

## Adneksiyel kitle operasyonlarında intraoperatif lidokain'in kusmayı önlemesi\*

## Intraoperative lidocaine prevention of vomiting in adnexal mass operations\*

Bilge Aslan<sup>1</sup>, Feray Aydın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

Bilge Aslan orcid.org/ 0000-0001-6366-7548

Feray Aydın orcid.org/ 0000-0002-2847-4780

**Öz**

**Amaç:** Postoperatif kusma (POK), batin içi operasyonlarda sık görülen bir komplikasyondur. Karın ameliyatı geçiren erişkin hastalarda intravenöz lidokain infüzyonu kullanımı POK'yi önleyebilir. Karın içi operasyonlarda genel anesteziye yardımcı olarak kullanılan intravenöz lidokain infüzyonunun anti-emetik etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar:** Elektif olarak adneksiyel kitleden opere olan, 30-70 yaşları arasında, ASA I-III erişkin kadınlar seçildi.

**Müdahale:** Anestezinin induksiyonunu ve idamesini genel olarak onkolojik cerrahi odalarımızda standart hale getirilmiştir. Hastalara rastgele olarak 5 dakika boyunca lidokain (1.5 mg/kg intravenöz lidokain, ardından 2 mg/kg/saat) veya sadece % 0.9 saline (aynı oranda ve hacimde) verildi. İnfüzyonlar ameliyatın sonuna kadar devam edilmiştir.

**Bulgular:** 200 tane adneksiyel kitleden opere olan bayan hasta tarandı. Lidokain grubunda, 100 hastanın 60'ında (% 60) Saline grubunda 100 hastanın 80'inde (% 80) POK görüldü. POK sahibi olma olasılığı, Lidokain alan hastalarda Saline verilen gruba göre% 20 daha az bulundu. Ortalama lidokain plazma konsantrasyonu 4.3 µg/ml idi (0.87 - 4.88).

**Sonuç:** Genel anesteziye yardımcı olarak intravenöz lidokain infüzyonunun kullanılması, elektif adneksiyel kitle operasyonu uygulanan onkoloji hastalarında POBK'yu (Postoperatif Bulantı Kusma) azaltmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Genel anestezi, kusma, bulantı, lidokain

**Abstract**

**Objective:** Postoperative vomiting (POV) is a common complication in intra-abdominal operations. The use of intravenous lidocaine infusion in adult patients who underwent abdominal surgery may prevent POV. We aimed to evaluate the anti-emetic effect of intravenous lidocaine infusion used as an adjuvant to general anesthesia in intra-abdominal operations.

**Patients:** ASA I-III adult women aged 30 to 70 years scheduled for elective adnexal mass operations were selected.

**Intervention:** We have standardized the induction and maintenance of anesthesia in our oncological surgery rooms. Patients were randomly administered lidocaine (1.5 mg/kg intravenous (i.v) lidocaine followed by 2 mg/kg/h) or only 0.9% saline (same proportion and volume) for 5 minutes. Infusions were continued until the end of the surgery.

**Results:** 200 women with adnexal mass were operated. In the lidocaine group, 60 (60%) of the 100 patients had POV and 80 (80%) of the 100 patients had POV in the Saline group. The probability of having POV was 20% less in patients receiving lidocaine than in the Saline group. The mean lidocaine plasma concentration was 4.3 µg/ml (range: 0.87 to 4.88).

**Conclusion:** The use of intravenous lidocaine infusion as an adjunct to general anesthesia reduced POVN in oncology patients undergoing elective adnexal mass surgery.

