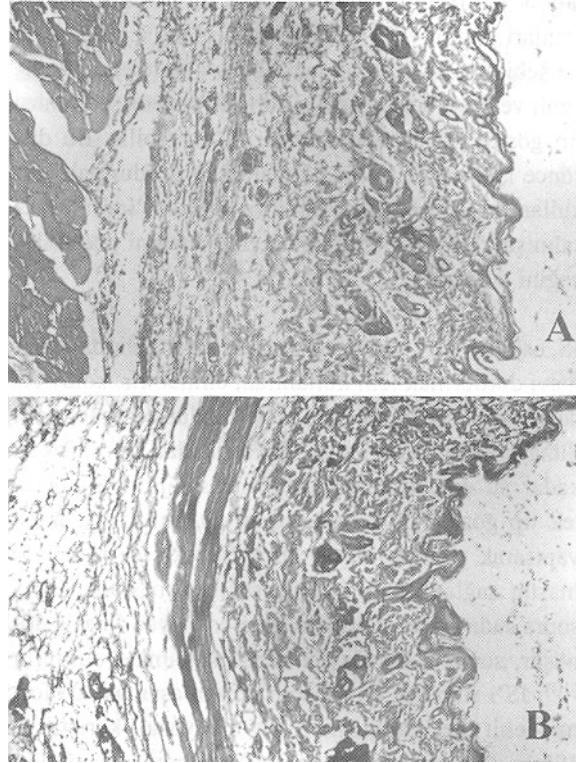
Şekil 1. Jelatin sünger tarafı (-.-) ve infiltrasyon tarafında (-) zaman-aktivite eğrileri.

Tablo 1. Radyoaktif maddenin her iki inguinal bölgede ortalama sayım sonuçları.

Süre	Taraf	Sayı	Ortalama±SS*	p değeri**
0. dk.	sağ	10	380.3±2.9	p>0.05
	sol	10	379.5±2.0	
15. dk.	sağ	10	251.5±6.4	p<0.05
	sol	10	138.6±13.3	
30. dk.	sağ	10	201.8±13.7	p<0.05
	sol	10	106.5±16.1	
60. dk.	sağ	10	156.5±18.3	p<0.05
	sol	10	60.4±15.3	
2. sa.	sağ	10	135.8±22.3	p<0.05
	sol	10	11.9±1.8	
6. sa.	sağ	10	104.2±20.0	p<0.05
	sol	10	0	
24. sa.	sağ	10	35.9±9.0	p<0.05
	sol	10	0	

\*SS: Standart sapma

\*\*Aynı zamanda her iki tarafta ölçülen değerlerin karşılaştırılmasında (paired t-test).



Resim 2. Yara yerlerinin 21. günde histopatolojik incelemelerinde infiltrasyon tarafında hiçbir yangısal tepki görülmemiştir (A), jelatin sünger tarafında ise hafif yangısal tepki ve polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (B). (Hematoksilen - Eosin, X40).

karşılaştırılmasında başlangıç sayımı dışındaki tüm zaman dilimlerinde JS tarafında infiltrasyon tarafı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark olduğu bulundu (Tablo 1). Radyoaktif maddenin ortalama yarı

ömürü hesaplanmamasına rağmen, 24 saatin sonunda bile sağ tarafta radyoaktif madde sayıldı.

Çalışma süresince sıçanların hiçbirinde, JS ve infiltrasyon tarafındaki yaralarda kısa dönem yan etkileri, yara enfeksiyonu veya iyileşme kusuru gözlenmedi. Yara yerlerinin incelenmesinde tüm sıçanlarda, 21. günün sonunda JS'nin tamamen emildiği gözlemlendi. Histopatolojik incelemede JS tarafında çevreden yaraya giren kapillerler ve gevşek fibrilli bağ dokusu ile birlikte, birkaç polimorfonükleer lökosit ve inflammatuar hücre dışında doku tepkisine rastlanılmadı (Resim 2A-B).

