

PENELITIAN

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANESTESI SPINAL
MENGUNAKAN LEVOBUPIVAKAIN ISOBARIK 0,5% 7,5 MG
DIBANDINGKAN LEVOBUPIVAKAIN ISOBARIK 0,5% 10 MG
PADA PASIEN KANKER SERVIKS YANG MENJALANI
BRAKITERAPI INTRAKAVITER DI RSUP DR. SARDJITO****Hajar Rafika Rani¹, Bhirowo Yudo Pratomo^{1*}, Juni Kurniawaty¹**

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Bhirowo Yudo Pratomo, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (bhirowo_yp@yahoo.com)

Article Citation : Hajar Rafika Rani, Bhirowo Yudo Pratomo, Juni Kurniawaty. Perbandingan Efektivitas Anestesi Spinal Menggunakan Levobupivakain Isobarik 0,5% 7,5 Mg Dibandingkan Levobupivakain Isobarik 0,5% 10 Mg Pada Pasien Kanker Serviks Yang Menjalani Brakiterapi Intrakaviter Di Rsup Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 8(2)-2021.

ABSTRAK

Latar belakang: Levobupivakain merupakan S-enantiomer bupivakain, memiliki efek serupa tapi kurang kardi toksik dibanding bupivakain. Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas blok sensorik, motorik, pemulihan, dan kejadian hipotensi pada levobupivakain 7,5 mg dibanding levobupivakain 10 mg pada brakiterapi intrakaviter.

Metode: Studi prospektif acak tersamar tunggal dengan kriteria inklusi: ASA I-II, TB 140-165 cm, usia 18-65 tahun, BMI <30 kg/m². Sebanyak 115 sampel dilakukan randomisasi, dibagi 2 kelompok: kelompok levobupivakain isobarik 0,5% 7,5 mg dan kelompok levobupivakain isobarik 0,5% 10 mg.

Hasil: Pada kedua kelompok, tidak ada perbedaan signifikan untuk ketinggian sensorik mencapai T10 dan kejadian hipotensi ($p > 0,05$). Terdapat perbedaan signifikan untuk onset, durasi sensorik, skor bromage dan waktu pemulihan ($p < 0,005$), dimana pada kelompok levobupivakain 7,5 mg dan levobupivakain 10 mg memiliki onset blok sensorik 18 ± 16 menit dan 15 ± 20 menit ($p: 0,009$) namun secara klinis tidak bermakna. Kelompok levobupivakain 7,5 mg dan kelompok levobupivakain 10 mg memiliki durasi sensorik 128 ± 26 menit dan 152 ± 39 menit ($p: 0,005$), dimana durasi sensorik kedua kelompok masih mencukupi durasi brakiterapi (97 ± 39 menit). Kelompok levobupivakain 7,5 mg dan kelompok levobupivakain 10 mg memiliki waktu pemulihan 107 ± 28 menit dan 148 ± 24 menit ($p: 0,000$). Kedua kelompok tidak ada hipotensi. Brakiterapi intrakaviter berjalan baik dengan ketinggian blok sensorik <T10 dan skor bromage <2.

Kesimpulan: Anestesi spinal pada kelompok levobupivakain 7,5 mg lebih efektif dibanding kelompok levobupivakain 10 mg untuk pasien kanker serviks yang menjalani brakiterapi intrakaviter.

Kata kunci: anestesi spinal; brakiterapi intrakaviter; kanker serviks; levobupivakain isobarik

ABSTRACT

Background: Levobupivacaine is an S-enantiomer of bupivacaine, has a similar effect but less cardiotoxic than bupivacaine. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of 7,5 mg levobupivacaine compared with 10 mg levobupivacaine in terms of sensory block, motor, recovery, and the incidence of hypotension in intracavitary brachytherapy.

Methods: A prospective, randomized, single-blinded study with inclusion criteria: ASA I-II, 140-165 cm of height, 18-65 years, BMI <30 kg/m². One hundred fifteen samples were randomized and divided into 2 groups: 0,5% isobaric levobupivacaine 7,5 mg and 10 mg.

