

**T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE
REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜLTEKİN

**MEME KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN
HASTALARDA POSTOPERATİF ANALJEZİ
AMACIYLA YAPILAN EREKTÖR SPİNA PLAN
BLOĞUNUN NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE
PLATELET/LENFOSİT ORANI ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Kübra ŞAHİN KARADİL

TEKİRDAĞ – 2023



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, sevgi ve şefkatlerini esirgemeyen ve yetişmemde büyük katkısı olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Makbule Cavidan ARAR, Doç. Dr. Cengiz MORDENİZ, Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi İlker YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜLTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Onur BARAN başta olmak üzere tüm klinik hocalarıma, asistanlık eğitimi sürecinde birlikte çalıştığım meslektaşlarıma, özellikle anestezi teknisyenleri ve yoğun bakım hemşireleri olmak üzere tüm hastane personeline, benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim, annem, babam, ablam ve biricik yeğenime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MEME ANATOMİSİ	3
MEMENİN İNNERVASYONU.....	4
MEME HASTALIKLARI	5
MEME KANSERİ.....	5
MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE CERRAHİ.....	6
MEME KANSERİ CERRAHİSİNDE ANESTEZİ YÖNETİMİ.....	7
GENEL ANESTEZİ YÖNETİMİ.....	8
AĞRI.....	10
AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ.....	11
AĞRININ SINIFLANDIRILMASI.....	12
AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜMÜ.....	14
MASTEKTOMİ GEÇİREN HASTALARDA POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ	16
NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR.....	17
REJYONEL BLOK UYGULAMALARI.....	18
EREKTOR SPİNA PLAN BLOĞU.....	19
CERRAHİ STRES YANIT	21
İMMÜN SİSTEM VE KANSER İLİŞKİSİ.....	21
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	23
PLATELET/LENFOSİT ORANI	24

POSTOPERATİF AĞRININ STRES YANITA ETKİSİ.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR	31
DEMOGRAFİK VERİLER.....	31
KLİNİK VERİLER.....	32
LABORATUVAR PARAMETRELERİ	33
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	55
ÖZET.....	58
SUMMARY	60
KAYNAKLAR.....	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Memenin innervasyonu	4
Şekil 2.İnterkostal sinir ve dalları.....	5
Şekil 3.A. Afferent nosiseptif sistemler B. Antinosiseptif sistemler.....	12
Şekil 4. Görsel Analog Skala.....	15
Şekil 5. Sözel Tarif Skalas1.....	15
Şekil 6. Sayısal Tarif Skalas1.....	15
Şekil 7. Yüz İfade Skalas1	16
Şekil 8. Erektör spina plan bloğunda lokal anesteziik yayılımı.....	20
Şekil 9. Kanserin immün şekillendirilmesinin üç fazı.....	22
Şekil 10. Erektör spina plan bloğu uygulama hazırlığımız	27
Şekil 11. Erektör spina plan bloğu anatomisi. TM: Trapezius kası. RM: Rhomboid kası. ES: Erektör spina kası. TP: Transverse çıkıntı.....	28
Şekil 12. Erektör spina plan bloğu blok iğnesi yerleşimi ve lokal anesteziik yayılımı. LA: Lokal anesteziik	29
Şekil 13. Analjezi türlerine göre beyaz küre hücresi ölçümleri	36
Şekil 14. Analjezi türlerine göre Lökosit ölçümleri	37
Şekil 15. Analjezi türlerine göre Lenfosit ölçümleri	38
Şekil 16. Analjezi türlerine göre Trombosit ölçümleri.....	39
Şekil 17. Analjezi türlerine göre Hematokrit ölçümleri	40
Şekil 18. Analjezi türlerine göre Nötrofil/Lenfosit oranı ölçümleri.....	42
Şekil 19. Analjezi türlerine göre Platelet/Lenfosit oranı ölçümleri.....	43
Şekil 20. Analjezi türlerine göre postoperatif dönemde Vizüel Analog Skala ölçümleri	45

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Analjezi Türlerine Göre Olguların Demografik (Yaş, Kilo, Boy, VKİ) Verileri.....	32
Tablo 2. Grup E ve Grup N 'deki Hastaların Preoperatif Dönemde Vital Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 3. Analjezi Türlerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	33
Tablo 3. Devamı Analjezi Türlerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi..	34
Tablo 3. Devamı Analjezi Türlerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi..	35
Tablo 4. Analjezi Türlerine Göre Postoperatif Dönemde Vizüel Analog Skala Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	44
Tablo 5. Vizüel Analog Skala Düzeylerine Göre Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	46
Tablo 6. Vücut Kitle İndeksi Ölçümleri İle Vizüel Analog Skala Skorlarının İlişkisi.....	46

SİMGE VE KISALTMALAR

ASA: American Society of Anesthesiologists

COX: Siklooksijenaz enzim

CRP: C reaktif protein

EKG: Elektrokardiyografi

ESPB: Erektör spina plan bloğu

HPA: Hipotalamik hipofiz adrenal aks

IFN- γ : İnterferon gama

IL 1: İnterlökin 1

IL 10: İnterlökin 10

IL 3: İnterlökin 3

IL 6: İnterlökin 6

LA: Lokal anestezi

MCV: Mean corpuscular volume

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MMP-9: Matriks metalloproteinaz- 9

MPV: Mean platelet volume

NET: Neutrophil extracellular traps

NIKB: Non invaziv kan basıncı

NK: Natural killer

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı

NRS: Numeric Rating Scale

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

PECS: Pektoral sinir bloğu

PGE₂: Prostaglandin E₂

PLO: Platelet/Lenfosit oranı

PVB: Paravertebral blok

SpO₂: Oksijen saturasyonu

TGF β : Transforming growth factor beta

Th₁: T helper 1

Th₂: T helper 2

VAS: Visual Analog Scale

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VKİ: Vücut kitle indeksi

VRS: Verbal Rating Scale

WBC: White blood cell



GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada kadın meme kanseri, en sık tanı konulan kanser olup tüm kanser vakalarının %11.7 'sini oluşturmaktadır. Kadın meme kanseri, 2020 yılında yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka ile küresel kanser insidansında birinci sırada olan akciğer kanserini geride bırakmıştır. 685.000 ölümle dünya çapında kanser ölümlerinin beşinci önde gelen nedenidir (1).

Meme kanseri tedavisinde cerrahi, tercih edilen ilk küratif seçenektir. Ancak cerrahide tümöral dokunun tam çıkarılmasına rağmen, tümör hücrelerinin kan ve lenfatik dolaşıma mikrometastazları kontrol edilememektedir (2). Konağın immün hücreleri ve tümör mikroçevresi nüks ve metastaz gelişmesi üzerine önemlidir.

Cerrahinin tek başına immunsupresyon etkisi vardır. Anesteziye kullanılan inhalasyon anestezikleri, opioidler, intravenöz anestezi ilaçların da immunsupresyon etkileri bilinmektedir. İntravenöz anestezi ilaçlardan propofol, nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarını bozar. İnhalasyon anesteziklerinin de nötrofil fonksiyonları üzerine inhibitör etkisi vardır. Aynı zamanda lenfosit proliferasyonunu da baskılar. Yaptığımız literatür taramalarımız sonucu immün fonksiyonlar üzerine en az etkili anestezi ve analjezik yöntemleri tespit etmek ve hastayı anestezinin immunsupresan etkisinden korumak için daha çok çalışmaya gerek olduğu saptanmıştır.

Anestezi ajanlar ve anestezi yönetiminin, dolaylı olarak stres yanıtını modüle ederek veya doğrudan immün sistem hücrelerinin işlevlerini bozarak, inflamatuvar yanıt sürecini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (3).

Cerrahi stres yanıt immün sistemin uyarılmasıyla ilişkilidir. İmmün sistemin yanıtı cerrahi alanın yapısal ve fonksiyonel onarımı için gereklidir (4). Cerrahi stres yanıt intraoperatif dönemde başladığından, bu dönemde hastaya uygulanan müdahaleler yanıtın şiddetini azaltabilir (5).

İmmün sistem, kanser gelişimi ve ilerlemesi üzerine değişken bir role sahiptir. İmmüno gözetim, kanser hücrelerine karşı önemli bir ilk savunma sağlamasına rağmen, doku mikroçevrelerini değiştirerek tümör büyümesi ile de ilişkilendirilebilir (6). Meme kanserine immün sistem hücrelerinin tepkileri kanserin prognozu ve mortalitesi ile ilişkilidir (7).

Prospektif epidemiyolojik çalışmalar, daha yüksek lökosit sayıları veya belirli otoimmün bozuklukları olan kadınların, meme kanseri riskinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir (8,9). Bununla birlikte, lökositler miyeloid ve lenfoid seri alt tiplerine farklılaşır; bu alt tipler meme kanseri ile farklı şekilde ilişkili olabilir. Örneğin, miyeloid seri hücrelerinin artmasının tümör gelişimine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (6,7,10).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılır. Bu belirteç, bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenleri arasındaki bir dengesizliği işaret edebilir; yüksek nötrofil sayıları, proinflamatuvar bağışıklık yolağın aktivasyonunu gösterir, düşük lenfosit sayıları ise hücrel bağışıklığın baskılandığını yansıtır (11). Hücrel immünite tümör progresyonunda önemli bir yere sahiptir. Cerrahi sonrası gelişen stres yanıt azaltılarak, immün sistem fonksiyonlarının korunmasıyla meme kanseri prognozunda iyileşme görülebilir.

Platelet/lenfosit oranı (PLO), son zamanlarda tıpkı NLO gibi inflamatuvar yanıt ve immün sistemle ilişkili bulunmuş, pek çok solid organ tümöründe prognostik bir belirteç haline gelmiştir (12). Yüksek PLO değerleri meme, pankreas, over gibi solid organ tümörlerinde sağ kalım ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (13). Tüm bunlar neticesinde NLO ve PLO, ucuz ve kolay ulaşılabilir biyobelirteçler olarak literatürdeki yerini almıştır (12–16).

Bizim çalışmamızda amacımız; meme kanseri cerrahisi geçiren hastalarda genel anestezi ile birlikte analjezi için rutin kullandığımız nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile erektrör spina plan bloğunun (ESPB), cerrahi stres yanıt biyobelirteçleri NLO ve PLO üzerine olan etkisini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

MEME ANATOMİSİ

Meme cilt, cilt altı, meme parankimi ve destekleyici fibröz dokusu arter, ven, sinir ve lenfatik yapılar ile yağ dokusundan oluşan bir matrikse gömülü olan, karmaşık bir ekzokrin bezdir (17). Toraks ön duvarında ikinci kosta ile altıncı kosta arasında yerleşir. Memede aksiller fossa anterioruna kadar ilerleyen, aksiller kuyruk veya Spence Kuyruğu olarak adlandırılan yapı görülebilir. Medial sınırını sternum, lateral sınırını midaksiller çizgi oluşturur. Memenin üçte ikisi pektoralis major kası üzerinde, kalan kısmı serratus anterior kası üzerinde pektoral fasya önünde uzanır.

Meme dokusu dermis altındaki superfisyal fasya ile pektoralis major kası fasyası arasında uzanır (Şekil 1). Cilde, dermise dik uzanan fibröz bağ dokudan oluşan asıcı Cooper ligamanı ile bağlıdır. Pektoralis major kası fasyasından retromammaryl bursa ile ayrılır. Retromammaryl bursa, gevşek bağ dokusundan oluşan bir boşluktur ve Cooper ligamanı ile birlikte meme dokusunun toraks duvarında hareket etmesini sağlar. Meme kanserinde bu asıcı ligamanların kasılması ciltte çekilmelere neden olur (18).

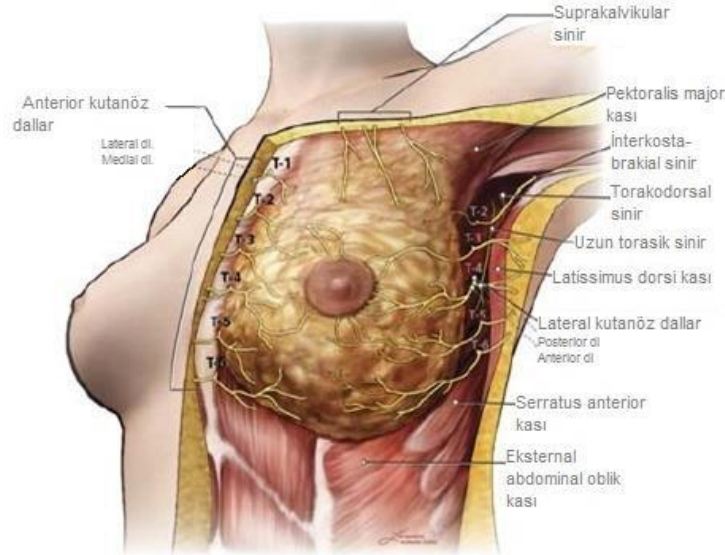
Memenin glandüler komponenti 15 ila 20 lobdan ve bu lobları oluşturan lobüllerden meydana gelir. Loblar arasındaki boşluk yağ dokusu ile doldurulur. Lobüller, dallanmış tübüloalveolar bezlerden oluşur. Her lob büyük bir laktifer kanala boşalır. Laktifer kanallar meme başında bulunan papillaya açılır. Meme papillası çevresindeki sirküler pigmente alan 'areola' olarak adlandırılır.

Meme dört kadrana ayrılır. Meme parankimi, bezin üst yarısında, özellikle süperolateral kadranda daha yoğun olarak bulunur (19).

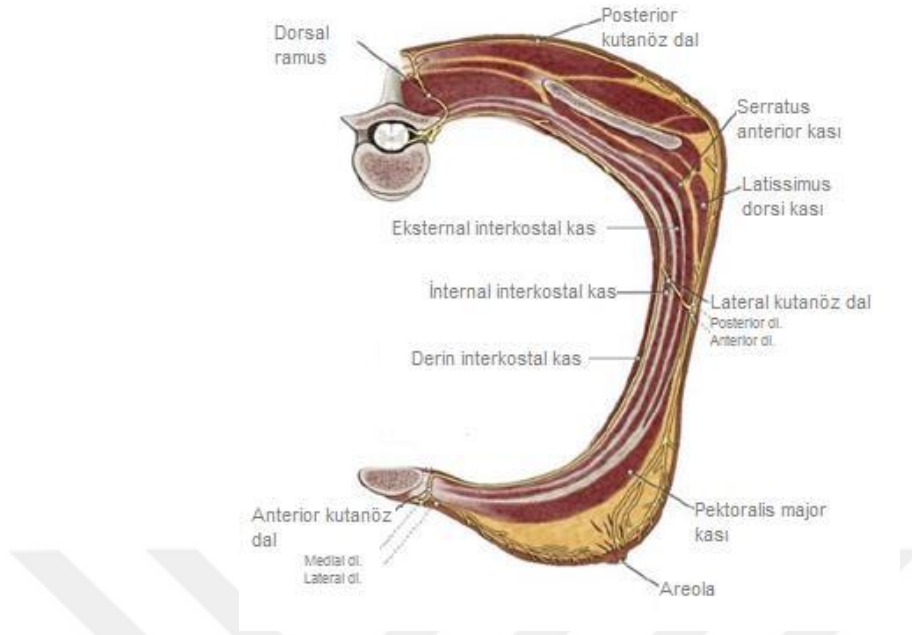
MEMENİN İNNERVASYONU

Memenin ve anterolateral göğüs duvarının kutanöz ve subkutanöz parçalarının duysal innervasyonu, 2.-6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları tarafından sağlanır. Servikal pleksustan ayrılan supraklavikular sinir de anterior dallarıyla memenin kranial kısmının duysunu alır. Meme başı ve areolanın siniri 2.-5. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dallarıdır (Şekil 1-2). Memenin nosiseptif liflerini taşıyan ve meme cerrahisinde gerilmeye, bozulmalara maruz kalan miyofasyal yapılarının innervasyonu, medial ve lateral pektoral sinirler ve yanı sıra torasikus longus ve torakodorsal sinir ile sağlanır.

İnterkostobrakiyal sinir, ikinci interkostal sinirin lateral kutanöz dalıdır. Aksiller bölgenin ve pektoral bölgenin duysunu alır. Aksiller diseksiyon sırasında bu sinirle karşılaşılır ve bu sinirin rezeksiyonu, kolun medialinde duyu kaybına neden olur (18).



Şekil 1. Memenin innervasyonu (20)



Şekil 2.İnterkostal sinir ve dalları (20)

MEME HASTALIKLARI

Meme dokusunda görülen hastalıkların oldukça büyük bir kısmını benign lezyonlar oluşturur. Benign meme hastalıkları fibroadenom, meme kistleri, meme apsesi, yağ nekrozu, intraduktal papillom, duktal ektazi, mastit ve Paget hastalığı şeklinde sıralanabilir (21). Bu sıralamanın yanı sıra son yıllarda benign meme hastalıkları proliferatif, nonproliferatif, tipik ve atipik olmak üzere histolojik alt sınıflamalarla anılmaktadır. Histolojik sınıflandırmaya göre, proliferatif meme hastalıklarının ve lezyonda atipik hücrelerin varlığının meme kanseri gelişiminde risk faktörleri olduğu saptanmıştır (22).

Meme dokusundaki tüm lezyonların %3 ila 6 'sı meme kanseridir (21). Ancak tüm dünyada meme kanseri sıklığının fazla olması ve sağ kalım oranının erken tanıyla artması nedeniyle önemli bir yer edinmiştir.

MEME KANSERİ

Meme kanseri, meme lobül ve duktuslarını örten epitelyal hücrelerin malign proliferasyonu sonucu meydana gelir. Tüm dünyada kadın cinsiyetteki kanserlerin %30 'u meme kanseridir ve mortalite insidansı %15 'tir. Dünya çapında insidans 27/100000 (Afrika ve Doğu Asya) ve 97/100000 (Kuzey Amerika) arasında değişmekte olup, bu değişkenlik

insidansın, ülkelerin ekonomik gelişmişlik düzeyleri ile ters orantılı olduğunu göstermektedir (1).

Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %10 'u, ülkeye ve etnik kökene göre farklılıklar göstermekle birlikte, genetik yatkınlık veya aile öyküsü ile ilişkilidir. Meme kanseri ile ilişkili en sık görülen gen mutasyonları BRCA₁ ve BRCA₂ genleridir. Meme kanseri vakalarının büyük bir kısmı da gebelikle ilişkili faktörlere (geç ve az sayıda doğum yapma, emzirme süresinin kısa olması veya hiç emzirmemek), kullanılan hormonal tedaviye (oral kontraseptif ilaçlar), yaşam tarzı faktörlerine (obezite, fiziksel hareketsizlik, alkol alımı, düşük lifli diyet ve sigara) ve diğer risk faktörlerine bağlanabilir (23).

Meme kanseri klinik olarak hormon reseptörlerine göre üç ana alt tipe ayrılır: Luminal östrojen reseptörü pozitif ve progesteron reseptörü pozitif (luminal A ve B olarak iki alt tipe ayrılır), HER-2 pozitif, triple negatif meme kanseri. Tedavi yaklaşımları bu alt tiplere göre şekillenmektedir (24).

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE CERRAHİ

Meme kanseri tedavisinde, cerrahi yönetime karar vermek tedavinin en zor aşamalarından biridir. Hangi cerrahinin yapılacağı konusunda hastalığın evresi, memedeki tümöral dokunun yerleşimi, hastanın sosyal durumu, hastanın yandaş hastalıkları ve tedavi edici kurumun imkanları önem taşır.

Basit (Simple) Mastektomi: Meme dokusunun üzerindeki deri, meme başı ve areolayla birlikte çıkarılmasıdır. Klinik değerlendirmede aksilla negatif ise, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile birlikte yapılır (15).

Deri Koruyucu Mastektomi: Meme dokusunun meme başı ve areolayla birlikte çıkarılmasıdır. Meme derisinin bir kısmı korunduğu için aynı cerrahide rekonstrüksiyon yapılabilir (15).

Subkutanöz Mastektomi: Meme derisi, meme başı ve areola kompleksi korunarak meme dokusunun çıkarılmasıdır. Ailesel meme kanseri geni taşıyanlarda iki taraflı profilaktik mastektomi ve aynı seansta kalıcı protezlerle rekonstrüksiyon yapılmaktadır (15).

Modifiye Radikal Mastektomi: Klinik ve patolojik olarak aksilla metastazı olan ve SLNB sonucu pozitif gelen hastalarda mastektomiyle birlikte aksiller lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Aksiller disseksiyon sırasında düzey 1 ve 2 lenf nodülleri çıkarılır. Düzey 3

lenf nodlarında tutulum şüphesi olması halinde bunlar da disseksiyona eklenir. Eğer pektoral kaslar da çıkarılırsa nadiren uygulanan Halsted radikal mastektomi yapılmış olur (15).

Meme kanserinde, meme dokusunun tamamının alındığı radikal Halsted ve Patey mastektomi prosedürlerinin yerine, meme koruyucu yaklaşım meme kanserinin cerrahi tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Segmental/segmenter mastektomi, lumpektomi, parsiyel mastektomi, geniş lokal eksizyon isimleri de meme koruyucu cerrahi (MKC) için kullanılmaktadır. Meme koruyucu cerrahi, memedeki tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde çevresindeki en az 1 cm'lik sağlıklı doku ile birlikte çıkarılması işlemidir (26).

Meme koruyucu cerrahi, her hasta için uygun bir prosedür olmayıp mutlak ve rölatif kontrendike olduğu durumlar vardır. Hastanın başka bir cerrahi tercihi, pitotik ve çok büyük meme varlığı (radyoterapiyi homojen uygulama güçlüğü nedeniyle), sosyal ve ekonomik nedenler, aktif bir bağ doku hastalığının bulunması MKC için rölatif kontrendike durumlardır.

