

a katonai gyógyszerészet történetéből

Novák János dr. orvosalezredes, Bánhalmi Zoltán dr. gyógyszerészelezredes,
Kubovics Gyuláné

Adatok a szulfonamidtartalmú sebhintőporok felszívódási viszonyaihoz

Az ép bőrön főleg a szerves oldószerekben, illetve zsírokban oldódó anyagok könnyen átdiffundálnak. Az élettani funkciójában gátolt bőrreszleten keresztül azonban könnyebben jutnak be a szervezetbe. Előbbi esetben inkább absorptióról szólhatunk, utóbbiban valódi „átjutás”-ról (*Caroll és munkatársai*). Minthogy pedig a különböző sebek kezelésének a sebhintőporok alkalmazása ma is integráns része, több szerző szentel figyelmet e kérdésnek.

Stone és munkatársai a Gentamycin (Garamycin) felszívódását, *Constable és munkatársai* a fertőzött sebeknél ma kiterjedten használt ezüstnitrátét, végül *Brown és munkatársai*, *Jelenko III.*, valamint *Moncrief és munkatársai* pedig a szulfonamid készítményeknek a sebfelszínről a véráramba bejutását vizsgálták. *Caroll és munkatársai* a penicillinre, a hexachlorophenre és a szulfadiazinra vonatkozó összehasonlító méréseket végeztek.

Hazánkban a Superseptyl Urea és a Reseptyl Urea használatos, mint sebhintőporban alkalmazható szulfonamidkészítmények. Ezért e két szert választottuk vizsgálatainkhoz. Két kérdésre kerestünk választ. Vizsgálni kívántuk a szulfonamid felszívódási viszonyait, megközelíteni akarván a kérdést, hogy vajon a sebhintőporok alkalmazása során kell-e tartani a szulfonamidok toxikus ártalmától. Adatokat kívántunk gyűjteni arra nézve is, hogy vajon ugyanazon szerre vonatkoztatva észlelhető-e különbség a kimetszésből eredő-, illetve a bőr termikus elhalásából származó bőrhiány területén történő felszívódásban.

Kísérleti eljárás

Albino házinyulak hátán, aether narcosisban, 33x6 cm területű bőrreszletet szikével kimetszettünk, illetve 100 fokos vízbe mártott, többrétegű gazelapokkal forráztunk. Ezután a sebfelszínre Superseptyl-, illetve Reseptyl port hintettünk.

A seb felületi kiterjedése az állatok testfelszínének kb. 10%-át tette ki, és erre a vizsgálandó sebhintőporból 2,0 g-ot vittünk fel, majd meghatározott időben (a seb előidézése után 1—, 3—, 5— és 24 órával) fülvénából vért vettünk és meghatároztuk a szérum aktuális Superseptyl-, illetve Reseptyl koncentrációját.

A *Superseptyl* meghatározását *Bratton—Marshall* módosított módszere szerint végeztük.

Reagensek:

- 10 %-os triklórecetsav
- 0,1 %-os nátriumnitrit
- 0,5 %-os ammonium-szulfamát
- 0,1 %-os naftiletiléndiamin-hidroklorid.

A reagenseket frissen készítettük. A módszer rövid leírása: 0,5 ml szérumot 5 ml-re hígítunk desztillált vízzel. Ezután 10%-os triklórecetsavval fehérjementesítünk, majd centrifugálunk. A supernatanst leszívjuk és 2 ml nátriumnitrit oldatot adunk hozzá és 10 percnyi állás után 550 mm-nél fotometriásan mérjük az oldat extinkcióját 1 cm küvétában.

A nyert értékeket kalibrációs görbéből olvastuk le. A kalibrációs görbét (*Superseptyl* szubsztanciából készített) 5, 10 20, 30, 40 mikrogramm/ml standard oldatból vettük fel. Minden egyes kísérletnél az adott nyúl szérumának vakértékét is meghatároztuk és a különböző időpontokban levett vér szérumának *Superseptyl* koncentrációjából levontuk. Vakértéknek vettük a kezelés előtt (0 óra) levett vér szérumának az értékét.

A szérum *Reseptyl*-tartalmát *Jenei és Walthier* módosított módszere szerint vizsgáltuk.

Reagensek:

- 10% triklórecetsav
- diklórmetán
- n-nátronlúg
- éter (peroxidmentes)
- etanol.

A módszer rövid leírása: 0,5 ml szérumot 5 ml-re hígítunk desztillált vízzel. Ezután 10% triklórecetsavval fehérjementesítünk, majd néhány percnyi állás után centrifugálunk. A szupernatanst leszívjuk és diklórmetánnal kirázzuk, nátriumszulfáttal vízmentesítjük. A diklórmetánból a szulfonamidot n-nátriumhidroxid oldattal kirázzuk. Tömény sósavas savanyítás után éterrel kirázzuk, az étert vízmentesítjük és meleg levegő segítségével szárazra pároljuk. A száraz maradékot 0,1 ml metanolba felveszszük, majd szilikongél kromatografáló rétegre visszük fel (*Kieselgel-GF₂₅₄*). A kifejlesztést kloroform-metanol 84:16 oldószerkeletben végezzük. A *Reseptyl* foltját UV fény alatt bejelöljük és a rétegről eluáljuk, majd UV-spektrofotométeren mérjük.