Results: In both groups, there were no significant differences for sensory block height reaching T10 and the incidence of hypotension ($p > 0.05$), there were significant differences for the onset, the duration of sensory block, bromage score, and recovery time ($p < 0.005$). The 7,5 mg levobupivacaine group and 10 mg levobupivacaine group had 18 ± 16 minutes and 15 ± 20 minutes for sensory block onset ($p = 0,009$) in which it was not clinically significant. The 7,5 mg levobupivacaine group and 10 mg levobupivacaine group had 128 ± 26 minutes and 152 ± 39 minutes for sensory block duration ($p = 0,005$), both groups sensory block duration was sufficient for brachytherapy (97 ± 39 minutes). The 7,5 mg levobupivacaine group and 10 mg levobupivacaine group had 107 ± 28 minutes dan 148 ± 24 minutes for recovery ($p = 0,000$). Both groups had no hypotension. Clinically, intracavitary brachytherapy worked well with sensory block heights <T10 and bromage scores <2.

Conclusion: Spinal anesthesia with levobupivacaine 7.5 mg group was as effective as 10 mg levobupivacaine group for cervical cancer patients who underwent intracavitary brachytherapy.

Keywords: cervical cancer; intracavitary brachytherapy; isobaric levobupivacaine; low-dose spinal anesthesia

PENDAHULUAN

Angka kejadian dan kematian kanker serviks di Indonesia masih cukup tinggi. Pada tahun 2012, terdapat 528.000 kasus dengan angka kematian 18.279 per tahun di Indonesia. Brakiterapi merupakan salah satu terapi kanker serviks. Brakiterapi meningkatkan harapan hidup pasien kanker serviks. Anestesi spinal menjadi pilihan pembiusan pada brakiterapi karena tekniknya mudah, onsetnya cepat, serta komplikasinya rendah dibandingkan anestesi umum^{1,2}. Brakiterapi intrakaviter merupakan prosedur *one day care* yang membutuhkan pemulihan lebih awal agar pasien dapat pulang lebih cepat². Levobupivakain merupakan *S-enantiomer* bupivakain yang ekuipoten dalam hal blok sensorik namun memiliki blok motorik yang kurang sehingga pemulihannya lebih cepat dengan efek samping lebih kecil dibanding bupivakain³.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan *single blind randomized controlled trial* yang dilakukan di unit radioterapi RSUP Dr. Sardjito bulan Maret 2020.

Kriteria inklusi: Status fisik ASA I-II, tinggi badan 140-165 cm, usia 18-65 tahun, BMI <30 kg/m², dan pasien telah menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi: Pasien dengan kelainan tulang belakang. Kriteria *drop out*: gagal SAB dan hipersensitivitas obat anestesi. Pada saat di bangsal, subjek dipasang infus nomor 18G dan diberikan cairan pengganti puasa. Pada saat dilakukan SAB, subjek diposisikan duduk memeluk bantal, *puncture* di L3-4 dengan jarum *Quincke* 25G, arah *cephalad*, tanpa barbotase, dan kecepatan 0,5 ml/detik. Pengukuran blok sensorik menggunakan kapas alkohol, pengukuran blok motorik menggunakan skor *bromage*. Level sensorik, skor *bromage*, NRS, dan hemodinamik dicatat tiap 5 menit sampai menit ke 30 dan selanjutnya tiap 15 menit sampai terjadi resolusi blok sensorik dan skor *bromage* nol.