### Tartışma

LAM'lerin ameliyat sonrası analjezi sağlanması ve kronik ağrılı durumların tedavisinde geniş kullanım alanları vardır (2,8). Günübirlik cerrahi sonrası ucuz bir şekilde kesi yerlerindeki ağrıyı gidermek için güvenli ve basit bir yavaş ilaç salınım sistemi, cerrahların gösterdiği çabaların değerini artırabilir. Bu düşünce ışığında cerrahide kanamaları durdurmak için kullanılan JS'nin, içine emdirilen LAM'lerin yavaş salınımına neden olarak ilacın etki süresini uzatabileceğini düşündük.

JS, eskiden beri venöz ve sızıntılı kanamalarda kanamayı durdurmak için kullanılan, emilebilir, kolay elde edilebilir ve ticari jelatinden yapılan bir maddedir. Sünger kendi ağırlığının 45 katı kadar kan, 50 katı kadar su emebilme kapasitesine sahiptir. Süngerin tek tip gözenekli yapısı nedeniyle, kanama alanına yapışarak trombositlerin bu gözeneklerde yakalanmasını sağlar ve pıhtılaşma sürecini başlatır. Daha sonra suda eriyen fibrin ve suda erimeyen fibrine dönüşür, sonuçta bu olaylar dizisi kanamayı durdurur (10). JS'i stabilize etmek için üretim aşamasında formaldehit ile karıştırılır. Bu kimyasal karıştırma JS'nin en ve düşük dansite (10 mg/cm<sup>3</sup>) ve en yüksek sıvı emme kapasitesine sahip olmasını sağlar (11). Literatürde emilen sıvının JS'den sistemik dolaşıma geri salınışı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Bununla birlikte JS gözenekleri arasında bulunan sıvının organizmanın onkotik basıncı nedeni ile hücre dışı sıvıya doğru yer değiştirmesi sonucu, yavaş bir şekilde dokuya ve sistemik dolaşıma geçtiği ileri sürülebilir.

JS son 10 yılda lokal ilaç tedavisinde veya bazı ilaç-

ların sistemik salınımında kullanılmıştır. Bu çalışmalarda JS içine emdirilen maddelerin sistemik dağılım hızını yavaşlattığı gösterilmiştir (3,4,10). Sunulan çalışmada JS cilt altına yerleştirilerek kullanıldı ve LAM'nin dokudan emilimini göstermek amacıyla <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat kullanıldı. Bu radyoaktif madde fizyolojik olarak "inert"tir ve metabolize olmaz. Cilt altına verildiğinde dokuya bağlanmadığından, bir maddenin dokudan emilmesini değerlendirmede kullanılmaktadır. McDougall ve ark. özel olarak yapılan küresel keselerin ilaç taşıyıcısı olarak kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla, içine bir radyoaktif madde yerleştirilerek farklı yollardan uygulamıştır (6). Oliver ve ark., Ehler-Danlos sendromlu hastalarda lokal anestezi maddelerinin etkilerinin az olmasının araştırılmasında, cilt altına <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat'ı uygulamıştır (7).

