

T.C.

İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**Meme Kanseri Tanısıyla Modifiye Radikal Mastektomi
Uygulanan Hastalarda Torakal Paravertebral Blok
Uygulamasının Postoperatif Analjeziye ve Analjezik
Kullanımına Etkileri**

Dr. Özgür Yılmaz

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlayan Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı eski Başkanı, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Kutay AKPİR'e, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Simru TUĞRUL'a, çalışmamda bana yardım desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Vahit Özmen'e, tez danışmanım Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Türker ŐENGÜL'e, hastanemizde çalışmış ve halen çalışmakta olan tüm doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hemşire, personel ve diğer tüm çalışanlarına, yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan, annem başta olmak üzere ailemin tüm fertlerine ve tüm değerli dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1-ÖZET-SUMMARY.....	4
2-GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
3-GENEL BİLGİLER.....	6
3.1-Anatomi.....	6
3.2- Torakal paravertebral blok.....	6
3.2.1-Endikasyonlar.....	6
3.2.2-Kontrendikasyonlar.....	8
3.2.3-Etki mekanizması.....	9
3.2.4-Yan etki ve Komplikasyonlar.....	9
3.2.5-Teknik.....	10
3.2.6-İlaçlar.....	11
4.ARAÇLAR VE YÖNTEM.....	25
5.BULGULAR.....	27
6.TARTIŞMA.....	32
7.SONUÇ.....	39
8.KAYNAKÇA.....	40

1.ÖZET

Meme kanseri tanısıyla modifiye radikal mastektomi ve aksiller disseksiyon uygulanan 20 hastaya preoperatif 150mg levobupivakain ile T4 seviyesinden torakal PVB uygulanmış, 20 hasta ise kontrol grubuna alınarak intraoperatif 100mg tramadol ve 20mg tenoksikam verilerek 2 grup arasındaki postoperatif 0, 1, 6, 12,24. Saatlerdeki ağrı durumu VAS ile değerlendirilmiştir. Ayrıca gruplar arasındaki postoperatif opioid kullanım miktarı da ölçülmüştür.

Torakal PVB grubunda kontrol grubuna göre tüm zamanlarda VAS değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca torakal PVB grubunda kontrol grubuna göre postoperatif analjezi ihtiyacı daha az olmuştur. Meme kanseri operasyonlarında tek doz torakal PVB postoperatif 24 saat boyunca etkin analjezi sağlamış ve opioid ihtiyacını anlamlı oranda azaltmıştır.

SUMMARY

40 patients who had undergone modified radical mastectomy and axillary dissection for breast cancer were divided into two groups. In the control group 20 patients were given general anesthesia and 100mg tramadol with 20mg tenoxicam were admitted intraoperatively. In the paravertebral group toracal paravertebral block (PVB) was applied to the patients at the level of T4 with 150mg levobupivacaine. Postoperative VAS scores at 0,1,6,12 and 24th hours were noted and tramadol was given postoperatively as needed. The amount of tramadol used was also noted for both groups. In the PVB group all time VAS scores were significantly lower. The amount of tramadol needed was also lower in the PVB group. Single dose toracal paravertebral block supplied effective analgesia for the 24 hour postoperative period and decreased the additional opioid usage for breast cancer operations.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası kanser araştırma organizasyonlarına göre meme kanseri hala kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tanısı koyulan hastaların çoğuna meme cerrahisi uygulanmaktadır^{1,2}. Bu hastaların %40 kadarı ciddi akut postoperatif ağrıdan yakınmaktadırlar³ ki bu da persistan kronik postoperatif ağrı gelişimine de öncülük eder^{3,4,5}. Meme cerrahisinden sonra hastaların %50'sinde kronik postoperatif ağrı geliştiği gösterilmiştir. Erken tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştiği düşünülürse ilerleyen yıllarda meme cerrahisi geçirmiş kadın sayısının artacağı açıktır. Bu nedenle meme cerrahisi sonrası etkili bir ağrı kontrolünün önemi artmaktadır. Son yapılan çalışmalarla paravertebral bloğun meme cerrahisi için hem etkili bir anestezi hem de analjezi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Uygulaması ve öğrenilmesi kolay olduğu gibi, yan etkiler bakımından da oldukça güvenilir olan bu teknik meme cerrahisinde ağrı kontrolünde optimal tercih olmaktadır⁷⁻¹⁰. Ancak son yıllarda opioidlerin artan oranda kullanımı bu tekniği klinik kullanımdan uzaklaştırmıştır. Literatürde bupivakain, ropivakain ve lidokain yapılmış pek çok PVB çalışması olmasına rağmen levobupivakain ile nadir çalışma olduğunu gördük. Biz bu çalışmamızda 150mg levobupivakain ile tek doz torakal paravertebral blok uygulanan mastektomi hastalarında postoperatif analjezi ve opioid kullanımını araştırdık.

3.GENEL BİLGİLER

3.1. Anatomi

Güvenli bir paravertebral blok uygulaması için vertebral kolon ve çevre dokuların anatomisi çok iyi bilinmelidir. Omurga (columna vertebralis), kafatası ve göğüs kemikleriyle birlikte aksiyal iskelet sistemini oluşturan ve vücudun ekseninde bulunan hareketli bir sütundur. Vücut ağırlığının büyük kısmını taşıyan ve bu ağırlığı pelvis vasıtasıyla alt taraf kemiklerine aktaran omurga; baş, boyun ve gövdenin hareketlerinde de görev alır. Bu destek ve hareket işlevinin yanı sıra omurga, içinde barındırdığı canalis vertebraliste omuriliği de saklar. Doğum sırasında 33 vertebradan (omur) oluşan omurga; sakrumun ve koksiksin füzyona uğrayıp birer omur haline gelmesiyle erişkinde 7 servikal, 12 torakal ve 5 lomber olmak üzere 24 hareketli omur, bir sakrum ve bir koksiks olmak üzere toplam 26 parçadan oluşur. Bu yirmi altı omur birbirlerine, diskus intervertebralis olarak adlandırılan fibro-kartilaginöz yapılar ve bağlarla bağlanmışlardır. Omur ve disklerin boyutları yukarıdan aşağıya doğru artar. Yetişkin bir erkekte yaklaşık 71cm. olan omurga boyu, yetişkin kadında 61cm'dir. Bu uzunluğun $\frac{1}{4}$ 'ü diskler, $\frac{3}{4}$ 'ü omurlar tarafından oluşturulur. Fetüste öne doğru konkavite gösteren yay şeklinde olan omurga, geç fetal dönemde ve doğumdan sonra çocuğun başını tutması, emeklemesi, ayakta dik durması, yürüme gibi gelişim periyodlarında ilave eğrilikler kazanır. Yandan bakıldığında bu eğrilikler şöyledir;

- 1- Boyun bölümünde arkaya doğru konkavite (fizyolojik servikal lordoz)
- 2- Göğüs bölümünde arkaya doğru konveksite (fizyolojik torasik kifoz)
- 3- Bel bölgesinde arkaya doğru konkavite (fizyolojik lomber lordoz)
- 4- Sakral bölgede arkaya doğru konveksite (fizyolojik sakral kifoz)

Torasik paravertebral boşluk T1 vertebra seviyesinde başlar ve T12 seviyesinde sona erer. Servikal ve lomber paravertebral enjeksiyonlar da uygulanmaktadır ancak bu boşlukların birbirleriyle direkt ilişkileri yoktur. Paravertebral boşluk vertebral kolonun her iki tarafında bulunan kama şeklinde bir boşluktur. Bu boşluğun anterolateralinde parietal plevra, posteriorunda superior kostotransvers ligaman, medialinde vertebra ve intervertebral foramen superior ve inferiorunda kostalar ile sınırlıdır. Boşluk içinde spinal sinirler, interkostal sinirler ve damarlar, beyaz ve gri madde rami communicantes ve anteriorda sempatik zincir bulunur. Spinal sinir vertebral foramenden çıktığında fasyal kılıfı yoktur ve lokal anesteziye penetrasyonuna açıktır. Lateral olarak paravertebral boşluğu sınırlayan bir doku yoktur. İnterkostal kaslar ve interkostal boşluk olarak devam eder. Paravertebral boşluğa verilen solüsyon lokalize olarak kalabilir; superior ve inferiora ilerleyebilir; mediale intervertebral foramen aracılığıyla ilerleyebilir ya da laterale interkostal alana yayılabilir. Parietal plevra travmatize edilmedikçe anteriora yayılım olmaz. Psoas kası nedeniyle de T12 aşağısında seviyelere yayılım söz konusu değildir. Boşluk endotorasik fasya ile ventral ve dorsal iki kolona ayrılır. Sinir köklerine lokal anesteziğin etki etmesi açısından bu fasyanın geçilmesi önemlidir.

3.2.Torakal paravertebral blok

Torakal paravertebral blok (PVB), lokal anestezi maddenin spinal sinirlerin intervertebral foramenden çıktıkları bölgeye verilmesiyle ipsilateral duysal, motor ve sempatik sinir bloğu sağlanmasıdır.