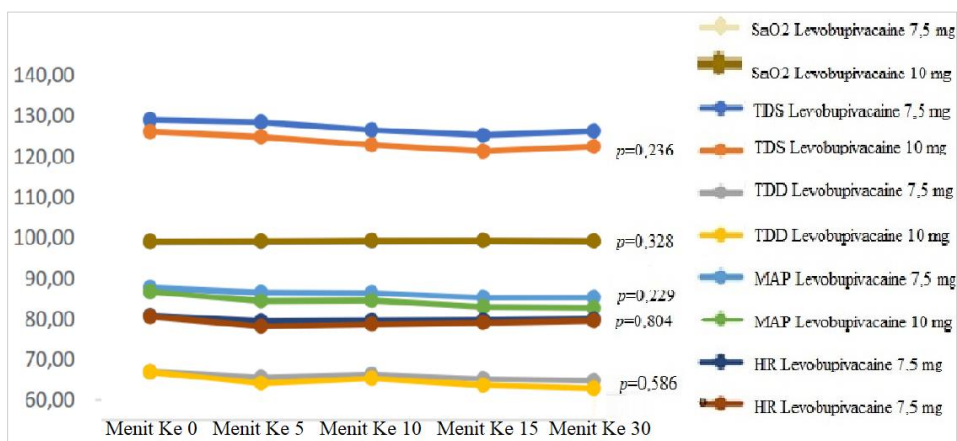
HASIL

Sebanyak 116 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi dilakukan *sampling* secara randomisasi. Terdapat 1 subjek yang *drop out* karena gagal blok.

Tabel 1 Demografi Pasien Brakiterapi

Variabel	Levobupivakain isobarik 0,5% dosis 7,5 mg	Levobupivakain isobarik 0,5% dosis 10 mg	<i>p</i>
Profil Pasien			
Usia (tahun) (mean±SD)	49,49 ± 8,02	52,09 ± 9,30	0,074
BB (Kg) (mean±SD)	53,14 ± 8,19	52,53 ± 7,56	0,570
TB (cm) (mean±SD)	152,57 ± 4,65	152,29 ± 13,89	0,312
BMI (Kg/m ²) (mean±SD)	22,84 ± 3,44	24,90 ± 21,20	0,264
Hemodinamik			
TDS (mmHg)	129,10 ± 17,22	126,19 ± 15,54	0,275
TDD (mmHg)	67,02 ± 8,85	66,97 ± 8,07	0,917
HR (kali/menit)	80,81 ± 15,26	80,64 ± 13,41	0,842
SaO ₂ (%)	99,00 ± 0,70	99,10 ± 0,72	0,377
Status Fisik (n%)			
ASA I	2(3,4%)	1(1,7%)	0,559
ASA II	56(96,6%)	56(98,2%)	
Durasi Brakiterapi (Mean±SD)	1 j 37 m±25 m	1 j 39 m±33 m	0,866
Durasi pemasangan aplikator (Mean ± SD)	10 m ± 6 m	11 m ± 4 m	0,827

Keterangan: j : jam, m : menit, SBP (*systolic blood pressure*), DBP (*diastolic blood pressure*), HR (*heart rate*), SaO₂ (saturasi oksigen). *Kolmogorov-Smirnov Test*, *Mann Whitney test* dan *Chi-square test*.



Gambar 1. Tren Hemodinamik Kedua Kelompok

Tabel 2. Perbandingan Luaran Primer pada Kedua Kelompok

Variabel	Levobupivacain isobarik 0,5% dosis 7,5 mg (n=58)	Levobupivacain isobarik 0,5% dosis 10 mg (n=57)	p
Blok Sensorik			
Ketinggian (n%)			
<T10	14 (24,1%)	8(14,03%)	0,430
T10	40 (69%)	43(75,4%)	
>T10	4 (6,9%)	6(10,5%)	
Onset (mean±SD)	18 m±16 m	15 m±20 m	0,009*
Durasi (mean±SD)	2 j 8 m±26 m	2 j 32 m±39 m	0,005*
Blok Motorik			
Skor Bromage (n%)			
≥ 2	31 (53,4%)	42 (73,6%)	0,034*
< 2	27 (46,6%)	15 (26,3%)	
Regresi ke Bromage 1 (mean±SD)	1 j 16 m±18 m	1 j 54 m±24 m	0,000*
Waktu Pulih (mean±SD)	1 j 47 m ± 28 m	2 j 28 m ± 27 m	0,000*
Hipotensi (n%)			
Ya	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,229
Tidak	58 (100%)	57 (100%)	
Durasi (Mean±SD)	Brakiterapi 1 j 37 m±25 m	1 j 39 m±33 m	0,866