Meme koruyucu cerrahi mutlak kontrendikasyonları:

1. Daha önce göğüs duvarına radyoterapi alan hastalar
2. Memede multisentrik yerleşimli tümoral doku bulunması
3. Memede yaygın malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar
4. Cerrahi sınır negatifliğinin sağlanamaması
5. Gebeliğin ilk trimestri
6. İnflamatuvar meme kanseri
7. MKC sonrası kanserin nüksetmesi
8. Geniş eksizyon öngörülen hastalar (26).

Son yıllarda memenin kozmetik görünümünü korumak amacıyla 'onkoplastik meme cerrahisi' kavramı ortaya çıkmıştır. Onkoplastik meme cerrahisinde, farklı cerrahi insizyon teknikleriyle, tümoral doku cerrahi sınır negatif olacak şekilde çıkarıldıktan sonra, kavite duvarları titanyum klipslerle işaretlenir. Çevredeki meme dokuları serbestleştirilerek kavite doldurulur. Bu teknikler ile daha iyi bir kozmetik görünüm ve mastektomi oranının azaltılması hedeflenmektedir (25).

MEME KANSERİ CERRAHİSİNDE ANESTEZİ YÖNETİMİ

Meme kanseri cerrahisi anestezi yönetimi açısından kritik noktalara sahiptir. İdeal anestezi yönetimi hastanın ağrısını kontrol edebilmeli, bilişsel fonksiyonlarını olabildiğince az

etkilemeli, bulantı ve kusmayı engelleyebilmeli ve hastanın hastanede kalış süresini kısaltmalıdır (27). Kanser cerrahisinde ideal anestezi ise belirtilenlere ek olarak, cerrahiyle birlikte serbestleşen tümör hücrelerinin nüks ve metastazına zemin oluşturmamalıdır.

GENEL ANESTEZİ YÖNETİMİ

Bugüne kadar meme kanseri cerrahisinde sıklıkla genel anestezi tercih edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan intravenöz anesteziklerin, inhalasyon anesteziklerinin ve opioidlerin immün sistemi baskıladığı ve onkolojik cerrahilerde kanser rekürrensini arttırdığı bildirilmiştir (2,28–30).

İntravenöz Anestezikler: İntravenöz anesteziklerin immünmodulator etkileri kullanılan ajana bağlıdır. En sık kullanılan ajanlardan propofol, antiinflamatuvar ve antioksidan bir tercih olmasına rağmen hücrel bağışıklığı baskılar (31). Propofol, periferik dolaşımdaki nötrofil ve NK hücre sayısını artırır, lenfosit sayısını azaltır. Propofol aynı zamanda NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini de baskılar (30).

Barbitürat grubu ilaçlardan en çok kullanılan ajan tiyopental, nötrofillerin fagositoz, kemotaksis ve apoptozis fonksiyonlarını inhibe ederek hücrel immüniteyi baskılar (31). Ketamin, makrofajların nitrik oksit üretimini azaltarak, nötrofil kemotaksisini bozarak immün sistemi farklı basamaklarda inhibe eder. Deneysel bir çalışma ketaminin, Th1/Th2 oranını artırarak immün sistem üzerine pozitif etkili olduğunu göstermiştir (32). Benzodiazepin grubu anesteziklerden midazolam, nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder, mast hücre aktivasyonuna neden olur (31).

İntravenöz anestezi ilaçlarının immün sistem hücrelerine olduğu gibi sitokinler üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir. Propofol interlekin- 1, 2 ve tümör nekroz faktör- alfa düzeylerinde azalmaya neden olurken interlekin- 6,8,10. ve interferon- gama düzeylerinde artış gözlenir. Ketamin ve tiyopental ise interlekin- 10 harici diğer sitokin seviyelerinde azalmaya neden olur (30).

Opioidler

İntravenöz anestezi ajanlarından olan opioidler, genel anestezi indüksiyon ve idamesinde, aynı zamanda ağrı yönetiminde en sık kullanılan ajanlardandır. ‘Opioid’ kelimesi morfin ve morfine benzer doğal, yarı sentetik ve sentetik tüm ilaçları ve antagonistlerini ifade

eder. Opioid analjezikler vücuttaki endojen opioid sisteminin reseptörlerini aktive ederek etki gösterirler.

Tanımlanmış altı opioid reseptörü bulunmaktadır: Mü (μ), delta (δ), kappa (κ), sigma (σ), epsilon (ϵ), opioid benzeri reseptör (ORL_1).

Mü reseptörü (μ): Merkezi sinir sisteminde (periakvaduktal gri cevher, rafe magnus, medial talamus, spinal kord arka boynuzu) ve periferde (gastrointestinal sistem, immün sistem vb.) bulunur. 3 alt reseptör tipi vardır. μ_1 analjeziden, μ_2 yan etkilerden (bulantı, kusma, solunum depresyonu, GİS motilitesinde azalma, v.b), μ_3 immünsupresif etkiden sorumludur. Morfin ve morfin benzeri ilaçlar bu reseptöre bağlanarak analjezik etki meydana getirirler.

Delta reseptörü (δ): Spinal kord arka boynuzunda yerleşmiş olup analjeziden sorumludur. Morfin analjezisini güçlendirdiği düşünülmektedir.

Kappa reseptörü (κ): Üç alt tipi vardır. κ_3 spinal ve supraspinal analjezi, sedatif etki ve miyozisten sorumludur.

Sigma reseptörü (σ): Psikomimetik etkilerden (sanrı, disfori, solunumun uyarılması) sorumludur. Etkisi naloksan ile geri döndürülemez.

Epsilon reseptörü (ϵ): β endorfini stimüle ederek stres yanıtı azaltır.

Opioid benzeri reseptör (ORL_1): Tüm vücutta yaygın olarak bulunur. İşlevi tam olarak bilinmemekle beraber, anksiyeteye ve hiperaljeziye neden olduğu ileri sürülmektedir. Opioid dirençli ağrıda neden olabileceği düşünülmektedir (33).

Yirmiden fazla opioid türevi bulunmaktadır. Bunların arasında morfin, fentanil, remifentanil, tramadol, meperidin anestezi pratiğinde sık kullanılmaktadır. Opioidlerin sık kullanılmasının dezavantajları da vardır. Bunlardan biri μ reseptörleri santral sinir sistemi dışında diğer dokularda da eksprese edilir ve opioidlerin bu reseptörler üzerindeki etkisiyle bulantı, kusma, barsak motilitesinde azalma, solunum depresyonu gibi yan etkileri ortaya çıkar. Tekrarlayan ve uzamış opioid kullanımı hiperaljeziyle sonuçlanır ve opioid bağımlılığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (34,35). Bir diğer dezavantajı ise opioidlerin hücre aracılı immüniteyi baskılayarak, doğrudan tümör anjiogenezini aktive ettiği gösterilmiştir. Bu etki rezidüel tümör hücrelerinin yayılımını kolaylaştırmaktadır (36,37). Tümör hücrelerinin κ reseptörlerini de eksprese ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38,39). Kanser metastazı ve proliferasyonu bu reseptörlerin aktivasyonu ile ilişkili olabilir (40). Cerrahiye stres yanıtın tek başına hücrel immünite ve NK hücrelerini baskılamasının yanında, perioperatif süreçte

opiooid kullanımının bu hücreler üzerine baskılamayı arttırarak, metastaz gelişimine predispoze olacağı düşünülmektedir (41). Prospektif yapılan bir çalışmada anestezi tekniğinde sevofluran ve opiooid kullanılan grupta, propofol ve paravertebral anestezi uygulanan gruba göre çıkarılan tümör dokusunda μ reseptörlerinin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (37).

Tüm bu etkilerinin yanında, opiooidlerin kanser hastalarının yaşam kalitesini arttırması, nöroendokrin stres yanıtı azaltmaları ve hastaların kanser tedavisine uyumunu arttırmaları nedeniyle bu ilaçların kullanımının sağ kalım üzerine pozitif etkisi olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (38,41).

İnhalasyon Anestezikleri: En sık kullanılan ajan olan sevofluran lenfosit hücre sayısı ve NK hücre aktivitesini azaltırken, nötrofil sayısını ve aktivitesini arttırır (42). İmmün sistem inhibisyonu yanı sıra sevofluran, izofluran ve desfluran tümör rekürrensine katkıda bulunan hipoksiyle indüklenen faktör- 1α (HIF- 1α) aktivitesini uyarırken, halotan bu protein aktivasyonunu baskılar (43).

Lokal Anestezikler: Lokal anestezikler (LA) cerrahi stres yanıtı azaltarak hastayı immunsupresyondan korur. Aynı zamanda opiooidlere ve volatil anesteziklere duyulan ihtiyacı azaltarak, bu ajanların kanser nüks ve metastazındaki olası olumsuz etkilerini sınırlandırabilir (44). Lokal anesteziklerin polimorfonükleer hücreler, makrofajlar ve monositler üzerine doğrudan etkileri vardır. Bu hücrelerin inflamasyon bölgesine migrasyon ve adezyonunu inhibe ederler (31).

Son zamanlarda onkolojik cerrahilerde, sağ kalım ve metastaz üzerine olumlu etkisinin olduğu düşünülen, ancak henüz görüş birliği sağlanamamış olan rejyonel anestezi ve analjezi tekniklerine yönelim mevcuttur (2,45–49).

AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) ağrıyı ‘hoş olmayan, gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehditi ile birlikte bulunan, duysal ve emosyonel deneyim’ olarak tanımlamaktadır (50). Bu tanım ağrının objektif, fizyolojik duysal yönlerinin yanı sıra, aynı zamanda subjektif, emosyonel ve psikolojik bileşenlerini de tanımlamaktadır. Ağrı temel olarak fiziksel doku hasarı sonucu oluşan bir durumdur. Ancak, fiziksel özelliklere ek olarak emosyonel özellikler ve ağrının algılanmasına ait geçmiş deneyimler önemlidir (51).

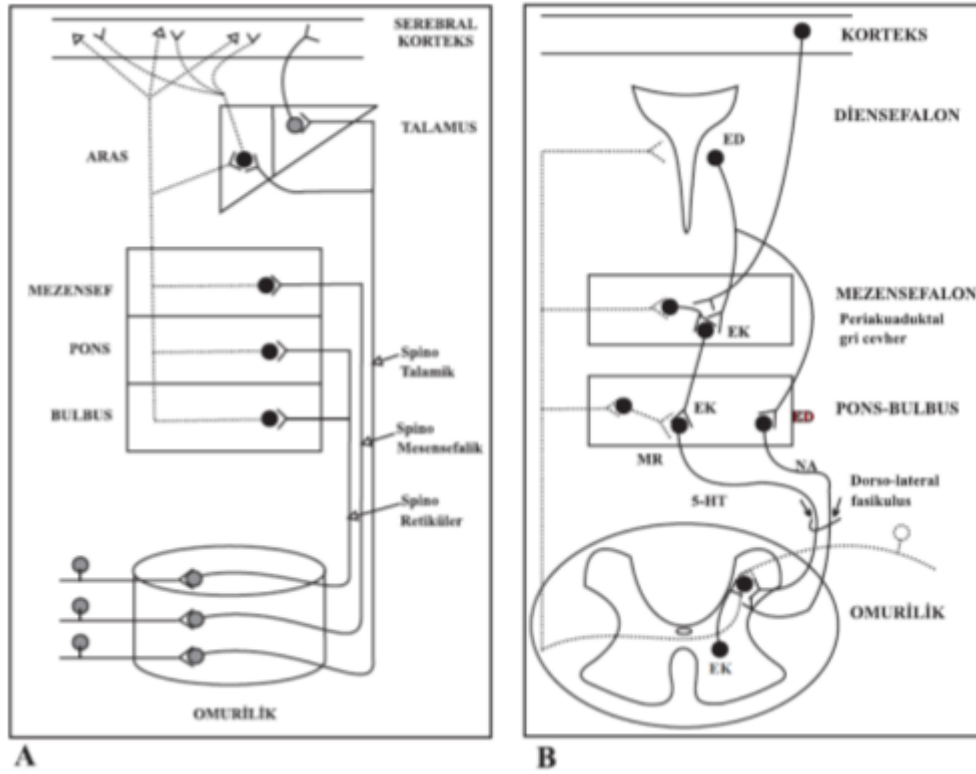
AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Aktif doku hasarıyla başlayan ve ağrının algılanmasıyla tamamlanan karmaşık fizyolojik olaylara ‘nositsepsiyon’adı verilir (52). Nositsepsiyon dört bölümden oluşur (Şekil 3):

Transdüksiyon:Noksioz uyarının serbest sinir uçlarında elektriksel bir sinyale dönüştürülerek spinal korda iletilmesini içerir. Bu serbest sinir uçlarına ‘nositseptör (ağrı reseptörü)’ adı verilir. Tüm nositseptörler küçük çaplı miyelinli (A δ) veya miyelinsiz sinir lifleriyle (C) innerve olur. A δ lifler hızlı iletme sahiptir (12-30 m/s) ve iyi lokalize olan, keskin ağrıdan sorumludur. C lifleri daha düşük hızda cevap verir. Künt, yanıcı ve zor lokalize edilen ağrıdan sorumludur. Bu sinir uçlarının uyarılmasını sağlayan maddeler prostaglandinler, lökotrienler, bradikinin, P maddesi, asetilkolin, histamin, hidrojen ve potasyum iyonu gibi aljezik maddelerdir.

A δ ve C liflerinin uçları, küçük kan damarları ve mast hücreleriyle çevrilidir. Bu üçlü yapı fonksiyonel üniteyi oluşturur. Doku hasarı araşidonik asit metabolitlerinin doku konsantrasyonlarını artırır. Bu metabolitler de mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olarak nositseptörlerin sensitizasyonu ve aktivasyonuna neden olur. Birincil afferent lifler (A δ ve C lifleri) tarafından, oluşan ağrı mesajı spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır. Dorsal boynuz, ağrı mesajlarının asendan merkezlere iletildiği veya desendan sistemlerle inhibe edildiği bölgedir.

Transmisyon: Ağrı impulsunun sensoryal sistem boyunca periferden santrale taşınımını içerir. Ağrı, periferden santrale üç nöron içeren sinir yolaklarıyla taşınır. Birincil afferent nöronlar, dorsal kök gangliyonunda bulunur. Ağrı taşıyan nöronların periferik terminali innerve ettikleri dokuda, santral terminali ise spinal kordun dorsal boynuzundadır. Dorsal boynuzda, birincil afferent nöron ikincil sıra nöronla sinaps yapar. İkincil sıra nöronun aksonları kontralateral taraf spinotalamik yolakla talamusa çıkar. İkincil sıra nöronlar talamusta üçüncül sıra nöronlarla sinaps yapar. Üçüncül sıra nöronların uzantıları, internal kapsül ve korona radiatadan geçerek, serebral korteksin postsentral girusuna ulaşır.



Şekil 3.A. Afferent nosiseptif sistemler B. Antinosiseptif sistemler (53)

Modülasyon: Nosiseptif impulsun değiştirilmesini içerir. Başlangıçtaki impuls ortadan kaldırılabılır veya daha şiddetlendirilebilir. Bu işlemin yapıldığı en önemli yer dorsal kök boynuzudur. Modülasyon ara nöronlarla veya beyin sapı ve talamustan inen inhibitör yollarla gerçekleştirilir. Bu yolaktaki nöronlar saldıgı serotonin, gama-aminobütirik asit, glisin, enkefalin gibi inhibitör nörotransmitterler, P maddesi, glutamat ve diğer eksitatuvar maddelerin salınımını bloke eder.

Persepsiyon: Nosiseptif bilginin algılanmasıdır. Korteks ve limbik sistem bu aşamada görev alır. Birey için ağrının duygusal ve fiziksel deneyimidir. Deneyimlenen durum bu aşamada bireye özel olarak hafif, şiddetli veya çok şiddetli olarak kodlanır. Persepsiyon aşaması bir sonraki ağrı deneyimleri üzerine sensitizasyon olarak etki edebilir.

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrı oldukça çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Ağrı sınıflandırması, ağrı mekanizmalarının anlaşılmasına bağlıdır.

Uluslararası Ağrı Araştırmalar Derneği 'nin taksonomi alt komitesi, ağrıyı beş eksenli olarak sınıflandırmıştır:

- 1.eksen: Ağrının olduğu vücut bölgesi.
- 2.eksen: Ağrının etkilediği sistemler.
- 3.eksen: Ağrının ortaya çıkış süresi.
- 4.eksen: Ağrının şiddeti ve geçen süre.
- 5.eksen: Ağrının etyolojisi (54).

Bu sınıflandırma sistemi, ağrının daha ayrıntılı bir tanımını sağlar, ancak ağrının nedenini tanımlamada başarısızdır. IASP 'nin ağrı tanımı, ağrıyı belirli bir uyarana bağlamaktan kaçınır.

Ağrı dört başlık altında sınıflanabilir; 1- Nörofizyolojik mekanizmasına göre (nosiseptif, nonnosiseptif) 2- Başlangıç süresine göre (akut, kronik) 3- Ağrının etiyolojisine göre (kanser ağrısı, postherpetik nevralji, artrit ağrısı, orak hücre anemisine bağlı ağrı) 4- Anatomik lokalizasyonuna göre (baş ağrısı, yüz ağrısı, bel ağrısı, pelvik ağrı) (55).

Nörofizyolojik sınıflandırma, ağrının mekanizmasını tanımlamaya yöneliktir. İki çeşit ağrı tipi vardır: Nosiseptif ve nonnosiseptif ağrı. Nosiseptif terimi, sürekli doku hasarından kaynaklandığı düşünülen ağrıyı tanımlamak için kullanılmaktadır. Nosiseptif ağrı, noksiyöz uyarıyı elektrokimyasal impulslara dönüştüren periferdeki nosiseptörlerin aktivasyonu veya sensitizasyonundan kaynaklanır. Bu impulslar önce spinal korda, oradan da santral sinir sistemine taşınır. Akut postoperatif ağrı bu kategoride yer almaktadır (55).

Nosiseptif ağrı, somatik ve viseral olarak iki alt tipe ayrılır. Somatik ağrı kas, eklem, kemik ya da yumuşak dokudaki nosiseptörlerin eksitasyonu veya sensitizasyonundan kaynaklanır. Dört fizyolojik aşamadan oluşur; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon. Somatik ağrı iyi lokalize edilebilen, aralıklı ve ya devamlı karakterde ağrıdır.

Viseral ağrının klinik olarak tanımlayıcı özellikleri somatik ağrıdan ayrımını sağlar. Viseral ağrı tüm viseral organlardan kaynaklanmaz. Böbrek, akciğer parankimi ve çoğu solid organ ağrıya duyarlı değildir. Viseral ağrı her zaman organ yaralanması ile ilişkili değildir. Örneğin; bağırsağa yapılan bir kesi ağrıya neden olmazken, mesanenin gerilmesi ağrı yanıtı oluşturur. Santral sinir sistemindeki viseral nosiseptif yolların organizasyonu, ayrı bir viseral duyuşal yolun olmaması ve viseral afferent sinir liflerinin somatik sinir liflerine oranla daha

az olması nedeniyle, yaygın ve iyi lokalize edilemeyen ağrıyla karakterizedir. Genellikle kaynaklandığı lokalizasyondan farklı bir lokalizasyonda duyumsanır. Viseral ağrıya motor ve otonomik refleksler eşlik eder (56).

Nonnosiseptif ağrı iki alt gruba ayrılabilir: Nöropatik ve idiyopatik ağrı. Nöropatik ağrı, periferik ve santral sinir sistemindeki nöral dokuların hasarıyla ortaya çıkar. Tipik olarak ‘kesici’ veya ‘yanıcı’ olarak tarif edilir. Nöral hasardan etkilenen bölgede otonomik disregülasyongözlenebilir (57).

İdiyopatik ağrı terimi, çoğu zaman psikojenik ağrı terimi yerine kullanılmaktadır. Geniş bir spektrumda mekanizması tam olarak anlaşılamamış ağrı durumlarını tarif eder. Miyofasiyal ağrı sendromu ve somatoform ağrı bozukluğu, bu sınıflandırmaya giren örneklerdir. Bazı hastalarda altta yatan organik patoloji saptanamaz veya ağrı organik patolojiyle ilişkilendirilemez.

Ağrının başlangıç zamanına göre sınıflandırma, semptomların süresine dayanır ve akut ve kronik ağrı olarak ikiye ayrılır. Akut ve kronik ağrı arasındaki sürenin ayrımı net değildir. Kanser ağrısı, hastalığın tanısının alınmasından tedavi sürecine, gelişen ek sağlık problemlerinin de oluşturduğu tüm ağrı durumlarıyla ilişkilidir. Bu nedenle sınıflandırmada bazı klinisyenler kanser ağrısını üçüncü bir kategori olarak kabul etmektedir.

Etiyolojik sınıflandırma, ağrının nörofizyolojisinden çok meydana geldiği primer hastalığa dayanır. Orak hücreli anemi ağrısı, artrit ağrısı, kanser ağrısı gibi tanımlamalar kullanır. Ağrının tedavisinde, nörofizyolojik sınıflandırmadan daha az yararlıdır.

Anatomik lokalizasyona göre sınıflandırma, ağrının patofizyolojisini ya da etiyolojisini belirtmez. Sadece etkilenen vücut bölgesini tanımlar (55).

AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜMÜ

Ağrı kişinin geçmiş deneyimlerinden etkilenen bir duyumsamadır. Ağrının ölçümünde kullanılan çok çeşitli ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Ağrının şiddetinin belirlenmesinde bir yandan hastanın nitelediği şiddeti kayda alırken bir yandan da olabildiğince objektif sonuç sunabilecek ağrı skalaları kullanılmalıdır (58).

Akut ağrıyı değerlendirmede en çok kullanılan yöntem tek boyutlu ağrı skalalarıdır (59).

Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale-VAS): Hastadan 10 cm uzunluğundaki bir skala üzerinde ağrısının şiddetini ifade eden bir işaret koyması istenir. Skala yatay 10 cm uzunluğunda bir çizgi çizilerek, bir uca ağrı yok, diğer ucuna da hissedilen en şiddetli ağrı terimleri yerleştirilerek elde edilir (Şekil 4).

Görsel Analog Skala	
Ağrı yok	Dayanılmaz ağrı

Şekil 4. Görsel Analog Skala

Sözel Tarif Skalası (Verbal Rating Scale-VRS): Hastadan ağrısını hafif, rahatsızlık verici, şiddetli, çok şiddetli, dayanılmaz gibi kelimelerle ifade etmesinin istendiği bir yöntemdir (Şekil 5).

Sözel Tarif Skalası			
☐ Ağrı yok	☐ Hafif ağrı	☐ Orta ağrı	☐ Şiddetli ağrı

Şekil 5. Sözel Tarif Skalası

Sayısal Tarif Skalası (Numeric Rating Scale-NRS): Hastadan ağrısına 0 ile 10 arasında bir değer vermesi istenir. 0 değeri ‘ağrı yok’, 10 en şiddetli ağrıyı ifade eder (Şekil 6).

Sayısal Tarif Skalası										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı yok		Dayanılmaz ağrı								

Şekil 6. Sayısal Tarif Skalası

Yüz İfade Skalası (Wong-Baker Dereceleme Skalası): Çocuklarda ve iletişim kurmanın zor olduğu hastalarda en sık kullanılan yöntemdir. Hastaya gösterilen skalada ağrısına en uygun olan yüz ifadesini göstermesi istenir (Şekil 7).



Şekil 7. Yüz İfade Skalası

MASTEKTOMİ GEÇİREN HASTALARDA POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ

Postoperatif ağrı, uygulanan cerrahi işlem sonucunda veya primer hastalıkla ilişkili olarak perioperatif dönemde gelişen, kronikleşme potansiyeli taşıyan, nosiseptif nitelikte olan akut ağrı çeşididir. Cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarı, nosiseptif uyarılar meydana getirir, bu uyarılar spinal kord ile merkezi sinir sistemine iletilir. Hastaların geçirdiği cerrahi ve önceki hastalıkları nedeniyle oluşan postoperatif ağrı, sempatik sistem ve adrenerjik sistemde aktivite artışına sebep olarak pek çok organ sistemini olumsuz etkiler.

Meme kanseri cerrahisi, önemli ölçüde akut ve kronik postoperatif ağrı ile ilişkilidir. Meme anatomisi ve innervasyonu postoperatif ağrı yönetimini zor hale getirir. Mastektomi sonrası geleneksel farmakolojik ağrı yönetimi uygulanarak (opioidler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar) takip edilen vakaların %20 ila %40 'ında yetersiz ağrı tedavisi gözlenmiştir (60). Akut postoperatif ağrı, mastektomi sonrası kronik ağrı gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Kronik postmastektomi ağrı sendromu, ağrının cerrahi sonrası üç ay geçmesine rağmen devam etmesi ya da tekrarlaması olarak tanımlanır (61). Akut ağrının etkin tedavi edilmemesi santral sensitizasyona neden olarak kronik ağrı sendromuna zemin hazırlar.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği postoperatif dönemde multimodal analjezi kullanımını önermektedir (62). Multimodal analjezi, iki veya daha fazla ağrı mekanizmasını hedefleyerek tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip iki veya daha fazla ajan kullanır. Akut

postoperatif ağrı opioid analjeziklerle monoterapiyle de tedavi edilebilir. Ancak multimodal rejimler opioid ihtiyacını azaltarak yan etkilerinden korunmayı sağlar (63).

Meme cerrahisi sonrası ağrı yönetimi cerrahinin büyüklüğü, aksiller bölgenin dahil olup olmaması, kullanılan cerrahi yöntemle göre şekillenmelidir. Sistemik analjezikler yanında perioperatif rejyonel anestezi uygulamaları da memenin anatomik konumu sayesinde ağrı tedavisinde oldukça etkin bir seçenektir. Sistemik analjezik ilaçlar intravenöz, intramusküler, peroral yollarla verilebildiği gibi, hasta kontrollü analjezi metodu da kullanılabilir (64).

NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, perioperatif dönemde yaygın olarak kullanılan ve analjezik etkilerini hem periferik hem de santral düzeyde gösteren analjezik ilaçlardır. Doku hasarı sonucu ortaya çıkan inflamatuvar mediatör olan prostoglandinler, nosiseptif reseptörlerin uyarı eşiğini düşürerek ağrı oluşumuna neden olurlar. Prostoglandinler aynı zamanda birincil afferent C liflerini sensitize ederek hiperaljezi oluşmasında da rol oynarlar.

Bu ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz enzim (COX) inhibisyonuyla inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu inhibe ederler. Analjezik, antipiretik ve antiinflatuar etki gösterirler. Bağımlılık yapıcı etkileri yoktur ve etkilerine tolerans geliştirmezler.

Nonsteroid antiinflatuar ilaçların istenmeyen etkileri prostanoid sentezi inhibisyonundan kaynaklandığı için kaçınmak zordur. COX inhibisyonuyla birlikte gastrointestinal sistem yakınmaları, glomerüler filtrasyon hızında düşüş, renin salınımında azalma, akut renal yetersizlik, hepatotoksisite, hematolojik yan etkiler, aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

Amerikan Ağrı Derneği 'nin (APS), Amerikan Rejyonel Anestezi Derneği (ASRA) ve Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) ile ortak hazırladığı postoperatif ağrı yönetimi kılavuzunda, NSAİİ 'lerin kullanımını multimodal analjezinin bir parçası olarak önermektedir. Kılavuzda selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksibin, major cerrahi geçirecek kontrendikasyonu olmayan hastalarda preoperatif uygulanması güçlü öneri düzeyinde sunulmuştur (64).

REJYONEL BLOK UYGULAMALARI

Rejyonel blok uygulamaları, meme cerrahisini takiben postoperatif ağrı kontrolüne yönelik multimodal yaklaşımın istenen bir bileşeni haline gelmiştir. Paravertebral blok, anesteziistler tarafından meme cerrahisinin postoperatif multimodal analjezi yönetiminde altın standart olarak kabul edilmektedir (65). Rejyonel blok uygulaması olmadan genel anestezi ile yönetilen hastalarla kıyaslandığında, torasik paravertebral blok tek doz enjeksiyonuyla 72 saate kadar postoperatif ağrı skorunu, opioid gereksinimini ve postoperatif kronik ağrı sendromu sıklığını azalttığı gösterilmiştir (66–70).

Paravertebral boşluk medialde vertebral gövde, intervertebral disk ve intervertebral foramenlerle, önde parietal plevra ve arkada superior kostotransvers ligaman ve kostalarla sınırlanan üçgen şekilli bir alan olarak tanımlanır (71). Bu boşlukta spinal interkostal sinir ve dalları ile sempatik zincir bulunur. Paravertebral blok memenin kutanöz ve subkutanöz parçalarının duyusunu alan interkostal sinirlerin anterior ve lateral dallarını bloke eder (72). Paravertebral blok uygulamasındaki teknik zorluklar, komplikasyonları ve yan etkileri (hipotansiyon, enjeksiyonun yanlışlıkla epidural aralığa uygulanması gibi) nedeniyle, anesteziistler diğer alternatif fasyal plan bloklarına yönelmiştir.

Fasyal plan bloklarında temel prensip görüntülenmesi açısından oldukça küçük olan sinirlerin fasyal planlara yüksek volümde lokal anestetik enjekte ederek bloke edilmesidir. Bloğun derecesi enjekte edilen lokal anesteziğin hacmine ve yayılım gösterdiği alana bağlıdır.

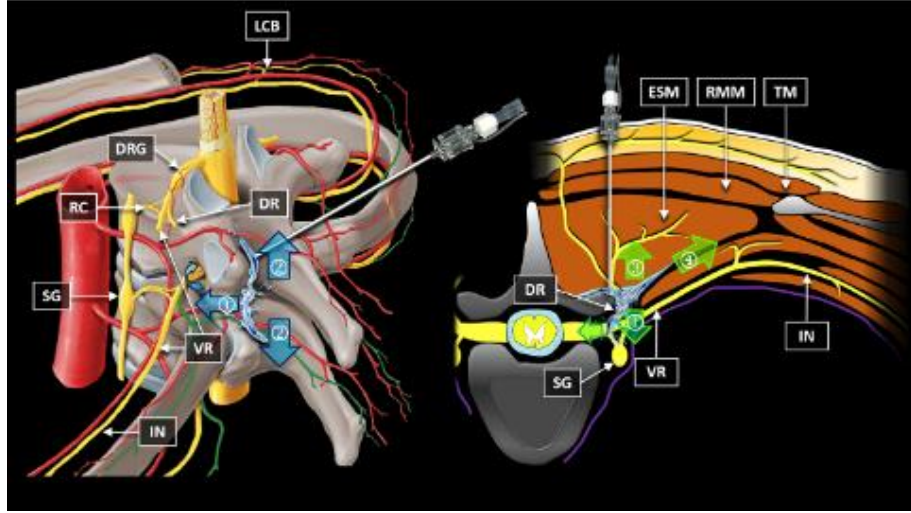
Pektoral sinir bloğu (PECS), brakiyal plexusun pektoral kasları ve göğüs duvarının anteriorunu innerve eden sinirlerin dallarına erişim sağlayan yüzeysel interfasyal plan bloklarıdır. Hedeflenen sinirler lateral ve medial pektoral sinirlerdir. Lateral pektoral sinir, pektoralis major kası altında seyreder ve klavikula, omuz eklemi ve kostaklavikular ligamanı innerve eder. Medial pektoral sinir, pektoralis minör kası altında seyreder, motor ve duyu innervasyonunu sağlar. Medial pektoral sinir aynı zamanda ventral göğüs duvarının duyusunu taşır. PECS-1 blok pektoralis major ve minör arasındaki fasyal alanda lateral ve medial pektoral sinirleri hedefler. PECS-2 blok pektoralis minör kası altına yapılan ikinci bir enjeksiyonla PECS-1 e ek olarak interkostal sinirlerin lateral dallarını ve torasikus longus sinirini hedefler. Meme kanseri cerrahisinde postoperatif analjezide rejyonel metotları kıyaslayan 66 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, PECS blok 0-2 saat, 8-12 saat ağrı skorlarında, 24 saatlik total opioid tüketiminde, postoperatif bulantı ve kusma insidansında ve kronik ağrı gelişimi üzerine kontrol grubundan üstün olduğu gösterilmiştir (68).

Serratus anterior plan bloğu (SAP), T₂ 'den T₉ 'a kadar dermatomları etkileyen anterolateral ve kısmi posterior göğüs duvarı analjezisi sağlar. Torasikus longus siniri ve torakodorsal sinir serratus anterior kası ve latissimus dorsi kası arasında fasyal planda bulunur ve bloke edilebilir (72).

EREKTÖR SPİNA PLAN BLOĞU (ESPB)

Erektör spina plan bloğu, ilk olarak 2016 yılında Forero ve arkadaşları tarafından kronik torasik ağrı tedavisi için tanımlanan nispeten yeni bir tekniktir. Lokal anestezi ajanının erektör spina kaslarının altına uygulanmasının, ipsilateral toraks üzerinde geniş bir duyusal bloğa neden olduğunu bulmuşlardır. Forero ve arkadaşları enjekte edilen lokal anesteziğin, kostotransvers foramenlerden spinal sinirlerin dorsal ve ventral ramuslara yayılarak etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir (73).

Erektör spina plan bloğu tekniği, vertebral transvers çıkıntıların uçları ile erektör spina kası arasında yer alan fasyal plana nispeten büyük hacimde lokal anestezinin (bupivakain %0,25-0,5 konsantrasyonda 20-30 ml) ultrasonografi eşliğinde enjeksiyonudur. Verilen lokal anestezinin bu fasyal planda 3-4 vertebral seviye kraniokaudal olarak yayıldığı düşünülmektedir. Medyal ve lateral yayılım erektör spina kasının kostalara ve toraklomber fasyaya tutunduğu alanla sınırlanır. ESPB 'nin ilk tanımlamalarında etki mekanizması, enjekte edilen lokal anestezinin bir kısmının anteriorda intertransvers bağ dokudaki kanallar aracılığıyla paravertebral alana ve intervertebral foramen aracılığıyla epidural aralığa penetre olmasıyla, bu alanda spinal sinirlerin dorsal ve ventral köklerini bloke etmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (74) (Şekil 8). Ancak son yapılan kadavra çalışmaları başka bir etki mekanizmasının olabileceği sorusunu gündeme getirmektedir (75–77).



Şekil 8. Erektör spina plan bloğunda lokal anestetik yayılımı (75)

Bir diğer olası etki mekanizması, dorsal spinal sinirlerin erektör spina kasını delerek toraksın lateral ve anterioruna seyri esnasında, erektör spina kası ve transvers proçes arasında yayılan lokal anesteziyle bloke olmasıdır (78). Üçüncü olası etki mekanizması ise lokal anestezi ajanının erektör spina kasının lateral sınırını geçip serratus anterior kasına doğru yayılmasıyla lateral kutanöz dalları bloke etmesidir (77). ESPB'nin sempatik sinir blokajı yapabileceği ve visseral otonomik ağrıyı bloke edebileceği bildirilmektedir (79).

2016 yılından bu yana ESPB sonrası pnömotoraks, alt ekstremitelerde güçsüzlük, lokal anestezi sistemik toksisitesi, Harlequin sendromu (ipsilateral sempatik blokajla ilişkili kontralateral flushing ve terleme) ve priapizm (sempatik blokaja sekonder parasempatik stimülasyon) literatürde bulunan komplikasyonlardır (80–83). Ancak bu komplikasyonların insidansı oldukça düşüktür.

Erektör spina plan bloğu, meme cerrahisinde interkostal sinirlerin anterior kutanöz dallarının blokajı sayesinde etkin bir yöntem olarak görülmektedir. Meme cerrahisinde ilk defa Veiga ve ark. (84) tarafından 2017 yılında kullanılmış ve etkin bir analjezi sağladığı ileri sürülmüştür. ESPB uygulanan meme cerrahisi hastalarında postoperatif opioid ihtiyacının %65-75 oranlarında azaldığı gösterilmiştir (85–87). Ancak, ESPB'nin anterior kutanöz dalların blokajını sağlayamadığı ve tek başına memenin analjezisinde yeterli olamayacağı görüşünde olan çalışmalar da mevcuttur (77). ESPB sonrası oluşan sempatik blokajın cerrahi stresin oluşturduğu hemodinamik yanıtı baskıladığı düşünülmektedir (88).

CERRAHİ STRES YANIT

Stres yanıt, doku yaralanmasını takiben gelişen hormonal, immünolojik ve metabolik değişikliklere verilen isimdir. Hasarlanan dokudan salınan inflamatuvar mediatörler ve sitokinler yanıt sürecini aktive eder. Hücrel hasarla birlikte, nötrofiller ve makrofajlar, tümör nekroz faktör alfa ve interlökin- 1,6,8 gibi proinflamatuvar sitokinler üretir. Bu sitokinler karaciğeri uyarak, C reaktif protein (CRP), albümin, ferritin, transferrin ve fibrinojen gibi akut faz reaktanları sentezini artırır. Akut faz reaktanlarının seviyeleri, özellikle interlökin- 6 ve CRP seviyesi gelişen stres yanıtın büyüklüğüyle ilişkilidir (89). Daha yüksek proinflamatuvar sitokin seviyesi olan hastalarda, postoperatif komplikasyon gelişme olasılığı da artar.

Proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarındaki artış hipotalamo-hipofizer ve adrenal aksı stimüle ederek kortizol, büyüme hormonu, glukagon ve katekolamin salınımını indükler. Hormonal stres yanıtla birlikte immünite bozulur. Salınan katekolaminler ve kortizol, NK hücrelerinin ve CD8 T hücrelerinin antitümör aktivitesini inhibe eder. Hücrel ve humoral immünite arasında oluşan bu dengesizlik, terazinin humoral immünite yönünde ağırlaşmasıyla, kanser hücrelerinin büyümesinde rolü olan T regülatör ve tip 2 yardımcı T hücrelerinin (Th2) proliferasyonunu destekler (90).

Lokal anestezikler, afferent ve efferent sinirleri bloke ederek cerrahi stresin neden olduğu hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) stimülasyonun inhibisyonu yoluyla sempatik stimülasyonu etkili bir şekilde baskılar. Hipotalamohipofizer aksın neden olduğu immün disregülasyonu engeller (91).

Tümörün oluşumundan metastatik ilerlemeye kadar kanserde immün sistemin rolü belirsizliğini korumaktadır. Nötrofil hücre dışı tuzakları (NETosis), kanser antijenlerine karşı immün yanıtın bir parçasını oluşturur. NETosis, nötrofil içeriğinin kan dolaşımına salınmasıyla sonuçlanan nötrofil degranülasyonundan kaynaklanır. NETosis süreçleri tümör mikroçevresinde tanımlanmıştır (92,93).

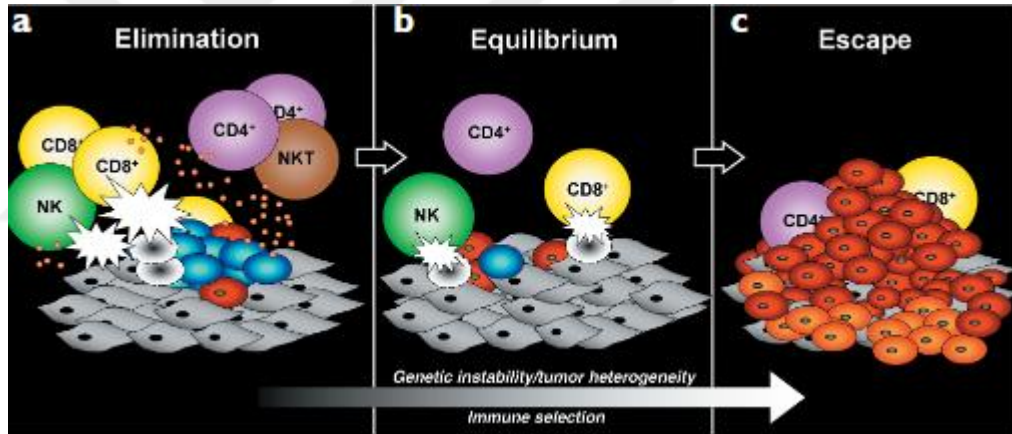
İMMÜN SİSTEM VE KANSER İLİŞKİSİ

1863 yılında Rudolf Virchow, tümör dokusunun lökositlerle infiltre edildiğini farketmiş, tümör hücreleri ile lökositler arasında bir ilişki olabileceği görüşünü ortaya atmıştır. 20. Yüzyılın ortalarına gelindiğinde ise önce Sir Mac Farlane Burnet ve daha sonraki yıllarda da

Thomas Lewis tümör mikroçevresinde ‘immün gözetim’ tanımını yapmışlardır (94). İmmün gözetim kavramı, bağışıklık sistemi hücrelerinin tümör hücrelerini kontrol etmesine verilen addır.

Farelerle yapılan bazı deneylerde, immün sistemi baskılanmış farelerin çok daha hızlı tümör büyümesi ve progresyonu gösterdiği gözlemlenmiştir (95). Yapılan deneyler sonucunda, immün sistemin konağı yalnızca tümörden korumadığı, tümör hücreleri belirli bir aşamaya geldikten sonra ise tümör büyümesine katkıda bulunduğu da gösterilmiştir. Bu nedenle ‘immün gözetim’ terimi yerini ‘kanserin immün şekillendirilmesi (immunoediting)’ kavramına bırakmıştır (96).

Kanserin immün şekillendirilmesi üç aşamadan oluşur; Eliminasyon, dengeleme ve kaçış evresi (Şekil 9).



Şekil 9. Kanserin immün şekillendirilmesinin üç fazı (97)

Eliminasyon evresi: İlk tanımlamada immün gözetim olarak adlandırılan evredir. Bağışıklık sistemi hücreleri tümör hücrelerine ait antijenleri tespit ederek yanıt oluşturur. NK hücreleri üzerindeki reseptörler yabancı antijenleri tanıyarak aktive olur. NK ve sitotoksik T hücrelerinden salgılanan interferon- γ (IFN- γ) angionezisi engeller, tümör hücrelerinin büyümelerini durdurur. Aynı zamanda apoptozis uyarılır. IFN- γ T hücrelerinin tip1 yardımcı Thücrelerine (Th1) dönüşümünü sağlayarak makrofaj aktivasyonunu kolaylaştırır. IFN- γ , CD4+ ve CD25+ regülatuar T hücrelerinin (Treg) aktivasyonunu azaltarak immün cevabın baskılanmasını önler.

Tümör hücreleri dendritik hücreler tarafından lenfositlere sunulur. T lenfositler tümörün bulunduğu yere gider. CD8+ sitotoksik T lenfositler perforin, granzim B gibi salgıladıkları enzimlerle tümör hücrelerinin lizisine neden olur. CD4+ T lenfositler ise salgıladıkları sitokinlerle inflamatuvar yanıtın devamlılığını sağlar (98).