3.2.1.Endikasyonlar

Postoperatif analjezi

- Toraks cerrahisi
- Meme cerrahisi
- Kolesistektomi
- Herniorafi
- Renal ve üreter cerrahisi
- Appendektomi
- Video assisted thoracic surgery (VATS)

Cerrahi anestezi

- Meme cerrahisi
- Herniorafi
- Göğüs duvarı travması

Diğer

- Kronik malign veya benign nöralji
- Aksiller hiperhidrozis

3.2.2.Kontrendikasyonları

Paravertebral bloklar diğer rejyonel tekniklerle karşılaştırıldıklarında düşük oranda nörolojik hasar potansiyelleri vardır. Bu nedenle antikoagülan kullanımı bu teknik için mutlak değil rölatif kontrendikasyon oluşturur. Akciğer

rezeksiyonu veya özefagus rezeksiyonu uygulanacak ve tam doz antikoagülasyon uygulanmış bir grup hastada başarıyla paravertebral blok uygulanmış ve sadece 1 hastada spesifik tedavi gerektirmeyen venöz ponksiyon izlenmiştir¹¹. Lokal sepsis ya da ampiyem kesin kontrendikasyon oluşturur. Her iki durumda da enjeksiyon bölgesindeki asidoz lokal anesteziğin etkisini azaltacağı gibi, hiperemi de ilacın sistemik dolaşıma geçişini artırır. Paravertebral bölgenin tümörle işlem için kesin kontrendikasyon teşkil ederken, paravertebral bölgeye komşu göğüs duvarı tümörü kontrendikasyon değildir. Skolyoz ve ciddi göğüs deformitesinde intratekal ve intraplevral enjeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

3.2.3.Etki Mekanizması

Torakal paravertebral enjeksiyonda etki lokal anesteziğin interkostal sinir, dorsal ramus, rami communicantesler ve sempatik zincire penetre olmasıyla sağlanır. Oluşan etki unilateral duysal ve sempatik bloktur. 15 cc %0.5 bupivakainle ortalama 5 dermatomda duysal blok ve 8 dermatomda sempatik blokaj sağlanabilir¹².

3.2.4.Yan etki ve komplikasyonlar

Paravertebral blok komplikasyonları şu şekildedir:

- Enjeksiyon yerinde enfeksiyon
- Enjeksiyon bölgesinde hematom
- Hemodinamik değişiklikler
- Nörolojik hasar

-Pnömotoraks

-Total spinal blok

-İntravasküler enjeksiyon, lokal anestezi toksisitesi

Tüm bu komplikasyonların görülme sıklığı %2,6 ve 5,7 arasında bulunmuştur¹³. Paravertebral bloğa bağlı ölüm bildirilmemiştir¹³.

3.2.5. Teknik

Torakal paravertebral ilk olarak Hugo Sellheim tarafından abdominal cerrahi sırasında kas gevşemesi ve analjezi sağlamak amacıyla 1905 yılında Leipzig’de uygulandı. O zamandan beri işlemin etkinliğini artırmak amacıyla pek çok teknik önerildi. Superior kosto-transvers ligaman hedef alınarak yapılan direnç kaybı tekniği 1979’da Eason ve Wyatt tarafından tanıtıldı. Greengrass ve ark. transvers proses ile temas edildikten sonra iğnenin kaudale ilerletilmesi tekniğini geliştirdiler. Richardson ve ark. iğnenin paravertebral boşlukta olduğunun basınç ölçümüyle doğrulanması tekniğini önerdiler. Munday ve ark. ise otomatik dedektörlü iğneleri geliştirdiler. Tüm bu yöntemler içinde en güvenilir ve uygulaması kolay olan yöntem Greengrass ve ark. tarafından önerilen transvers proses temas tekniğidir; çalışmamızda da bu teknik kullanılmıştır.

Hastanın pozisyonu ve enjeksiyon noktalarının belirlenmesi

1. Hasta ayaklarının altına bir tabure konularak oturtulur, çene sternuma temas ettirilerek boyun fleksiyona getirilir. Spinöz çıkıntılar palpe edilerek işaretlenir (**Resim 1**). Enjeksiyon noktaları istenen blok dağılımına göre seçilir.

2. Enjeksiyon noktası olarak spinal çıkıntıların **üst** ucundan 2 - 2,5 cm lateraldeki cilt noktaları işaretlenir (**Resim 2**).



Resim1



Resim2

- Girişim
 1. Bölge aseptik olarak temizlenir ve örtülür. Anesteziyolog hastanın arkasında oturur pozisyonda durur.
 2. Belirlenmiş olan noktalarda subkütan infiltrasyonla her nokta için 1-2 ml lokal anestetikle veya tüm enjeksiyon hattı boyunca 10 ml lokal anesteziyle anestezi sağlanır (**Resim 3**).
 3. Fleksibl bir tüp ve ucunda 20 ml lokal anestetik bulunan enjektöre bağlı 7,5 cm uzunluğundaki 22 numara (spinal) iğne ile ciltle dik açı yapacak şekilde girilir ve transvers çıkıntıya değinceye kadar 3 - 6 cm ilerletilir (**Resim 4**).
 4. Temas sağlanınca iğne cilde kadar geri çekilir, bu kez transvers çıkıntının **üst** kenarından "yalanarak" geçmek üzere 60 derecelik bir açıyla başa doğru yeniden ilerletilir (**Resim 5**). Eğer transvers çıkıntı tanımlandığı gibi geçilemez ise iğne geri çekilerek aynı uygulama bu kez

transvers çıkıntının **alt** kenarına yöneltilerek yapılabilir. Ancak bu kez iğne kaudale doğru yönlendirilmelidir(**Resim 6**). İğne transvers çıkıntıyı geçtiğinde çıkıntıdan 1 - 1,5 cm daha derine ilerletilmelidir. Aspirasyon testini takiben her seviyede 5 - 6 ml lokal anestetik enjekte edilir (**Resim 7**).



Resim3



Resim 4



Resim 5



Resim 6

Resim7

Lokal anestetik enjeksiyonuna rezistans iğne ucunun superior kostotransvers ligaman (yüksek düzeylerde) içinde olduğunu gösterir. Bu durumda iğne 2 - 3 mm ilerletilmelidir.

3.2.6.Kullanılan ilaçlar

Lokal anestezikler

Lokal anestezik ilaçlar ara zincirin yapısına göre ester ve amid olarak 2 temel gruba ayrılırlar:

1-Ester grubu lokal anestezikler: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain

2-Amid grubu lokal anestezikler: Lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, dibukain, ropivakain

Lokal anesteziik ilacın etki başlama süresinde en önemli faktör ajanın pKa'sıdır. pKa; baz (lipofilik grup) ile katyonik formun (hidrofilik grup) eşit olduğu hidrojen iyon konsantrasyonu (pH) olup her ajan için farklıdır. Lokal anesteziğin pKa'sı ne kadar fizyolojik pH'ya yakınsa etkisi o kadar çabuk başlar. Genellikle lokal anesteziik ajanların pKa değerleri 7,5-9 arasında değiştiğinden dokuda (pH 7,4) lokal anesteziikler daha çok katyon formunda bulunmaktadır(Prilokain 7,7, lidokain 7,9, bupivakain 8,1). Lokal anesteziiklerin alkali solüsyonları sinir iletimini daha etkin biçimde bloke ederler. Ajanın enjekte edildiği bölgenin pH'sı da bu olayı etkilemektedir. Enfekte bir bölgede pH'nın azaldığı düşünülürse pKa ile aradaki fark artacağından diffüze olabilen miktar azalacaktır. Lokal anesteziiklerin alkali solüsyonları sinir iletimini daha etkin biçimde bloke ederler. Ester türü lokal anesteziiklerin pKa değerleri (8,5-8,9), amid türlerine (7,6-8,1) göre daha yüksektir ve fizyolojik pH düzeyinde daha fazla iyonize olurlar.

Lokal anesteziik ajanlarda aranan özellikler:

- Düşük yoğunlukta etkin olabilmeli
- Dokulara penetrasyonu iyi olmalı
- Etki başlama zamanı hızlı olmalı
- Etki süresi uzun olmalı
- Düşük sistemik toksisitesi olmalı
- İrritan olmamalı
- Etkisi geri döndürüleabilmeli

Sinir lifi boyunca uyarı iletimini bloke edebilecek minimum lokal anestezi konsantrasyonuna CM (minimum concentration) adı verilir. Lokal anesteziğin konsantrasyonu CM'den düşük olursa iletimi durdurmak mümkün olmaz. Böylece CM lokal anesteziklerin etkinliğinde bir standart olarak kabul edilir. CM'yi etkileyen faktörler:

1-Sinir lifinin çapı: Geniş çaplı sinir lifleri daha yüksek yoğunlukta lokal anestezi gerektirir. Dolayısıyla bu sinirler için gerekli CM daha yüksek olacaktır.

2-pH: Yüksek pH değerlerinde, düşük pH'ya göre, uygulanan anesteziğin CM'u daha azdır.

3- Kalsiyum konsantrasyonu: Lokal anestezi etkinliği, fosfolipidler tarafından bağlanan kalsiyum inhibisyonu ile doğrudan ilişkilidir.