Tabel 3. Perbandingan Luaran Sekunder pada Kedua Kelompok

Variabel	Levobupivacain 7,5 mg (n=58)	Levobupivacain 10 mg (n=57)	p
Frekuensi Puncture (n%)			
1 kali	49 (84,5%)	49 (84,5%)	0,589
2 kali	9 (15,5%)	8 (13%)	
3 kali	0 (0%)	1 (1,7%)	
Frekuensi Brakiterapi (n%)			
1 kali	22 (37,9%)	15 (25,9%)	0,918
2 kali	20 (34,5%)	19 (32,8%)	
3 kali	9 (15,5%)	10 (17,2%)	
4 kali	7 (12,1%)	2 (3,4%)	
Jeda Waktu Brakiterapi (n%)			
7 hari	55 (43,1%)	54 (44,8%)	0,628

14 hari	3 (1,7%)	3 (1,7%)	
Nyeri Pasang (NRS)			
NRS 1-3 (n%)	3(5,1%)	2(1,7%)	0,659
NRS 4-6 (n%)	-	-	
NRS 7-10 (n%)	-	-	
Tidak Nyeri	55(94,8%)	55(96,5%)	
Nyeri Lepas (NRS)			
NRS 1-3 (n%)	4(6,9%)	-	0,044*
NRS 4-6 (n%)	-	-	
NRS 7-10 (n%)	-	-	
Tidak Nyeri	54(93,1%)	57(100%)	
Analgetik Tambahan (n%)			
Ya	7 (12,1%)	2 (3,5%)	0,013*
Tidak	51 (87,9%)	55 (96,4%)	

Keterangan: j: jam, m: menit, *, bermakna: $p < 0,05$, *Mann Whitney test* dan *Chi square test*.

DISKUSI

Blok sensorik pada penelitian ini sebagian besar mencapai T₁₀, sebagian mencapai <T₁₀ ($p:0,340$), secara kualitas masih dapat diterima karena pasien tidak nyeri dan tidak mengganggu proses pemasangan aplikator. Onset blok sensorik mencapai T₁₀ pada kelompok berbeda bermakna secara statistik ($p:0,009$) namun tidak bermakna secara klinis. Selisih onset 3 menit diantara kedua kelompok tidak memperlambat pemasangan aplikator atau menyebabkan durasi brakiterapi berbeda diantara kedua kelompok. Maniyar (2016) menyebutkan onset untuk mencapai T₁₀ adalah 7,9 menit pada kelompok levobupivakain 7,5 mg dan 5,9 menit pada kelompok levobupivakain 7,5 mg ditambah fentanyl 25 mcg yang berbeda bermakna secara statistik ($p:0,000$)⁵. Durasi sensorik kelompok levobupivakain 10 mg lebih lama dibandingkan dengan kelompok levobupivakain 7,5 mg dengan perbedaan bermakna secara statistik ($p:0,005$). Maniyar (2016) menyebutkan durasi sensorik kelompok levobupivakain 7,5 mg adalah 172,24±10,6 menit sedangkan durasi kelompok levobupivakain 7,5 mg ditambah fentanyl adalah 219±29 menit yang berbeda bermakna secara statistik ($p:0,000$)⁵. Turkmen (2012)

meneliti anestesi spinal pada pasien hamil yang menjalani SC menggunakan bupivakain 7,5 mg ditambah fentanyl 15 mcg dengan levobupivakain 7,5 mg ditambah fentanyl 15 mcg, durasi sensorik kelompok bupivakain 7,5 mg ditambah fentanyl 15 mcg adalah 102±18 menit sedangkan kelompok levobupivakain 7,5 mg ditambah fentanyl 15 mcg adalah 118±15 menit yang berbeda bermakna secara statistik ($p:0,001$)¹¹.