Denge evresi: Organizma tarafından bu evre üç farklı şekilde sonuçlandırılabilir. Birincisi tümör hücreleri immün sistem tarafından tamamen yok edilebilir. İkinci sonuç immün sistem ve tümör hücreleri arasında bir denge kurulur ve yaşam boyu bu dengede kalabilir. Üçüncü yol ise tümör hücreleri kaçış fazına geçerek büyümelerine devam edebilir.

Kaçış evresi: Genetik materyali değişen tümör hücreleri immün sisteme antijenlerini sunamaz. Ayrıca tümör hücreleri tarafından vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- β), Prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-10 (IL-10), COX2 gibi immün sistemi baskılayan mediatörler salgılanmaya başlar. TGF- β lenfosit proliferasyonunu durdurur, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını engeller. Denge sitotoksik T hücre oluşumundan, Treg ve Th2 oluşumu yönüne kayarak tümöre karşı savaş durdurulur (98,99).

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO)

Geçtiğimiz yıllarda yapılan bilimsel araştırmalarda inflamasyonun ve inflamasyon biyobelirteçlerinin pek çok hastalıkla ilişkisi incelenmiştir. Lökositlerin organizmada gelişen strese, nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında ise azalma şeklinde fizyolojik bir yanıt verdiği yapılan araştırmalar sonucunda gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında bu iki alt grubun birbirine oranı inflamasyon biyobelirteçleri arasına girmiştir (100–102).

Nötrofil/lenfosit oranı, kardiyovasküler sistem hastalıklarında prognostik bir belirteç olarak yaygın kullanım alanına sahiptir. Kalp yetmezliğinde, akut koroner hastalıkta, stabil anjina pectoriste prognozun bağımsız belirteci olarak kabul edilir. Akut iskemik inme nedeniyle takip edilen hastalarda nötrofil sayısı ve NLO değerlerindeki artış, inme şiddeti ile koreledir. Parankimal lezyonu olan serebral ven trombozlu hastalarda NLO değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığında NLO 'nun atak şiddeti, hastanın solunum fonksiyonları ve asidoz derecesiyle korelasyonu saptanmıştır (103,104).

Son dönem araştırmalar, kanser hastalarında immün sistemin önemli bir parçası olan lenfosit hücrelerinin sayısının az olmasını kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir. NLO değeri yüksek saptanan kanser hastalarında tedaviye alınan yanıtın daha kötü olduğu, survey beklentilerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir.

Tümör dokusunda T lenfositlerin varlığı tümöre karşı immün yanıtın belirgin bir göstergesidir. Kolorektal tümörlerde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkisi gösterilmiş, bu hastalarda preoperatif NLO değerinin kötü prognozlu hastaları belirleyebileceği öne sürülmüştür (105). Aynı şekilde NLO over, mesane, akciğer, meme, karaciğer, böbrek ve pankreas malignitelerinde de araştırılmış ve sağ kalım ile ilişkisi tespit edilmiştir (106–109).

Meme kanserinde tümör büyümesi ve kanser progresyonunda konağın immün yanıtı önemli bir yere sahiptir (110). Bu hastalarda nötrofil sayısındaki artışın kötü prognoz ile korele olduğu öne sürülmektedir. Nötrofiller tümör mikroçevresini yeniden şekillendirir, konakta immün sistemin sitolitik aktivitesini baskılar. Aynı zamanda tümör mikroçevresindeki nötrofillerin serbest oksijen radikallerini arttırarak, NO ve arjinaz sekresyonuna neden olarak tümör büyümesi ve metastazına yardımcı olduğu gösterilmiştir (111–113). Periferik kandaki nötrofillerin, tümör büyümesine neden olan inflamatuvar mediatörleri salgıladığı gösterilmiştir. Nötrofillerin aksine, tümör dokusunda lenfositlerin varlığı meme kanseri hastalarında kemoterapiye yanıtta iyileşme ve iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör mikroçevresindeki lenfositlerin, tümör hücrelerinin büyümesine ve migrasyonuna engel olarak, konakta tümör hücreleriyle savaştığı düşünülmektedir (114).

PLATELET/LENFOSİT ORANI (PLO)

Platelet/lenfosit oranı, NLO gibi çeşitli solid organ tümörlerinde prognozu değerlendirmek amacıyla kullanılan prognostik bir skordur (12). Tümör hücreleri ve mikroçevresindeki hücrelerden salınan IL-1, IL-3, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin megakaryositleri uyarak platelet artışına neden olduğu düşünülmektedir (115,116).

Trombositlerin, tümör hücreleri ile doğrudan etkileşime girdiği ve tümör büyümesi, invazyonu ve anjiyogenezisine katkıda bulunan faktörleri salgıladıkları bilinmektedir (117). Trombositler, tümör hücrelerini doğal öldürücü hücre aracılı lizizden koruyabilir ve metastazı kolaylaştırabilir (118). Trombositlerin salgıladıklarını metalloproteinaz-9 (MMP-9) enzimi ile tümör hücrelerinin doku invazyonunu kolaylaştırdıkları gösterilmiştir (16).

Meme, pankreas, over gibi pek çok solid organ tümöründe PLO 'nun yüksek değerleri, düşük sağ kalım süresi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (13).

POSTOPERATİF AĞRININ STRES YANITA ETKİSİ

Postoperatif ağrı, cerrahi insizyonla başlayıp genellikle yara iyileşmesi ile yavaş yavaş azalan akut bir ağrı tipidir. Visseral, somatik, yüzeysel veya derin ağrı komponentlerini içerebilir. Postoperatif ağrı yaşam kalitesini değiştiren, mortalite ve morbidite üzerinde belirgin etkisi olan bir ağrıdır (119). Postoperatif ağrı cerrahi stres yanıtı daha da ağırlaştırabilir (120,121).

Postoperatif ağrının organ sistemleri üzerine pek çok etkisi bulunur. Solunum sistemi en çok etkilenen sistemdir. Tidal volüm, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveolar ventilasyon azalır. Ventilasyon- perfüzyon bozukluğu gelişir, alveolar kollaps ve hipoksemi görülür. Ağrı hastanın öksürmesini engelleyerek atelektazi gelişimine neden olur.

Kardiyovasküler sistemde ağrıya sekonder artmış sempatik aktivasyon sonucunda periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisinin artmasıyla kalbin iş yükü ve oksijen tüketimi artar (120). Postoperatif ağrının etkin tedavisi özellikle kardiyak kapasitesi kısıtlı hastalarda son derece önem arz eder.

Gastrointestinal sistemde akut ağrı ile bağırsak düz kası ve sfinkter tonusu artar, peristaltizm azalır. Postoperatif dönemde hastalar paralitik ileus gelişimine yatkındırlar (120,122). Üriner sistemde ise ağrı kaynaklı sempatik aktivitede artma ile birlikte düz kas tonusunda azalma ve idrar retansiyonu görülebilir, idrar yolu enfeksiyonu riski artar.

Postoperatif şiddetli ağrı endokrin sistemde hipotalamik uyarıyla abartılı bir yanıtı tetikler, katekolamin ve katabolik hormonların sekresyonunda artışa yol açar (120,121).

Postoperatif stres yanıt hücrel ve humoral immüniteyi baskılar (121). İmmün sistemdeki inhibisyonun etyolojisinde postoperatif ağrının rol aldığı düşünülmektedir (119).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 'nun 27.10.2020 tarih ve 2020.234.10.02 karar numaralı onayı ile Helsinki Bildirgesi 'ne uygun şekilde hastaların kendisinden yazılı ve sözlü izin alınarak, tek taraflı elektif meme cerrahisi uygulanacak 18-75 yaş grubu kadın hastalarda prospektif, randomize ve tek kör olarak planlandı. Gruplar arasında geniş etki büyüklüğünün (effect size=0,8) fark kabul edilmesi öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0,05 %95 Power için örneklem büyüklüğü 100 kişi olarak hesaplandı. Bilateral mastektomi ve lenf nodu diseksiyonu planlanan hastalar, bilinen hematolojik malignitesi olanlar, gebelik ve lohusalık döneminde olanlar, planlanan blok bölgesinde aktif enfeksiyon bulgusu, mevcut koagülopati, acil vakalar, ciddi organ yetmezliği ve lokal anestezi alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ameliyat öncesi bekleme salonunda çalışmayla ilgili bilgi verilerek katılım için olurları alındı. Çalışmaya katılan hastalara ameliyat öncesi değerlendirme esnasında analjezi için uygulanacak yöntem ve VAS skoru detaylıca anlatıldı.

Randomizasyon kapalı zarf usulü ile sağlandı. Hastaların hangi gruba dahil edileceği, çalışmadan bağımsız anestezi teknisyeni tarafından ameliyathaneye geliş sırasına göre rastgele belirlendi. Hastalar postoperatif analjezi amacıyla rutin olarak kullanılan yöntemlerden intravenöz NSAİİ (Tenoksikam) uygulanacak olgular (Grup N, n:50) ve ESPB yapılacak olgular (Grup E, n:50) olarak ikiye ayrıldı. Her iki grupta da olgulara ait demografik veriler (yaş, kilo, boy, VKİ), operasyon süresi ve ASA skoru kaydedildi. Tüm olgulardan operasyon öncesi mor kapaklı hemogram tüpüne bir tüp kan alındı. Hemogram analizinde hastaların beyaz küre (WBC), lökosit, lenfosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit, ortalama gövde hacmi (MCV), ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçümleri kaydedildi. Çıkan

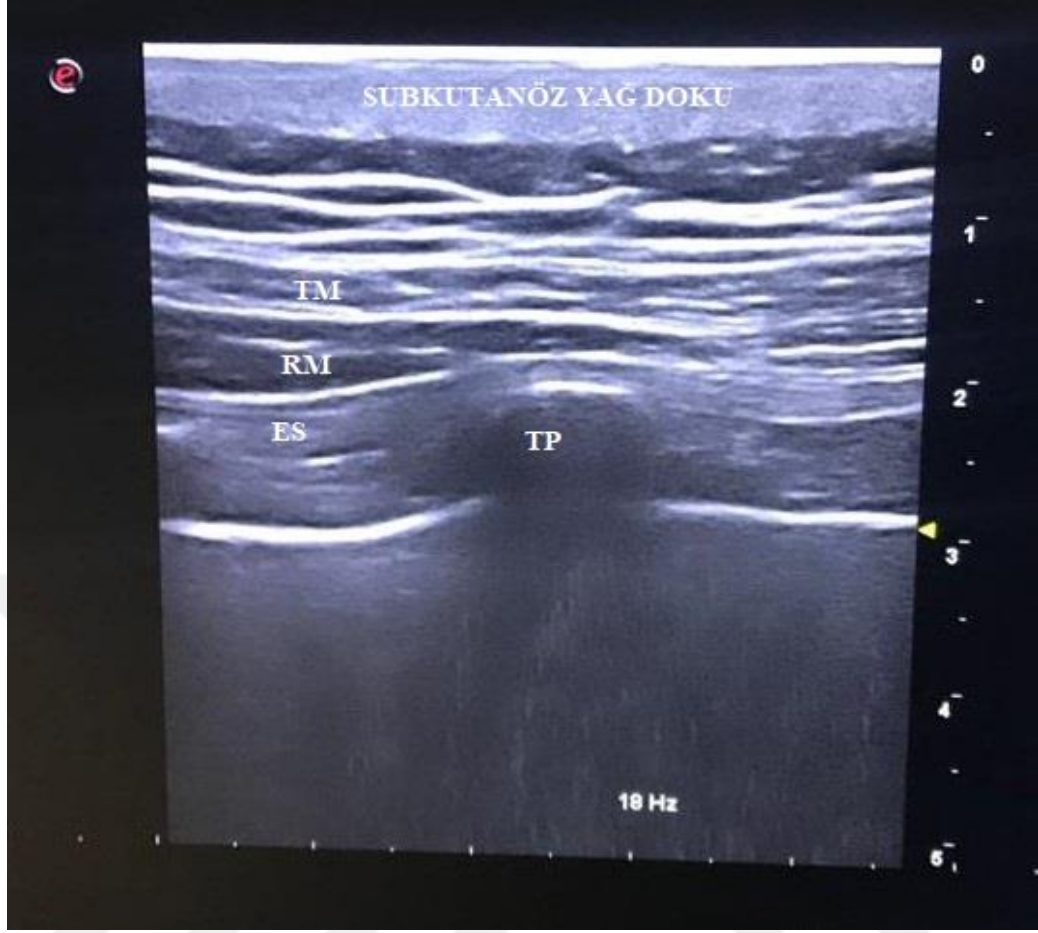
sonuçlara göre NLO ve PLO değerleri hesaplanarak kaydedildi. Erektör spina plan bloğu uygulanacak olan hastalar (Grup E) operasyondan 30 dakika önce bekleme salonuna alındı. Tüm olgular genel anestezi öncesi elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetre (SpO₂) ve noninvaziv kan basıncı (NIKB) ölçüm manşonu ile monitorize edildi ve operasyon öncesi vital parametreleri [kalp tepe atımı (KTA), SpO₂, NIKB] kaydedildi.

Blok uygulaması çalışmadan bağımsız, deneyimli (en az 20 kez bu bloğu uygulamış olan) anestezi hekimi tarafından ultrasonografi cihazı (Esaote MyLabX7, United Kingdom) rehberliğinde yapıldı. Blok seviyesi olarak torakal 4 düzeyi esas alındı. Hastalara yüz üstü pozisyon verilip cilt hazırlığı %10 povidone-iodine ile yapıldıktan sonra torakal 4. vertebra spinöz çıkıntı cilt kalemı ile işaretlendi (Şekil 10).



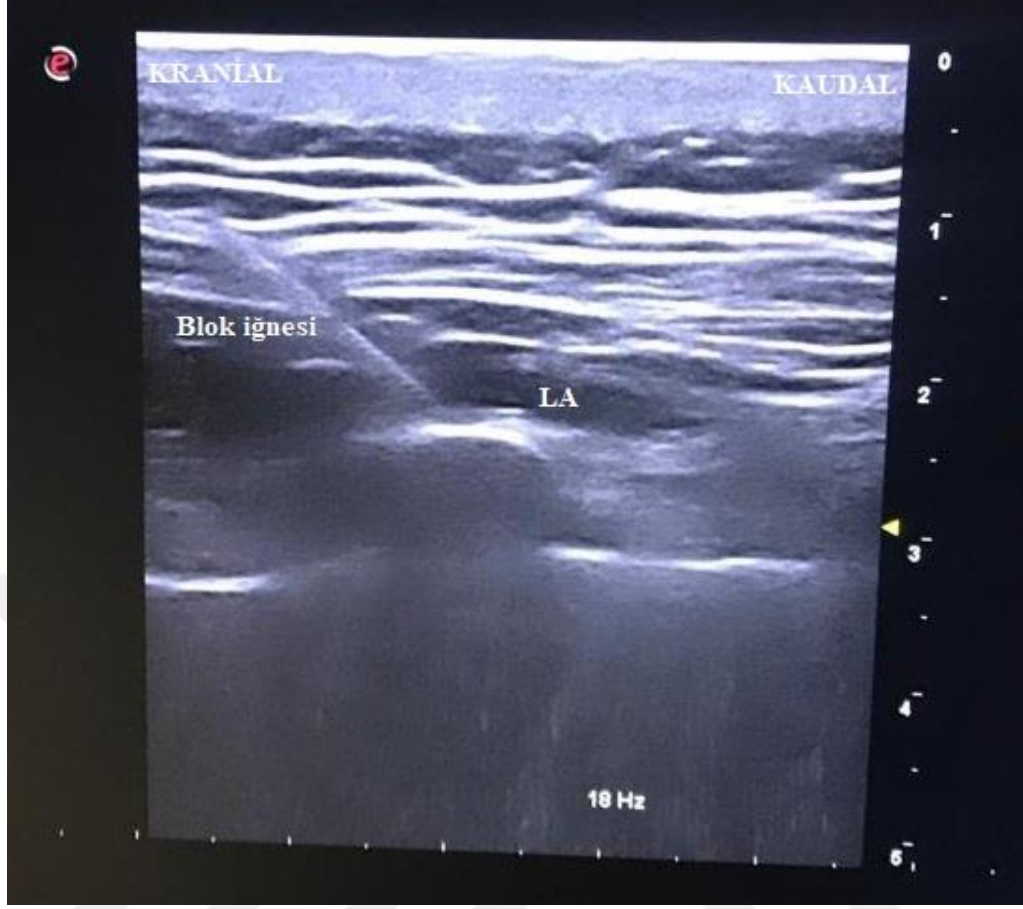
Şekil 10. Erektör spina plan bloğu uygulama hazırlığımız

Ultrasonografi ile spinöz çıkıntı görüntülendikten sonra, ultrasonografi probu cerrahi işlem tarafına doğru orta hattan 3 cm laterale kaydırıldı. Trapezius, rhomboid major ve erektör spina kasları ile transvers çıkıntı ve plevra görüntülendikten sonra periferik sinir blok iğnesi geçmesi planlanan bölgeye lidokain %2,5 ml enjekte edildi (Şekil 11).



Şekil 11. Erektör spina plan bloğu anatomisi. TM: Trapezius kası. RM: Rhomboid kası. ES: Erektör spina kası. TP: Transverse çıkıntı

Periferik sinir bloğu iğnesi (Stimuplex Ultra 360 ® Braun, Germany, 22 gauge, 50 mm) kranialden kaudale yönlendirilerek erektör spina kası geçilip transvers çıkıntı ile temas ettiğinde bir miktar geri çekilerek 20 ml % 0.25 bupivakain doğrulanmış aralığa enjekte edildi (Şekil 12).



Şekil 12. Erektör spina plan bloğu blok iğnesi yerleşimi ve lokal anestezi yayılımı.

LA: Lokal anestezi

Blok sonrası 30. dakikada dermatom haritalandırılması sıcak-soğuk testi ile yapılarak hastalar operasyon masasına alındı.

Operasyon masasına alınan tüm hastalara rutin monitorizasyon (EKG, NIKB ve SpO₂) uygulandı. Uygun intravenöz erişim yoluyla (hastaların genel durumları ve mevcut hastalıkları göz önüne alınarak belirli doz aralıklarında) Propofol 2-3 mg/kg, Fentanil 1-2 mcg/kg, Rokuronyum 0,6 mg/kg ile genel anestezi indüksiyonu uygulandı. Kas gevşemesi sonrası tüm hastalar uygun boyutta laringoskop ile orotrakeal entübe edildi. İndüksiyon sonrası anestezi idamesi 2 lt/dk akım, %50 oksijen-hava karışımı, Sevofluran %2 ile sürdürüldü. Grup N 'de olan hastalara anestezi indüksiyonu ile entübasyon sonrası Tenoksikam 20 mg intravenöz yoldan uygulandı. Her iki gruba da operasyon sonlandığında

nöromusküler blokaj etkisini geri çevirmek için Atropin 0,01 mg/kg ve Neostigmin 0,03 mg/kg intravenöz uygulandı.

Postoperatif bakım için derlenme ünitesine alınan tüm hastaların derlenmeye geliş VAS skorları kaydedildi. Hastalar oryante, koopere, vital ölçümleri stabil ve Modifiye Aldrete skoru 9 olduğunda cerrahi servisine gönderildi. Her iki gruptan da postoperatif 2. saatte mor kapaklı hemogram tüpüne bir tüp kan alındı. Hemogram parametreleri (WBC, lökosit, lenfosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit, MCV, MPV, NLO, PLO) kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların 0., 2., 4. ve 6. saat VAS skorları kaydedildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Bağımlı gruplar t testikullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testikullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 15.11.2020 ile 15.11.2021 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi'nde 18- 75 yaş arası, ASA I- III olan meme cerrahisi geçirecek 100 kadın olgu dahil edildi. Olgular operasyon öncesi, postoperatif analjezi amacıyla NSAİİ kullanılanlar Grup N (n=50) ve ESPB yapılanlar Grup E (n=50) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda amacımız; meme kanseri cerrahisi geçiren hastalarda genel anestezi öncesi yapılan analjezi için kullandığımız NSAİİ ile ESPB 'nin, cerrahi stres yanıt biyobelirteçleri NLO ve PLO değerleri üzerine olan etkisini karşılaştırmaktır.

DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya katılan olguların yaşları 25 ile 75 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $52,23 \pm 11,21$ olarak belirlenmiştir. Grup E (n=50) 'de yaş ortalaması $52,54 \pm 10,99$, Grup N (n=50) 'de yaş ortalaması $51,92 \pm 11,52$ 'dir. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,784) (Tablo 1).

Olguların vücut ağırlığı ölçümleri 44 ile 115 kg arasında değişmekte olup, ortalama $76,71 \pm 15,25$ kg'dır. Grup E (n=50) 'de kilo ortalaması $76,36 \pm 15,97$, Grup N (n=50) 'de kilo ortalaması $77,06 \pm 14,64$ kg 'dır. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,820) (Tablo 1).

Katılımcıların boyları 1,5 ile 1,75 m arasında değişmekte olup, ortalama $1,61 \pm 0,06$ m 'dir. Grup E (n=50) 'nin boy ortalaması $1,61 \pm 0,057$ m, Grup N (n=50) 'nin boy ortalaması ise

1,61±0,053 m 'dir. Gruplar arası boy uzunlukları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,639) (Tablo 1).

Katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri 17,2 ile 49,8 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 29,69±6,23 kg/m² olarak belirlenmiştir. Grup E (n=50) 'de VKİ ortalaması 30,16±7,18, Grup N (n=50) 'de VKİ ortalaması 29,23±5,14 'tür. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,459) (Tablo 1).

Olguların %49'u (n=49) sağ meme kanseri nedenli cerrahi, %51'i (n=51) sol meme kanseri nedenli cerrahi geçirmiştir (Tablo 1).

Grup E (n=50) 'de ortalama operasyon süresi 113,42 dk, Grup N (n=50) 'de ise 118,34 dk olup, gruplar arası anlamlı farklılık yoktur (p=0,883) (Tablo 1).

Tablo 1. Analjezi Türlerine Göre Olguların Demografik (Yaş, Kilo, Boy, VKİ) Verileri

		Grup E (n=50)	Grup N (n=50)	p
Yaş (yıl)		52,54 (25-75)	51,92 (26-75)	^a 0,784
Kilo (kg)		76,36 (44-115)	77,06 (47-109)	^a 0,820
Boy (m)		1,61 (1,52-1,75)	1,61 (1,50-1,72)	^a 0,639
VKİ (kg/m ²)		30,16 (17,2-49,8)	29,23 (18,4-39,4)	^a 0,459
Cerrahi uygulanan taraf	Sağ	23 (46,0)	26 (52,0)	^e 0,548
	Sol	27 (54,0)	24 (48,0)	
Cerrahi süresi (dk)		113,42 (45-175)	118,34 (70-195)	^a 0,883

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verilmiştir.

^aStudent T Test

^ePearson Chi-Square Test

*p<0,05

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

KLİNİK VERİLER

Tüm olguların operasyon öncesi bekleme salonuna alındıklarında, vital parametreleri ölçülmüş olup, grupların KTA, SpO₂ ve NIKB ölçümlerinden hesaplanan ortalama arter

basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,695$, $p=0,706$, $p=0,162$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grup E ve Grup N 'deki Hastaların Preoperatif Dönemde Vital Parametrelerinin Karşılaştırılması

Preoperatif dönem	Grup E (n=50)	Grup N (n=50)	p
KTA	72,22 (53-96)	72,12 (53-98)	^a 0,695
SpO₂	97,92 (94-100)	97,88 (94-100)	^a 0,706
OAB	77,66 (64-95)	78,92 (60-96)	^a 0,162

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verilmiştir.

^aStudent T Test

KTA: Kalp tepe atımı, **SpO₂:** Oksijen saturasyonu, **OAB:** Ortalama arter basıncı

LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Tablo 3. Analjezi Türlerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		Grup E (n=50)	Grup N (n=50)	p
WBC				
Preoperatif		7485,60 (4330-28620)	6458,66 (2900-10650)	^b 0,334
Postoperatif		10127,60 (4810-19300)	9836,80 (4530-21500)	^b 0,738
	p	^c 0,001**	^c 0,001**	
Değişim				
Preop.-Postop.		2642,00 (35,20)	3378,14 (52,30)	^b 0,918
Lökosit				
Preoperatif		4586,72 (2140-24500)	4110,00 (850-7470)	^b 0,754
Postoperatif		8313,00 (3360-17300)	8257,60 (3550-18600)	^a 0,929
	p	^c 0,001**	^c 0,001**	
Değişim				
Preop.-Postop.		3726,28 (81,20)	4147,60 (100,90)	^b 0,989

Tablo 3. Devamı Analjezi Türlerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Lenfosit				
Preoperatif		2082,26 (610-4620)	2061,80 (700-4580)	^b 0,310
Postoperatif		1249,72 (530-2530)	1382,20 (450-2560)	^b 0,424
	p	^c 0,001**	^c 0,001**	
Değişim				
Preop. -Postop.		-832,54 (39,90)	-679,60 (32,96)	^b 0,442
Trombosit				
Preoperatif		276300,0 (153000-452000)	264500,0 (154000-400000)	^a 0,067
Postoperatif		240960,0 (138000-446000)	239780,0 (105000-424000)	^b 0,099
	p	^c 0,001**	^c 0,001**	
Değişim				
Preop. –Postop.		-35340,0 (12,79)	-24720,0 (9,34)	^b 0,637
Hemoglobin				
Preoperatif		12,06 (9,6-15,2)	12,38 (10,1-14,7)	^a 0,169
Postoperatif		12,06 (9,6-15,2)	12,38 (10,1-14,7)	^a 0,413
	p	^d 0,001**	^d 0,001**	
Değişim				
Preop. –Postop.		-0,77 (6,38)	-0,88 (7,10)	^b 0,860
Hematokrit				
Preoperatif		36,91 (31,4-45,9)	37,79 (30,4-45,5)	^a 0,169
Postoperatif		34,75 (28,6-45,3)	35,14 (23,6-41,3)	^a 0,169
	p	^d 0,001**	^d 0,001**	
Değişim				
Preop. –Postop.		-2,16 (5,85)	-2,65 (7,01)	^b 0,697
MCV				
Preoperatif		89,82 (65-106)	89,64 (72-101)	^b 0,758
Postoperatif		89,24 (65-106)	89,40 (73-100)	^b 0,953
	p	^c 0,087	^c 0,135	
Değişim				
Preop. –Postop.		-0,58 (0,64)	-0,24 (0,26)	^b 0,813
MPV				
Preoperatif		8,51 (7,3-10,1)	8,72 (3-10,8)	^b 0,114
Postoperatif		8,47 (7-10,2)	8,91 (6,9-11,5)	^b 0,049*
	p	^c 0,800	^c 0,166	
Değişim				
Preop. –Postop.		-0,03 (0,35)	0,19 (2,17)	^b 0,269

Tablo 3. Devamı Analjezi Türlerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

NLO				
Preoperatif		2,53 (0,8-10,4)	2,65 (0,6-8,8)	^b 0,122
Postoperatif		7,81 (1,7-27)	9,00 (2,1-22,7)	^a 0,182
	p	^c 0,001**	^c 0,001**	
Değişim				
Preo. –Postop.		5,28 (208,69)	6,35 (239,62)	^b 0,212
PLO				
Preoperatif		155,28 (64,7-616,4)	155,86 (91,1-431)	^b 0,497
Postoperatif		223,67 (84,6-564,6)	245,13 (65,2-533,9)	^b 0,236
	p	^c 0,001**	^c 0,001**	
Değişim				
Preop. –Postop.		68,39 (44,04)	89,26 (57,26)	^b 0,279

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama (minimum-maksimum); kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

^aStudent T Test

^bMann Whitney U Test

^cWilcoxon Signed Rank Test

^dPaired Sample T Test

*p<0,05 **p<0,01

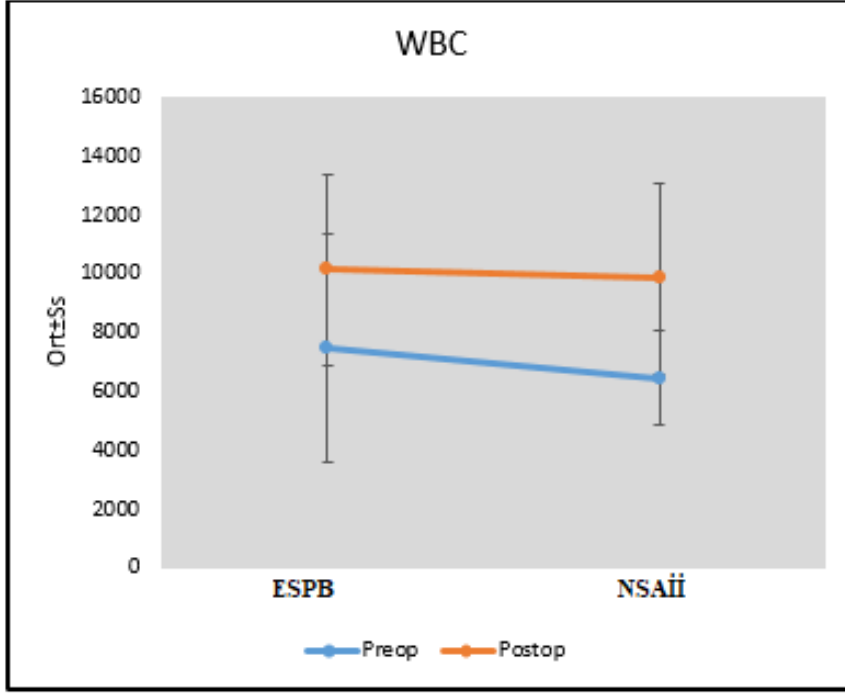
WBC: Beyaz küre hücresi, **MCV:** Ortalama gövde hacmi, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **NLO:** Nötrofil/Lenfosit oranı, **PLO:** Platelet/Lenfosit oranı, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif.

Beyaz küre (WBC) ölçümü;

Uygulanan analjezi yöntemleri arasında olguların preoperatif ve postoperatif WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.334, p=0,738).

Her iki grupta olguların preoperatif ve postoperatif dönem WBC sayıları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir (p=0,001, p=0,001).

Gruplar arası WBC sayısı artışları karşılaştırıldığında ise Grup N 'de postoperatif WBC sayısında gözlenen artış, ESPB uygulanan hastalardan rakamsal olarak daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(p=0,918) (Tablo 3) (Şekil 13).



WBC: Beyaz küre hücresi, **ESPB:** Erektör spina plan bloğu, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif.

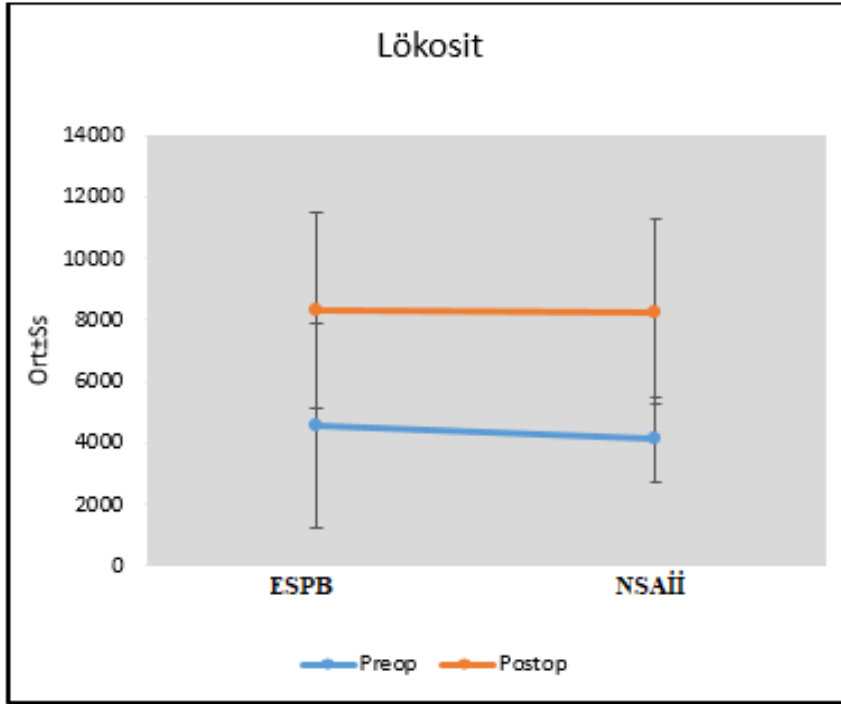
Şekil 13. Analjezi türlerine göre beyaz küre hücresi ölçümleri

Lökosit ölçümü;

Analjezi türlerine göre olguların preoperatif ve postoperatif dönem lökosit ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,754$ $p=0,929$).

Her iki grupta da lökosit sayıları postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p=0,001$, $p=0,001$).

Grup N 'de postoperatif lökosit sayısında gözlenen artış, Grup E 'ye göre rakamsal olarak daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,989$) (Tablo 3) (Şekil 14).



ESPB: Erektör spina plan bloğu, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflatuar ilaç, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif.

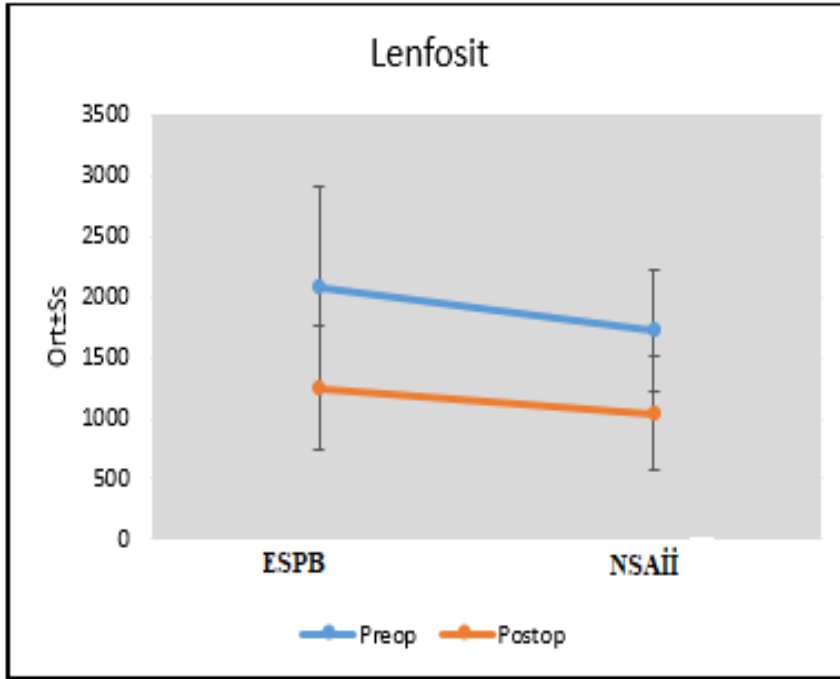
Şekil 14. Analjezi türlerine göre Lökosit ölçümleri

Lenfosit ölçümü;

Grup E ve Grup N 'deki olguların preoperatif ve postoperatif dönem lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,310$, $p=0,424$).

Her iki grupta da postoperatif dönem lenfosit sayılarında azalma saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,001$).

Grup N ve Grup E 'deki olguların lenfosit sayılarında operasyon öncesi ve sonrası dönemdeki değişim miktarları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,442$) (Tablo 3) (Şekil 15).



ESPB: Erektör spina plan bloğu, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflatuar ilaç, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif.

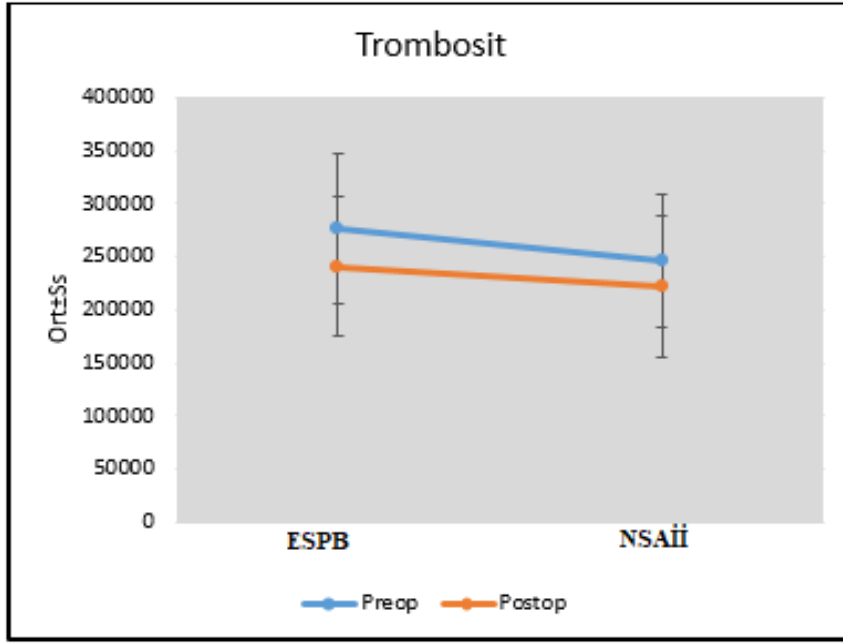
Şekil 15. Analjezi türlerine göre Lenfosit ölçümleri

Trombosit ölçümü;

Analjezi türlerine göre Grup E ve Grup N 'deki olguların preoperatif ve postoperatif trombosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,067$, $p=0,099$).

Her iki grupta da postoperatif dönemde trombosit sayılarında gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,001$, $p= 0,001$).

Grup E ve Grup N için preoperatif ve postoperatif dönem trombosit sayılarındaki değişim karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p= 0,637$) (Tablo 3) (Şekil 16).



ESPB: Erektör spina plan bloğu, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflatuar ilaç, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif.

Şekil 16. Analjezi türlerine göre Trombosit ölçümleri

Hemoglobin ölçümü;

Analjezi türlerine göre olguların preoperatif ve postoperatif Hemoglobin ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,169$, $p=0,413$).

Her iki grupta da postoperatif dönemde hemoglobin ölçümlerinde azalma gözlenmiş olup, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,001$).

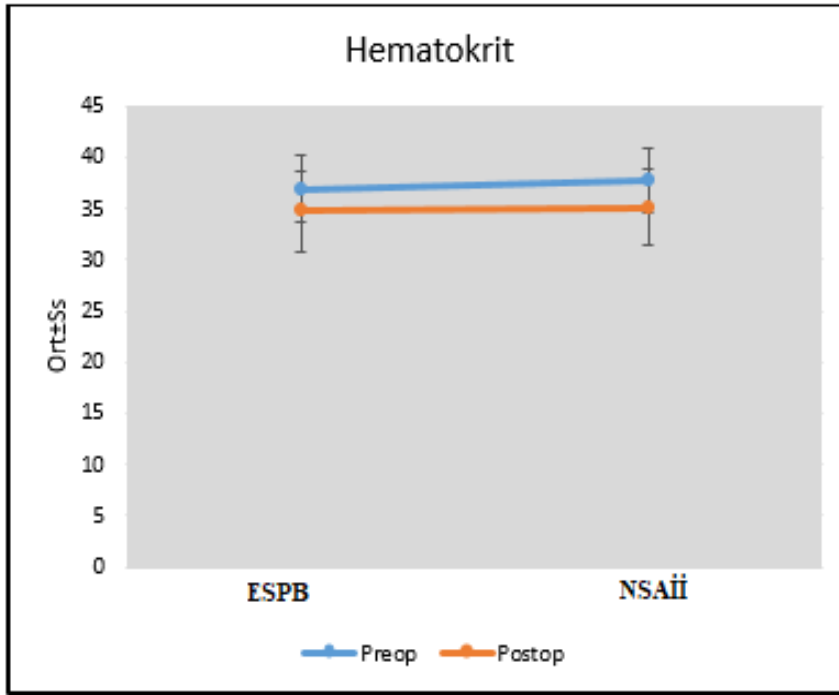
Gruplar arasında hemoglobin ölçümü değişimleri kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,860$) (Tablo 3).

Hematokrit ölçümü;

Her iki gruptaki olguların preoperatif ve postoperatif hematokrit ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,169$, $p=0,169$).

Grupların preoperatif ve postoperatif dönem hematokrit değişimleri her iki grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, postoperatif dönem hematokrit değerlerinde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,001$).

Grup E ve Grup N 'nin hematokrit ölçümlerindeki değişim kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,697$) (Tablo 3) (Şekil 17).



ESPB: Erektör spina plan bloğu, NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif.

Şekil 17. Analjezi türlerine göre Hematokrit ölçümleri

Ortalama gövde hacmi (MCV) ölçümü;

Analjezi türlerine göre olguların preoperatif ve postoperatif dönem MCV ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,758$, $p=0,953$).

Grup E ve Grup N 'deki hastaların preoperatif döneme göre postoperatif MCV ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Grup E için $p=0,087$, Grup N için $p=0,135$).

Her iki grup arasında olguların MCV ölçümü değişimleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,813$) (Tablo 3).

Ortalama platelet hacmi (MPV) ölçümü;

Analjezi türlerine göre olguların preoperatif dönem MPV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,114$).

Erektör spina plan bloğu ile analjezi sağlananların postoperatif MPV ölçümleri, NSAI ile analjezi yapılanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Grup E ve Grup N 'deki hastaların preoperatif döneme göre postoperatif MPV ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Grup E için $p=0,800$, Grup N için $p=0,166$).

Analjezi türlerine göre olguların MPV ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,269$) (Tablo 3).

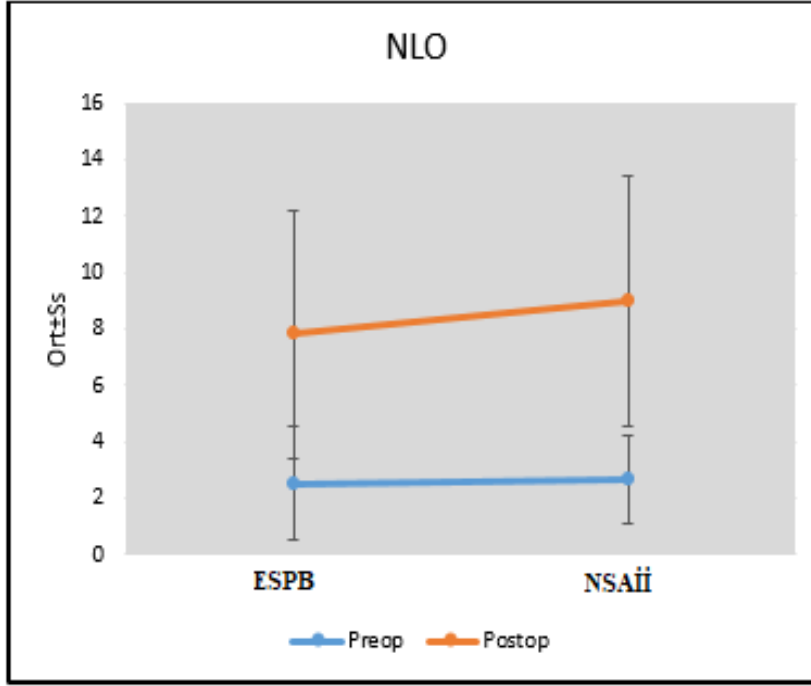
Nötrofil/Lenfosit oranı ölçümü;

Analjezi türlerine göre olguların preoperatif ve postoperatif dönem NLO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,122$; $p=0,182$).