**Key words:** General anesthesia, vomiting, nausea, lidocaine

**Genel Tıp Derg 2020;30(1):11-15**

Alınan: 01.09.2019 / 05.02.2020 / Yayınlanma: 26.03.2020

Yazışma adresi: Bilge Aslan , Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anest.ve Reanim. Kliniği, Ankara

E-posta: drbilgeaslan@hotmail.com

## Giriş

Batın içi operasyonlarda ameliyat sonrası kusma (POK) bilinen bir komplikasyondur, anti-emetik profilaksisi kullanılmadığında en az% 70 oranında kusma görülür. Postoperatif analjeziyi geliştirmek ve bağırsak fonksiyonunun iyileşmesini arttırmak için perioperatif intravenöz lidokain infüzyonunun kullanımını inceleyen birçok çalışma vardır (1,4).

POK'yi önlemek için çeşitli farmakolojik müdahaleler incelenmiştir. Mevcut anti-emetik ilaçların çoğu maliyetlidir ve POK'yi tamamen ortadan kaldırmaz (2). Ayrıca, ajitasyon, ekstrapiramidal semptomlar, kanama ve kardiyak ritim bozuklukları gibi yan etkilerin maliyeti artırdığı bildirilmiştir (3).

Abdominal cerrahi geçiren hastalarda intravenöz lidokain infüzyonunun kullanılmasının postoperatif bulantı ve kusma ile daha iyi postoperatif ağrı kontrolü sağlayabileceğini gösteren bazı kanıtlar sunulmuştur. Lidokain'in bu etkisibağırsak hareketliliğindeki artışa ve / veya postoperatif ağrıyı azaltmasına ve opioid kullanımını azaltmasına bağlanmıştır (4). Diğer çalışmalar ise, bu POK azalmasının lidokainin opioid koruyucu etkisiyle ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (5). Lidokain infüzyonu kullanımı için az sayıda kanıt bulunmaktadır.

Hipotezimiz, lidokain infüzyonunun genel anestezi altında adneksiyel kitle için opere olan kadınlarda POK'yi önleyebileceğidir.

## Gereç ve Yöntem

2015-2017 arası Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğimizde EPK (TUYEK) onayı alınarak adneksiyel kitleden operasyona alınan kadın hastalar arşivden ve bilgi işleminden tarandı. Hastaların onam belgeleri alındı. Çalışmada anestezi takip formları, uyan-dırma gözlem kağıtları ve uyguladığımız anestezi prosedürleribaz alınarak tarandı.

Ameliyattan önceki 24 saat içerisinde zihinsel bozulma, obezite, diabetes mellitus, herhangi bir psikoaktif ve/veya anti-emetik ilaç kullanımı, ameliyat öncesi, bilinen konjenital kalp iletim bozuklukları, gastro-özofageal reflü, karaciğer veya böbrek yetmezliği öyküsü olan hastaları

taramadan çıkardık.

İntravenöz lidokain [yavaş bir şekilde intravenöz (i.v) tatbik edilen 1.5 mg/kg bolus lidokain, ardından cerrahinin sonuna kadar devam edilen lidokain infüzyon (2 mg/kg/h) alan] (Lidokain Grubu) veya aynı oranda % 0.9 salin alan (Saline Grubu) hastalar vardı.

Ameliyattan önceki minimum aç kalma süresi 6 saat idi ve hiçbir premedikasyon kullanılmadı. İntravenöz erişim sağlandıktan sonra intravenöz olarak fentanil (4 µg/kg), veküronyum (0.2 mg/kg) verildi. Bu sırada, bazı hastalara intravenöz lidokain (bolus dozu 1.5 mg/kg lidokain i.v ve 2 mg/kg/h i.v infüzyon ile) verildi. Lidokain'in bolus dozu, 5 mg/ml konsantrasyonla, yavaş bir şekilde i.v verildi. Endotrakeal entübasyon, Bıçakçılar Oral Tüpü (No:7.5 Fr) kullanılarak gerçekleştirildi ve % 50 azot oksit + % 50 oksijen karışımı içinde, % 2 sevofluran (3 lt/dk) ile anestezi uygulandı. KB (Kan Basıncı) 'yi ve Kalp Atış Hızını (KAH) bazal çizginin % 20'sinde tutmak için fentanil (1 µg/kg bolus) verildi. Tüm hastalara anestezi sırasında 25- 30 ml/kg Ringer laktat çözeltisi verildi.