Blok motorik kedua kelompok sebagian besar mencapai bromage ≥ 2 dan sebagian mencapai bromage <2 yang berbeda bermakna secara statistik ($p:0,003$). Maniyar (2016) mengemukakan levobupivakain isobarik 0,5% dosis 7,5 mg intratekal mencapai skor bromage maksimal 2, tidak ada kelompok yang mencapai skor bromage 3⁵. Ahmed (2015) yang meneliti anestesi spinal pada pasien brakiterapi menggunakan levobupivakain isobarik 0,5% 7,5 mg dan levobupivakain isobarik 0,5% 7,5 mg ditambah fentanyl 25 mcg menyebutkan levobupivakain 7,5 mg ditambah fentanyl 25 mcg pada pasien brakiterapi, blok motorik rerata kedua kelompok hanya mencapai skor bromage 2². Levobupivakain dosis kecil (5-10 mg) memiliki ekuipotensi blok sensorik dengan blok motorik yang lebih ringan¹⁰. Regresi motorik menuju bromage 1 kelompok levobupivakain 7,5 mg lebih cepat dibanding

kelompok levobupivakain 10 mg yang berbeda bermakna secara statistik ($p:0,000$). Regresi motorik lebih cepat pada kelompok levobupivakain 7,5 mg sehingga memungkinkan waktu pemulihan lebih singkat dibanding kelompok levobupivakain 10 mg. Pada kedua kelompok, waktu pemulihan masih mencukupi durasi brakiterapi (1 jam 36-39 menit). Maniyar (2016) menyebutkan pemulihan kelompok levobupivakain isobarik 0,5% 7,5 mg berkisar 2 jam 34 menit⁵. Cuvas (2009) membandingkan bupivakain isobarik 5 mg dan levobupivakain isobarik 5 mg pada prosedur operasi kista pilonidal menyebutkan pemulihan levobupivakain 5 mg dapat mencapai 2 jam 22 menit⁶.

Pemantauan MAP menit ke 10-15 pada masing-masing kelompok terjadi penurunan signifikan, kelompok levobupivakain 10 mg sebesar 2,4% ($p:0,000$), kelompok levobupivakain 7,5 mg sebesar 2,3% ($p:0,000$), walaupun secara klinis penurunan MAP kedua kelompok <20% (tidak ada hipotensi), penurunan kelompok levobupivakain 10 mg lebih besar dibanding kelompok levobupivakain 7,5 mg. Bila dilakukan perbandingan antar kelompok tidak ada perbedaan bermakna ($p:0,229$).

Kebutuhan analgetik tambahan pada kedua kelompok yang berbeda bermakna secara statistik ($p:0,013$) namun tidak bermakna secara klinis karena NRS ≤ 3 . Analgetik untuk nyeri intensitas ringan pada pasien rawat jalan cukup menggunakan NSAID atau ditambah opioid ringan karena setelah dilakukan pelepasan aplikator sudah tidak terjadi lagi manipulasi vagina, serviks atau uterus.²² Menurut suatu *review* sistematis tentang metode anestesi dan analgesia pada brakiterapi ginekologi, brakiterapi intrakaviter HDR kurang bersifat invasif sehingga kebutuhan analgetik kurang dibutuhkan

terutama pada saat pelepasan aplikator²¹.

Berdasarkan definisi operasional efektivitas pada penelitian ini (tercapainya blok sensorik minimal level T10 dan motorik minimal bromage ≥ 2 , segera terjadi pemulihan motorik dan kejadian hipotensi minimal) terlihat kelompok levobupivakain 10 mg dibanding kelompok levobupivakain 7,5 mg, blok sensoriknya sama efektif mencapai T10 ($p:0,430$), blok motoriknya lebih banyak mencapai skor bromage ≥ 2 ($p:0,034$), namun pemulihannya lebih lama ($p:0,000$). Kelompok levobupivakain 7,5 mg dibandingkan kelompok levobupivakain 10 mg dapat memenuhi kebutuhan blok sensorik, blok motorik mencapai skor bromage ≥ 2 lebih sedikit, namun pemulihan lebih cepat dan blok motorik masih mencukupi durasi brakiterapi. Pada kedua kelompok tidak ada hipotensi. Kelebihan dan kekurangan masing-masing kelompok seimbang sehingga berdasarkan definisi operasional, anestesi spinal kelompok levobupivakain 7,5 mg sama efektif dibanding kelompok levobupivakain 10 mg untuk pasien kanker serviks yang menjalani brakiterapi intrakaviter.