4-Sinir stimülasyon hızı: Sinir stimülasyon hızı ile lokal anestezi etkinliği doğru orantılıdır. Yüksek stimülasyon hızında daha potent anestezi gerekmektedir. Lokal anestezi solüsyonlarına içine vazopressör olarak genellikle 1:200000 konsantrasyonunda adrenalin ilave edilir. Vazokonstriktör olarak ilave edilen adrenalin, lokal anestezi ajanının etki süresinin uzatır, emilim hızını yavaşlatır, dokuda daha uzun süre kalmasını sağlayarak ilacın etkinliğini artırır. Vazokonstriktör ilaçlara "fizyolojik ve kimyasal turnike" adı da verilir. Böylece özellikle infiltrasyon anesteziğinde kısmen daha az kanlı cerrahi sağlamak mümkün olur. Ayrıca fenilefrin ve noradrenalin vazokonstriktör ajan olarak kullanılabilir, ancak adrenalin kadar etkin olamazlar. Terminal arterioller ile beslendiğinden ve kalıcı beslenme bozukluğuna yol açabileceğinden el ve ayak parmakları, burun, penis, kulak memesi gibi bölgelerde vazokonstriktör içeren lokal anestezikler kullanılmaz. Ayrıca yaşlı, hipertansif, kardiyak, tirotoksikozlu, periferik damar hastalığı olan, MAO inhibitörü alan, trisiklik antidepresif ilaç alanlarda da adrenalin içeren lokal anestezikler kullanılmaz. Adrenalin

yoğunluğu 1/200.000 olmalıdır. Bu 20 ml lokal anesteziğe içine %0,1'lik (1mg/ml) adrenalin solüsyonundan 0,1 ml katılarak elde edilir. Daha konsantrasyonlu solüsyonlar doku iskemisine yol açar. Lokal anesteziğin etkinlikleri ve etki süreleri yönünden de üç gruba ayrılabilirler:

1-Zayıf güçte - Kısa etkili - Prokain

2-Orta etkinlikte - Orta etki süreli - Lidokain, Prilokain

3-Güçlü ve uzun etkili - Bupivakain

LOKAL ANESTEZİKLERİN YAN ETKİLERİ

Rejyonel anestezide lokal anesteziğin kullanımı sonrasında görülen yan etkiler

A. Ajanın direkt etkisi ile

B. Sekonder olarak ajan veya bloğun yarattığı fizyolojik değişiklikler ile

C. Ajan veya bloktan bağımsız olarak gelişebilir.

Ajanların direkt etkisi ile görülen yan etkiler lokal veya sistemik olarak ikiye ayrılabilir:

A. Lokal etkiler

Piyasada kullanılan lokal anesteziğin sitotoksik olmadığı düşünülmektedir. Lokal reaksiyonların genellikle solüsyonlara eklenen stabilizan, bakteriyostatik ajanlar ve ağır metallere kaynaklandığı bilinmektedir. Ayrıca travmatik enjeksiyon, yüksek ilaç konsantrasyonu, kötü kanlanma ve mekanik nedenlerle doku hasarı meydana gelebilmektedir. Bazı çalışmalarda iskelet adalesinde de hücre hasarı gösterilmiştir. Bu genellikle bupivakain gibi uzun etkili ajanlar ve adrenalin ile asit antioksidanlar (klorprokain) varlığında gelişmekte, fakat hızlı bir rejenerasyon ile iyileşme

gözlenmektedir. Ekstremitelerin uçlarında uygulanan solüsyonlara adrenalın eklenmesi gangrene dek varan sonuçlara yol açabilmektedir. En sık görülen lokal doku reaksiyonunun allerjik dermatit olduğu bildirilmektedir.

B. Sistemik etkiler:

Lokal anesteziklerin sistemik etkileri genellikle yüksek doz nedeniyle oluşmaktadır. Uygun yapılan bir blok sonrası ajanların plazma konsantrasyonu subanaljezik olarak adlandırılır ve bir miktar ajan beyine, kalbe ve kasa ulaşsa dahi herhangi bir reaksiyon görülmez. Analjezik düzey ise ajanın kan konsantrasyonunun polarize ve depolarize olan kalp, beyin ve kas gibi dokulardaki aktiviteyi ortadan kaldıracak miktara ulaşmasını göstermektedir. Yüksek doz ve akut intoksikasyon analjezik düzeyin elde edilmesi ile meydana gelmektedir. Yüksek plazma düzeyleri, hızlı absorpsiyon veya hatalı intravasküler enjeksiyon ile gelişebilmektedir. Toksikite tek bir enjeksiyon sonrası akut veya tekrarlayan enjeksiyonlarla kronik olabilir. Lokal anestezik toksisitesi özellikle santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemde (KVS) ön plana çıkmaktadır.

Santral sinir sistemi toksisitesi

Önerilen dozlarda ve uygun blokajlarda serum düzeyleri kritik düzeyleri aşmazken damardan zengin bölgelere enjeksiyon toksisite bulgularına neden olmaktadır. Öncelikle kortikal inhibitör sinapslarda görülen inhibisyon daha sonra eksitator nöronları da etkilemekte ve genel bir depresyon gelişmektedir. Böylece önce inhibitör nöron inhibisyonu ile bir eksitasyon fazı sonra da solunum ve dolaşım merkezlerini de içeren jeneralize bir depresyon gelişmektedir. Çok hızlı yapılan uygulamalarda ise eksitasyon fazı görülmeden

depresyon yerleşebilmektedir. Bu depresyon uzun etkili ve potent LA ajanlarla daha uzun sürmektedir. Serebral perfüzyonun idamesi halinde beyinde bir hasar gelişmemektedir. SSS toksisitesinin erken belirtileri kulak çınlaması, sersemlik, yorgunluk, halüsinasyonlar, konuşma bozuklukları, nistagmus ve titreme şeklindedir. Kan düzeyinin yükselmesi ile beliren tonik-klonik konvülsiyonlar daha sonra SSS depresyonu ile son bulmaktadır.

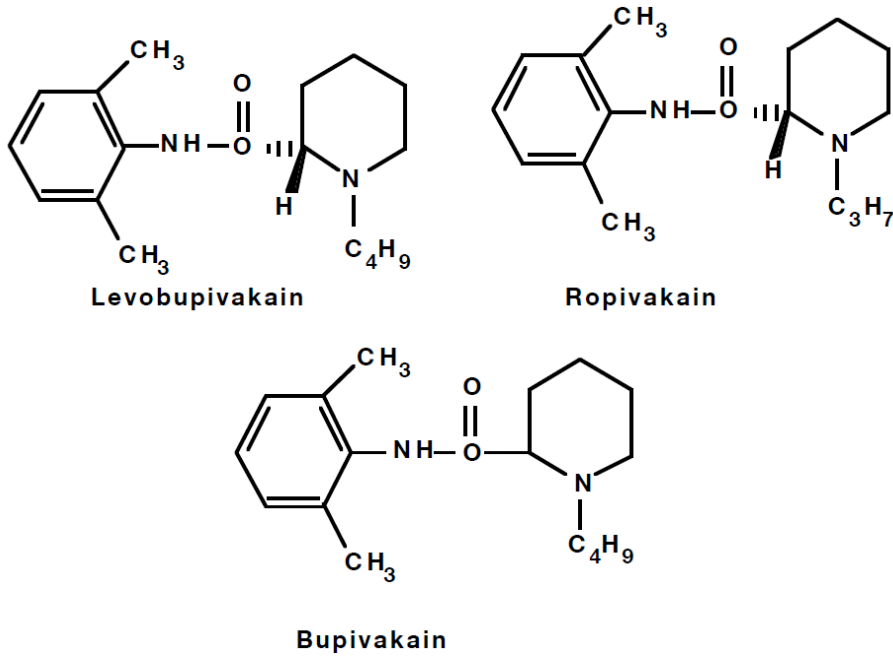
Kardiyovasküler sistem toksisitesi

LA'lerin kardiyovasküler etkileri rejyonel anestezide otonom yolların inhibisyonu (epidural ve spinal anestezi ile sempatik blokaj) ile indirekt veya kalp ve damar düz kasları veya kalp ileti sisteminin depresyonu ile direkt olarak gelişmektedir. Direkt etkinin mekanizması düz kas ve ileti sisteminde iyonik iletinin bozulması ile açıklanmaktadır. Burada yine sodyum iletisinin bozulması ön plandadır. Toksik dozlarda ilk olarak EKG'de PR uzaması, QRS genişlemesi ve sinüs bradikardisi görülmektedir. LA düzeylerinin daha da artması miyokard kontraktilitesinin, dolayısıyla kardiyak atımın azalmasına neden olmaktadır. KVS toksisitesi de SSS toksisitesi gibi ajanların potensi ile doğru orantılıdır Ayrıca KVS lokal anesteziğin potansiyel etkilerine SSS'den daha dirençli olup, toksik belirtiler daha yüksek kan düzeylerinde ortaya çıkmaktadır. Bupivakain ve etidokainin KVS toksisitesi lidokain gibi kısa etkili ajanlardan daha fazladır. Uzun etkili ajanlarla olan depresyon bu ajanların dokuya bağlanmasının fazla olması nedeniyle uzun süreceğinden resusitasyona cevap azalmaktadır. Hastada toksik belirtilerin başlaması ile yeterli oksijenizasyon ve antikonvülsif ajanların uygulanması belki de daha ciddi tabloların gelişmesini önleyecektir. LA toksisitesi direkt olarak serebral hasara yol açmadığından konvülsiyonlar sırasında gelişen hipoksi veya kardiyak arrest ile oluşan perfüzyon bozukluğu

esas patolojiye neden olmaktadır. Bu nedenle konvülsif dönemde antikonvülsif tedavi yanında solunumun desteklenmesi önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca bu dönemde gözden kaçabilecek bir kardiyak arrest monitörizasyon ile fark edilip geri döndürülebilir. Bu arada ortaya çıkan solunumsal asidoz da tedavi edilmelidir. Lokal anestezi uygulaması sırasında genel anestezi ve resusitasyon araçlarının mutlaka hazır bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır.