Mideyi rahatlatmak için bir orogastrik tüp kullanıldı. Tüm hastalar gözlerini açabilecekleri zaman ameliyathanede uyanık halde bırakıldı ve daha sonra PACU'ya nakledildi. Ameliyat sonundan trakeal ekstübasyona kadar geçen süre olarak tanımlanan ekstübasyon süresi kaydedilmiştir.

Ekstübasyondan sonra, her kusma veya öğürme olayı, araştırmacılardan biri tarafından belgelenmiştir ve daha önce tarif edildiği gibi bir kurtarma anti-emetiği muhakkak yapılmıştır (intravenöz ondansetron 0.15 mg/kg veya intravenöz droperidol 0.015 mg/kg). PACU'da kaldıkları süre boyunca telemetri ile sürekli kardiyak takip sağlandı.

Ortaya çıkan deliryumu değerlendirmek için Watcha skalası 9 (1-4 puan) kullanılmıştır. Postoperatif ağrı skalası olarak görsel analog skala (VAS; 0 = ağrı yok, 10 = mümkün olan en kötü ağrı) kullanılarak ağrı değerlendirilmiştir.

Primer sonucumuz, ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde en az bir kusma (mide içeriğinin ağızdan atılması), öğürme (kusmayla olmayanefor) veya her ikisinin de (POV) varlığı olarak tanımlandı. İkincil sonuçlar, lidokain plazma konsantrasyonlarını ve postoperatif ağrıları içermektedir.

## İstatistiksel analiz

Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Student's t testi veya Wilcoxon rank-sum testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Çıkarımlarda X2 test ve Fisher'in exact testi kullanıldı. Postoperatif ağrı skorlarında, tekrarlayan ölçümlerde Varyans Analizi kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama  $\pm$  SD, medyan [çeyrekler arası aralık] veya oran oranı (OR) [% 95 güven aralığı (CI)] kullanılmıştır. 0.05'in altındaki iki taraflı p değeri anlamlı olarak kabul edildi. Analizler için STATA / SE v12.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, ABD) kullandı.

## Bulgular

200 kadının verilerini kaydettik. Hepsi kendilerine tahsis edilmiş standart kullandığımız çalışma tedavisini almıştı. Hasta özellikleri gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 1). Lidokain grubundaki hastaların ekstübasyonları daha uzun zaman aldı [10.3 (4.2) ve 7.5 (3.3) dakika,  $P < 0.001$ ] (Tablo 1). Postoperatif ağrı skorları gruplar arasında benzerdi. Antiemetik tedavi alım oranı ve bulantı kusma oranı lidokain grubunda daha az bulundu (Tablo 2). Genel anesteziye yardımcı olarak kullanılan intravenöz lidokain infüzyonunun, adneksiyel kitle operasyonlarında bulantı ve kusmayı önlemede etkin olduğunubulduk.

## Tartışma ve Sonuç

Genel anestezi altında opere olan adneksiyel kitleli kadınlarda adjuvan ilaç olarak verilen lidokain infüzyonunun, plasebo tedavisine kıyasla POBK riskini azalttığını göstermeyi hedefledik. Postoperatif bulantı ve / veya kusmanın (POBK) altta yatan mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Kusma için 'merkezi patern jeneratörü' medulla oblongata'nın lateral retiküler yapısı içinde yer almaktadır. Bu alankalpten, karın iç organlarından, vestibüler sistemden, beyin sapı alanı postremadan (kemoreseptör tetikleme bölgesi) ve daha yüksek beyin merkezlerinden çoklu duyuşal girdiler alır (15). Bulantı ve / veya kusmaya yol açan sinyallerin arasında yer alan nörotransmitter reseptörleri dopaminerjik (D2) , histaminerjik (H1), koliner-

jik, serotonerjik (5-HT3)(16) ve nörokinin NK1 sistemleridir (17). Zararlı uyarınlara ağrı (ameliyat olmak gibi), nörotransmitter salınımı (serotonin, dopamin gibi), kafa pozisyonu (vestibüler sinir stimülasyonu yoluyla) ve opioid kullanımı gibi farklı mekanizmalar yoluyla POBK'yi uyarabilir (18).