Keterbatasan Penelitian

Selama di ruang penyinaran brakiterapi yang penuh radiasi, pengamatan blok sensorik, blok motorik dan hemodinamik menjadi tidak maksimal. Namun karena SAB sudah dilakukan lebih dari 30 menit, diharapkan blok spinal sudah terfiksasi sehingga pasien tidak terjadi komplikasi lebih lanjut.

KESIMPULAN DAN SARAN

Anestesi spinal kelompok levobupivakain 7,5 mg sama efektif dengan kelompok levobupivakain 10 mg pada pasien kanker serviks yang menjalani brakiterapi intrakaviter di RSUP Dr. Sardjito

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan untuk

mengevaluasi kepuasan pasien dan operator untuk levobupivakain 7,5 mg. Peneliti juga menyarankan penelitian selanjutnya menilai nyeri dengan lebih objektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tantri A., Kapuangan, C., Edwin, F. Waktu pulih anestesia spinal pada Brakiterapi Intrakaviter : Perbandingan Levobupivakain 5 mg Hiperbarik + Fentanyl 25 mcg dengan Bupivakain 5 mg Hiperbarik + Fentanyl 25 mcg. *Majalah Anesthesia & Critical Care*, 2016. Volum V.
2. Ahmed M., Abdelsalam, A., Zedan T., Ahmad A Comparative Study between Levobupivakain and Hyperbaric Bupivakain in Spinal Anesthesia for Ambulatory Brachytherapy for Carcinoma of the Cervix. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology*, 2015. Volum 8, pp. 608. doi: 10.4103/1687-7934.172750.
3. Covino B. Physiology and Pharmacology of Local Anaesthesia Agent. *Anaesthesia Progress*, 1981. Volum pp:98-102.
4. Hocking G., Wildsmith, J. Intrathecal Drug Spread. *British Journal of Anaesthesia*, 2004. Volum pp. 568-78. doi: 10.1093/bja/ae204.
5. Maniyar F. Trishala, J., Praveen, K. Spinal Anesthesia for Transurethral Resection of Prostate: Levobupivakain with or without Fentanyl.. *International Journal of Anesthesiology & Research*, 2016. Volum 4, pp. 358-362. doi: 10.19070/2332-2780-1600074.
6. Cuvas O., Gulec, H., Karaaslan, M., Basar, H. The use of low dose plain solutions of local anaesthetic agents for spinal anaesthesia in the prone position: bupivakain compared with levobupivakain. *Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 2009. Volum 64. pp. 14-18. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05680.x.
7. Attri J., Kaur, G., Kaur, S., Kaur, R., Mohan, B., Kashyap, K. Comparison of levobupivakain and levobupivakain with fentanyl in infraumbilical surgeries under spinal anaesthesia. *Anesthesia: Essay and Researches*. - 2015. Volum 9. pp. 178-184. doi: 10.4103/0259-1162.152148.
8. Sivakumar S., Manickam, A., Krishna, H. 0.5 % Isobaric Levobupivakain, 0.5 % Isobaric Levobupivakain With Fentanyl And 0.5 % Hyperbaric Bupivakain -Comparative Study In Infraumbilical Surgeries. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 2016. Volum pp. 7. doi: 10.9790/0853-1512097985.
9. Danelli G., Baciarello, M., Cianni, S. Effects of baricity of 0.5% or 0.75% levobupivakain on the onset time of spinal anesthesia: a randomized trial. *Canadian Journal of Anaesthesia*. - 2008. Volum pp. 501-6. doi: 10.1007/BF03016669.
10. Hadzic Admir Textbook of Regional Anesthesia and Pain Management [Book]. - New York : *McGraw Hill Companies*, 2017.
11. Turkmen A., Moralar, G., Ali, A., Altan, A. Comparison of the anesthetic effects of intrathecal levobupivakain + fentanyl and bupivakain + fentanyl during Caesarean Section. *M.e.j. Anaesthesia*, 2012. Volum 21. pp.577-582.
12. Alley E., Kopacz, D., McDonald, S., Liu, Sp. Hyperbaric Spinal Levobupivakain: A Comparison to Racemic Bupivakain in Volunteers. *Anaesthesia Analgesia*, 2002. Volum 94, pp. 188-93. doi: 10.1213/00000539-200201000-00036.
13. Lacassie H., Columb, M. The Relative Motor Blocking Potencies of Bupivakain and Levobupivakain in Labor. *Anesthesia Analgesia*, 2003. Volum 97. pp.1509-13. doi: 10.1213/01.ANE.0000083375.48151.FF.
14. Gautier P., Kock, M., Huberty, L., Demir, T., Izydorczic, M., Vanderick, B. Comparison of the effects of intrathecal ropivakain, levobupivakain, and bupivakain for Caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*, 2003. Volum 91. pp.684-9. doi: 10.1093/bja/aeg251.
15. Sethi, D. Randomised Control Trial Comparing Plain Levobupivakain and Ropivakain with Hiperbaric Bupivakain in Caesarean Deliveries. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*. - 2019. Volum 46. pp. 471-9. doi: 10.5152/TJAR.2019.50465.
16. D. Caton. Maternal and Fetal Physiology [Book Section] // Chestnut: Obstetric Anesthesia: Principles and Practice, 3rd ed. / book auth. Chestnut D (Editor). - Philadelphia : *Elsevier*, 2008. Volum pp.18-22.

