

# Postinsizyonel Bupivakain Enjeksiyonunun Laparoskopik Kolesistektomide Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisi: Prospektif Randomize Çalışma

THE EFFECT OF POST-INCISIONAL INJECTION OF BUPIVACAIN ON  
POST-OPERATIVE PAIN IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY:  
A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

Dr.Orhan BİLGE, Dr.Yaman TEKANT,  
Dr.Ayşen YAVRU (\*), Dr.Koray ACARLI, Dr.Günay GÜLBABA (\*\*)

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Karaciğer Safra Yolları Cerrahisi Birimi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı (\*), İSTANBUL  
The Medical College of St.Bartholomeus Hospital, University of London (\*\*), İNGİLTERE

## ÖZET

**Amaç:** Lokal postinsizyonel bupivakain enjeksiyonun laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı düzeyine etkisini incelemek.

**Durum Değerlendirmesi:** Laparoskopik cerrahi tekniklerinin gelişmesinin ameliyat sonrası ağrıyı azaltarak nekahat döneminde hasta konforuna olumlu etkisi olmuştur. Ancak yine de daha etkin analjezi gereksinimi sürmektedir. Yapılan çalışmalar laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrıya neden olan en önemli etkenin trokar giriş delikleri olduğunu göstermektedir.

**Yöntem:** Prospektif, randomize ve çift-kör çalışma. İstanbul Tıp Fakültesi Karaciğer Safra Yolları Cerrahisi Birimi'nde semptomatik kolelitiaz nedeniyle ameliyat edilen 40 hastanın 20'si çalışma grubunu, 20'si de kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grup yaş, cins ve ameliyat süresi yönünden karşılaştırılabilir bulundu. Çalışma grubunda ameliyat sonunda trokar giriş deliklerine, cilt altı ve fasya tabakasına toplam 10 ml %2'lik bupivakain enjekte edildi. Postoperatif analjezi için her hastaya PCA cihazı ile pethidin perfüzyonu yapıldı. Ağrı değerlendirilmesi için postoperatif 1., 6., 12. ve 24. saatte VAS (visual analog scala) skorları hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından değerlendirilerek kaydedildi. Kan örnekleri ameliyattan 1 saat önce ve 1 saat ile 24 saat sonra alınarak kortizol, beta-endorfin ve pethidin düzeylerine bakıldı.

**Çıkarımlar:** VAS skorları bupivakain grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunurken, bu fark yalnızca 24. saatte istatistiki anlamlılığa ulaştı ( $p<0.05$ ). Hastalarda kullanılan postoperatif pethidin miktarı bupivakain grubunda anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Keza postoperatif kan pethidin düzeyleri de 24. saatte tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı idi. Kan beta-endorfin ve kortizol değerleri tedavi grubunda kontrol grubuna oranla tüm ölçümlerde düşük bulunmasına karşın istatistiki anlamlılık saptanmadı.

**Sonuç:** Laparoskopik kolesistektomi sonrası uygulanan lokal postinsizyonel bupivakain enjeksiyonu postoperatif ağrıyı ve analjezik gereksinimini anlamlı oranda azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, laparoskopi, bupivakain

## SUMMARY

A prospective, double-blind, randomized trial was done with the aim to assess whether local post-incisional injection of bupivacaine decreases pain in patients undergoing laparoscopic

cholecystectomy. Forty patients operated on for symptomatic cholecystolithiasis in the Hepatopancreatobiliary Surgery Unit of the Istanbul Faculty of Medicine were randomized to either receive post-incisional local injection of bupivacaine or serve as controls. The two groups were well-matched in terms of age, sex and duration of surgery. In the study group, a total of 10 ml bupivacaine was injected subcutaneously at the trocar incisions at the end of the operation. Postoperative analgesia was done in both groups with the perfusion of pethidine through the use of patient controlled analgesia (PCA). Visual analog scala (VAS) was used for the assessment of pain at 1, 6, 12 and 24 hours after the operation and was documented by an anesthesiologist blinded as to which group the patient belonged. Blood samples were taken 1 hour before and 1 hour and 24 hours after the operation for the determination of cortisole, beta-endorphin and pethidine levels. While the VAS scores were found to be lower in the study group, this reached statistical significance only at the 24th hour ( $p<0.05$ ). The mean amount of pethidine used, on the other hand, was significantly lower in the study group compared to controls ( $p<0.05$ ) which was reflected by the significantly lower blood levels of the drug at 24 hours. No statistically significant difference was found at the blood levels of beta-endorphin and cortisole, although both were found to be lower in the study group at each evaluation. In conclusion, local post-incisional injection of bupivacaine significantly decreases pain and the need for analgesia following laparoscopic cholecystectomy.