Levobupivakain; yeni bir lokal anestezi

Levobupivakain; bupivakain molekülünün sadece S(-) enantiomerinden oluşturulmuş uzun etkili amid grubu lokal anesteziiktir. Randomize çift kör klinik çalışmalarda anestezi ve analjezik özellikleri aynı dozlarda bupivakaine büyük oranda benzer bulunmuştur.



Şekil 1. Bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin kimyasal yapıları.

Değişik anestezi tekniklerde etki başlangıç süresi 15 dakika civarında saptanmıştır. Erişkinlerde yapılan epidural levobupivakain uygulamaları da

duysal blok süresinin 200mg'a yakın dozlarda 9 saate kadar sürdüğü gösterilmiştir. Yine levobupivakainin erişkinlerde intratekal 15 mg uygulandığında 6,5 saate kadar duysal blok sağladığı bulunmuştur. 2 mg/kg dozunda levobupivakainle yapılan brakial pleksus bloğunda 17 saat analjezi sağlanmıştır¹⁴. Casati ve ark. total kalça protezi yapılacak hastalara levobupivakain, bupivakain ve ropivakainin %0.5'lik konsantrasyonları ile aynı volümlerde epidural anestezi uygulamışlar, bloğun başlangıç süresi, kalitesi ve etki süresini üçünde de benzer bulmuşlardır¹⁵. Sadece %0,5 ropivakainle motor blok diğerlerine göre daha az olmuştur. Bu hastaların postoperatif analjeleri için de epidural kataterden %0.125 levobupivakain, bupivakain veya %0,2 ropivakaini hasta-kontrollü epidural infüzyon yöntemi ile uygulamışlar ve postoperatif ilk 12 saatte tümünde uygun ağrı tedavisi sağlamışlardır. Motor fonksiyonların düzelmesini de tüm ilaç gruplarında benzer bulmuşlardır. Termde gebelerde doğum ağrısını gidermede gerekli minimum intratekal lokal anestetik miktarı ropivakain için 3.64, levobupivakain için 2.94 ve bupivakain için 2.37 mg olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre de rölatif intratekal analjezik potens oranları ropivakain/bupivakain 0.65, ropivakain/levobupivakain 0.80 ve levobupivakain/ bupivakain 0.81 olarak hesaplanmıştır. Özet olarak spinal levobupivakainin etki gücü bupivakain ile ropivakain arasındadır¹⁶. Çocuklarda amid grubu lokal anestetiklerin metabolizmasında önemli olan karaciğer sitokrom enzimlerinin özellikle yaşamın ilk 6 ay-1 yılı içinde tam gelişmemiş olması, lokal anestetiklerin bağlandıkları başta globulin olmak üzere albumin gibi plazma proteinlerinin kanda düşük olmasına bağlı serbest fraksiyonlarını yüksek olması, periferik sinirlerin kısa olması ve miyelinizasyonlarını tamamlamamış olması nedenleri ile bebek ve çocuklardaki girşimlerde daha düşük lokal anestetik ihtiyacı gerekir. Toksisite ihtimalinin de artacağı düşünüldüğünde levobupivakain ve ropivakainin rasemik bupivakainden daha

güvenilir olduğu bildirilmektedir. Etkinlik açısından terapötik dozlarda levobupivakain ve ropivakainin çocuklarda benzer olduğu ileri sürülmektedir¹⁷. Kardiyak toksisite açısından fare, rat ve tavşanlarda yapılan güvenlik marjı çalışmalarında ölümcül levobupivakain dozu bupivakaine göre %32 ile %57 oranında daha yüksek bulunmuştur. Özellikle uyanık koyunlarda periferik intravenöz uygulamada ortalama letal doz levobupivakain için %78 daha yüksek saptanmıştır¹⁸. Ayrıca kardiyak aritmi oluşturma insidansının levobupivakainde bupivakainden daha seyrek olduğu gösterilmiştir¹⁹. Anestezi altındaki köpeklerde yapılan çalışmada lokal anesteziyelere bağlı kardiyak arrest oluşturulmuş ve resusitasyona yanıtları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da levobupivakaine bağlı kardiyak arrestin bupivakaine göre resusitasyona daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur²⁰. Santral sinir sistemi toksisitesi açısından hem bupivakain, hem de levobupivakainin EEG’de alfa depresyonu yaptığı saptanmış olduğu halde bupivakainde bu blokajın anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beynin temporal, parietal ve santral bölgelerinde bupivakainin EEG’de teta dalgasını da deprese etmesine karşın bu bölgelerde levobupivakaine bağlı böyle bir depresyon etkisi gözlenmemiştir. Bu verilerden hareketle levobupivakainin EEG üzerine depresan etkisinin bupivakaine göre hem şiddet, hem de etkinin gözlemlendiği beyin bölgesi açısından belirgin olarak daha az olduğu bildirilmektedir¹⁷. Ropivakaine bağlı rapor edilmiş kardiyak arrest olguları vardır. Bunlardan iki tanesi alt ekstremité bloğu sonrası görülmüş ve resusitasyona yanıt vermişlerdir²¹. Ropivakain kullanılarak yapılan aksiller bloğa bağlı gelişen kardiyak arrest olgusunda ilk 10 dakikada yapılan resusitasyona yanıt alınamayınca lipid infüzyonu başlanmış ve resusitasyon bu uygulamadan sonra başarılı olmuştur²². Henüz levobupivakaine bağlı bildirilmiş bir kardiyak arrest olgusuna rastlanmamıştır. Yalnızca yanlışlıkla antiyobiyotik preparatı yerine intravenöz 125 mg levobupivakain verilmiş bir olgu

Finlandiya'dan rapor edilmiş olup; bu olguda da kardiyak arrest gelişmemiştir. Fakat hastada derin hipotansiyon gelişmiş ve operasyon sonuna kadar, yaklaşık 70 dakika epinefrin infüzyonuna ihtiyaç duyulmuştur²³. Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, yüksek dozlarda kullanımı gerektiğinde ve sürekli epidural infüzyon veya periferik sinir blokları gibi istemsiz intravenöz enjeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda bupivakainin yerine levobupivakain veya ropivakain gibi yeni lokal anesteziiklerden birinin tercih edilmesinin daha doğru olacağı görüşünü desteklemektedir²⁴. Lokal anesteziiklerle ilgili günümüzde yürütülen bir çalışma alanı da yavaş salınımlı lokal anesteziik preparatları konusunda olup bunlarla ilgili faz II çalışmaları devam etmektedir²⁵. Lipozom ilaç etkin maddesinin birkaç tabaka lipid tabakasıyla örtülerek (membran fonksiyonu görüyor) yavaş salınıp etki süresinin uzatılması ve yüksek plazma seviyesine bağlı toksisite riskinin düşürülmesine yönelik preparat formudur. Ratların kuyruk tabanına enjekte edilen normal formda bupivakain ile lipozom formunda bupivakainin analjezi süreleri sırasıyla 87 ± 6.7 ve 447 ± 19.6 dakika olarak bulunmuş olup lipozom formu ile yaklaşık 5 katı uzun bir etki süresi elde edilmiştir²⁶. Elbette aşırı uzun etki süreli lokal anesteziiklerin her koşulda avantaj sağlamayacağı da hatırdan tutulmalıdır. Sonuçta tüm lokal anestezi uygulamalarda yapılacak blok işleminin iyi bilinmesi ve dikkatli yapılması, büyük volümlerdeki lokal anesteziik enjeksiyonlarının yavaş yapılması ve bu sırada lokal anesteziğe bağlı santral sinir sistemi bulgularının olup olmadığının gözlenerek geliştiğinde enjeksiyonun hemen sonlandırılması hastanın genel durumunun (hipoksi, solunumsal veya metabolik asidozun varlığı gibi) izlenmesi, kullanılan lokal anesteziiklerin dozaj ve farmakokinetiğinin iyi bilinmesi komplikasyonsuz lokal anestezi uygulaması için en temel unsurlardır.

Narkotik (Opioid) Analjezikler

Bu grup ilaçlar, beyinde opioid peptid nöromediyatörlerin aktive ettiği opioid reseptörleri aktive ederek güçlü analjezik etki yaparlar. Diğer tür analjeziklerden farklı olarak antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri yoktur. Analjezi ile birlikte SSS'de nisbeten yaygın ve bilinç bulanıklığı yapabilecek derecede bir depresyon (narkotik etki) oluştururlar. Morfin ve kodein gibi haşhaş bitkisinden elde edilen doğal ilaçlarla onların yarı-sentetik türevlerine opiyatlar denilir. Opioidler deyimi bu ilaçlar ve sentetik olanlarını da içine alır.