17. Banerjee R., Kamrava, M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *International Journal of Women's Health*, 2014. Volum 6. pp.555-564. doi: 10.1007/174.
18. Mahmoud O., Kilic, S., Khan, A., Beriwal, S., Small, W. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option—theories and applications. *Annals of Translational Medicine*, 2017. Volum 5. pp.207. doi: 10.21037/atm.2017.03.102.
19. Joslin C.A., Flynn, A., Hall, E.J. Principles and Practice of Brachytherapy using afterloading system [Book]. - London: *Arnorld Publisher*, 2001. Volum pp. 44-50, 347, 380. doi: 10.1016/s1278-3218(01)00139-1.
20. Leong Y.H., Sook Tan, K., Choo, A.A., Koh, V. Y., Tang, J. I. Novel Anesthetic Technique for Combined Intracavitary and Interstitial Brachytherapy for Cervix Cancer in an Outpatient Setting. *Journal of Contemp Brachytherapy*, 2017. Volum 9, pp. 236-241. doi: 10.5114/jcb.2017.68469.
21. Petitt M., Ackerman, R., Hanna, M., Chen, L., Mhaskar, R., Fernandez, D., Patel, S. Anesthetic and analgesic methods for gynecologic brachytherapy: A meta-analysis and systematic review. *Brachytherapy*. - 2020. Volum pp. 1-9. doi: 10.1016/j.brachy.2020.01.006.
22. Rawal N. Analgesia for Day Case Surgery. *British Journal of Anaesthesia*. - 2001. Volum 87. pp.73-87. doi: 10.1093/bja/87.1.73.
23. Cowen R., Stasiowska, M., Laycock, H., Bantel, C. Assesing Pain Objectively : the Use of Physiological Markers.. *The Association of Anesthesia of Great Britain and Ireland*, 2015. Volum pp. 828-47. doi: 10.1111/anae.13018.
24. Clarke H., Tarshis, J., McCulloch, J.L., Kay, J. Saddle Block Analgesia for High Dose Rate Brachytherapy : A Prospective Study. *Brachytherapy Journal*, 2009. Volum 8, pp. 335-338. doi: 10.1016/j.brachy.2009.01.005.
25. M. D. Smith, J. G. Todd, and R. P. Symonds, "Analgesia for pelvic brachytherapy," *British Journal of Anaesthesia*, 2002, vol. 88, no. 2. pp. 270–276. doi: 10.1093/bja/88.2.270.