

## Artikain Difüzyon Hacminin Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi İle İn Vivo Olarak Değerlendirilmesi

### In Vivo Evaluation Of Articaine Diffusion Volume By Magnetic Resonance Imaging

İlker Özeç<sup>a</sup>, DDS, PhD, Ufuk Taşdemir<sup>b</sup>, DDS, Cesur Gümüş<sup>c</sup>, DDS, PhD, Orhan Solak<sup>d</sup>, DDS, PhD

<sup>a</sup>Yardımcı Doçent, Cumhuriyet Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

<sup>b</sup>Araştırma Görevlisi, Cumhuriyet Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

<sup>c</sup>Doçent, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D.

<sup>d</sup>Profesör, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D.

#### Özet

**Amaç:** İn vivo olarak artikain solüsyonunun difüzyon hacminin manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi ve adrenalın miktarının ve enjeksiyon bölgesinin artikainin difüzyon hacmi üzerine etkisinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Otuz gönüllüye birinci premolar (15 gönüllü) veya birinci molar (15 gönüllü) diş bölgesine bilateral olarak maksiller bukkal suprapariosteal enjeksiyon 1:100.000 oranında (1.7 ml) ve 1:200.000 oranında (1.7 ml) adrenalın içeren % 4'lük artikain solüsyonu kullanılarak uygulanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleri enjeksiyondan önce ve enjeksiyondan 5 dakika sonra elde edilmiştir. Lokal anestezi solüsyonunun difüzyon hacmi planimetri metodu ve Cavalieri prensibi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz Student t testi kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Artikain solüsyonunun ortalama difüzyon hacmi 3.23 cm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır. Adrenalın miktarının ve enjeksiyon lokalizasyonunun difüzyon hacmi üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür (P>0.05).

**Sonuç:** Artikainin 5 dakikalık bekleme süresi sonunda enjekte edilen solüsyon hacminin yaklaşık iki katı büyüklükteki dokuya difüze olabildiği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Artikain, difüzyon, manyetik rezonans görüntüleme

#### Abstract

**Purpose:** To evaluate the diffusion volume of articaine solution in vivo with magnetic resonance imaging. The affects of epinephrine concentration and the site of injection on diffusion volume of articaine have been also evaluated.

**Material and Methods:** Thirty volunteers received bilateral maxillary buccal suprapariosteal injections with 4% articaine with 1:100.000 epinephrine (1.7 ml) and 4% articaine with 1:200.000 epinephrine (1.7 ml) to first premolar teeth (15 volunteer) or to first molar teeth (15 volunteer). MR images were obtained before and 5 minutes after local anesthetic injections. Volumetric estimation of the diffused local anesthetic solution was calculated by the planimetry method and the Cavalieri principle. Data were analyzed by Student's t test.

**Results:** Mean diffusion volume of articaine was 3.23 cm<sup>3</sup>. The effect of epinephrine concentration and the injection location on diffusion volume was not statistically significant (P>0.05).

**Conclusion:** The results of this study showed that articaine can diffuse nearly double to initial injected volume in a 5 minute waiting period.

**Key Words:** Articaine; diffusion; magnetic resonance imaging

#### Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) günümüzde radyoloji anabilim dalında yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisidir. Yapılan çalışmalar ile bu yöntemin farmasötik araştırmalarda da kullanılabileceği görülmüş ve MRG kullanılarak topikal, oral ve parenteral ilaç uygulama yöntemleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır.<sup>1-7</sup> Lokal anestezi

Dr. İlker ÖZEÇ  
Cumhuriyet Üniversitesi  
Dişhekimliği Fakültesi, ADÇH ve Cerrahisi AD  
58140 - Sivas/Turkey  
Tel : 0 346 219 1010/2710  
Fax : 0 346 2191237  
E-posta: iozec@cumhuriyet.edu.tr, ilkerozec@gmail.com

diş hekimliği pratiğinde çok yaygın olarak kullanılmasına rağmen, lokal anestezi solüsyonların difüzyon özellikleri hakkında literatürde çok fazla bilgi bulunmamaktadır. MRG yönteminin lokal anestezinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliğinin anlaşılabilmesi için bir ön çalışma yapılmıştır. İn vivo olarak yapılan bu çalışma sonucunda artikain solüsyonunun yumuşak dokuda T<sub>2</sub> ağırlıklı görüntülerde aşırı parlak olarak görüldüğü ve doku içerisinde difüze olan lokal anestezi solüsyonunun sınırlarının net olarak seçilebildiği belirlenmiştir.

Artikain amid grubu lokal anestezi sınıflarına dahil bir lokal anestezi solüsyondur ve klinik uygulamalara dayanarak doku difüzyon oranının yüksek olduğu söylenilmektedir.<sup>8</sup> Doku difüzyon oranının yüksek olması anestezi solüsyonunun etkinliğini artıran bir özelliktir ve bu konuda ayrıntılı bilginin solüsyonun klinik kullanımına faydasının olacağı düşünülmektedir. Yapılan literatür taramasında artikain solüsyonunun difüzyon oranının objektif olarak değerlendirilip kantitatif olarak belirlendiği bir çalışmanın bulunmadığı görülmüştür.

Bu çalışmanın amacı artikainin yumuşak doku difüzyon hacminin kantitatif olarak belirlenmesidir. Solüsyonun içerdiği adrenalin miktarının ve solüsyonun enjekte edildiği bölgenin artikainin difüzyon hacmi üzerine etkisi de ayrıca değerlendirilmiştir.

### Gereç Ve Yöntem

Çalışma için etik kurul onayı ve çalışmaya katılan bütün gönüllülerin yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışma diş hekimliği fakültesi öğrencileri ve çalışanlarından oluşan toplam 30 gönüllü (16 erkek ve 14 kadın, ortalama yaş 22.6) ile gerçekleştirilmiştir. Gönüllülerin her hangi bir sağlık problemi olmadığı belirlenmiş ve yapılan ağız içi klinik muayenelerinde (üçüncü molar dişler dikkate alınmadan) bütün dişlerinin bulunduğu, dişlerinde çürük, büyük restorasyon veya periodontal hastalık mevcut olmadığı görülmüştür. Lokal anestezi solüsyonlara karşı alerji hikayesi bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

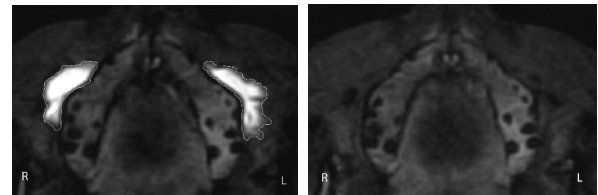
Gönüllüler 15'er kişiden oluşan premolar ve molar grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her gönüllüye Malamed<sup>9</sup> tarafından önerilen teknik kullanılarak bilateral olarak maksiller bukkal suprapariostal enjeksiyon tek kullanımlık dental enjektör (Ayset, Adana, Türkiye) ile uygulanmıştır. Dişlerden birine 1:100.000 oranında adrenalin içeren 1.7 ml %4'lük

artikain solüsyonu (Maxicaine, VEM, İstanbul, Türkiye) uygulanırken, simetrik dişe aynı kriterlerle 1:200.000 oranında adrenalin içeren solüsyon enjekte edilmiştir. Enjeksiyon yapılırken adrenalin içeriği ve enjeksiyon bölgesi randomize edilmiştir. Bütün enjeksiyonlar değerlendirmede herhangi bir rolü bulunmayan aynı doktor (UT) tarafından yapılmıştır.

### Manyetik Rezonans Görüntülerinin Elde Edilmesi Ve Değerlendirilmesi

Manyetik rezonans görüntüleri 1.5-T Excel Art MR scanner (Toshiba, Tokyo, Japan) cihazı ve baş aparatı kullanılarak lokal anestezi solüsyon uygulanmadan önce ve lokal anestezi solüsyon uygulandıktan 5 dakika sonra elde edilmiştir. Lokal anestezi solüsyon uygulanmadan önce maksillanın topografik anatomisinin değerlendirilmesi ve kontrol grubu oluşturmak amacıyla T1 ağırlıklı (TR=550 ms, TE=15 ms, FOV: 180 x 220 mm<sup>2</sup>, matrix size 160x256, slice thickness 3 mm), T2 ağırlıklı (TR=4000 ms, TE=94 ms, FOV: 180 x 220 mm<sup>2</sup>, matrix size 224x320, slice thickness 3 mm) ve yağ baskılı T<sub>2</sub> ağırlıklı (TR=6200 ms, TE=80 ms, TI=140, FOV: 180 x 220 mm<sup>2</sup>, matrix size 192x256, slice thickness 3 mm) aksiyal kesit görüntüleri elde edilmiştir. Enjeksiyon sonrasında da aynı parametreler ile T<sub>2</sub> ağırlıklı ve yağ baskılı T<sub>2</sub> ağırlıklı görüntüler alınmıştır.