Grup E 'deki hastaların preoperatif döneme göre postoperatif NLO ölçümlerindeki ortalama $5,28\pm4,01$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Grup N 'deki hastaların preoperatif döneme göre postoperatif NLO ölçümlerindeki ortalama $6,35\pm4,66$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Nonsteroid antiinflatuar ilaç ile analjezi sağlanan hastalarda gözlemlediğimiz NLO artışı, ESPB yapılan hastalardan rakamsal olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır ($p=0,212$) (Tablo 3) (Şekil 18).



NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, **ESPB:** Erektör spina plan bloğu, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflatuar ilaç, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif.

Şekil 18. Analjezi türlerine göre Nötrofil/Lenfosit oranı ölçümleri

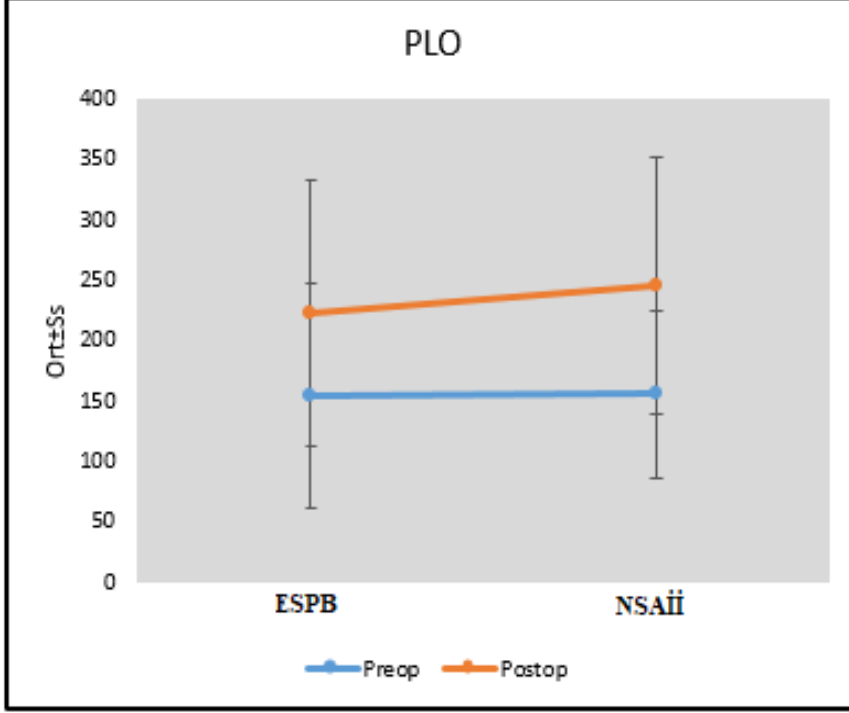
Platelet/Lenfosit oranı ölçümü;

Analjezi türlerine göre olguların preoperatif ve postoperatif dönem PLO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,497$; $p=0,236$).

Grup E 'deki hastaların preoperatif döneme göre postoperatif PLO ölçümlerindeki ortalama $68,39 \pm 108,89$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Grup N 'deki hastaların preoperatif döneme göre postoperatif PLO ölçümlerindeki ortalama $89,26 \pm 110,17$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Analjezi türlerine göre olguların PLO ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,279$) (Tablo 3) (Şekil 19).



PLO: Platelet/Lenfosit oranı, **ESPB:** Erektör spina plan bloğu, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif.

Şekil 19. Analjezi türlerine göre Platelet/Lenfosit oranı ölçümleri

Tablo 4. Analjezi Türlerine Göre Postoperatif Dönemde Vizüel Analog Skala Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Postoperatif dönem		Grup E (n=50)	Grup N (n=50)	p
VAS 0		4,16 (1-7)	5,50 (2-8)	^a 0,001**
VAS 2		3,64 (1-6)	4,62 (2-7)	^a 0,001**
VAS 4		3,32 (1-6)	4,16 (2-8)	^a 0,003**
VAS 6		2,92 (1-6)	3,56 (2-6)	^a 0,013*
	p	^e 0,001**	^e 0,001**	
Değişim				
0-2		-0,52	-0,88	^b 0,171
	p	^{ee} 0,199	^{ee} 0,004**	
0-4		-0,84	-1,34	^b 0,031*
	p	^{ee} 0,001**	^{ee} 0,001**	
0-6		-1,24	-1,94	^b 0,005**
	p	^{ee} 0,001**	^{ee} 0,001**	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama (minimum-maksimum) şeklinde verildi.

^aStudent T Test

^bMann Whitney U Test

^eFriedman Test & ^{ee}Wilcoxon düzeltmeli ikili karşılaştırmalar

*p<0,05 **p<0,01

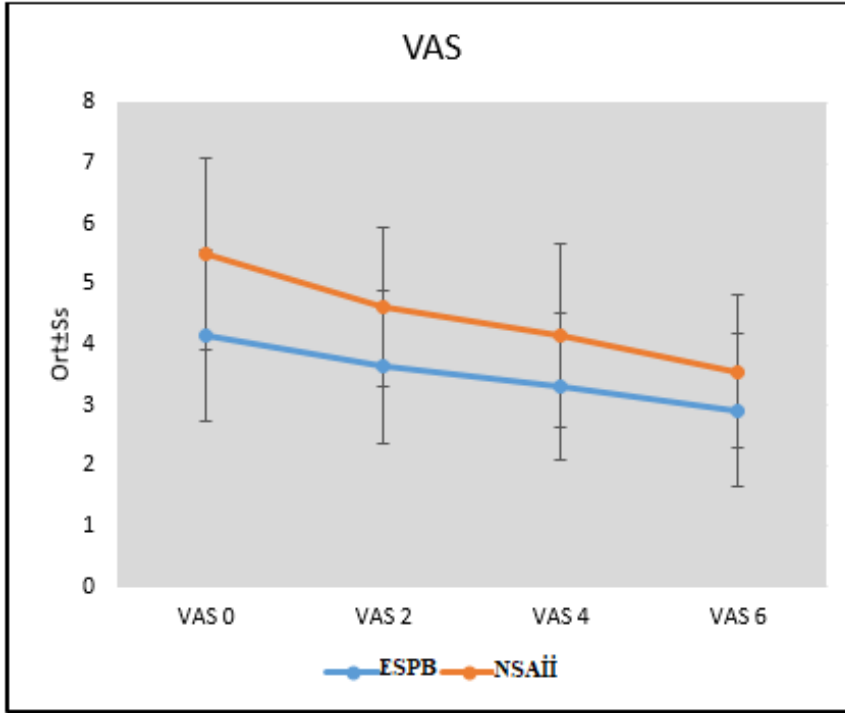
VAS: Vizüel Analog Skala, **VAS 0:** 0. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 2:** 2. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 4:** 4. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 6:** 6. saat vizüel analog skala skoru

Grup E 'deki hastaların VAS 0., 2., 4., 6. saat ölçümleri, Grup N 'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p=0,003; p=0,013; p<0,05).

Erektör spina plan bloğu ile analjezi sağlananların 0., 2., 4. ve 6. saat VAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Erektör spina plan bloğu ile analjezi 0. saate göre 4. saat VAS ölçümlerindeki ortalama 0,84±1,35 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01)

Erektör spina plan bloğu ile analjezi 0. saate göre 6. saat VAS ölçümlerindeki ortalama 1,24±1,20 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01) (Tablo 4) (Şekil 20).



VAS: Vizüel analog skala, **ESPB:** Erektör spina plan bloğu, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma, **VAS 0:** 0. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 2:** 2. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 4:** 4. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 6:** 6. saat vizüel analog skala skoru

Şekil 20. Analjezi türlerine göre postoperatif dönemde Vizüel Analog Skala ölçümleri

Grup N 'deki hastaların 0., 2., 4. ve 6. saat VAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ile analjezi sağlananların 0. saate göre 2. saat VAS ölçümlerindeki ortalama $0,88\pm1,36$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ile analjezi sağlananların 0. saate göre 4. saat VAS ölçümlerindeki ortalama $1,34\pm1,06$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ile analjezi sağlananların 0. saate göre 6. saat VAS ölçümlerindeki ortalama $1,94\pm1,15$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Grup E ve Grup N kıyaslandığında olguların 0. saate göre 2. saat VAS ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,171$).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ile analjezi sağlananların 0. saate göre 4. saat VAS ölçümü değişimleri ve 0. saate göre 6. saat VAS ölçümü değişimleri, ESPB ile analjezi yapılanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,031$; $p=0,005$; $p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5. Vizüel Analog Skala Düzeylerine Göre Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	VAS		p
	Düşük (<4)	Yüksek (≥ 4)	
NLO	2,69 (0,8-10,4)	2,52 (0,6-9,8)	^b 0,964
PLO	159,74 (64,7-616,4)	152,42 (73,6-437,9)	^b 0,463

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama (minimum-maksimum) şeklinde verildi.

^bMann Whitney U Test

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, **PLO:** Platelet/Lenfosit oranı, **VAS:** Vizüel analog skala.

Vizüel analog skala düzeylerine göre olguların NLO ve PLO ölçümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,964$; $p=0,463$) (Tablo 5).

Tablo 6. Vücut Kitle İndeksi Ölçümleri İle Vizüel Analog Skala Skorlarının İlişkisi

Postoperatif dönem	VKİ	
	r	p
VAS 0	0,118	0,241
VAS 2	0,001	0,999
VAS 4	-0,049	0,626
VAS 6	0,086	0,395

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

VKİ: Vücut Kitle indeksi, **VAS:** Vizüel Analog Skala, **VAS 0:** 0. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 2:** 2. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 4:** 4. saat vizüel analog skala skoru, **VAS 6:** 6. saat vizüel analog skala skoru

Olguların VKİ ölçümleri ile VAS 0. saat, VAS 2. saat, VAS 4. saat ve VAS 6. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,241$; $p=0,999$; $p=0,626$; $p=0,395$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Kanser gelişim mekanizması, prognozu ve sağ kalımı üzerine pek çok çalışma yürütülmektedir. Bunlardan bir kısmı oluşma mekanizmalarına yoğunlaşmış ve immün sistemin kanser etiyolojisinde ve prognozunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir (95,96,98,99,123). İmmün gözetim modelini inceleyen Dunn ve ark. (97), bu modelin sadece tümör hücrelerini yok etmek üzerine tek yönlü çalışmadığını keşfetmiş, immün sistemin aynı zamanda tümör büyümesine de katkı sağlayabileceğini gözlemleyerek ‘immünoediting’ kavramını tanımlamışlardır.

İmmün düzenleme modelinden bugüne tümör mikroçevresi ve bu mikroçevrede bulunan immün sistem hücrelerinin tümör oluşumu ve gelişmesindeki rolleri araştırılmıştır (98,124). Tümör mikroçevresinde bulunan immün sistem hücreleri cerrahi stres sonucu gelişen inflamasyonla yeniden şekillenmektedir. İnflamasyon sonucunda tümör mikroçevresinde nötrofil sayısı artarken, lenfosit ve doğal killer hücre sayıları azalır. Azalan bu sitotoksik etkili hücreler ve inflamasyon mediatörlerinin salgıladıkları sitokinler nedeniyle tümör büyümesi ve metastazın tetiklendiği düşünülmektedir (125).

Lombardi ve ark. (126) cerrahi sonrası inflamatuvar parametreleri inceledikleri çalışmada, lomber füzyon nedeniyle yapılacak cerrahide olguları üç farklı cerrahi tipine göre grupları oluşturmuşlar. Çalışma sonucuna göre hastaların postoperatif dönem hematolojik parametreleri incelendiğinde, WBC sayısı, lökosit yüzdesi, lenfosit yüzdesi ve MCV tüm olgularda preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış. Aynı çalışmada tüm olgularda hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış. Bizim çalışmamızda da bu

çalışmaya paralel olarak postoperatif dönemde WBC ve lökosit sayılarında tüm olgularda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken, lenfosit, trombosit, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde görülen azalmayı da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lombardi ve ark. (126) 'ın çalışmasından farklı olarak çalışmamızda peroperatif ve postoperatif dönem MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Postoperatif dönemde WBC ve lökosit sayılarında görülen artma, lenfosit ve trombosit sayılarında görülen azalmanın cerrahi stres yanıt sonucu gelişen immün modülasyonla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

İnflamasyon belirteçlerinden NLO ve PLO değerleri, kolay ölçülebilir ve ucuz olmasıyla, çeşitli kanser türlerinin prognoz tayininde önemli bir yer edinmişlerdir (127). Templeton ve ark. (127), solid tümörlerde NLO 'nun sağ kalım üzerine etkisini araştırdıkları, 40559 hastanın dahil edildiği 100 çalışmayı inceleyen metaanalizde, artmış NLO 'nun çeşitli hastalık altgrupları ve evrelerinde sağ kalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada yüksek NLO değerlerinin metastatik tümörlerde, metastatik olmayan tümörlere göre daha kötü bir sağ kalım oranıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yine Templeton ve ark. (13), solid tümörlerde PLO 'nun sağ kalım üzerine etkisini araştırdıkları, 12754 hastanın dahil edildiği 20 çalışmayla yapılan metaanalizde, yüksek PLO değerlerini kötü sağ kalım ile ilişkili bulmuşlardır.

Nötrofil/lenfosit oranı ile kötü prognoz arasındaki ilişkinin kanser tipine ve ya uygulanan tedaviye bağlı olarak nasıl değiştiği henüz kesinlik kazanmamıştır. Cupp ve ark. (128) 'ın 140 sistematik derleme ve 204 metaanalizi içeren incelemesinde, 12 çalışmada kanser ve NLO arasında güçlü kanıt düzeyinde ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmalar üriner sistem (prostat ve mesane kanseri) kanserleri ve nazofaringeal kanser üzerine yapılan araştırmalardır.

Anestezinin immün sistem üzerine belirgin bir etkisi vardır. Anestezik ajanların ve anestezi yönetiminin, ya dolaylı yoldan stres yanıtı modüle ederek ya da doğrudan immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak stres yanıt sürecini etkilediği düşünülmektedir (129,130). Zhu ve ark. (131) 'ın yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, safra kesesi kanseri nedeniyle cerrahi geçirecek 144 hastada genel anestezi ve kombine epidural genel anestezi grupları karşılaştırıldığında, kombine epidural genel anestezi grubunda CD3, CD4, CD4/CD8 T lenfosit sayılarında artış gözlemlenmiş ve bu artışı hücre sel bağışıklıkta iyileşme olarak yorumlamışlardır. Biz de çalışmamızda, meme kanseri cerrahisinde kullanılan anestezi ve analjezi yöntemlerinin cerrahi stres yanıt ve immüniteye etkisini incelemeyi amaçladık.

Kanser cerrahisinde uygulanan anestezi ve analjezi yöntemi ve bu yöntemlerin kanser prognozuna etkisi son yılların en çok araştırma konularından biridir. Kanser cerrahisi ve uygulanan anestezi ve analjezi teknikleri hücrel immüniteyi baskılayarak tümör hücrelerinin birincil lezyondan lenfatik damarlar yoluyla dolaşıma salınmasına neden olabileceği düşünülmektedir (132). Genel anestezinin immün sistem üzerine baskılayıcı bir rolü olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (44,133). Anestezik ajanlar hücre aracılı immüniteyi baskılayabilir veya proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengede bir değişikliğe neden olabilirler (134). Aynı zamanda akut ağrı da immün sistem üzerinde baskılayıcı rol oynar (135).

Kim ve ark. (136) iki farklı anestezik uygulamanın postoperatif NLO üzerine etkisini araştırdıkları 40 hasta ile yaptıkları çalışmada, anestezi idamesi inhalasyon ajanı ile sağlanan gruba kıyasla total intravenöz anestezi ile sağlanan grupta en düşük NLO oranı postoperatif 2. saatte gözlenmiştir. Granülositer ve lenfositler seri hücreleri dolaşımdaki ömürlerini 4-8 saat arasında tamamlar. Yaptığımız çalışmada cerrahi stresin, anestezik ve analjezik yöntemlerin bu seriler üzerindeki etkisini gözlemlemek için postoperatif 2. saat alınan kan örneği ölçümlerini değerlendirdik.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda NLO değeri için belirlenmiş kesin bir klinik eşik değeri yoktur. Ancak geçmiş bir çalışmada gastrik kanserler için NLO değerinin 2.5 üzerinde olması prognostik değer olarak gösterilmiştir (137). Yine başka bir çalışmada NLO değerinin 5 ten büyük olması, rezeke edilebilir kolorektal karaciğer metastazı olan hastalarda genel sağ kalım oranı üzerine anlamlı bulunmuştur (138). Azab ve ark. (139) 437 meme kanseri hastasıyla yaptıkları kohort çalışmasında tedavi öncesi yüksek NLO değerleri kemoterapi rejiminden bağımsız olarak artmış mortalite üzerine önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada NLO >3.3 olan hastalar daha ileri yaş ve ilerlemiş hastalığa sahiptir. Meme kanseri hastalarında tedavi öncesi NLO > 3.3 olması önemli bir bağımsız prediktif değer olarak kabul edilmiştir. Mevcut çalışmalarda bulunan değerler hasta prognozu ile ilişkili olduğu için çalışmamızda bu değerleri kullanmadık. Literatür taramamız sonucuna paralel olarak NLO 'nun yüksek değerlerinin, kullandığımız analjezik yöntemin immün sistem üzerine baskılayıcı yönde bir etkiye sahip olmasıyla ilişkili olabileceği kanısına vardık.

Platelet/lenfosit oranı için de klinikte kesinleşmiş kritik bir eşik değeri yoktur. Krenn - Pilko ve ark. (16) yüksek PLO değerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu açıklamışlar ve eşik değeri 292 olarak bildirmişlerdir. Gündüz ve ark. (140) da yine yüksek PLO değerini kötü prognoz ile ilişkili bulmuş, eşik değeri 200 olarak açıklamışlardır. Cihan ve ark., Ulaş ve

ark. ve Yao ve ark. (141–143) ise PLO ’nun meme kanserinde prognostik bir değer olarak kullanılamayacağını bildirmişler ve çalışmalarında sırasıyla 160, 161 ve 107 eşik değerlerini kullanmışlardır. Biz çalışmamızda yüksek PLO değerlerinin, immün sistem üzerinde negatif etkisi olan analjezi yönteminde görülebileceği düşüncesindeyiz.

Meme kanseri cerrahisi, memenin karmaşık innervasyon ağı nedeniyle postoperatif ağrı insidansının ve opioid tüketiminin arttığı cerrahilerden biridir. Postoperatif ağrının şiddeti ağrının kronikleşmesi üzerine belirgin bir etkiye sahiptir (60). Ağrı nedeniyle opioid bağımlılığının artması kanser hastalarda kaçınılan bir davranıştır. Opioidlerin hücrel ve humoral immüniteyi baskılayıcı etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Bu etkileri nedeniyle meme kanseri cerrahisinde ve postoperatif analjezi yönetiminde rejyonel blokların kullanımı geniş bir yer edinmiştir (144).

Rejyonel anestezi cerrahiye bağlı stresi ve ağrıyı azaltarak, nöroendokrin fonksiyonda ve sitokin ilişkili stres yanıtta iyileşme sağlayabilir. Exadaktylos ve ark. (145) mastektomi uygulanan 129 meme kanseri hastasıyla yaptıkları retrospektif çalışmada, analjezi için yapılan paravertebral bloğun cerrahi sonrası ilk 3 yılda nüks ve metastaz riskini azalttığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak birincil amaç meme kanseri cerrahisinde erektör spina plan bloğunun, prognoz için önemli biyobelirteçler olan NLO ve PLO değerleri üzerine erken dönem etkilerini tespit etmektir.

Erektör spina plan bloğu, meme kanseri cerrahisinde etkin analjezi yöntemlerinden biridir. Leong ve ark. (146) ’ın 13 çalışmanın sonuçlarını inceledikleri metaanalizde; ESPB yapılan ve herhangi bir rejyonel teknik yapılmayan hastaların kıyaslandığı 7 çalışmada, 24 saatlik oral morfin tüketimi ve postoperatif ağrı skorları ESPB grubunda daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da metaanalizde incelenen 7 çalışmaya paralel olarak, ESPB ile analjezi yapılanların postoperatif VAS 0., 2., 4., 6. saat ölçümleri, rejyonel teknik kullanılmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,003$; $p=0,013$; $p<0,05$). ESPB ve PECS blok karşılaştıran 3 çalışmada postoperatif dönem ağrı skorları ilk 24 saat ESPB grubunda PECS grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte 24 saat sonunda her iki grup ağrı skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (147–149). Yapılan metaanalizde ESPB ’yi, PECS ve PVB ile karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde, ESPB analjezik etkinliğinin PECS bloktan daha düşük ama PVB ’ye benzer olduğunu göstermiştir (146,150).