Bu ilaçlar, analjezik etkilerini kısmen, omurilikte *substantia gelatinosa*'da, ağrı ile ilgili birinci duyusal nöronla ikincisi arasındaki sinapslardaki akson uçlarını ve bu sinapslarla ilişkili diğer akson uçlarını etkilemek suretiyle yaparlar (spinal analjezi). Kısmen de mezensefalonda periakvaduktal gri maddeyi ve beyin sapındaki çeşitli nukleusları (n.raphe magnus, n.reticularis gigantocellularis vb. gibi), oralardan omuriliğe inen yolları ve muhtemelen daha üst merkezleri etkileyerek analjezik etki yaparlar (supraspinal etki).

Etkilerine nöronların mü, delta ve kappa reseptörleri ve onların alt-tipleri aracılık eder. Ağrı duyumsama yanında ağrıya karşı oluşan reaksiyonu (afektif komponenti) inhibe ederler. Keyif artması yaptıkları için suistimal edilen ve bağımlılık yapabilen ilaçlardır. Etkilerine karşı nisbeten çabuk, kısmi bir tolerans oluşur.

Opioid analjezikler, özellikle iç organlardan kaynaklanan orta şiddette ya da şiddetli ağrının giderilmesinde kullanılır. Uygulamanın yinelenmesi bağımlılık ve toleransa yol açabilirse de, bu durum terminal dönemdeki hastalıkta ağrının kontrol altına alınmasındaki kullanımını engellemez. Opiyoid ilaçların çoğu Türkiye'de özel kırmızı reçeteye yazılır.

Opioidler, analjezi oluşturma dışında, öksürüğün baskılanmasında (kodein ve dekstrometorfan), diyare tedavisinde (difenoksilat ve loperamid), sol kalp yetmezliği sonucu gelişen akut pulmoner ödem tedavisinde (morfin ve meperidin) ve anestezi de kullanılırlar.

Yan Etkileri

Opiyoid analjezikler arasında kalitatif ve kantitatif pek çok fark olmasına karşın, birçok ortak yan etkileri vardır. Bunların en sık görülenleri bulantı, kusma, kabızlık ve uyuşukluktur. Muskarinik blokaj etkisi olan meperidin dışında tüm opioidler pupiller konstriksiyon (myozis) yaparlar.

Opioidlerin akut etkilerinden myozis ve konstipasyon dışında tüm yan etkilere tolerans gelişir. Farklı opioid agonistleri arasında çapraz tolerans vardır.

Yüksek dozda alındıklarında solunum depresyonu ve hipotansiyona neden olurlar.

Zayıf bir opioid olan tramadolün iki mekanizmayla ağrıyı giderdiği ileri sürülmektedir: opioid etki ve serotonerjik ve adrenerjik yolların etkinliklerinin güçlendirilmesi. Opiyoidlerin tipik yan etkilerine daha az neden olduğu bildirilmiştir (özellikle daha az solunum depresyonu, daha az kabızlık ve daha az bağımlılık potansiyeli). Bu nedenle çalışmamızda postoperatif analjezi de tramadol kullanılmıştır.

4.ARAÇLAR VE METOT

İstanbul Bilim Üniversitesi Etik Kurul onayı ve hasta onayı alındıktan sonra 20-65 yaş arası ASA I-II grubu meme kanseri tanısı olan ve modifiye radikal mastektomi ve aksiller disseksiyon uygulanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi.

Lokal anesteziye bilinen hipersensitivitesi,
Kanama diyatezi,
Depresyon ve/veya anksiyete bozukluğu,
Obez (BKİ>35 kg/m²)
Geçirilmiş pnömotoraks öyküsü,
Frenik sinir paralizi,
Ciddi aort stenozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Prospektif olarak yürütülen çalışmamızda kontrol grubu(K) ve torakal paravertebral grup(T) olarak 2 grup olarak tasarlandı. Hastalar www.randomizer.org internet sitesi kullanılarak iki gruba randomize edildi.

Her iki hasta grubu da rutin preoperatif anestezi değerlendirme sonucunda onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara ameliyathanede EKG, pulse oksimetre ve basınç kafi ile kan basıncı monitorizasyonu yapıldı.

Torakal paravertebral blok uygulanan hastalara 1 mg midazolam ile sedasyon uygulandı. Oturur pozisyon verildi. Orta hattın 2,5 cm lateralinden T4 seviyesinden cilt ve cilt altını 3cc %2'lik lidokain ile infiltrasyonunu takiben 22G Quincke spinal iğne ile girildi. Transvers prosese temastan sonra iğne hafifçe geri çekilerek kaudale yönlendirildi.1,5 cm daha derinleşildi ve paravertebral boşluğa 30cc %0,5 levobupivakain (150mg) verildi. Hastalar 10 dk. boyunca hemodinamik komplikasyonlar için takip edildi. Her iki gruba da 1mcg/kg

fentanyl, 2,2mg/kg propofol ve 0,6mg/kg rokuronyum ile indüksiyon uygulandıktan sonra sevofluran ve remifentanil infüzyonu ile genel anestezi uygulandı. Kontrol grubundaki (grup K) hastalara indüksiyondan 30 dk. sonra analjezi için 100mg tramadol ve 20 mg tenoksikam iv uygulandı. Torakal paravertebral blok uygulanan hastalara (grup T) intraoperatif analjezik yapılmadı. Her iki grup hastada da %50/%50 O₂/hava karışımı kullanıldı. Hastalar postoperatif 0.1.6.12 ve 24, saatlerde istirahat sırasında ağrı için VAS ile sorgulandı. Postoperatif ağrı şikâyeti olduğunda ihtiyaca göre tramadol verildi. Kullanılan ek analjezik miktarı kaydedildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi değerlendirmelerinde ise Friedman test ve Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.BULGULAR

Çalışma 15.08.2011 ile 04.11.2011 tarihleri arasında toplam 40 olgu ile yapılmıştır. Hastalar randomizasyon sonrası 20 kişilik torakal paravertebral blok ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

Olguların yaşları 38 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş $50,07 \pm 6,72$ 'dir.

Gruplara göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Torakal PVB grubun yaş ortalaması $52,05 \pm 7,14$; kontrol grubunun ise $48,10 \pm 5,78$ 'dir.

Gruplara göre ağırlıklar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Torakal PVB grubunun kilo ortalaması $61,50 \pm 9,82$ kg; kontrol grubunun ise $63,75 \pm 7,38$ kg'dır.

Gruplara göre boylar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Torakal PVB grubunun boy ortalaması $160,65 \pm 4,23$ cm; kontrol grubunun ise $160,15 \pm 4,26$ cm'dir.

BKİ'leri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Torakal PVB grubunun BKİ ortalaması $23,79 \pm 3,27 \text{ kg/m}^2$; kontrol grubunun ise $24,82 \pm 2,33 \text{ kg/m}^2$ dir(Tablo 1).

Tablo 1: Gruplara Göre Genel Özelliklerin Değerlendirmesi

	GrupT (n=20)	GrupK (n=20)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	52,05±7,14	48,10±5,78	0,062
Ağırlık (kg)	61,50±9,82	63,75±7,38	0,428
Boy (cm)	160,65±4,23	160,15±4,26	0,712
BKİ* (kg/m²)	23,79±3,27	24,82±2,33	0,262

Student t test **BKİ: Beden kitle indeksi*

Kontrol grubunun postop 0. saat, 1. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat VAS skorları torakal PVB grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

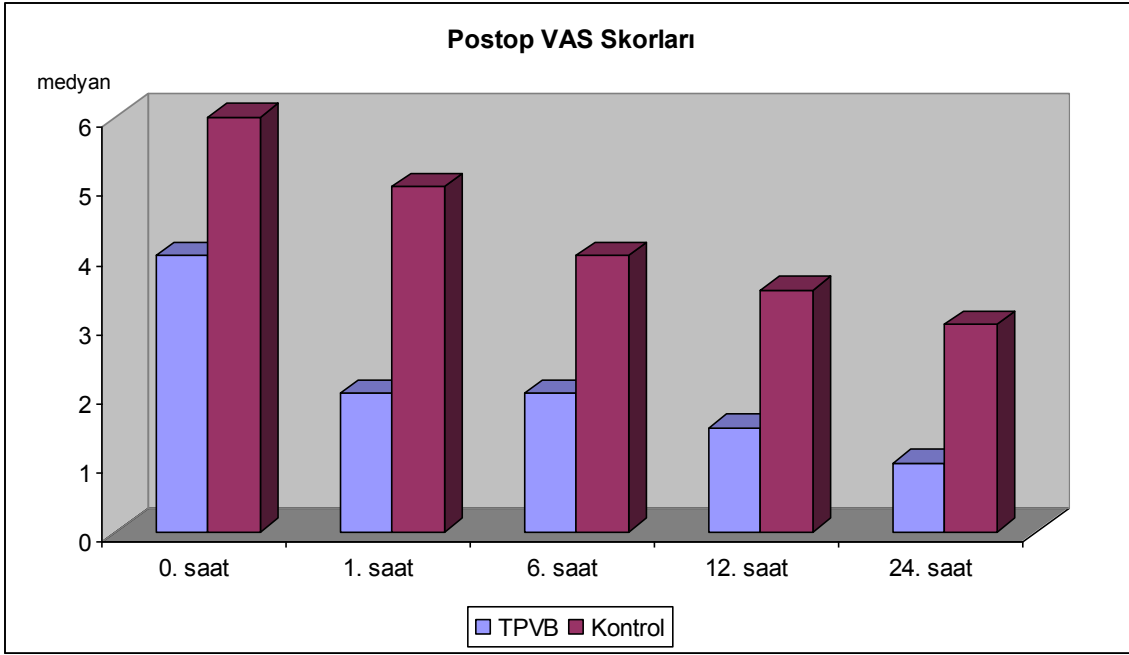
Torakal PVB (T) Grubunda; Postop VAS skorları takipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmıştır ($p<0,01$). Postop 0. saat VAS skorlarına göre 1. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmektedir ($p<0,01$).