A kapott értékeket kalibrációs görbéből olvastuk le. *Reseptyl* szubsztanciából 5, 10, 20, 30 mikrogramm/ml etanolban oldott standardot készítettünk és 230 nm-nél mértük. Minden egyes kísérletnél az adott nyúl szé-

rumának vakértékét is vizsgáltuk, és a különböző időpontokban levett vér szérumának Reseptyl koncentrációjából levontuk. Vakértéknek vettük a kezelés előtt (0 óra) levett vér szérumának az értékét.

Eredmények

Az egyes állatoknál mért közepes értékeket az I. és II. sz. táblázatban tüntettük fel. A vizsgálandó sebhintőpor felviteléből számított ugyanazon időpontban végzett meghatározások átlagértéke alapján görbét szerkesztettünk. E görbék segítségével az 1. és 2. sz. ábrán grafikusán ábrázoltuk a szérum-koncentráció változását.

1. táblázat

SUPERSEPTYL KONCENTRÁCIÓ NYŰLSZÉRUMBAN (mikrogramm/ml)

Kísérleti állat száma	Kimetszett sebfelületre alkalmazva				Kísérleti állat száma	Égett sebfelületre alkalmazva			
	1 óra	3 óra	5 óra	24 óra		1 óra	3 óra	5 óra	24 óra
	m ú l v a					m ú l v a			
1.	52	70	48	26	6.	24	56	32	14
2.	44	64	44	26	7.	32	50	24	18
3.	34	55	24	24	8.	28	45	26	15
4.	40	50	28	18	9.	22	54	30	12
5.	48	80	32	24	10.	20	47	28	18

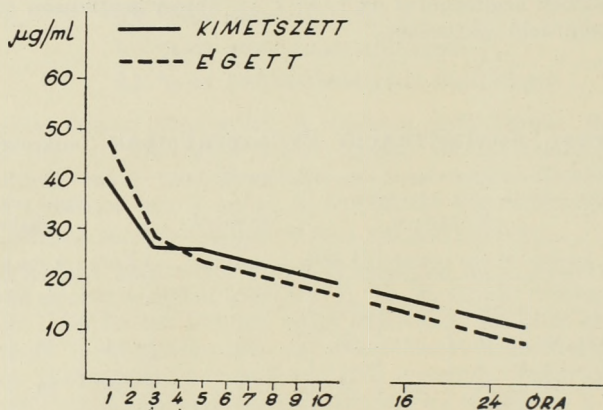
2. táblázat

RESEPTYL KONCENTRÁCIÓ NYŰLSZÉRUMBAN (mikrogramm/ml)

Kísérleti állat száma	Kimetszett sebfelületre alkalmazva				Kísérleti állat száma	Égett sebfelületre alkalmazva			
	1 óra	3 óra	5 óra	24 óra		1 óra	3 óra	5 óra	24 óra
	m ú l v a					m ú l v a			
11.	50	26	18	16	16.	48	26	15	12
12.	42	24	17	15	17.	55	25	13	11
13.	32	25	16	17	18.	38	18	10	8
14.	37	20	11	5	19.	40	17	13	9
15.	35	15	10	7	20.	39	24	16	10

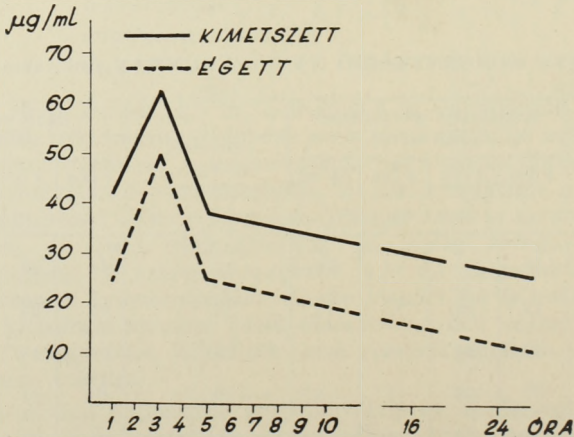
A vizsgált anyagok szérum-koncentráció értékeit a nyulak átlagos vér-
mennyiségéhez viszonyítottuk (Kovách). Kitűnt, hogy a Superseptylnek a
bőrkimetszés helyén a sebfelszínre felvitt mennyiségéből 1 óra múlva 0,5⁰/₀,
3 óra múlva 1,1⁰/₀, 5 óra múlva 0,7⁰/₀ és 24 óra múlva 0,5⁰/₀ volt a savóban
kimutatható. A Reseptylre vonatkoztatva rendre az alábbi értékeket ta-
láltuk: 1,2⁰/₀, 0,3⁰/₀, 0,2⁰/₀, 0,1⁰/₀.