Her ne kadar lokal anesteziklerin etkisini göstermede doğrudan bir yol olmasa da, sıçanlarda ağrının değerlendirilmesi "subjektif" gözlemlere dayandığından, bu çalışmada LAM'lerin analjezik etkisi araştırmak için ağrı değerlendirmesi yapılmadı. Bu çalışmada LAM'lerin uygulandığı dokuda ve sistemik dolaşıma dağılımın değerlendirilmesinde radyoaktif madde ile bupivacain karışımı olan bu solüsyon kullanıldı. Bupivacainin radyoaktif maddeye bağlanıp bağlanmadığını bilinmemekle birlikte, alınan görüntülerde radyoaktif maddenin dokuda kaldığının gösterilmesi, yara yerinde <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat ile birlikte LAM'ninde kaldığı şeklide yorumlanmıştır. Fakat, sintigrafik görüntüler sadece radyoizotopa aittir. Görüntülerde ve zaman-aktivite eğrisinde emilimin ilk 15 dakikada her iki tarafta da çok hızlı olduğu ve infiltrasyon yapılan tarafta 2 saatin sonunda <sup>99m</sup>Tc-pertechnetatın tamamen emildiği görüldü. JS tarafında radyoaktif maddenin yarılanma ömrü gözardı edilmesine rağmen, 24 saatin sonunda bile sayılabilecek miktarda radyoaktif maddenin varlığı nedeniyle, aynı miktarda bupivacainin de cilt altında kaldığından söz edilebilir. Bupivacainin etki süresi 8 saate kadar uzayabilmekte olduğu göz önüne alındığında, 24 saatin sonunda bile JS tarafında hala metabolize olmamış LAM kaldığı ve lokal anestezi etkinin bu saatten sonra da devam edeceği varsayılabilir.

JS'nin dokudan emilimini ve doku tepkilerini değerlendirmek için daha önce birçok deneysel çalışma yapılmıştır (1,5,9,10). Uygulandığı doku ve boşluklara

göre değişmekle birlikte, JS'nin 21-45 gün içinde dokudan tamamen emildiği gösterilmiştir. Farklı dokularda meydana getirdiği tepkimeler hafif yangısal olaylardan kalsifikasyonlara kadar değişiklik gösterebilmektedir (1,5). Ciltaltı uygulamalar amacıyla yapılan bu çalışmada, 21 gün sonra JS'nin dokudan tamamen emildiği ve hafif yangıya neden olduğu görüldü. Sonuç olarak, JS, yavaş salınım yapan, ciddi doku tepkimesine neden olmayan, kullanışlı bir yapay ilaç taşıyıcısı olarak kullanılabilir. Ancak, dokudaki ilaç yoğunluğunun değerlendirilmesi için ileri derecede çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Alpaslan C, Alpaslan GH, Oygur T: Tissue reaction to three subcutaneously implanted local hemostatic agents. *Br J Oral Maxillofac Surg* 35:129, 1997
2. Chauvin M: State of the art of pain treatment following ambulatory surgery. *Eur J Anaesthesiol* 20:3, 2003
3. Larrosa JM, Polo V, Pinilla I, et al: Quantification of intraoperative administration of mitomycin-C in filtering surgery with surgical sponge material. *J Glaucoma* 8:46, 1999
4. Lee YC, Yalkowsky SH: Systemic absorption of insulin from a Gelfoam ocular device. *Int J Pharm* 190:35, 1999
5. Mattsson T, Andersson K, Koendell PA, et al: Longitudinal comparative histometric study of the biocompatibility of three local hemostatic agents. *Int J Oral Maxillofac Surg* 19:47, 1990
6. McDougall IR, Dunnick JK, Goris ML, et al: In vivo distribution of vesicles loaded with radiopharmaceutical: a study of different routes of administration. *J Nucl Med* 16:488, 1975
7. Oliver DW, Balan KK, Burrows NP, et al: Dispersal of radioisotope labelled solution following deep dermal injection in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Plast Surg* 53:308, 2000
8. Önen A, Kararmaz A, Tosyalı AN, et al: İnguinal herni tamirlerinde ameliyat öncesi ve sonrası uygulanan lidokain infiltrasyonunun ameliyat sonrası ağrı üzerine etkisi. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 17:17, 2003
9. Sakallıoğlu AE, Yağmurlu A, Dindar H, et al: Sustained local application of low-dose epidermal growth factor on steroid-inhibited colonic wound healing. *J Pediatr Surg* 39:591, 2004
10. Valtonen EJ: Observation on the formation of intra-abdominal and subcutaneous adhesions due to use of surgical absorbable gelatin sponge. *Acta Chir Scand* 131:107, 1966
11. Wachol-Drewek Z, Pfeiffer M, Scholl E: Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamicin. *Biomaterials* 17:1733, 1996