Kontrol (K) Grubunda; Postop VAS skorları takipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmıştır ($p<0,01$). Postop 0. saat VAS skorlarına göre 1. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmektedir ($p<0,01$).

Tablo 2: VAS Değerlendirmesi

Postop VAS	Grup T(n=20)	Grup K (n=20)	<i>p</i>
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
0. saat	4,25±2,19 (4)	6,10±1,41 (6)	0,004**
1. saat	2,50±1,70 (2)	5,00±1,41 (5)	0,001**
6. saat	1,80±1,43 (2)	4,25±1,86 (4)	0,001**
12. saat	1,55±1,35 (1,5)	3,85±1,72 (3,5)	0,001**
24. saat	1,30±1,13 (1)	2,90±1,37 (3)	0,001**
⁺⁺<i>p</i>	0,001**	0,001**	
⁺0. saat – 1. Saat	0,002**	0,004**	
⁺0. saat – 6. Saat	0,001**	0,001**	
⁺0. saat – 12. Saat	0,001**	0,001**	
⁺0. saat – 24 saat	0,001**	0,001**	
●Mann-Whitney U test	⁺⁺ Friedman S test	⁺ Wilcoxon Signed Ranks test	

** $p < 0,01$



Şekil 1: Postop VAS skorları dağılımı

Gruplara göre ek tramadol kullanım oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$). TPVB grubunda ek tramadol kullanımı anlamlı düzeyde düşük oranda saptanmıştır.

Tablo 3: Ek olarak tramadol kullanım oranları karşılaştırması

	Grup T (n=20)	Grup K (n=20)	•p
	n (%)	n (%)	
Tramadol	2 (%10,0)	18 (%90,0)	0,001**
Ki kare test	** $p<0,01$		

T grubunda 2 olguya ek tramadol verilmiş olup, 2 olguya da 100 mg tramadol verilmiştir.

7.TARTIŞMA

Çalışmamızda genel anestezi ile birlikte tek seviye paravertebral blok uygulanan (T) grupta, sadece genel anestezi uygulanan(K) gruba göre daha etkin mastektomi sonrası ağrı kontrolü elde edilmiştir. Genel anestezi ile birlikte paravertebral blok uygulanan grupta sadece genel anestezi uygulanan gruba göre ağrı skorlarının ve postoperatif analjezik ihtiyacının daha az olduğu görülmüştür.

Meme cerrahisinde paravertebral blok uygulaması ile ilgili birçok çalışma, metaanaliz ve olgu sunumu mevcuttur.

On beş randomize kontrollü çalışmanın incelendiği 877 hasta içeren bir meta analizde PVB genel anesteziyle birlikte veya tek başına uygulandığında PVB uygulanan gruplarda, diğer analjezik modalitelerin uygulandığı genel anestezi gruplarına göre ağrı kontrolünün daha iyi olduğu ve yan etkilerin daha düşük olduğu gösterilmiştir²⁷. Üçyüzonüç hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada genel anesteziyle birlikte PVB uygulanan grupta sadece genel anestezi grubuna göre ağrı skorlarının daha iyi olduğu ve postoperatif analjezik ihtiyacının azaldığı görülmüştür²⁸. Seksensekiz hasta üzerinde yapılan randomize çift kör bir çalışmada PVB genel anesteziye göre daha iyi ağrı kontrolü sağlamıştır²⁹. Diğer birçok çalışmada da genel anestezi ile birlikte uygulanan PVB'un postoperatif ağrı skorlarını düşürdüğü ve opioid ihtiyacını azalttığı görülmüştür³⁰⁻³⁵.Bizim çalışmamızda da PVB uygulanan hasta grubunda uygulanmayanlara göre hasta konforu daha iyi bulunmuştur. Kullanılan ek opioid miktarı anlamlı derecede azalmıştır.

Meme cerrahisi genel anestezi altında yapılabileceği gibi sadece PVB anestezisi ile de gerçekleştirilebilir. Tahiri ve arkadaşlarının 11 randomize kontrollü çalışmayı incelediği bir meta-analizde sadece PVB uygulanan

hastalarda postoperatif ağrı skorlarının 1. ve 6. saatte genel anestezi uygulanan hastalara göre daha düşük olduğu ve analjezik ihtiyaçlarının daha az olduğu gösterilmiştir³⁶. Sekiz randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir başka meta analizde PVB genel anesteziye oranla erken postoperatif dönemde daha düşük ağrı skorlarının yanı sıra daha az postoperatif bulantı ve kusma ve daha fazla hasta memnuniyeti sağlamıştır³⁷. Meme cerrahisi için rejyonel anestezi tekniklerini inceleyen diğer bir çalışmada PVB uygulamasının genel anesteziyle birlikte veya tek başına kullanımının daha etkin postoperatif analjezi sağladığı ve daha düşük oranda bulantı kusmaya neden olduğu göstermiştir³⁸.

Literatüre göz atıldığında genel anestezi için riskli bulunan seçilmiş olgularda sadece PVB uygulanarak meme cerrahisi gerçekleştirilmiş çok sayıda olgu sunumu olduğu görülmektedir.

Akçaboy ve ark. kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle genel anestezi alması yüksek riskli kabul edilen bir radikal mastektomi ve aksiler disseksiyon olgusunda sadece PVB anestezi tekniğini uygulayarak yüksek hasta memnuniyeti ile birlikte başarılı bir anestezi yönetimi sağlamışlardır³⁹. Park ve ark. ise meme cerrahisi uygulanan 8 haftalık gebe bir hastada fetüsün genel anestezi risklerinden korunması amacı ile sadece PVB'ü başarıyla kullanmışlardır⁴⁰. Diğer bir örnek Oğuz ve ark. tarafından bildirilmiştir. Meme cerrahisi uygulanan myasthenia gravis tanılı bir olguda genel anesteziden kaçınmak için PVB tekniğini başarılı bir şekilde uygulamışlardır⁴¹. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati tanılı meme cerrahisi uygulanan bir hastada hemodinaminin korunduğu güvenli bir PVB uygulaması deneyimlerini ise Buckenmaier ve ark. bildirmişlerdir⁴². Bu yönden bakıldığında paravertebral blok genel anestezi için riskli bulunan hastalarda tek başına güvenle kullanılabilir.

PVB'un bu yüksek etkinliği ve güvenliğine karşın torakal PVB klinik uygulamada toraks cerrahisi dışında pek tercih edilmemekte, toraks cerrahisinde de alternatifleri olan epidural ve interkostal bloklar daha sık kullanılmaktadır. Literatür taramamızda meme cerrahisi yapılan hastalarda epidural analjezi ile ilgili yayına rastlamadık. Ancak toraks cerrahisi için yapılan çalışmalarda uygulaması daha kolay olan PVB'un ağrı kontrolü açısından hem epidural blok hem de interkostal blokla benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiş, yan etki bakımından ise her iki tekniğe de üstün bulunmuştur. Meme cerrahisi için de bu sonuçların benzer olabileceği beklense de bu konularda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Matthew ve Govenden torakotomi sonrası istirahat ağrı skorları açısından PVB ve epidural analjeziyi karşılaştırmış ve sonuçları benzer bulmuşlardır. Ancak epidural analjezide yüksek hipotansiyon ve üriner retansiyon insidansı tespit etmiřlerdir⁴³. Richardson ve ark. paravertebral ve epidural bupivakaini post-torakotomi ağrısı için karşılaştırmışlar ve ağrı skoru açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Ancak epidural blok uygulanan grupta opioid ihtiyaı ve buna bağlı yan etkiler daha fazla izlenmiřtir⁴⁴. Pulmoner fonksiyonlar yanında kortizol ve glukoz ile ölçülen stres cevabı da paravertebral grupta daha iyi bulunmuřtur⁴⁵. Opioidlerin bu ciddi yan etkilerinden kaçınmak amacıyla çalışmamızda postoperatif analjezi için tramadol kullanılmıştır. Zayıf bir opioid olan tramadol diğer opioidlere oranla daha düşük yan etki profiline sahiptir.