**Keywords:** Pain, laparoscopy, bupivacain

Laparoskopik kolesistektomi, uygulanmaya başlandıktan sonra çok kısa sürede semptomatik safra kesesi taşlarının standart tedavi yöntemi haline gelmiştir (1). Yapılan birçok çalışmada hasta konforu, hastanın fizik aktiviteye dönüşünün çabuklaşması, yatış süresinin kısılması gibi ölçütlerin değerlendirilmesi ile bu yöntemin açık kolesistektomiye üstünlüğü ortaya konulmuştur (2,3,4). Bunun en önemli nedeni laparoskopik girişim sonrası ağrının açık yöntemle göre daha az olmasıdır (5). Buna rağmen klinik gözlemlerimizde özellikle erken postoperatif dönemde birçok hastada belirgin ağrı yakınması önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir.

Açık cerrahi girişimler sonrası insizyon bölgesine veya periton içine uzun etkili lokal anestetik maddelerin verilmesinin postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (6,7). Bu sonuçlardan yola çıkılarak laparoskopik kolesistektomi sonrasında da aynı uygulama çeşitli gruplar tarafından araştırılmış ve olumlu etkileri saptanmıştır (5,8).

Laparoskopik cerrahide hastaların ağrısız bir ameliyat beklentileri de gözönüne alındığında daha etkin analjezi için araştırmaların sürdürülmesi gerektiğine inanıyoruz. Bu amaçla; trokar giriş yerlerine postinsizyonel bupivacain enjeksiyonunun postoperatif ağrı ve analjezik kullanımı üzerine olan etkilerini, organizmanın stres yanıtını da araştırarak incelemek üzere çift-kör, randomize bir klinik çalışma yapıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Karaciğer Safra Yolları Cerrahisi Biriminde semptomatik safra kesesi taşları nedeniyle laparoskopik kolesistektomi uygulanan 40 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların 31'i kadın, 9'u erkek, yaş ortalaması 51 idi. Preoperatif incelemelerde klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak hiçbir hastada akut kolesistit ve safra yolu patolojisi saptanmadı.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Anestezi induksiyonu için Fentanil (2 mikrogr/kg), Na-tiyopental (3-5 mg/kg) ve rekuronyum bromid (0.1 mg/kg) kullanıldı. Anestezi idamesi izofluran (%0.8-1.2) O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O karışımı ile sağlandı. Gereklikçe ek doz rekuronyum bromid uygulandı. Ek doz analjezik kullanılmadı.

Hastalar ameliyathanede tesadüfi belirleme yöntemi ile iki gruba ayrılarak 20 hastanın trokar giriş deliklerine cilt altı ve fasya tabakasına toplam 10 ml %2'lik bupivacain postinsizyonel olarak yapılırken diğer 20 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Laparoskopik işlem standart olarak iki adet 10 mm'lik, iki adet 5 mm'lik olmak üzere 4 port ile gerçekleştirildi ve safra kesesi umbilikal trokar deliğinden dışarı çıkarıldı.

Tüm hastalarda postoperatif analjezi için "patient controlled analgesia" (PCA) cihazı ile intravenöz pethidin perfüzyonu yapıldı. Bu amaçla 150 mg pethidin 150 ml serum fizyolojik solüsyonuna karıştırılarak saatte 1 mg olacak

şekilde perfüzyon hızı ayarlandı. Bolus zaman aralığı 15 dakika, dozu ise 5 mg olarak düzenlenerek tedavi standart hale getirildi. 24 saatin sonunda tüm hastaların tükettiği pethidin miktarları kaydedildi.