Lokal anestezi solüsyonunun difüzyon hacmini belirlemek için manual planimetri tekniği ile birlikte Cavalieri metodu kullanılmıştır.<sup>10</sup> Planimetrik ölçümler MRG cihazına ait bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bütün kesitlerde bilgisayar faresi kullanılarak bukkal yumuşak doku içerisinde difüze olan lokal anestezi solüsyonunun sınırları el ile çizilmiştir (Fig 1).



**Resim 1.** (a) MRG kesiti üzerinde premolar bölgesinde difüze olan lokal anestezi solüsyonunun çizilmiş olan sınırları (R: 1:100.000 oranında adrenalin ihtiva eden artikain solüsyonu, L: 1:200.000 oranında adrenalin ihtiva eden artikain solüsyonu) (b) Aynı bölgelerin lokal anestezi uygulanmadan önceki görüntüsü.

Sınırları belirlenen bölgelerin alanları bilgisayar programı tarafından hesaplanmıştır. Her bölge için planimetri yöntemi ile hesaplanan kesit alanlarının toplamı kesit kalınlığı ile kesitler arasındaki aralık

toplamı ile (3mm + 0.9 mm) çarpılarak lokal anestezi solüsyonunun difüzyon hacmi hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler Student t testi kullanılarak istatistiksel analiz programı ile (SPSS 13.0, SPSS Inc, Chicago, USA) değerlendirilmiştir. P değeri 0.05'den küçük sonuçlar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

### Bulgular

Artikain solüsyonunun doku difüzyon hacmi solüsyonun adrenalin içeriği ve enjeksiyon bölgesi göz önünde bulundurulmaksızın ortalama 3.23 cm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir.

Premolar bölgesinde difüzyon hacmi 1:100.000 oranında adrenalin içeren solüsyon kullanılan tarafta 3.38 cm<sup>3</sup> (minimum - 2.75 cm<sup>3</sup> ve maksimum - 4.46 cm<sup>3</sup>) olarak hesaplanırken 1:200.000 oranında adrenalin içeren solüsyon kullanılan tarafta ise 3.26 cm<sup>3</sup> (minimum - 2.27 cm<sup>3</sup> ve maksimum - 4.22 cm<sup>3</sup>) olarak bulunmuştur. Molar bölge için yapılan değerlendirme sonucunda ise 1:100.000 oranında adrenalin içeren solüsyon kullanılan tarafta ortalama hacim 3.08 cm<sup>3</sup> (minimum - 2.22 cm<sup>3</sup> ve maksimum - 3.52 cm<sup>3</sup>) bulunurken diğer tarafta bu oran 3.22 cm<sup>3</sup> (minimum - 2.78 cm<sup>3</sup> ve maksimum - 3.79 cm<sup>3</sup>) olarak tespit edilmiştir.

Adrenalin içeriğine göre ve lokalizasyona göre difüzyon hacimlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda farkın önemli olmadığı görülmüştür (P>0.05).

### Tartışma

İlaç uygulama yolları ile ilgili çalışmalarda kullanılan konvansiyonel farmakokinetik metodlar invaziv yöntemlerdir ve bu yöntemlerin güvenli şekilde insanlarda kullanılması mümkün değildir.<sup>11,12</sup> MRG yönteminin geliştirilmesi ile ilaç uygulama yolları üzerine yapılan araştırmaların in vivo olarak yapılabilmesi mümkün kılınmıştır.<sup>6,7,13-15</sup>

Yapılan literatür incelemesinde palatal enjeksiyon yapılmadan maksiller diş çekimi<sup>16-18</sup> veya bukkal infiltratif anestezi ile mandibular posterior dişlerde anestezi sağlanması<sup>19-21</sup> gibi anestezi solüsyonunun difüzyonunun önemli rol oynadığı çalışmalarda artikain tercih edilmiştir. Bu çalışmalarda neden artikain tercih edildiği konusunda bir bilgi yer almazken, sözü geçen araştırmalarda maksiller diş çekimi yapılabilmesi veya mandibular posterior dişlerde anestezi sağlanabilmesi artikain solüsyonunun difüzyon özelliğinin iyi olmasına bağlanmıştır. Bu çalışmada kantitatif olarak artikain solüsyonunun difüzyon hacminin belirlenmesi

amaçlanmış ve artikainin enjekte edildikten 5 dakika sonra enjekte edilen solüsyon hacminin yaklaşık iki katı hacimdeki doku içerisine difüze olabildiği görülmüştür. Bu çalışma literatürde kantitatif olarak artikain solüsyonunun difüzyon hacminin gösterildiği ilk çalışmadır. Yapılacak başka çalışmalar ile diğer lokal anestezi solüsyonlarının difüzyon hacimlerinin belirlenip bu çalışmanın sonucu ile karşılaştırılmasıyla, artikainin daha üstün difüzyon özelliğine sahip olup olmadığının söylenmesi mümkün olacaktır.