Paravertebral bloklarda genel olarak yan etki insidansı düşüktür. Retrospektif incelemelerde yan etki veya komplikasyon görülme oranı %5'ten düşük bulunmuřtur⁴⁶. 367 ocuk ve erişkin hastada yapılan çok-merkezli ve prospektif bir çalışmada başarısızlık oranı %10.1, hipotansiyon %4.6, damar zedelenmesi %3.8, plevral zedelenme %1.1, pnömotoraks %0.5 olarak

bulunmuştur¹³. İntratekal ve ekstradural enjeksiyona bağlı gelişen nörolojik ve hemodinamik komplikasyonlar- total spinal blok sonrası- bile uzun dönem morbiditeyle ya da mortaliteyle sonuçlanmamıştır^{47,48}. Şimdiye kadar bildirilen en ciddi komplikasyon 1931 yılında anjina pectoris tedavisi için paravertebral alkol uygulamasıyla gelişmiş Brown Sequard sendromudur⁴⁹. Ekstradural yayılım olduğunda bilateral blok izlenir, çok nadir bir durumdur ve teknik hatadan kaynaklanır. Unilateral Horner sendromu lokal anesteziğin servikal yayılımıyla oluşabilir. Önemli bir komplikasyon değildir ve geçicidir. Normal olarak hidrate edilen bir hastada paravertebral bloğa bağlı hemodinamik değişiklikler nadiren izlenir.

Günümüzde uzun etkili sinir blokajı sağlamak amacıyla 3 ajan kullanılmaktadır; bupivakain, levobupivakain ve ropivakain. Duysal ve motor blok etkileri benzer olan bu ajanlardan en güçlüsü bupivakaindir. Levobupivakain potens açısından bupivakain ve ropivakain arasında yer almaktadır. Santral bloklar üzerine yapılan çalışmalarda levobupivakain kardiyak ve santral sinir sistemi toksisitesi açısından bupivakaine göre daha güvenli bulunmuştur⁵⁰. Köpeklerde yapılan çalışmalarda levobupivakainle gelişen kardiyak arrestin bupivakaine oranla resusitasyona daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir⁵¹. Bu nedenle uzun süreli ya da yüksek doz lokal anesteziğin kullanılması gerektiğinde levobupivakain kullanımı önerilmektedir⁵². Biz de çalışmamızda güvenli kullanım marjından dolayı levobupivakain tercih ettik. Tek doz paravertebral blok uyguladığımızdan etki süresi ve dermatom seviyesini yüksek tutmak amacıyla levobupivakain dozunu yüksek tutmamıza rağmen hiçbir hastada lokal anesteziğin toksisitesine bağlı bulgu görülmemesi levobupivakainin bu özelliğine bağlı olabilir.

PVB'nin gözle görülebilir etkinliğine karşın çalışmamızda bazı hastalar erken dönemde şiddetli ağrı duymuşlar ve opioid ihtiyacı hissetmişlerdir. Bunun en önemli nedeni yetersiz blok olabilir. PVB tekniği tek seviyeden tek enjeksiyonla ya da birkaç seviyeden birden fazla enjeksiyonla uygulanabilir. Her iki tekniği de destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Seksen altı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada T4 seviyesinden tek doz uygulanan PVB ile meme cerrahisinde genel anesteziye uygun bir alternatif olduğu bildirilmiştir⁵³. Tek doz uygulama komplikasyon bakımından çoklu uygulamaya üstündür fakat yapılan çalışmalarda çoklu uygulama ağrı kontrolü yönünden daha etkili bulunmuştur. Cheema ve ark. tek doz 15 ml %0.5 bupivakain ile yaptığı çalışmada 5 dermatom boyunca yeterli duysal ve motor blok sağlamıştır⁵⁴. Naja ve ark. ise dört seviyeden enjeksiyonla istenilen dermatom seviyesinde %97 başarı izlemişken, tek enjeksiyonla bu başarının %11'de kaldığını göstermiştir⁵⁵. Ancak çoklu uygulamalarla komplikasyon oranının artacağını da unutmamak gerekir. Literatürdeki yüksek başarı oranlarına rağmen konvansiyonel olarak yapılan bu blok tekniğinin kör bir teknik olduğu bir gerçeği unutulmamalıdır. Tüm anatomik noktalar tespit edilip iğne ile boşluğa girilse bile son anda yapılacak milimetrik oynamalarla iğne olması gereken yerde olmayabilir. Bunun sonucunda ilacın verilmiş yeri doğrulanamaz.

Bir başka teknik sorun paravertebral boşluğun anatomisinden kaynaklanır. Paravertebral boşluk spinal kanal ya da epidural boşluk gibi sınırları belirgin olan bir boşluk değildir. Paravertebral boşluk içine enjekte edilen solüsyon posterior, lateral ya da superior-inferiora dağılabilir. Beklenen etkinin oluşması için ilacın superior ve inferior alan boyunca eşit olarak dağılmalıdır. Böylece istenilen dermatomlarda analjezi sağlanabilir. Dağılımdaki bu dengesizlik lokal anesteziğin etkisini azaltır. Bu dağılımın sağlanması için lokal anesteziğin doğru yere verilmesi önem taşır. Son yıllarda anestezi pratiğinde giderek artan sıklıkta

kullanılan yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile bu sorun aşılabilir. Marhofer ve ark. modifiye radikal mastektomi uygulanan 20 hastaya ultrasonografi eşliğinde PVB uygulamışlar ve hiç bir hastada ameliyat boyunca opioid ihtiyacı olmadığını bildirmişlerdir⁵⁶. Seosamh ve ark. kadavra üzerinde yaptıkları araştırmada torakal paravertebral boşluk anatomisini gerçek zamanlı ultrasonografi altında net olarak görüntülemişler ve on girişimin dokuzunda paravertebral boşluğa başarıyla kateter yerleştirmişlerdir⁵⁷. PVB başarı oranını arttıracak bir diğer yöntem Naja ve ark. bildirdiği nörostimülatör uygulaması eşliğinde PVB uygulamasıdır. 100 morbid obez hastada gerçekleştirilen randomize kontrollü bu çalışmada 3 seviyeden nörostimülatör eşliğinde gerçekleştirilen PVB uygulaması ile başarı oranlarının %90'ın üzerinde olduğunu bildirmişlerdir⁵⁸.

Görece eski bir teknik olan PVB üzerine literatürde pek çok çalışma olmasına karşın yeni bir lokal anestezi olan levobupivakainin meme cerrahisinde paravertebral blok uygulamasında etkilerini araştıran çok az çalışma yapılmıştır. Çalışmamız bu yönü ile tartışmamızda irdelenen çoğu çalışmadan ayrılmaktadır. Yapılan az sayıda çalışmalardan birinde Buggy ve ark. meme cerrahisinde tek doz uygulanan levobupivakainin intravenöz analjeziklere göre cerrahi alanda oksijen basıncını arttırdığını, böylece hem yara iyileşmesine olumlu etki sağlandığını hem de yara yeri enfeksiyonunun azaldığını bildirmişlerdir⁵⁹. Burlacu ve ark. ise paravertebral uygulanan levobupivakaine eklenen fentanyl ve klonidinin analjezi üzerine etkisini araştırmışlardır⁶⁰.

Çalışmamız meme cerrahisinde PVB uygulamasının akut ağrı kontrolü ve ek analjezik ihtiyacı gibi kısa dönem etkileri üzerine odaklanmasına karşın, PVB uygulamasının orta ve uzun dönemde yararlı etkileri de olabilir.

Meme cerrahisi yapılan randomize çalışmalarda, PVB tekniği uygulanan gruplarda kronik ağrı prevalansının daha düşük oranda olduğu bildirilmiştir^{61,62}.

Son senelerde daha çok tartişılan bir diğer konu da anestezi tekniği ve kanser cerrahisi sonrası tümör rekürrensi arasındaki ilişkidir. Bu konuda çalışmalar henüz bir sonuç çıkarmamıza yeterli olmasa da özellikle perioperatif kanser immnitesine moleküler düzeydeki bazı etkileri nedeni ile rejyonel tekniklerin genel anesteziye olası avantajı olabilir^{63,64}. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8.SONUÇ

Genel anestezi öncesinde tek doz 150 mg levobupivakain ile yapılan paravertebral blok modifiye radikal mastektomi ve aksiler lenf diseksiyonu uygulanan hastalarda postoperatif 24 saat düşük ağrı skorları sağlamış ve ek analjezik ihtiyacını azaltmıştır.

8-KAYNAKÇA

1-Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. ENCR Cancer Fact Sheets:Breast Cancer in Europe. 2002 (June 2, 2010); 4

2-American Cancer Society. Overview: Breast Cancer. 2009

3-Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. J Pain 2006; 7: 626–34

4-Shapiro FE. Anesthesia for outpatient cosmetic surgery. Curr Opin Anaesthesiol 2008; 21: 704–10

5-Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. J Am Med Assoc 2009; 302: 1985–92

6 -Vila H Jr, Liu J, Kavasmaneck D. Paravertebral block: new benefits from an old procedure. Curr Opin Anaesthesiol 2007; 20: 316–8

7- Naja Z, Lonnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. Anaesthesia 2001; 56:1184–8

8 -Richardson J, Lonnqvist PA. Thoracic paravertebral block. Br JAnaesth 1998; 81: 230–8

9- Wertz CR, Greengrass RA, Lyerly HK. Ambulatory surgical management of breast carcinoma using paravertebral block. Ann Surg 1995; 222: 19–26

10 -Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, Shah RD, Goulden C. A prospective, randomized comparison of interpleural and paravertebral analgesia in thoracic surgery. Br J Anaesth 1995; 75:405–8

11-Lönqvist PA. Thoracic paravertebral block in children-initial complication report. *Regional Anesthesia* 1993;18

12. Cheema SP, Ilsley D, Richardson J, Sabanathan S. A thermographic study of paravertebral analgesia. *Anaesthesia* 1995 ; 50 (2) : 118-21.