Hastaların postoperatif ağrı şikayetlerinin değerlendirilmesinde "visual analog scale" (VAS) skorlama sistemi kullanıldı. Bu amaçla preoperatif dönemde hastaya ağrısız dönemi 0, şimdiye dek yaşamında karşılaştığı en şiddetli ağrıyı ise 10 olarak değerlendirmesi tarif edildi. Postoperatif 1., 6., 12. ve 24. saatlerde VAS skorları hastanın hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından değerlendirilerek kaydedildi. Hastalardan ameliyattan 1 saat önce, 1 saat ve 24 saat sonra 3 kez kan örneği alınarak pethidin, kortizol ve beta-endorfin düzeyleri tayin edildi. Serum kortizol ve beta-endorfin tayinleri radyo-immunoassay (RIA) metodu ile yapıldı. Kortizol tayininde Serono RIA kiti kullanıldı. Kortizol seviyeleri çift-antikör tekniği ile radyoaktivite-konsantrasyon grafikleri çizilerek bulundu. Beta-endorfin seviyelerini ölçmek için Clinical Assay RIA kiti kullanıldı. Bu tayinde de çift-antikör tekniği ile konsantrasyonlar ölçüldü. Serum dolantin seviyeleri tayini atomik absorpsiyon tekniği ile yapıldı, dolantin ölçümleri sıyırma tekniği ile tespit edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler two-tailed t-testi ile yapıldı.

## SONUÇLAR

Tedavi grubundaki hastaların 15'i kadın 5'i erkek, yaş ortalaması 50 iken bu sayı kontrol grubunda 16/4 ve yaş ortalaması ise 52 idi. Her iki grup arasında yaş, cins, ameliyat süreleri, yandaş hastalık ve postoperatif yatış süresi yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Ortalama ameliyat süresi bupivakain grubunda 55 dk (35-90 dk), kontrol grubunda 51 dk (30-100 dk) idi. Hiçbir hastada kanama ve safra kesesi perforasyonu gibi intraoperatif komplikasyon gelişmedi, açık cerrahi tekniğe dönülmedi. Hastaların tümü ameliyat gecesi ağızdan gıda almaya başlayıp ertesi gün taburcu edildiler. İlk 24 saatte hiçbir hastaya ek parenteral veya oral analjezik verilmedi.

VAS skorları bupivakain grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunurken, bu fark yalnızca 24. saatte istatistiksel anlamlılığa ulaştı (Tablo 1). Hastalarda kullanılan postoperatif pethidin miktarı bupivakain grubunda anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 2). Postoperatif kan pethidin düzeyleri ise tedavi grubunda kontrol grubuna göre düşük olmasına karşın bu fark ancak 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). Kan  $\beta$ -endorfin ve kortizol değerleri tedavi grubunda kontrol grubuna oranla tüm ölçümlerde düşük bulunmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1

	Tedavi grubu	Kontrol grubu	p
VAS skoru			
1. saat	3.3 ( $\pm 37.97$ )	4.15 ( $\pm 2.2$ )	p > 0.05
6. saat	1.45 ( $\pm 1.19$ )	2.15 ( $\pm 1.66$ )	p > 0.05
12. saat	0.9 ( $\pm 1.55$ )	1.1 ( $\pm 0.85$ )	p > 0.05
24. saat	0.2 ( $\pm 0.69$ )	0.75 ( $\pm 0.85$ )	p > 0.05

## TARTIŞMA

Gerek cerrahi teknikler, gerekse ağrı tedavisinde kaydedilen gelişmelere rağmen ameliyat sonrası erken dönemde ağrı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Daha etkili bir analjezi sağlamak amacıyla lokal anestezi maddelerin periton içine veya insizyon bölgesine enjekte edilerek sistemik ağrı tedavisi ile kombine edilmesi bilinen

Tablo 2

	Tedavi grubu	Kontrol grubu	p
Kullanılan pethidin miktarı	77.3 mg ( $\pm 37.97$ )	101.4 mg ( $\pm 32.1$ )	p < 0.05
Kan pethidin düzeyi			
preop.	1.03 ( $\pm 0.62$ )	1.0 ( $\pm 0.63$ )	
postop 1. saat	17.8 ( $\pm 7.26$ )	22.69 ( $\pm 11.01$ )	p > 0.05
postop 24. saat	10.96 ( $\pm 3.96$ )	15.1 ( $\pm 5.83$ )	