Daha önce yapılan çalışmalarda 1:100.000 ve 1:200.000 oranında adrenalin içeren lokal anestezi solüsyonlar anestezi başlangıç süresi, anestezi süresi, postoperatif analjezi süresi, intraoperatif kanama ve kardiovasküler etkiler açısından karşılaştırılmıştır.<sup>22-24</sup> Bu çalışmada adrenalin miktarının lokal anestezi solüsyonunun difüzyon hacmi üzerine etkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak artikainin ihtiva ettiği adrenalin miktarının solüsyonunun difüzyon hacmi üzerinde istatistiksel olarak önemli etkisinin olmadığı görülmüştür.

Lokal anestezi solüsyonunun enjekte edildiği bölgenin difüzyon oranı üzerine etkisini incelemek amacıyla Tateno ve ark.<sup>25</sup> bukkal ve palatal bölgelere yapılan enjeksiyonları karşılaştırmış ve enjeksiyon bölgesinin difüzyon hacmini etkilediğini tespit etmiştir. Bu çalışmada ise bukkal taraf iki farklı bölgede (premolar ve molar) artikainin difüzyon hacmi karşılaştırılmış ve bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Karşılaştırılan bölgelerin her ikisinde de bukkal tarafta yer almasının sonucun istatistiksel olarak anlamsız çıkmasında etkili olduğu düşünülmüştür.

Her hangi bir cismin hacmi, cisimden rastgele bir pozisyondan başlayarak birbirine paralel seri kesitler elde edilmesi ve hesaplanan kesit alanlarının toplamının kesit arası mesafe ile çarpılmasıyla hesaplanabilir. Cavalieri prensibi olarak isimlendirilen bu metod için gereken şartlar MRG ile sağlanmaktadır.<sup>26,27</sup> Bu çalışmada da Cavalieri prensibi ve planimetri metodu MRG yöntemi ile birlikte lokal anestezi solüsyonunun doku içerisindeki difüzyon hacminin hesaplanması için kullanılmıştır.

Sonuç olarak artikainin enjekte edildikten 5 dakika sonra enjekte edilen hacmin yaklaşık iki katı büyüklükte dokuya difüze olabildiği belirlenmiştir. Solüsyonun ihtiva ettiği adrenalin miktarının ve premolar veya molar bölgeye enjeksiyon uygulamanın artikain solüsyonunun difüzyon hacmi üzerine istatistiksel olarak önemli etkisinin olmadığı tespit

edilmiştir. Bu konuda yapılabilecek diğer çalışmalar olarak lokal anestezi solüsyonların doku içerisindeki maksimum difüzyon hacimlerinin ve dokudan tamamen uzaklaşma sürelerinin belirlenmesi sayılabilir.

### Kaynaklar

1. Richardson JC, Bowtell RW, Mäder K, Melia CD. Pharmaceutical applications of magnetic resonance imaging (MRI). *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1191-1209.
2. Rodríguez I, Pérez-Rial S, González-Jimenez J, Pérez-Sánchez J, Herranz F, Beckmann N, Ruiz-Cabello J. Magnetic resonance methods and applications in pharmaceutical research. *J Pharm Sci* 2008; 97: 3637-65.
3. Metz H, Mäder K. Benchtop-NMR and MRI--a new analytical tool in drug delivery research. *Int J Pharm* 2008; 364: 170-75.
4. Steingfetter A, Weishaupt D, Kunz P, Mäder K, Lengsfeld H, Thumshirn M, Boesiger P, Fried M, Schwizer W. Magnetic resonance imaging for the in vivo evaluation of gastric-retentive tablets. *Pharm Res* 2003; 20: 2001-7.
5. Barnhart K, Pretorius ES, Stolpen A, Malamud D. Distribution of topical medication in the human vagina as imaged by magnetic resonance imaging. *Fertil Steril* 2001; 76: 189-195.
6. Madhu B, Elmroth I, Lundgren A, Abrahamsson B, Soussi B. A novel evaluation of subcutaneous formulations by in vivo magnetic resonance imaging (MRI). *Pharmacol Res* 2002; 45: 207-12.
7. Li SK, Lizak MJ, Jeong EK. MRI in ocular drug delivery. *NMR Biomed* 2008; 21: 941-56.
8. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 635-42.
9. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia*. 4 th ed. St. Louis: Mosby; 2004, p. 161-164.
10. Mazonakis M, Damilakis J, Maris T, Prassopoulos P, Gourtsoyiannis N. Comparison of two volumetric techniques for estimating liver volume using magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 557-63.
11. Howard JR, Hadgraft J. The clearance of oily vehicles following intramuscular and subcutaneous injections in rabbits. *Int J Pharm* 1983; 16: 31-9.
12. Davis SS, Illum L, Walker IM. The in vivo evaluation of emulsion formulations administered intramuscularly. *Int J Pharm* 1987; 38: 133-37.
13. Kremser C, Albrecht K, Greindl M, Wolf C, Debbage P, Bernkop-Schnürch A. In vivo determination of the time and location of mucoadhesive drug delivery systems disintegration in the gastrointestinal tract. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 638-43.
14. Viglianti BL, Abraham SA, Michelich CR, Yarmolenko PS, MacFall JR, Bally MB, Dewhirst MW. In vivo monitoring of tissue pharmacokinetics of liposome/drug using MRI: illustration of targeted delivery. *Magn Reson Med* 2004; 51: 1153-62.
15. Pretorius ES, Timbers K, Malamud D, Barnhart K. Magnetic resonance imaging to determine the distribution of a vaginal gel: before, during, and after both simulated and real intercourse. *Contraception* 2002; 66: 443-51.
16. Uckan S, Dayangac E, Araz K. Is permanent maxillary tooth removal without palatal injection possible? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 733-35.
17. Badcock ME, Gordon I, McCullough MJ. A blinded randomized controlled trial comparing lignocaine and placebo administration to the palate for removal of maxillary third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 1177-82.
18. Fan S, Chen WL, Yang ZH, Huang ZQ. Comparison of the efficiencies of permanent maxillary tooth removal performed with single buccal infiltration versus routine buccal and palatal injection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 359-63.
19. Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 1104-12.
20. Kanaa MD, Whitworth JM, Corbett IP, Meechan JG. Articaine buccal infiltration enhances the effectiveness of lidocaine inferior alveolar nerve block. *Int Endod J* 2009; 42: 238-46.
21. Meechan JG, Kanaa MD, Corbett IP, Steen IN, Whitworth JM. Pulpal anaesthesia for mandibular permanent first molar teeth: a double-blind randomized cross-over trial comparing buccal and buccal plus lingual infiltration injections in volunteers. *Int Endod J* 2006; 39: 764-69.
22. Santos CF, Modena KC, Giglio FP, Sakai VT, Calvo AM, Colombini BL, Sipert CR, Dionísio TJ, Faria FA, Trindade AS Jr, Lauris JR. Epinephrine concentration (1:100,000 or 1:200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third

molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2445-52.

**23.** Moore PA, Doll B, Delie RA, Hersh EV, Korostoff J, Johnson S, Goodson JM, Halem S, Palys M, Leonel JS, Kozlowski VA, Peterson C, Hutcheson M. Hemostatic and anesthetic efficacy of 4% articaine HCl with 1:200,000 epinephrine and 4% articaine HCl with 1:100,000 epinephrine when administered intraorally for periodontal surgery. *J Periodontol* 2007; 78: 247-253.

**24.** Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, Secreto S, Moore PA, Peterson C, Hutcheson M, Bouhajib M, Mosenkis A, Townsend RR. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1562-71.

**25.** Tateno K, Inoue K, Sato T, Fukayama H. Differences in the degree of infiltration of local anesthesia according to the site of injection in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 6-10.

**26.** Roberts N, Cruz-Orive LM, Reid NM, Brodie DA, Bourne M, Edwards RH. Unbiased estimation of human body composition by the Cavalieri method using magnetic resonance imaging. *J Microsc* 1992; 171: 239-53.

**27.** Sahin B, Ergur H. Assessment of the optimum section thickness for the estimation of liver volume using magnetic resonance images: a stereological gold standard study. *Eur J Radiol* 2006; 57: 96-101.