13-Lönqvist PA, McKenzie J, Soni AK, Conacher AD. Paravertebral blockade: Failure rate and complications. *Anesthesia* 1995;50:813-815

14- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine. *Drugs*.2000; 59: 551–579.

15-. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, et,al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth.* 2003; 15: 126–131.

16- Camorcia M, Capogna G, Columb MO. Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intrathecal labor analgesia. *Anesthesiology* 2005; 102: 646–650

17- De Negri P, Ivani G, Tirri T, Del Piano AC. New local anesthetics for pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005; 18: 289–292

18- Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf.* 2002; 25: 153–163.

19- Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology.* 2000; 93:784-792

20- Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine,

levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* 2001; 92: 37–43.

21-. Polley LS, Santos AC. Cardiac arrest following regional anesthesia with ropivacaine: here we go again! *Anesthesiology.* 2003; 99: 1354–1358.

22-. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia.* 2006; 61: 800–801

23- Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 1095–1096

24- Casati A, Baciarello M. Enantiomeric local anesthetics: Can Ropivacaine and levobupivacaine improve our practice? *Curr Drug Ther.* 2006; 1: 85–89

25- Holt DV, Viscusi ER, Wordell CJ. Extended-duration agents for perioperative pain management. *Curr Pain Headache Rep.* 2007; 11: 33–37

26- Yu HY, Li SD, Sun P. Kinetic and dynamic studies of liposomal bupivacaine and bupivacaine solution after subcutaneous injection in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2002; 54: 1221–1227

27-Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105(6):842-52. Epub 2010 Oct 14

28-Boughey JC, Goravanchi F, Parris RN, Kee SS, Frenzel JC, Hunt KK, Ames FC, Kuerer HM, Lucci A. Improved postoperative pain control using thoracic paravertebral block for breast operations. *Breast J.* 2009 Sep-Oct;15(5):483-8. Epub 2009 Jul 13

- 29-Moller JF, Nikolajsen L, Rodt SA, Ronning H, Carlsson PS. Thoracic paravertebral block for breast cancer surgery: a randomized double-blind study. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6):1848-51
- 30-Arunakul P, Ruksa A. General anesthesia with thoracic paravertebral block for modified radical mastectomy. *J Med Assoc Thai*. 2010 Dec;93 Suppl 7:S149-53.34
- 31- Dabbagh A, Elyasi H. The role of paravertebral block in decreasing postoperative pain in elective breast surgeries. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR464–7
- 32- Klein SM, Bergh A, Steele SM, Georgiade GS, Greengrass RA. Thoracic paravertebral block for breast surgery. *Anesth Analg* 2000;90: 1402–5
- 33- Naja MZ, Ziade MF, Lonnqvist PA. Nerve-stimulator guided paravertebral blockade vs. general anaesthesia for breast surgery: a prospective randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 897–903
- 34- Pusch F, Freitag H, Weinstabl C, Obwegeser R, Huber E, Wildling E. Single-injection paravertebral block compared to general anaesthesia in breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:770–4
- 35- Terheggen MA, Wille F, Borel Rinkes IH, Ionescu TI, Knape JT. Paravertebral blockade for minor breast surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 355–9
- 36-Tahiri Y, Tran de QH, Bouteaud J, Xu L, Lalonde D, Luc M, Nikolis A General anaesthesia versus thoracic paravertebral block for breast surgery: a meta-analysis *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Oct;64(10):1261-9. Epub 2011 Apr 12.

37-Thavaneswaran P, Rudkin GE, Cooter RD, Moyes DG, Perera CL, Maddern GJ
Brief reports: paravertebral block for anesthesia: a systematic review *Anesth Analg.* 2010 Jun 1;110(6):1740-4. Epub 2010 May 6

38-Naccache N, Jabbour H, Nasser-Ayoub E, Abou Zeid H, Naja Z Regional analgesia and breast cancer surgery *J Med Liban.* 2009 Apr-Jun;57(2):110-4

39-Akçaboy EY, Akçaboy ZN, Sönmez B, Göğüş N Thoracic paravertebral block performance for modified radical mastectomy with axillary dissection in a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Agri.* 2011 Jan;23(1):40-2

40-Park SI, Kim YH, Han KC, Lee SY, Youn AM, Yoon SH, Choi YH Thoracic paravertebral block for breast surgery in a pregnant woman -A case report *Korean J Anesthesiol.* 2010 Dec;59 Suppl:S73-6. Epub 2010 Dec 31

41-Oğuz S, Küçük C, Eskiçirak E, Akaltan A, Kuru N, Kadioğullari N. *J Anesth.* 2007;21(3):449. Epub 2007 Aug 1. Thoracic paravertebral block for breast surgery in a patient with myasthenia gravis.

42-Buckenmaier CC 3rd, Steele SM, Nielsen KC, Klein SM Paravertebral somatic nerve blocks for breast surgery in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Anaesth.* 2002 Jun-Jul;49(6):571-4

43-Mtthews PJ, Govenden V. Comparison of continuous paravertebral and extradural infusions of bupivacaine for pain relief after thoracotomy. *British Journal of Anesthesia* 1989;62:204-205

44-Richardson J, Sabanathan S, Eng J, Mearns AJ, Rogers C, Evans CS, Bembridge J, Majid MR. Continuous intercostal nerve block versus epidural morphine for post-thoracotomy analgesia. *Annals of Thoracic Surgery* 1993;55:377-380

45-Richardson J, Sbanathan S, Shah R, Cheema S , Mearns AJ. A prospective randomised comparison of preemptive and balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain , pulmonary function and stress responses. ESRA Meeting. International Monitor 1996; September.

46-Richardson J, Sabanathan S. Thoracic paravertebral analgesia. A review . Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1995; 39:1005-1015

47-Gay Gr, Evans J. Total spinal anesthesia following lumbar paravertebral block : a potentially lethal complication. Anesthesia and Analgesia 1971; 50:344-348

48-Sharroock NE. Postural headache following thoracic somatic paravertebral block. Anesthesiology 1980; 52:360-362

49-Molitch M, Wilson G. Brown-sequard paralysis following a paravertebral alcohol injection for angina pectoris. Journal of American Medical Association 1931 ;97:247

50-Bromage PR. Neurological complications of subarachnoid and epidural anaesthesia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1997;41:439-444.

51-Brown RH, Tewes PA. Cervical sympathetic blockade after thoracic intercostal injection of local anesthetic. Anesthesiology 1989; 20:412-417

52-Cheung SLW, Booker PD, Franks R, Pozzi M. Serum concentrations of bupivacaine during prolonged continuous paravertebral infusion in young infants. British Journal of Anaesthesia 1997;79:9-13

53-Pusch F, Freitag H, Weinstabl C, Obwegeser R, Huber E, Wildling E Single-injection paravertebral block compared to general anaesthesia in breast surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1999 Aug;43(7):770-4

54-Cheema SPS, Ilsley D, Richardson J Sabanathan S. A thermographic study of paravertebral analgesia. *Anaesthesia* 1995;50:118-121

55- Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA et al. Thoracic paravertebral block: influence of the number of injections. *Reg Anesth Pain Med* 2006 ; 31 (3) : 196-201.

56-P. Marhofer, S. C. Kettner , L. Hajbok, P. Dubsy, E. Fleischmann Lateral ultrasound-guided paravertebral blockade: an anatomical-based description of a new technique *British Journal of Anaesthesia* 105 (4): 526–32 (2010)

57- Seosamh C. O' Riain, Brian O. Donnell, Tracy Cuffe, Dominic C. Harmon, John P. Fraher, George Shorten, Thoracic Paravertebral Block Using Real-Time Ultrasound Guidance. *Anesthesia and Analgesia*; Vol 110, No.1, 2010

58-Naja ZM, Naccache N, Ziade F, El-Rajab M, Itani T, Baraka A. Multilevel nerve stimulator-guided paravertebral block as a sole anesthetic technique for breast cancer surgery in morbidly obese patients. *J Anesth.* 2011 Oct;25(5):760-4. Epub 2011 Jul 12.

59- Buggy DJ, Kerin MJ. Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 375–80

60- Burlacu CL, Frizelle HP, Moriarty DC, Buggy DJ. Fentanyl and clonidine as adjunctive analgesics with levobupivacaine in paravertebral analgesia for breast surgery. *Anaesthesia* 2006; 61: 932–7

61- Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg*. 2006 Sep;103(3):703-8.

62-Ibarra MM, S-Carralero GC, Vicente GU, Cuartero del Pozo A, López Rincón R, Fajardo del Castillo MJ. Chronic postoperative pain after general anesthesia with or without a single-dose preincisional paravertebral nerve block in radical breast cancer surgery *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011 May;58(5):290-4.

63-Deegan CA, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, Kavanagh BP, Buggy DJ. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Nov;35(6):490-5.

64-Muñoz M, Rosso M, Casinello F, Coveñas R. Paravertebral anesthesia: how substance P and the NK-1 receptor could be involved in regional block and breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul;122(2):601-3. Epub 2010 Mar 24.