Tablo 3

	Tedavi grubu	Kontrol grubu	p
Beta-endorfin preop.	13.71 ( $\pm 4.96$ )	14.21 ( $\pm 3.99$ )	p > 0.05
postop 1. saat	13.8 ( $\pm 4.08$ )	13.99 ( $\pm 3.59$ )	
postop 24. saat	12.8 ( $\pm 4.6$ )	13.32 ( $\pm 3.47$ )	
Kortizol preop	17.22 ( $\pm 4.3$ )	18.6 ( $\pm 4.41$ )	p > 0.05
postop 1. saat	18.22 ( $\pm 5.29$ )	19.25 ( $\pm 5.22$ )	
postop 24. saat	16.38 ( $\pm 4.53$ )	18.9 ( $\pm 5.58$ )	

yöntemlerdir (6,7). Patel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma açık kolesistektomide uygulanan postinsizyonel bupivakain enjeksiyonun ameliyat sonrası dönemde kullanılan analjezik miktarını ve atelettazi sıklığını azalttığını, akciğer fonksiyon testlerinin olumsuz yönde daha az etkilendiğini göstermiştir (6). Jinekolojik laparoskopide de intraperitoneal olarak uygulanan bupivakin'in postoperatif omuz ağrısını azalttığı bildirilmiştir (9).

Ure ve arkadaşları laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası ağrının en yoğun olarak trokar giriş deliği bölgelerinde olduğunu göstermiş olup bunların arasında da safra kesesinin dışarı çıkarıldığı delik birinci sırada yer almıştır (10). Bu da laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrıya yol açan uyarıların visseral afferent sinirlerden çok subkutan dokulardaki somatik afferentlerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu nedenle peroperatif lokal sinir blokajının postoperatif ağrının daha da azaltılması yönünde olumlu sonuç vermesi beklenir.

Son zamanlarda pre-emptif analjezi, yani insizyondan önce yapılan sinir blokajının, henüz ağrı gelişmeden merkezi duyarlılığı azaltacağı ve cerrahi girişim sonrası sekonder hiper-aljeziyi daha etkin şekilde engelleyeceği savı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yine Ure ve arkadaşları çift-kör randomize bir çalışmada laparoskopik kolesistektomide uyguladıkları pre-insizyonel bupivakain enjeksiyonunun ilk 16 saatte kullanılan analjezik miktarını azalttığını, ancak farkın istatistiki anlam taşımadığını bildirmişlerdir (5). Ülkemizden Saraç ve arkadaşları ise pre ve post-insizyonel bupivakain enjeksiyonunun etkilerini kontrollü olarak karşılaştırdıkları çalışmada bilakis post-insizyonel grupta diğer iki gruba göre daha etkin analjezi

sağlandığını bildirmişlerdir (11). Gerek pre-emptif analjezinin üstünlüğünün kanıtlanamaması ve gerekse uygulama kolaylığı açısından biz çalışmamızda post-insizyonel yöntemi tercih ettik. Çalışmamızda kullanılan pethidin miktarı tedavi grubunda anlamlı ölçüde düşük bulunurken 24. saatteki kan düzeyi ölçümlerindeki anlamlı farklılık da uyguladığınız yöntemin etkinliğini objektif olarak desteklemektedir.

Hastaların VAS skorlarının değerlendirilmesinde her iki grup arasında ilk saatten başlayarak çalışma grubu lehine belirgin sayısal fark olmakla birlikte bu ancak 24. saatte anlamlılığa kavuşmuştur. Literatürde benzer çalışmalarda VAS skoru sonuçlarının birbiriyle çeliştiği görülmektedir. Anlamlı fark saptanmayan çalışmaların (5) yanısıra yalnızca ilk saatte (12) veya 6. saatte (8) anlamlılık saptayan çalışmalar mevcuttur. Sonuçta anlamlılık konusunda çelişkiler mevcut olmakla birlikte tüm çalışmalarda VAS skorlarında tedavi grubu lehine farklar saptandığı görülmektedir.