Lokal anestezikler için çoklu etki mekanizmaları tarif edilmiştir. Lidokain, Na<sup>+</sup> iyonlarının kanal gözeneklerinden akmasını önler bunu da voltaj kapılı sodyum (Na<sup>+</sup>) kanallarına bağlanarak sağlar (19). Muskarinik, nikotinik ve dopaminerjik reseptör blokajı, gama-aminobutirinerjik yolların uyarılması, opioid reseptörlerinin inhibisyonu, anti-enflamatuar özellikler de rapor edilmiştir (20,21).

Lokal anesteziklerin, güçlü bir NK1 agonisti olan Substance P (16,22,23) maddesinin salınımı engellediğine dair kanıtlar da vardır. Lidokain, anti-emetik özellikleri bu mekanizmaların biri veya birkaçı yoluyla gerçekleştirebilir.

Weibel ve ark.'nın son bir meta-analizinde (20) intravenöz lidokain infüzyonunun, daha düşük mide bulantısı yaptığı gösterildi [Lidokain grubunda 45/218 hasta, kontrol grubunda 66/222, göreceli risk (RR) 0.82 (% 95 CI (güvenlik aralığı), 0.70 ile 0.97)], ancak kusma riski gruplar arasında farklı değildi [RR 0.49 (% 95 CI, 0.16 - 1.48)].

Kranke ve ark. tarafından yapılan sistematik bir gözden geçirme ve meta-analizde, lidokain alan hastalar arasında daha az sayıda POV atağının olduğu bulundu sebebi opioid koruyucu etkisinin olması olarak ileri sürüldü (5). Ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası dönemde opioid tüketimi açısından gruplar arasında bir fark bulunamamıştı.

Lidokain grubundaki hastalarda ekstübasyon süresi daha uzun sürmüştü bulundu (2.5 dakika), bu istatistiksel olarak anlamlıydı, bu farkın klinik olarak anlamlı olmadığını düşünüyoruz. Ayrıca, intravenöz lidokainin potansiyel yatıştırıcı etkisi, ortaya çıkan deliryum insidansını etkilememiştir.

Katılımcıların hiçbirinde aritmi dahil olmak üzere lokal anestezik sistemik toksisitesi ile ilgili klinik bir kanıt görülmedi. Ölçülen tüm lidokain plazma seviyeleri, 5-1.25 µg/ml aralığında vetoksisite eşiğinin altındaydı, bu yöntemin POV'nin önlenmesi için güvenli bir alternatif olabileceğini bize düşündürdü. Bu çalışmada kullanılan doz şe-

ması daha önce tarif edilen, anti-aritmik ilaç olarak ya da opioid tüketimini azaltmak için genel anesteziye yardımcı olarak kullanılan lidokainin diğer kullanım protokollerine benzerdir (5,8).Düşük lidokain seviyelerinin POK önlenmesinde de etkili olması mümkündür. Bu etkiyi elde etmek için minimum etkili bir konsantrasyonu bulmak için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Son olarak, lidokain grubunda POK görülme sıklığında% 21.3 (ITT analizi =% 19,6) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulsak da, bu güç analizimiz için kullanmayı seçtiğimiz% 30 seviyesinden daha azdı. Bununla birlikte,% 30'luk bir düşüş, hesaplanan% 95 CI'de (ITT% 95 CI'nin üst sınırı % 37.2) oldu.