RESEPTYL UREA SEBHINTÓPOR
FELSZIVÓDÁSÁNAK ÁTLAGÉRTÉKEI



1. ábra

SUPERSEPTYL UREA SEBHINTÓPOR
FELSZIVÓDÁSÁNAK ÁTLAGÉRTÉKEI



2. ábra

Égett sebfelületről történő felszívódás, illetve a szérum-koncentráció a felvitt anyagnak a Superseptyl esetében 0,3⁰/₀, 0,8⁰/₀, 0,4⁰/₀ és 0,3⁰/₀-a, a Reseptynél pedig 0,8⁰/₀, 0,4⁰/₀, 0,3⁰/₀ és 24 óra múlva 0,2⁰/₀-a volt.

Megbeszélés

Salak és munkatársai égési felszínéről nagyobb arányú felszívódást észleltek, mint általános sebészi jellegű bőrhányok területéről. Saját méréseink ezt nem igazolták. Nem találtunk jellemző eltérést, bár kétségtelen, hogy a kimetszett sebek alapjáról valamivel nagyobb arányú volt a felszívódás.

Caroll és munkatársai a penicillin és a szulfadiazin felszívódásának mértékét vizsgálva mindkét szernél azt találták, hogy a felszívódás mértéke az égési seb esetében az első órában meghaladja a szakított sebnél észlelt arányt, az 1—5. órában valamivel nagyobb a szakított seb alapjáról történő bejutás, végül a 6—7 órára a szulfadiazinre vonatkoztatott mérések azonos értéket adtak.

Ábráink megtekintésekor látható, hogy kísérletünkben a felszívódás dinamikája a kétféle sebtípusnál nem, viszont az alkalmazott szulfonamidtól függően — legalább is az első 5 órában — alapvetően eltért. Ebből arra következtettünk, hogy a felszívódás dinamikáját nemcsak (nem elsősorban?) a seb jellege, hanem a vizsgálathoz használt vegyület determinálja. Álláspontunkat alátámasztja *Caroll és munkatársainak* a hexachlorophenre vonatkozó mérési adata, melyben viszont éppen az első órákban a kimetszett seb alapjáról szívódott fel nagyobb mennyiség.

A két vizsgálat szulfonamidkészítmény felszívódási arányaiból arra lehet következtetni, hogy a megszokott mennyiségben alkalmazott sebhintőpor nem fenyeget a túladagolás veszélyével. A sebfelületre a testfelszín százalékonként felvitt 2,0 g-nyi anyagból a legmagasabb szérumkoncentrációt a Reseptylnek bőrkimetszés után felszívódott, összesen 8 mg-ja jelentette. Ez még 20⁰/₀-os kiterjedésű seb esetében is csak 160 mg-ot jelent, holott a hatóanyag legkisebb toxikus mennyisége patkányon (intraperitoneálisan) 1,0 g/kg.

Állatkísérleti adatok természetesen nem vihetők át változtatás nélkül az emberi gyakorlatba. Vizsgálataink eredményei mégis arra engednek következtetni, hogy mind általános sebészi jellegű, mind égési sebekben a hazai szulfonamidtartalmú sebhintőporok jelentősebb veszély nélkül alkalmazhatók.

Kísérletünkben a felszívódás mértéke elsősorban a vizsgált sebhintőpor kémiai összetételétől függött, és egyazon szernél nem találtunk jelentős különbséget a kétféle bőrhány között. Ez azonban nem jelenti azt, hogy más anyagokra, például kenőcsben forgalombahozott localtherapeuticumokra is érvényes a jelen megállapítás.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők a hazánkban szokásosan alkalmazott Superseptyl Urea és Reseptyl Urea felszívódását vizsgálták nyulak általános sebészi- és thermikus bőrhányai-ból. A felszívódás mértéke a seb típusától kevésbé függött, annál inkább a sebhintőpor kémiai összetételétől. A kísérletben mért felszívódási arány nem utal a sebhintőporok felszívódásából eredő toxikus ártalom veszélyére.

Bratton-Marshall: cit. Kakac B., Vojdelek Z. J.: Handbuch der Kolorimetrie. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1963. — **Brown C. E., Hill C., Crane G. L.:** J. Amer. Med. Ass.: 112 (1943): 871. — **Caroll jr. F. E., Salak W. W., Howard J. M., Pairent F. W.:** Surg. Gynec. Obstetr. 125 (1967): 974. — **Constable J. D., Morris P. J., Burke J. F.:** Plast. Rec. Surg. 39 (1967): 342. — **Jelenko III. C.:** J. Surg. Res. 9 (1969): 415. — **Moncrief J. A., Lindberg R. B., Switzer W., Pruitt jr. B. A.:** J. Trauma 6 (1966): 407. — **Salak W. W., Howard J. M.:** Surg. Forum 14 (1963): 30. — **Stone H. H., Kolb L. D., Pettit J., Smith III. R. B.:** The Amer. Surg. 34 (1968): 639.