Cerrahi travmaları takiben kortisol, ACTH ve  $\beta$ -endorfin gibi parametrelerde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak da vücutta glikoz intoleransı, negatif azot bilançosu, immunolojik sistemde depresyon gibi olumsuz değişiklikler ortaya çıkmakta, bu da postoperatif morbiditenin artmasına yol açmaktadır (12). Bu değişikliklerin ortaya çıkmasında tetiği çeken mekanizmanın periferden merkeze giden ağrı uyarıları olması nedeniyle, cerrahi kesi yüzeyinin küçük tutulması veya bu impulsların taşınmasının bloke edilmesi sonucu organizmanın stres yanıtının da o oranda azalacağı ve bu parametrelerdeki değişikliklerin de daha düşük düzeylerde kalacağı beklenmiştir. Ancak Deuss ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada laparoskopik ve açık kolesistektomi

uygulanan hastalarda, ameliyat sonrası kan kortisol, ACTH, prolaktin ve growth hormon düzeylerindeki değişiklikler incelenmiş ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (13). Yine bir diğer çalışmada da laparoskopik kolesistektomi sonrası kullanılan intraperitoneal bupivakainin kan kortisol ve glikoz düzeylerini anlamlı oranda etkilemediği gösterilmiştir (14). Biz de çalışmamızda bupivakain grubundaki hastalarda kortizol ve  $\beta$ -endorfin düzeylerinin kontrol grubuna oranla daha az yükseldiğini saptadık. Ancak benzer çalışmalarda da olduğu gibi gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Sonuç olarak laparoskopik kolesistektomi sonrasında uygulanan postinsizyonel bupivakain enjeksiyonunun organizmanın stres yanıtında biyokimyasal bir düzelmeye sağlamamakla birlikte postoperatif ağrı ve buna bağlı olarak hastalarda narkotik analjezik gereksinimini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Troidl H, Spangenberg W, Langen R, Al-Jajiri A, Eypasch E, Neugebauer E, Dietrich J: Laparoscopic cholecystectomy: Technical performance, safety, and patients benefits. *Endoscopy* 1992, 24:252.
2. Kum CK, Wong CW, Goh PMY, Ti TK: Comparative study of pain level and analgesic requirement after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4:139-141.
3. Williams MD, Sulentic SM, Murr PC: Laparoscopic cholecystectomy produces less postoperative restriction of pulmonary function than open cholecystectomy. *Surg Endosc* 1993, 7:489-492.
4. McMahon AJ, Russell IT, Ramsay G, Sunderland G, Baxter JN, Anderson JR, Galloway D, O'Dwyer PJ: Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: A randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. *Surgery* 1994, 115:533-539.
5. Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, Neugebauer E, Lefering R, Ullmann K, Bende J: Preincisional local anesthesia with bupivacaine and after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1993, 7:482-488.
6. Patel JM, Lanzamfame RJ, Williams JS, Vullen BÖ, Hinshaw JR: The effect of incisional infiltration of bupivacaine hydrochloride upon pulmonary functions, atelectasis and narcotic need following elective cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1983, 157:338-340.
7. Kaplan JA, Miller ED, Gallagher EG: Postoperative analgesia for thoracotomy patients. *Anesth Analg* 1975, 54:773-777.
8. Szem JW, Hydo L, Barie PS: A double-blinded evaluation of intraperitoneal bupivacaine vs saline for the reduction of postoperative pain and nausea after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996, 10:44-48.
9. Narchi P, Benhamou D, Fernandez H: Intraperitoneal local anesthetic for shoulder pain after day-case laparoscopy. *Lancet* 1991, 338:1569-1570.
10. Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, Dietrich A, Lefering R, Neugebauer E: Pain after cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994, 8:90-96.
11. Saraç MA, Aktan Ö, Baykan N, Yeğen C, Yalın R: The effect and timing of local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1996, 5:362-366.
12. Gilling JG, Macbeth WAAG: Postoperative care and complications. In: Marshall V, Ludbrook J, eds. *Clinical science for surgeons*. Butterworths 1988: 382-397.
13. Deuss U, Dietrich J, Kaulen D, Frey K, Spangenberg W, Allolio B, Matuszcak M, Troidl H, Winkelmann W: The stress response to laparoscopic cholecystectomy: Investigation of endocrine parameters. *Endoscopy* 1994, 26:235-238.
14. Rademaker BMP, Kalkman CJ, Odoom JA, DeWit L, Ringers J: Intraperitoneal local anaesthetics after laparoscopic cholecystectomy: Effects on postoperative pain, metabolic responses and lung function. *British Journal of Anaesthesia* 1994, 72:263-266.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Yaman TEKANT

Güzelbahçe Sok. 33-35/13,

Nişantaşı-İSTANBUL