**Tablo 1.** Demografik, anestetik karakterler ve postoperatif bakım verileri.

	Lidocaine (n:100)	Saline(n:100)	P değeri
Kadın	100	100	1
Yaş (yıl)	52(30-70)	55(30-70)	0.86
Ağırlık (kg)	82,1(50-98)	75,6 (55-90)	0.65
Boy(metre)	1.68 (1.55- 1.70)	1.66 (1.56- 1.69)	0.98
Anestezi Süresi (dakika)	85±10	82±12	0.64
Operasyon Süresi (dk)	72±5	70±6	0.66
Ekstübasyon süresi (dk)	10±5	7.5±4	<0.01
Total Fentanyl Kullanımı(µg.kg-1)			
İntraoperatif	5 (4.2-6)	5(4.5-6.2)	0.40
Postoperatif (PACU)	0.5 (0-1)	0.7 (0.1.2)	0.25
Deliryumun görülmesi	35 (%35)	40 (%40)	0.35
Antiemetik tedavisi alanlar	6 (%6)	10(%10)	0.45

**Tablo 2.** Postoperatif Ağrı Skalası.

Grup	0. dk	15. dk	30. dk	45. dk	60. dk	75. dk	120. dk	24. saat	P
Lidokain (VAS)	0	0	1	2	2	2	2	2	0.75
Saline (VAS)	0	0	1	2	2	2	3	3	

CI: güvenlik aralığı, VAS: VisualAnologue Scale

## Kaynaklar

1. Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004; 98(4): 1050-5.
2. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97:62-71.
3. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
4. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010; 70:1149-63.
5. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;16, CD009642.
6. Striebel HW, Klettke U. Is intravenous lidocaine infusion suitable for postoperative pain management? *Schmerz* 1992; 6:245-50.
7. Royal M. Pediatric safety review of OFIRMEV (acetaminophen) injection. *Clinical development & medical affairs* 2012; 1-12.
8. Elgueta MF, Echevarria GC, De la Fuente N, et al. Effect of intravenous fluid therapy on postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy. *Br J Anaesth* 2013; 110:607-14.
9. Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. *Pediatr Anaesth* 2010; 20:704-11.
10. Barat SA, Kardos SA, Abdel-Rahman MS. Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the determination of cocaine, its metabolites and lidocaine. *J Appl Toxicol* 1996; 16:215-9.
11. O'Neal CL, Poklis A. Sensitive HPLC for simultaneous quantification of lidocaine and its metabolites monoethylglycinexylidide and glycinexylidide in serum. *Clin Chem* 1996; 42:330-1.
12. Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, et al. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300:2621-30.
13. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JP. Practices and impact of primary outcome adjustment in randomized controlled trials: meta-epidemiologic study. *BMJ* 2013; 347:f4313.
14. Yu LM, Chan AW, Hopewell S, et al. Reporting on covariate adjustment in randomised controlled trials before and after revision of the 2001 CONSORT statement: a literature review. *Trials* 2010; 11:59.
15. Gan TJ. Mechanisms underlying postoperative nausea and vomiting and neurotransmitter receptor antagonist-based pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2007; 21:813-33.

16. Lapin GA, Hochman B, Maximino JR, et al. Effects of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine on calcitonin gene-related peptide and substance P levels in the incised rat skin. *Adv Skin Wound Care* 2016; 29:169–77.
17. Diemunsch P, Joshi GP, Brichant JF. Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2009; 103:7–13.
18. Cruthirds D, Sims PJ, Louis PJ. Review and recommendations for the prevention, management, and treatment of postoperative and postdischarge nausea and vomiting. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115:601–611.
19. Cummins TR. Setting up for the block: the mechanism underlying lidocaine's use-dependent inhibition of sodium channels. *J Physiol* 2007; 582:11.
20. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2016; 116:770–83.
21. Li YM, Wingrove DE, Too HP, et al. Local anesthetics inhibit substance P binding and evoked increases in intracellular Ca<sup>++</sup>. *Anesthesiology* 1995; 82:166–73.
22. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012; 59:90–101.
23. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6,CD009642.