Etkin bir analjezi yöntemi uygulanması, perioperatif dönemde cerrahiye stres yanıtı azaltabilir ve hastanın immün sistem işlevi üzerinde belirli bir koruyucu etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Hu ve ark. (88), meme kanseri hastalarında ESPB 'nin immün fonksiyonlar ve postoperatif iyileşme üzerine etkisini inceledikleri araştırmada, kontrol grubuna PVB ile genel anestezi, gözlem grubuna ise ESPB ile genel anestezi uygulamışlardır. Toplam 104, her grupta da 52 hasta ile yapılan bu çalışma sonuçlarına göre gözlem grubunda kontrol grubuna göre VAS skorlarının daha düşük olduğunu, serum CD4, CD8 ve IFN γ düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. CD4+ T lenfositler diğer lenfositler üzerine regülatör bir role sahiptir. PVB uygulanan hastalara göre ESPB uygulanan hastalarda, cerrahiye bağlı stres yanıt etkisiyle azalması beklenen CD4+ T lenfositlerin düzeyinin korunması, ESPB 'nin immün fonksiyonlar üzerine daha az etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Erektor spina plan bloğunun etkinliği kompartmanlar arası yayılımına ve hedeflenen sinirlerin yakınlardaki lokal anesteziik dağılımına bağlıdır. Lokal anesteziğin absorpsiyonu ve difüzyonu bloğun kalitesini belirlemede önemlidir. Çünkü ESPB etki mekanizmasının, verilen lokal anesteziik ilacın intertransvers bağ dokudan torasik paravertebral alana difüze olarak ve anteriora yayılımıyla spinal sinirlerin dorsal ve ventral ramusları üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (77,78). Lokal anesteziğin kraniokaudal dağılımı cerrahi alanı kapsamı açısından da önemlidir. İnterfasyal plandaki bu dağılım uygulanan lokal anesteziik volümüne bağlıdır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ESPB için pek çok lokal anesteziik volümü denenmiş, ancak henüz optimum volüm, konsantrasyon ve dermatomal dağılım tanımlanmamıştır. ESPB 'de kullanılan lokal anesteziğin farklı volümlerde analjezik etkinliğini karşılaştıran Abdella ve ark. (151), mastektomi planlanan 60 hastanın dahil edildiği çalışmada, 20 hastaya standart volüm (20 ml %0,25) bupivakain, 20 hastaya yüksek volüm (40 ml %0,125) bupivakain, 20 hastaya da herhangi bir rejyonel blok uygulanmadan takibe alınmış. Blok uygulanan hastalarda her iki grupta da uygulanan toplam doz aynı tutulmuş (50 mg). Çalışmada blok uygulanan iki hasta grubu arasında analjezik etkinlik ve hasta memnuniyeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş. Ancak lokal anesteziğin kraniokaudal yayılımını, eş zamanlı verdikleri radyokontrast madde sayesinde bilgisayarlı tomografi ile görüntülediklerinde, yüksek volümde uygulanan bupivakainin standart volüme göre %22 oranında daha fazla seviye yayıldığını gözlemlemişler. Buna rağmen çalışmada, yüksek volümde lokal anesteziik uygulamasının paravertebral alana, epidural alana ve ya spinal sinir köklerine yayılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunamamıştır. Ancak standart dozda paravertebral alana yayılım hastaların %30 unda, yüksek dozda ise hastaların %40 ında görülmüştür. Altıparmak ve ark. (152) ise aynı volümde fakat farklı dozları karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. İki gruba sabit 20 ml volümde %0,375 ve %0,25 konsantrasyonlarında sırasıyla 75 mg ve 50 mg bupivakain uygulanmış. Yüksek dozda bupivakain uygulanan grubun postoperatif NRS skorları ve opioid tüketiminde daha fazla azalma gözlenmiştir.

Biz de çalışmamızda blok uygulanan gruba T₄ seviyesinden standart hacimde 20 ml %0,25 konsantrasyonda 50 mg bupivakain uyguladık. Cerrahi alanın içinde bulunduğu postoperatif analjezi için gerekli dermatomal bölgenin kontrolünü sıcak- soğuk testi ile sağladık. Uyguladığımız ESPB 'nin postoperatif NLO ve PLO değerleri üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Ancak blok yaptığımız grupta NLO ve PLO değerlerinde gözlemlediğimiz artış, NSAİİ ile analjezi sağladığımız gruba göre rakamsal olarak daha azdı. İstatistiksel ölçüde anlamlı sonuç elde edememizin uyguladığımız standart volümle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. ESPB 'nin immünomodülasyon etkisinin lokal anestezinin paravertebral ve epidural aralığa yayılımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (153). Buna bağlı olarak daha yüksek volüm uygulayarak hem paravertebral ve epidural aralığa yayılımın artmasıyla, hem de kraniokaudal yönde dermatomal alanın genişleyerek postoperatif ağrının azalmasıyla immün sistem üzerine daha efektif sonuçlar gözlenebileceğini düşünmekteyiz.

Opioidler kanser hastalarında en sık reçete edilen ilaçlardır. Opioidler ve immün sistem arasında tartışmalı bir ilişki vardır. Birkaç çalışma, opioidlerin immün hücrelerin aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (38,154). Perioperatif opioid kullanımının immün sisteme etkisini inceleyen Chen ve ark. (155), torakoskopik lobektomi yapılan 80 hastada bir gruba opioid ağırlıklı analjezi, diğer gruba ise torakal paravertebral blok uygulamışlar ve postoperatif NLO değerlerini kıyaslamışlardır. PVB uygulanan grupta opioid grubuna göre NLO değeri, operasyonun 1. gününe kıyasla 3. gününde istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde gerilemiştir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar incelendiğinde ise son çalışmalar bu ilaçların meme kanseri oluşumunda anlamlı bir azalma ile muhtemelen ilişkili olduğunu göstermektedir (156,157). NLO > 4 olan meme kanseri hastalarında NSAİ ilaçların etkisini inceleyen Forget ve ark. (158), perioperatif NSAİ kullanımının sağ kalım süresini uzattığını, nüks riskini iki kat azalttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, her ne kadar ESPB uyguladığımız grupta postoperatif NLO ve PLO değerleri diğer gruba göre daha az bir artış gösterse de, bu

istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu sonucu almamızda pek çok uygulamanın aksine, bizim çalışmamızda perioperatif dönem opioid kullanımının sınırlı olması ve hastaları intraoperatif ve perioperatif dönemde NSAİ ilaçla takip etmemiz nedeniyle immün sistemin opioid kullanılan durumlara göre daha az etkilenmesi kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz.

Meme kanseri tüm dünya üzerinde mortalitesi en yüksek ikinci kanserdir (1). Bu yüksek mortalitenin nedeni ise, yapılan en iyi cerrahiye rağmen lokal nüks ve metastazlardır. Cerrahi, meme kanseri tedavisinde ilk tercih edilen ve küratif yöntemdir. Ancak tümör hücreleri cerrahide kontrol edilemeyen kan ve lenfatik dolaşıma mikrometastaz yapma eğilimindedir. Bu aşamada konağın immün savunması hayati önem kazanır. Cerrahinin stres yanıtı ve immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkilerini minimuma indiren analjezik ve anesteziik yöntemlerin nüks ve metastaz üzerine pozitif etkili olabileceği düşünülmektedir.

Ventura ve ark. (159) meme kanseri hastalarında rejyonel tekniğin immün sisteme etkisini araştırdıkları çalışmalarında, toplam 103 hasta iki gruba ayrılmıştır. Sadece genel anestezi alan grup Grup A ve genel anestezi indüksiyonu sonrası interfasyal plan blokları (PECS I, PECS II, Brilma) yapılan grup Grup B olarak belirlenmiştir. Hastaların postoperatif 2. saat ve 24. saatte CD3, CD4, CD8 ve NK hücre düzeylerini kontrol ettiklerinde, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemişlerdir. Ancak blok yapılan grupta lökosit sayıların daha az arttığını, NK hücreleri ile CD3, CD4 ve CD8 lenfosit sayılarının daha az azaldığını gözlemlemişlerdir. Biz de çalışmamızda Ventura ve ark. 'ın çalışması ile paralel sonuçlara ulaştık. Çalışmamızda inflamasyon ve immün sistem parametresi olarak NLO ve PLO değerlerini kullandık. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlemleyemesek de, blok yaptığımız grupta nötrofil sayılarının ve NLO 'nun daha az arttığını, lenfosit sayısı ve PLO 'nun ise daha az azaldığını gözlemledik.

Erektör spina plan bloğu, bloğun tekniği itibariyle uygulama alanının yakınında damar ve sinir yapılarının olmaması, plevradan uzak olması nedeniyle memenin analjezisini sağlayan diğer bloklara kıyasla daha güvenli bir bloktur (74). Biz de çalışmamızda ESPB uygulamasına bağlı herhangi bir komplikasyon gözlemlemedik. Ayrıca çalışmamızda ESPB ile karşılaştırdığımız hastalarda analjezik ilaç seçiminde NSAİ ilaçları tercih etmemizin, bu ilaç grubunun da cerrahi stres yanıt ve inflamasyonla ilişkili sitokinler üzerine belirgin etkilerinin olması nedeniyle kısıtlayıcı bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Hasta seçimi yaparken neoadjuvan kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında ayırım yapmamamızın bir diğer kısıtlayıcı faktör olabileceği kanısına vardık.

Perioperatif dönemde kullanılan analjeziklerin ve anestezi yöntemlerinin immün sistem üzerine ve dolaylı olarak tümör progresyonunda etkili bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu etkiyi gözlemlemek için seçtiğimiz parametrelerden ulaşılması kolay ve ucuz NLO ve PLO değerlerini kullandığımız çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, ESPB ’nin daha az nötrofili ve lenfopeniye neden olduğunu saptadığ. Bu etkinin tümör mikroçevresine ve tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına yansımalarını daha net gözlemlemek için ileri ve olgu sayısı daha yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındaız.



SONUÇ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 'nda, 15.11.2020- 15.11.2021 tarihleri arasında Genel Cerrahi Kliniği tarafından meme kanseri cerrahisi uygulanacak hastalarda postoperatif analjezi yönetiminde kullanılan ESPB 'nin stres yanıt biyobelirteçleri NLO ve PLO değerleri üzerine olan etkisini incelediğimiz çalışmamızda;

1. Demografik olarak Grup E ve Grup N arasında yaş, kilo, boy ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Klinik olarak Grup E ve Grup N arasında operasyon öncesi ölçülen KTA, SpO₂ ve OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Laboratuvar parametrelerinde beyaz küre sayısı ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem WBC ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Grup E ve Grup N 'nin WBC ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
4. Lökosit sayısı ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem lökosit ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Grup E ve Grup N 'nin lökosit ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

5. Lenfosit sayısı ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem lenfosit ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup E ve Grup N 'nin lenfosit ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
6. Trombosit sayısı ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem trombosit ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup E ve Grup N 'nin trombosit ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
7. Hemoglobin değeri ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem hemoglobin değeri ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup E ve Grup N 'nin hemoglobin değeri ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
8. Hematokrit değeri ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem hematokrit değeri ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup E ve Grup N 'nin hematokrit değeri ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
9. Ortalama gövde hacmi ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da preoperatif ve postoperatif dönem ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup E ve Grup N 'nin MCV ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
10. Ortalama trombosit hacmi ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Grup E 'nin postoperatif dönem MPV ölçümü, Grup N 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup E ve Grup N 'nin MPV ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

11. Nötrofil/lenfosit oranı ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem NLO değeri ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Grup E ve Grup N 'nin NLO değeri ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
12. Platelet/lenfosit oranı ölçümleri, Grup E ve Grup N arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak farksız bulundu. Her iki grupta da postoperatif dönem PLO değeri ölçümü, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Grup E ve Grup N 'nin PLO değeri ölçümü değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
13. Vizüel analog skala, Grup E 0., 2., 4. ve 6. saat ölçümleri Grup N 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup E 'de 0. ve 2. saat VAS skorları değişimi istatistiksel olarak farksız bulundu. Grup E 'de 4. saat ve 6. saat VAS skoru değişimleri, 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup N 'de 2., 4. ve 6. saat VAS skoru değişimleri, 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup E ve Grup N arasında 2. saat VAS skoru değişimleri, 0. saate göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup E ve Grup N arasında 0. Saate göre 4. ve 6. saat VAS skoru ölçümü değişimleri, Grup N'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
14. Olguların VAS skoru düzeyine göre NLO ve PLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
15. Olguların VKİ ölçümleri ve 0., 2., 4. ve 6. saat VAS skoru ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda meme kanseri cerrahisinde postoperatif analjezi yönetiminde kullanılan ESPB ile NSAİİ 'lerin, cerrahi stres yanıt üzerine etkilerinin belirgin bir fark oluşturmadığını gözlemledik. Her iki analjezi seçeneği de postoperatif dönemde etkili yöntemler olmakla birlikte, ESPB 'nin daha etkin bir ağrı kontrolü sağladığını gözlemledik.

ÖZET

Kadın meme kanseri tüm dünyada en sık tanı konulan kanserdir. Meme kanseri cerrahisi sonrası görülen nüks ve metastazın, konağın immün yanıtıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anestezik ajanlar, cerrahi stres yanıtı modüle ederek veya doğrudan immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını bozar.

Çalışmamızda Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 'nda meme kanseri cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif analjezi için kullandığımız yöntemlerden nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve erektör spina plan bloğunun, stres yanıt biyobelirteçleri olan nötrofil/lenfosit oranı ile platelet/lenfosit oranı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 18-75 yaş arası, tek taraflı meme kanseri cerrahisi planlanan, kadın cinsiyette ve çalışmaya katılmayı kabul eden 100 olgu dahil edildi. Bu olgular analjezi yöntemine göre, erektör spina plan bloğu yapılanlar (Grup E) ve nonsteroid antiinflatuar ilaç uygulananlar (Grup N) şeklinde 50 'şer kişilik 2 gruba ayrıldı.

Hastaların operasyon öncesi ve postoperatif 2. saatte alınan hemogram örneklerinde beyaz küre, lökosit, lenfosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit, ortalama gövde hacmi ve ortalama trombosit hacmi değerleri kaydedildi. Çıkan sonuçlara göre preoperatif ve postoperatif nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı değerleri hesaplanarak kaydedildi. Hastaların postoperatif 0., 2., 4. ve 6. saat vizüel analog skala puanları kaydedildi.

Her iki grupta beyaz küre, lökosit, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, lenfosit, trombosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı düşük bulundu. Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin preoperatif ve postoperatif ölçüm değişimleri kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Postoperatif 0., 2., 4. ve 6. saat VAS skorları Grup E 'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Postoperatif 0. saate göre 4. ve 6. saat VAS skoru değişimi, Grup N 'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Sonuçta meme kanseri cerrahisinde postoperatif analjezi yönetiminde erektör spina plan bloğu ve nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı kıyaslandığında, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı üzerine etkilerinin birbirlerine üstünlük sağlamadığı, ancak etkin ağrı kontrolü için erektör spina plan bloğunun üstün olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; Nötrofil/lenfosit oranı (NLO); Platelet/lenfosit oranı (PLO); Erektör spina plan bloğu (ESPB); stres yanıt



COMPARISON OF THE EFFECT OF ERECTOR SPINAE PLANE BLOCK FOR POSTOPERATIVE ANALGESIA ON NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS OPERATED FOR BREAST CANCER

SUMMARY

Female breast cancer is the most frequently diagnosed cancer worldwide. It has been shown that recurrence and metastasis seen after breast cancer surgery are related to the immune response of the host. Anesthetic agents modulate the surgical stress response or directly impair the functions of immune system cells.

In our study, we aimed to compare the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and erector spinae plane block, which are among the methods we use for postoperative analgesia, on the neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients undergoing breast cancer surgery in Tekirdag Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation.

One hundred female patients aged 18-75 years, scheduled for unilateral breast cancer surgery, and who agreed to participate were included in our study. These cases were divided into two groups of 50 people according to the analgesia method: Those with erector spinae plane block (Group E) and those who were administered nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Group N).

The values of white blood cell, leukocyte, lymphocyte, thrombocyte, haemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume and mean platelet volume were recorded in the haemogram samples taken before the operation and at the 2nd hour postoperatively. According to the results, preoperative and postoperative neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio values were calculated and recorded. Postoperative 0th, 2nd, 4th and 6th hour visual analogue scale scores of the patients were recorded.

While white blood cell, leukocyte, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio were statistically higher in both groups in the postoperative period, lymphocyte, thrombocyte, haemoglobin and hematocrit values were found to be significantly lower. No statistically significant difference was found when the preoperative and postoperative measurement changes of the laboratory parameters between the groups were

compared. Postoperative 0th, 2nd, 4th and 6th hour VAS scores were statistically significantly lower in Group E. The change in VAS score at the 4th and 6th hours compared to the postoperative 0th hour was found to be statistically significantly higher in Group N.

As a result, we concluded that when erector spinae plane block and nonsteroidal anti-inflammatory drug use were compared in the managing postoperative analgesia in breast cancer surgery, their effects on neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio were not superior to each other. However, erector spinae plane block was superior for adequate pain control.

Keywords: Breast cancer; Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR); Platelet/lymphocyte ratio (PLR); Erector spinae plane block (ESPB); stress response

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49.
2. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019 Nov 16;394(10211):1807-15.
3. Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Critical Care*. 2017 Mar 21;21(1):67.
4. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):109-17.
5. Hahnenkamp K, Herroeder S, Hollmann MW. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2004 Sep;18(3):509-27.
6. Kresovich JK, O'Brien KM, Xu Z, Weinberg CR, Sandler DP, Taylor JA. Prediagnostic Immune Cell Profiles and Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1919536.
7. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Research*. 2007 Aug 15;9(4):212.
8. Gerratana L, Basile D, Toffoletto B, Bulfoni M, Zago S, Magini A, et al. Biologically driven cut-off definition of lymphocyte ratios in metastatic breast cancer and association with exosomal subpopulations and prognosis. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1):7010.
9. Park B, Lee HS, Lee JW, Park S. Association of white blood cell count with breast cancer burden varies according to menopausal status, body mass index, and hormone receptor status: a case-control study. *Sci Rep*. 2019 Apr 8;9(1):5762.
10. Schmid MC, Varner JA. Myeloid cells in tumor inflammation. *Vasc Cell*. 2012 Sep 3;4(1):14.
11. Gilmore N, Mohile S, Lei L, Culakova E, Mohamed M, Magnuson A, et al. The longitudinal relationship between immune cell profiles and frailty in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Breast Cancer Research*. 2021 Feb 5;23(1):19.
12. Zhang M, Huang XZ, Song YX, Gao P, Sun JX, Wang ZN. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9503025.
13. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic

review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2014 Jul;23(7):1204–12.

14. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun 30;113(1):150–8.
15. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016 Dec 12;10:702.
16. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2014 May 13;110(10):2524–30.
17. Jesinger RA. Breast Anatomy for the Interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Mar 1;17(1):3–9.
18. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Mar;54(1):91–5.
19. Macéa JR, Fregnani JH. Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. *International Journal of Morphology*. 2006;24(4):691-704.
20. Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, Walker CM, Maniker RB. Perioperative Breast Analgesia: A Qualitative Review of Anatomy and Regional Techniques. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 Sep 1;42(5):609–31.
21. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Aug 9;116(33-34):565-74.
22. Salamat F, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Zendehdel M. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta Analyses. *Iran J Med Sci*. 2018 Jul;43(4):355–64.
23. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18;2022:9605439.
24. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *The Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1750–69.
25. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. 2020.
26. Apantaku LM. Breast-conserving surgery for breast cancer. *Am Fam Physician*. 2002 Dec 15;66(12):2271–8.
27. Dodds C. General anaesthesia: practical recommendations and recent advances. *Drugs*. 1999 Sep;58(3):453–67.

28. Aghamelu O, Buggy P, Smith G, Inzitari R, Wall T, Buggy DJ. Serum NETosis expression and recurrence risk after regional or volatile anaesthesia during breast cancer surgery: A pilot, prospective, randomised single-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Mar 1;65(3):313–19.
29. Raigon Ponferrada A, Guerrero Orriach JL, Carlos Molina Ruiz JC, Romero Molina S, Gómez Luque A, Cruz Mañas J. Breast Cancer and Anaesthesia: Genetic Influence. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 17;22(14):7653.
30. Colucci DG, Puig NR, Hernandez PR. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics* 2013; 3:21–38.
31. Boavista Barros Heil L, Leme Silva P, Ferreira Cruz F, Pelosi P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine. *Minerva Anesthesiol*. 2020 Feb;86(2):181–195.
32. Gao M, Jin W, Qian Y, Ji L, Feng G, Sun J. Effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist on T helper cell differentiation induced by phorbol-myristate-acetate and ionomycin. *Cytokine*. 2011 Nov;56(2):458–65.
33. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763(Pt B):206–13.
34. Hollmann MW, Rathmell JP, Lirk P. Optimal postoperative pain management: redefining the role for opioids. *The Lancet*. 2019 Apr 13;393(10180):1483–85.
35. Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ*. 2017 Oct 19;359:j4792.
36. Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br J Cancer*. 2014 Aug 26;111(5):866–73.
37. Levins KJ, Prendeville S, Conlon S, Buggy DJ. The effect of anesthetic technique on μ -opioid receptor expression and immune cell infiltration in breast cancer. *J Anesth*. 2018 Dec;32(6):792–96.
38. Wigmore T, Farquhar-Smith P. Opioids and cancer: Friend or foe? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016 Jun 1;10(2):109–18.
39. Belltall A, Zúñiga-Trejos S, Garrido-Cano I, Eroles P, Argente-Navarro MP, Buggy DJ, et al. Solid Tumor Opioid Receptor Expression and Oncologic Outcomes: Analysis of the Cancer Genome Atlas and Genotype Tissue Expression Project. *Front Oncol*. 2022 Mar 10;12:801411.
40. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, Doornebal CW, Hollmann MW. Perioperative anesthesia care and tumor progression. *Anesth Analg*. 2017 May;124(5):1697–1708.
41. Lucia M, Luca T, Federica DP, Cecilia G, Chiara M, Laura DM, et al. Opioids and Breast Cancer Recurrence: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 1;13(21):5499.

42. Pirbudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell populations. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2012 Feb;73(1–2):41–51.
43. Tavaré AN, Perry NJS, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer*. 2012 Mar 15;130(6):1237–50.
44. Longhini F, Bruni A, Garofalo E, de Sarro R, Memeo R, Navalesi P, et al. Anesthetic Strategies in Oncological Surgery: Not Only a Simple Sleep, but Also Impact on Immunosuppression and Cancer Recurrence. *Cancer Manag Res*. 2020 Feb 10;12:931–40.
45. Dockrell L, Buggy DJ. The role of regional anaesthesia in the emerging subspecialty of onco-anaesthesia: a state-of-the-art review. *Anaesthesia*. 2021 Jan 10;76 Suppl 1:148–159.
46. Ní Eochagáin A, Burns D, Riedel B, Sessler DI, Buggy DJ. The effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and return to intended oncological therapy. *Anaesthesia*. 2018 May 1;73(5):603–11.
47. FitzGerald S, Odor PM, Barron A, Pawa A. Breast surgery and regional anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Mar 1;33(1):95–110.
48. Garg R. Regional anaesthesia in breast cancer: Benefits beyond pain. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2017 May;61(5):369–72.
49. Sethuraman RM. Regional anesthesia techniques for surgical anesthesia in breast cancer procedures. *Can J Anaesth*. 2022 Sep 2;69:1426–7.
50. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976–82.
51. Öngel K. Ağrı Tanımı ve Sınıflaması. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2017 Ocak;9(1):12–14.
52. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018 Feb;265(2):231–8.
53. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi*. 2002;3(2):37–48.
54. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
55. Nagda J, Bajwa ZH. Chapter 4. Definitions and Classification of Pain. *Principles & Practice of Pain Medicine*, 2e. McGraw Hill Medical. 2004.
56. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *The Lancet*. 1999 Jun 16;353(9170):2145–8.

57. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999 Jun 5;353(9168):1959–64.
58. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Jun;41(6):1073–93.
59. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52.
60. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk Factors for Chronic Pain Following Breast Cancer Surgery: A Prospective Study. *J Pain*. 2006 Sep;7(9):626–34.
61. Lin ZM, Li MH, Zhang F, Li X, Shao CL, Li XY, et al. Thoracic Paravertebral Blockade Reduces Chronic Postsurgical Pain in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*. 2020 Dec 25;21(12):3539–47.
62. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Jun;33(3):101415.
63. Gómez M, Izquierdo CE, Rojals VM, Pergolizzi J, Plancarte Sanchez R, Paladini A, et al. Considerations for Better Management of Postoperative Pain in Light of Chronic Postoperative Pain: A Narrative Review. *Cureus*. 2022 Apr 2;14(4):e23763.
64. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. *Journal of Pain*. 2016 Feb 1;17(2):131–57.
65. Stamer UM, Stüber F. PROSPECT guidelines for oncological breast surgery: the role of non-opioid analgesics. *Anaesthesia*. 2021 Jan 1;76(1):139–140.
66. Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP, et al. Thoracic Paravertebral Block and Its Effects on Chronic Pain and Health-Related Quality of Life After Modified Radical Mastectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2014 Jul 1;39(4):289–98.
67. Ilfeld BM, Madison SJ, Suresh PJ, Sandhu NS, Kormylo NJ, Malhotra N, et al. Persistent Postmastectomy Pain and Pain-Related Physical and Emotional Functioning With and Without a Continuous Paravertebral Nerve Block: A Prospective 1-Year Follow-Up Assessment of a Randomized, Triple-Masked, Placebo-Controlled Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):2017–25.

68. Wong HY, Pilling R, Young BWM, Owolabi AA, Onwochei DN, Desai N. Comparison of local and regional anesthesia modalities in breast surgery: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2021 Sep 1;72:110274.
69. Terkawi AS, Tsang S, Sessler DI, Terkawi RS, Nunemaker MS, Durieux ME, et al. Systematic Review Improving Analgesic Efficacy and Safety of Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery: A Mixed-Effects Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2015 Sep;18(5):E757–80.
70. 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.
71. Costache I, Pawa A, Abdallah FW. Paravertebral by proxy – time to redefine the paravertebral block. *Anaesthesia*. 2018 Oct 2;73(10):1185–88.
72. Coşarcan SK, Manici M, Yörükoğlu HU, Gürkan Y. Ultrasound Guided Thoracic Wall Blocks. *Agri - The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2021 Oct;33(4):205–14.
73. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016 Sep 1;41(5):621–7.
74. Krishnan S, Cascella M. Erector Spinae Plane Block. *StatPearls*. 2022 Apr 30.
75. Chin KJ, El-Boghdadly K. Mechanisms of action of the erector spinae plane (ESP) block: a narrative review. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2021 Mar 6;68(3):387–408.
76. Aponte A, Sala-Blanch X, Prats-Galino A, Masdeu J, Moreno LA, Sermeus LA. Anatomical evaluation of the extent of spread in the erector spinae plane block: a cadaveric study. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2019 Aug 21;66(8):886–93.
77. Ivanusic J, Konishi Y, Barrington MJ. A Cadaveric Study Investigating the Mechanism of Action of Erector Spinae Blockade. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Aug 1;43(6):567–571.
78. Yang HM, Choi YJ, Kwon HJ, O J, Cho TH, Kim SH. Comparison of injectate spread and nerve involvement between retrolaminar and erector spinae plane blocks in the thoracic region: a cadaveric study. *Anaesthesia*. 2018 Oct 16;73(10):1244–50.
79. Gürkan Y, Aksu C, Kuş A, Yörükoğlu UH, Kılıç CT. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: A randomized controlled study. *J Clin Anesth*. 2018 Nov;50:65–8.
80. Selvi O, Tulgar S. Ultrasound guided erector spinae plane block as a cause of unintended motor block. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2018 Dec 1;65(10):589–592.
81. Karaca O, Pinar HU. Is high dose lumbar erector spinae plane block safe? *J Clin Anesth*. 2020 Jun 1;62:109721.

82. Sullivan TR, Kanda P, Gagne S, Costache I. Harlequin Syndrome Associated with Erector Spinae Plane Block. *Anesthesiology*. 2019 Sep 1;131(3):665.
83. Elkoundi A, Eloukkal Z, Bensghir M, Belyamani L. Priapism following erector spinae plane block for the treatment of a complex regional pain syndrome. *Am J Emerg Med*. 2019 Apr 1;37(4):796.e3-796.e4.
84. Veiga M, Costa D, Brazão I. Erector spinae plane block for radical mastectomy: a new indication. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018 Feb 1;65(2):112–5.
85. Aksu C, Kuş A, Yörükoğlu HU, Tor Kılıç C, Gürkan Y. Analgesic Effect of Bi-Level Injection Erector Spinae Plane Block After Breast Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2019;31(3):132–7.
86. Hong B, Bang S, Chung W, Yoo S, Chung J, Kim S. Multimodal analgesia with multiple intermittent doses of erector spinae plane block through a catheter after total mastectomy: a retrospective observational study. *Korean J Pain*. 2019 Jul 1;32(3):206–214.
87. Gürkan Y, Aksu C, Kuş A, Yörükoğlu UH, Kılıç CT. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: A randomized controlled study. *J Clin Anesth*. 2018 Nov 1;50:65–8.
88. Hu Y, Li M, Li J, Lyu Q, Jiang R, Du Y. Effects of ultrasound-guided erector spinae plane block on the immune function and postoperative recovery of patients undergoing radical mastectomy. *Gland Surg*. 2021 Oct;10(10):2901-9.
89. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery*. 2015 Feb 1;157(2):362–80.
90. Behrenbruch C, Shembrey C, Paquet-Fifield S, Mølck C, Cho HJ, Michael M, et al. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clin Exp Metastasis*. 2018 Apr;35(4):333–345.
91. Pérez-González O, Cuéllar-Guzmán LF, Soliz J, Cata JP. Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 Nov 1;42(6):751–6.
92. Berger-Achituv S, Brinkmann V, Abed UA, Kühn LI, Ben-Ezra J, Elhasid R, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting. *Front Immunol*. 2013 Mar 6;4:48.
93. Dąbrowska D, Jabłońska E, Garley M, Ratajczak-Wrona W, Iwaniuk A. New Aspects of the Biology of Neutrophil Extracellular Traps. *Scand J Immunol*. 2016 Dec;84(6):317–322.
94. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005 Apr;5(4):263-74.
95. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):137–48.

96. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
97. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology.* 2002 Nov;3(11):991–8.
98. Jones JO, Moody WM, Shields JD. Microenvironmental modulation of the developing tumour: an immune-stromal dialogue. *Molecular Oncology.* 2021 Oct;15(10):2600-33.
99. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct;6(10):715–27.
100. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):857–63.
101. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.
102. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D. Cytotoxic T Lymphocyte Count and Survival Time in Women with Metastatic Breast Cancer. *Breast J.* 2004 May 1;10(3):195–9.
103. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003 Mar 25;107(11):1514–9.
104. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004 Jul;59(7):574–80.
105. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005 Sep 1;91(3):181–4.
106. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJD. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013 Mar;15(3):323–8.
107. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology.* 2012 May 1;79(5):1085–91.
108. An X, Ding PR, Li YH, Wang FH, Shi YX, Wang ZQ, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers.* 2010 Sep 5;15(6):516–22.
109. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Tanaka A, Hashimoto T, Gondo T, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol.* 2014 Feb;19(1):139–45.

110. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct 1;88(1):218–30.
111. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The Potential Role of Neutrophils in Promoting the Metastatic Phenotype of Tumors Releasing Interleukin-8. *Clinical Cancer Research*. 2004 Aug 1;10(15):4895–900.
112. Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, Atkins M, Zabaleta J, Sierra R, et al. Arginase I–Producing Myeloid-Derived Suppressor Cells in Renal Cell Carcinoma Are a Subpopulation of Activated Granulocytes. *Cancer Res*. 2009 Feb 2;69(4):1553–60.
113. Houghton AM. The paradox of tumor-associated neutrophils: Fueling tumor growth with cytotoxic substances. *Cell Cycle*. 2010 May 28;9(9):1732–37.
114. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jan 1;28(1):105–13.
115. Alexandrakis MG, Passam FH, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou DS, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med*. 2002 Aug;96(8):553–8.
116. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res*. 2002 Sep;22(9):913–22.
117. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Dec;30(12):2362–7.
118. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res*. 1999 Mar 15;59(6):1295–300.
119. Ramsay MAE. Acute Postoperative Pain Management. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2000 Jul 11;13(3):244–7.
120. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2215–25.
121. Helander EM, Webb MP, Menard B, Prabhakar A, Helmstetter J, Cornett EM, et al. Metabolic and the Surgical Stress Response Considerations to Improve Postoperative Recovery. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Apr 11;23(5):33.
122. Hunter SA, Martin R, Weatherall M, Galletly D. Anesthetists and Surgeons Predict Postoperative Pain. *J Perianesth Nurs*. 2018 Apr 1;33(2):200–8.
123. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883–99.
124. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. Vol. 20, *Nature Reviews Cancer*. 2020 Nov;20(11):662–680.

125. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019 Jul 16;51(1):27–41.
126. Lombardi G, Berjano P, Cecchinato R, Langella F, Perego S, Sansoni V, et al. Peri-Surgical Inflammatory Profile Associated with Mini-Invasive or Standard Open Lumbar Interbody Fusion Approaches. *J Clin Med*. 2021 Jul 15;10(14):3128.
127. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014 May 29;106(6):dju124.
128. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med*. 2020 Dec 1;18(1):360.
129. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008 Aug 7;22(3):263–77.
130. Colucci DG, Puig NR, Hernandez-Pando R. Influence of anaesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anaesthetics*. 2013 Dec 30;1(3):21.
131. Zhu J, Zhang XR, Yang H. Effects of combined epidural and general anesthesia on intraoperative hemodynamic responses, postoperative cellular immunity, and prognosis in patients with gallbladder cancer: A randomized controlled trial. *Medicine*. 2017 Mar;96(10):e6137.
132. Kim R. Anesthetic technique for cancer surgery: Harm or benefit for cancer recurrence? *European Journal of Surgical Oncology*. 2018 May;44(5):557-8.
133. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *Journal of Translational Medicine*. 2018 Jan;16:8.
134. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001 Dec;14(6):685–91.
135. Karišik M, Barhanović NG, Vulović T, Simić D. Postoperative pain and stress response: does child's gender have an influence? *Acta Clin Croat*. 2019;58(2):274–80.
136. Kim WH, Jin HS, Ko JS, Hahm TS, Lee SM, Cho HS, et al. The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011 Sep;49(3):83–7.
137. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73(3–4):215–20.
138. Neal CP, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Ong SL, Steward WP, et al. Evaluation of the prognostic value of systemic inflammation and socioeconomic deprivation in patients with resectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(1):56–64.

139. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):217–24.
140. Gündüz S, Göksu SS, Arslan D, Tatli AM, Uysal M, Gündüz UR, et al. Factors affecting disease-free survival in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer who receive adjuvant trastuzumab. *Mol Clin Oncol*. 2015 Sep;3(5):1109–12.
141. Cihan YB, Arslan A, Cetindag MF, Mutlu H. Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4225–31.
142. Ulas A, Avci N, Kos T, Cubukcu E, Olmez OF, Bulut N, et al. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab? *J BUON*. 2015 May;20(3):714–22.
143. Yao M, Liu Y, Jin H, Liu X, Lv K, Wei H, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2014 Sep 26;7:1743–52.
144. Smith L, Cata JP, Forget P. Immunological Insights into Opioid-Free Anaesthesia in Oncological Surgery: A Scoping Review. *Curr Oncol Rep*. 2022 Oct;24(10):1327-36.
145. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can Anesthetic Technique for Primary Breast Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis? *Anesthesiology*. 2006 Oct;105(4):660-4.
146. Leong RW, Tan ESJ, Wong SN, Tan KH, Liu CW. Efficacy of erector spinae plane block for analgesia in breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021 Mar 1;76(3):404–13.
147. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal AI, Turan M, Gümüş Demirbilek S. Comparison of the effects of modified pectoral nerve block and erector spinae plane block on postoperative opioid consumption and pain scores of patients after radical mastectomy surgery: A prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Anesth*. 2019 May;54:61–65.
148. Gad M, Abdelwahab K, Abdallah A, Abdelkhalek M, Abdelaziz M. Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Compared to Modified Pectoral Plane Block for Modified Radical Mastectomy Operations. *Anesth Essays Res*. 2019 Apr;13(2):334–339.
149. Sinha C, Kumar A, Kumar A, Prasad C, Singh PK, Priya D. Pectoral nerve versus erector spinae block for breast surgeries: A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth*. 2019 Aug;63(8):617–622.
150. Bakeer A, Abdallah NM. Erector Spinae Plane Block Versus PECS Block Type II for Breast Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Pain Med*. 2022 Apr 25;12(2):e122917.

151. Abdella AMMR, Arida EEAEM, Megahed NA, El-Amrawy WZ, Mohamed WMA. Analgesia and spread of erector spinae plane block in breast cancer surgeries: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022 Oct 17;22(1):321.
152. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal AI, Gümüş Demirbilek S. Comparison of the efficacy of erector spinae plane block performed with different concentrations of bupivacaine on postoperative analgesia after mastectomy surgery: randomized, prospective, double blinded trial. *BMC Anesthesiol.* 2019 Mar 4;19(1):31.
153. Li H, Zheng X. Response to the concerns about erector spinae plane block and anterior sympathetic chain spread. *Reg Anesth Pain Med.* 2020 Dec 1;45(12):1028.
154. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of Fentanyl on Natural Killer Cell Activity and on Resistance to Tumor Metastasis in Rats Dose and Timing Study. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11:255–60.
155. Chen Q, Liang J, Liang L, Liao Z, Yang B, Qi J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Indicator of Opioid-Induced Immunosuppression After Thoracoscopic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Res.* 2022 Jun;15:1855–62.
156. Cairat M, al Rahmoun M, Gunter MJ, Severi G, Dossus L, Fournier A. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in a prospective cohort of postmenopausal women. *Breast Cancer Research.* 2020 Oct 31;22(1):118.
157. Klifto KM, Elhelali A, Payne RM, Cooney CM, Manahan MA, Rosson GD. Perioperative systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in women undergoing breast surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 9;11(11):CD013290.
158. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, de Kock M. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br J Anaesth.* 2014;113 Suppl 1:i82-7.
159. Martín Ventura S, García Molina C, Ortigosa Solórzano E, García Vela JA, Thuissard-Vasallo IJ, Lorente Ruifernández MT, et al. Immune response in breast cancer surgery. A comparative and prospective study of different anesthetic techniques. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition).* 2022 Jun;69(6):336–44.

EKLER

EK 1. OLGU RAPOR FORMU

Tarih:

Meme Ca Preop ve Postop NLR ve PLR Hasta Takip Formu

Yaş:	Kilo:	Boy:	VKİ:	ASA:
Anestezi Türü	ESP Blok ile analjezi sağlananlar		NSAİ ile analjezi sağlananlar	
Genel Anestezi (İnhalasyon anestezi)				
Preop KTA:	Preop SpO ₂ :	Preop NIKB:		
Hemogram	Operasyon öncesi		Operasyon sonrası (Postop 6saat içerisinde)	
WBC				
Lökosit				
Lenfosit				
Trombosit				
NLR				
PLR				
Hg				
Htc				
MCV				
MPV				
Operasyon süresi:	Postop VAS:			
Sentinel Lenf Nodu (Pozitif veya Negatif)	Çıkış VAS:			
	2.saat			
	4.saat			
	6.saat			

EK 2. ETİK KURUL İZİNİ



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BASVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Meme Kanseri Cerrahisinde Erektör Spina Plan Bloğunun Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit Oranına Etkisinin Araştırılması		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr.Öğr.Üyesi Ahmet GÜLTEKİN / TNKU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	27.10.2020		
	Araştırma Protokol Numarası	2020.234.10.02		
	Araştırmanın Türü	Prospektif ☒ Retrospektif ☐ Diğer: _____		
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐ TNKÜ BAP ☐ Araştırmacı ☒ Diğer: _____		
	Araştırmanın Bütçesi	90 ₺		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☒ Çok Merkezli ☐		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
-----------------------------------	--

Önvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Aysin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı

Önvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza:

EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sorumlu Araştırmacı: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜLTEKİN

Araştırmanın Amacı: Meme kanseri cerrahisinde erektör spina plan bloğunun nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranına etkisi olup olmadığını araştırmak.

Araştırmada İzlenecek Yöntem:

Bu araştırmanın protokolü, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik değerlendirme komitesi tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Helsinki beyannamesinde ortaya konan etik prensiplere riayet edilecektir. Bu formun bir kopyası size saklamanız için verilecektir.

Bu araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100'dür. Araştırmada ameliyatınıza dair dosyalardan ameliyat öncesi size ağrı kesici amacıyla bir işlem yapıp yapılmadığı tespit edilecek ve ameliyatınızdan sonra serviste rutin takibiniz için alınan kan tetkiki sonuçlarınıza bakılacaktır. Hastaya herhangi bir girişimsel uygulama yapılmayacaktır. Ameliyat sonrasında size ağrı düzeyiniz sözel olarak sorulacaktır. Ameliyat öncesi yapılan ağrı kesici işlemlerin ameliyat sonrasında cerrahi ekibin takip ettiği laboratuvar değerleri üzerine etkisi araştırılacaktır.

Alternatif Tedavi veya Girişimler:

Ameliyatınız ile ilgili rutin işlemler dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Sadece verileriniz kayıt altına alınacaktır.

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler:

Sizinle ilgili kullandığımız bilgiler dosya taraması üzerinden olup, anestezi açısından rutin uygulamanın dışına çıkmadığı için herhangi bir risk yoktur.

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri:

Çalışmada hastaya ameliyat boyunca uygulanan rutin ilaç uygulaması dışında hiçbir ilaç kullanılmayacaktır.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜLTEKİN

Arş. Gör. Dr. Kübra ŞAHİN KARADİL

Bu araştırmaya katılmanız tamamen gizli tutulacaktır. Sizin araştırmaya katılmanıza ilişkin bilgisi olan tek kişi doktorunuz olacaktır. Doktorunuza verdiğiniz bilgiler kadar klinik bilgilerde gizli tutulacaktır. Bununla birlikte yetkili kurumların müfettişleri araştırmanın geçerli yasalar ve sağlık makamları mevzuatına uygun olarak yürütülmesini garantilemek üzere araştırmaya ilişkin kayıtlarınızı incelemekle yükümlü olabilirler. Kayıtlarınızdaki bilgiler sadece bu araştırma amacıyla ve bu araştırmayı izleyen yayınlar için kullanılacaktır. Her durumda kimliğiniz saklanacaktır. Her durumda kimliğiniz diğer amaçlar için kullanılmayacak veya üçüncü şahıslara açıklanmayacaktır. Muayeneleriniz ve diğer işlemler için sizden ücret alınmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü

olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih