



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

KARDİYAK CERRAHİDE KETAMİNİN ANTİİNFLAMATUAR ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Turgay ATAY

Danışman
Doç. Dr. Gamze SARKILAR

KONYA 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

KARDİYAK CERRAHİDE KETAMİNİN ANTİİNFLAMATUAR ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Turgay ATAY
ORCID: 0000-0002-6760-8606

Danışman
Doç. Dr. Gamze SARKILAR
ORCID: 0000-0001-6834-4684

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
221518039 numaralı proje ile desteklenmiştir.

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince; kliniğinde çalışmaktan her zaman onur ve gurur duyduğum, iyi bir anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı olarak yetiştirmemizi sağlayan, engin tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran ve saygın kişiliğiyle ile bizlere örnek olan tez danışmanım Doç. Dr. Gamze Sarkılar ve eğitim sürecim boyunca desteklerini hiçbir zaman bizlerden esirgemeyen başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Aybars Tavlan olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun, Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Prof. Dr. Atilla Erol, Prof. Dr. Ahmet Topal, Prof. Dr. Alper Kılıçaslan, Doç. Dr. Funda Gök, Doç. Dr. Şule Arıcan, Dr. Öğrt. Üyesi Gülçin Büyükbezirci, Dr. Öğrt. Üyesi Resul Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Çok zor ve ağır zamanları birlikte geçirdiğimiz eş kıdemlililerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecimde yardım ve desteklerinden dolayı anestezi, ağrı bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına;

Hayatın her anında her zaman desteğini hissettiğim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım annem Emine Atay, babam Nedim Atay, ablalarım Derya Keser ve Demet Karadamar'a çok teşekkür ediyorum.

Bu zorlu ve yorucu eğitim sürecinin her anında destek olan en yakın dostum, arkadaşım, yoldaşım ve bir tanecik sevgili eşim Ümmühan Tekin Atay'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Turgay ATAY

KONYA 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ETİK KURUL ONAYI.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ketamin	2
2.1.1. Kimyasal yapısı ve genel özellikleri	2
2.1.2. Farmakokinetik özellikleri	3
2.1.3. Farmakodinamik özellikleri	4
2.1.4. Antiinflatuar etkisi	5
2.1.5. Analjezik özelliği.....	6
2.1.6. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi	7
2.2. Kardiyopulmoner Baypas Eşliğinde Açık Kalp Cerrahisi.....	8
2.3. Kardiyopulmoner Baypasın İnflatuar Etkisi	10
2.4. İnflatuar Sistem	11
2.4.1. C-reaktif protein (CRP).....	13
2.4.2. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR)	13
2.4.3. Trombosit/lenfosit oranı (PLR)	14
2.4.4. Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII).....	15
2.5. Ağrı.....	15
2.5.1. Sınıflandırılması	16
2.5.2. Anatomisi	18
2.5.3. İşlenmesi	19
2.5.4. Değerlendirilmesi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Verilerin Analizi	27
4. BULGULAR	29

4.1. Preoperatif Parametreler	29
4.2. İntraoperatif Parametreler	29
4.3. Postoperatif Parametreler	30
4.4. İmmün-inflamatuar Parametreleri	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	39

ETİK KURUL ONAYI

N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Kardiyak Cerrahide Ketaminin Antiinflatuar Etkisinin Araştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.09.2022	Ver. No: 1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	05.09.2022	Ver. No: 1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	05.09.2022	Ver. No: 1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	05.09.2022	Ver. No: 1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	08.09.2022			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☒	-Protokol imza sayfası (08.09.2022) -Uzmanlık tez çalışması olduğuna dair belge -Özgeçmişler -Kısa ürün bilgisi -Bilimsel yayınlar			
	Karar No:2022/926	Tarih: 14 Eylül 2022				
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 ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mehmet AK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Mehmet AK	Ruh Sağlığı ve Hasta.	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet UYAR	Halk Sağlığı	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN	Tıbbi Farmakoloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. A.Sadık GİRİŞGİN	Acil Tıp	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nazmi ZENGİN	Göz Hastalıkları	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Müslim YURTÇU	Çocuk Cerrahisi	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Figen GÜNEY	Nöroloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Resul YILMAZ	Çocuk Sağlığı ve Has.	Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ	Fizyoloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Osman ÖZKAN	Sağ. meslek mensubu olmayan üye	Selçuklu Belediyesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Muhammed BAYSAL	Hukuk	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Alparslan ESEN	Diş ve Çene Cerrahisi	N.E.Ü. Diş Hekimliği Fakül.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Şule ARICAN	Anesteziyoloji ve Reanim.	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet AK
 İmza:



Ömer KONDU
 Etik Kurul Başkanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

- Şekil 2.1. Ketaminin kimyasal yapısı
Şekil 2.2. Afferent nosiseptif yolak
Şekil 2.3. Efferent nosiseptif yolak
Şekil 2.4. Ağrı ileti sisteminde yer alan dört fizyolojik unsur
Şekil 2.5. Vizüel Analog Skala (VAS)
Şekil 2.6. Verbal Rating Skala (VRS)
Şekil 2.7. Nümerik Rating Skala (NRS)
Şekil 2.8. Face Pain Rating Skala (FPRS)
Şekil 2.9. Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS)
Şekil 3.1. Hasta seçimi ve akış şeması

TABLolar DİZİNİ

Tablo No

- Tablo 4.1. Preoperatif parametreler
Tablo 4.2. İntraoperatif parametreler
Tablo 4.3. Postoperatif parametreler
Tablo 4.4. İmmün-inflamatuar parametreler

KISALTMALAR

KPB	: Kardiyopulmoner baypas
KABG	: Koroner arter baypas greft
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
PAB	: Pulmoner arter basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
PAH	: Periferik arter hastalığı
SVB	: Santral venöz basıncı
SPV	: Sistolik basınç değişimi
PPV	: Nabız basıncı değişimi
KH	: Kalp hızı
SAB	: Sistolik arter basıncı
DAB	: Diyastolik arter basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
BSA	: Vücut yüzey alanı
SPI	: Cerrahi pletismografik indeks
KAH	: Koroner arter hastalığı
CRP	: C reaktif protein
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
PLR	: Trombosit lenfosit oranı
SIRI	: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi
SII	: Sistemik immün-inflamasyon indeksi
VIS	: Vazoaktif inotropik skor
NRS	: Nümerik Rating Skala
PHHPS	: Prince Henry Hospital Pain Score
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
GABA	: Gama aminobütirik asit
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propriyonik asit
MAK	: Minimal alveolar konsantrasyon
NO	: Nitrik oksit
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
IL	: İnterlökin
ACT	: Aktive pıhtılaşma zamanı

mmHg	: Milimetre civa
iv	: İntravenöz
µg	: Mikrogram
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu değeri
cm	: Santimetre
m²	: Metrekare

ÖZET

T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
(Uzmanlık Tezi)

KARDİYAK CERRAHİDE KETAMİNİN ANTİİNFLAMATUAR ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. TURGAY ATAY

KONYA-2023

Amaç: Ketamin antiinflatuar etkisi bilinen bir anestezi ajanıdır. Çalışmamızda kardiyak cerrahi hasta popülasyonunda intraoperatif ketamin infüzyonu ile bu özelliğin rutin immün-inflatuar laboratuvar veri analizleri ile doğrulanıp doğrulanamayacağı test edildi. İntraoperatif parametreler, postoperatif ağrı skorları, analjezi gereksinimi ve hasta sonuçları üzerine etkileri araştırıldı.

Yöntem: Toplam 160 hasta kontrol grubu (n=80) ve ketamin grubu (n=80) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ketamin grubunda indüksiyonda (1 mg/kg bolus) ve operasyon boyunca (idamede) (2,4 mg/kg/saat infüzyon) ketamin verildi. Operasyon odasına alındıktan sonra sedoanaljezi yapıldı. Standart noninvaziv (elektrokardiyogram, periferik oksijen saturasyonu) ve lokal anestezi altında invaziv arteriyel kan basınç monitörizasyonları uygulandı. Düzeltilmiş vücut ağırlığına göre intravenöz anestezi ajanları midazolam (0,1 mg/kg), fentanil (3 µg/kg), rokuronyum (0,6 mg/kg) indüksiyon ve remifentanil (0,1-0,3 µg/kg/dk) ve sevoflurane (0,5-1 minimal alveolar konsantrasyonda) idamede kullanıldı. Hemodinamik takipler bazal değerlerin %20 altında ya da üstünde olmasına göre yapıldı. Postoperatif analjezi için operasyonun sonunda morfin (0,1 mg/kg) ve yoğun bakımda sedoanaljezi için ekstübasyona kadar remifentanil (0,05-0,1 µg/kg/dk) ve deksmedetomidin (0,5-1 µg/kg/saat) infüzyonu uygulandı. Yoğun bakımda parasetamol (3x1 g) ve kurtarma (ek) analjezisi olarak tramadol (1 mg/kg) verildi. İntraoperatif hemodinamikleri değerlendirmek için vazodilatör inotropik skor (VIS) hesaplandı. Preoperatif ve postoperatif 1. gün rutin kan tetkikleri değerlendirilerek immün-inflatuar parametreler [lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları, C reaktif protein (CRP)] ve bunlardan hesaplanan parametreler [(nötrofil/lenfosit oranı (NLR), NLR-indeksi, delta-NLR, trombosit/lenfosit oranı (PLR), PRL-indeksi, delta-PLR, SIRI (sistemik inflamasyon yanıt indeksi) ve SII (sistemik immün-inflamasyon indeksi)] kaydedildi. Postoperatif ekstübasyondan sonra ilk 24 saatte ağrı şiddeti [nümerik rating skala (NRS) ve Prince Henry Hospital Ağrı Skoru (PHHS)], analjezi gereksinimi, ekstübasyon zamanı, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve ilk 28 günlük mortalite oranları değerlendirildi.

Bulgular: Preoperatif immün-inflatuar parametreler, gruplar arasında benzerdi. Postoperatif CRP, nötrofil, NLR, NLR-indeksi, delta-NLR, PLR, delta-PLR, PLR-indeksi, SIRI ve SII ketamin grubunda anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,05). Postoperatif lenfosit, ketamin grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Bununla birlikte lökosit, trombosit, delta-CRP ve CRP-indeksi gruplar arasında benzerdi (p>0,05). Ketamin grubunda yoğun bakım ve hastane kalış süreleri anlamlı derecede daha kısa bulunmuş ve 28 günlük mortalite görülmemiştir (p<0,05). Postoperatif ağrı şiddeti ketamin grubunda daha düşük olmasına rağmen (p<0,05) ek analjezi ihtiyacı gruplar arasında benzerdi (p>0,05). Ketamin grubunda entübasyondan sonra ilk 5 dakikada ölçülen sistolik ve ortalama arter basınçları kontrol grubuna göre daha yüksekti (p>0,05). Bununla birlikte intraoperatif VIS gruplar arasında benzer bulundu (p>0,05).

Sonuç: Kardiyak cerrahide ketaminin antiinflatuar etkinliği NLR ve PLR hesaplamaları ile de gösterildi. Bu hasta hastalarda operasyon boyunca ketamin infüzyonu inflamatuvar yanıtı azaltmakta etkin bulundu. Ayrıca ketamin postoperatif akut ağrı, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve mortalite üzerine olumlu etkilere sahip gibi gözükmemektedir.

Anahtar kelimeler: immün-inflatuar biyobelirteçler, kardiyak cerrahi, ketamin, nötrofil lenfosit oranı, perioperatif inflamasyon, trombosit lenfosit oranı

ABSTRACT

T.C. Necmettin Erbakan University

Meram Faculty of Medicine

Department of Anesthesiology and Reanimation

(Specialization Thesis)

INVESTIGATION OF THE ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF KETAMINE IN CARDIAC SURGERY

Dr. TURGAY ATAY

KONYA-2023

Objective: Ketamine is an anesthetic agent with known anti-inflammatory effect. In our study, we tested whether this feature could be confirmed by routine immune-inflammatory laboratory data analysis with intraoperative ketamine infusion in the cardiac surgery patient population. The effects on intraoperative parameters, postoperative pain scores, analgesia requirement and patient outcomes were investigated.

Method: A total of 160 patients were divided into two groups as the control group (n=80) and the ketamine group (n=80). In the ketamine group, ketamine was given during induction (1 mg/kg bolus) and throughout the operation (maintenance) (2.4 mg/kg/hour infusion). After he was taken to the operating room, sedoanalgesia was performed. Standard noninvasive (electrocardiogram, peripheral oxygen saturation) and invasive arterial blood pressure monitoring were performed under local anesthesia. Intravenous anesthetic agents based on body weight corrected midazolam (0.1 mg/kg), fentanyl (3 µg/kg), rocuronium (0.6 mg/kg) induction and remifentanyl (0.1-0.3 µg/kg/min) and sevoflurane (at a minimal alveolar concentration of 0.5-1) were used for maintenance. Hemodynamic follow-ups were made according to 20% below or above baseline values. Morphine (0.1 mg/kg) was administered at the end of the operation for postoperative analgesia, and remifentanyl (0.05-0.1 µg/kg/min) and dexmedetomidine (0.5-1 µg/kg/hour) infusion until extubation for sedoanalgesia in the intensive care unit. Paracetamol (3x1 g) and tramadol (1 mg/kg) as rescue (additional) analgesia were given in the intensive care unit. The vasoactive inotropic score (VIS) was calculated to evaluate intraoperative hemodynamics. Preoperative and postoperative 1st day routine blood tests were evaluated and immune-inflammatory parameters [leukocyte, neutrophil, lymphocyte and platelet counts, C-reactive protein (CRP)] and parameters calculated from these [(neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), NLR-index, delta] -NLR, platelet/lymphocyte ratio (PLR), PRL-index, delta-PLR, SIRI (systemic inflammation response index), and SII (systemic immune-inflammation index)] were recorded. Pain severity [numerical rating scale (NRS) and Prince Henry Hospital Pain Score (PHHS)] in the first 24 hours after postoperative extubation, analgesia requirement, extubation time, intensive care and hospital stay, and first 28-day mortality rates were evaluated.

Results: Preoperative immune-inflammatory parameters were similar between groups. Postoperative CRP, neutrophil, NLR, NLR-index, delta-NLR, PLR, delta-PLR, PLR-index, SIRI and SII were significantly lower in the ketamine group ($p<0.05$). Postoperative lymphocyte was significantly higher in the ketamine group ($p<0.05$). However, leukocyte, platelet, delta-CRP and CRP-index were similar between the groups ($p>0.05$). In the ketamine group, the length of stay in the intensive care unit and hospital was significantly shorter and 28-day mortality was not observed ($p<0.05$). Although the postoperative pain severity was lower in the ketamine group ($p<0.05$), the need for additional analgesia was similar between the groups ($p>0.05$). Systolic and mean arterial pressures measured in the first 5 minutes after intubation were higher in the ketamine group than in the control group ($p>0.05$). However, intraoperative VIS was similar between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: The anti-inflammatory activity of ketamine in cardiac surgery was also demonstrated by NLR and PLR calculations. In these patients, ketamine infusion throughout the operation was found to be effective in reducing the inflammatory response. In addition, ketamine seems to have positive effects on postoperative acute pain, intensive care and hospital stay, and mortality.

Keywords: immune-inflammatory biomarkers, cardiac surgery, ketamine, neutrophil lymphocyte ratio, perioperative inflammation, platelet lymphocyte ratio

1. GİRİŞ

Günümüzde iskemik kalp hastalığının tedavisinde kullanılan en etkin ve en sık kullanılan metod kardiyopulmoner baypas (KPB) işlemidir. KPB, açık kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında gözlenen inflamatuvar cevaba aracılık eden proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına katkıda bulunur. İnflamasyonu tetikleyici faktörler arasında cerrahi travma, endotoksemi ve kanın biyolojik olmayan tüp yüzeyleriyle teması yer alır ve bunların tümü transkripsiyon faktörü nükleer faktör (NF)-kB'nin aktivasyonunu indükler. İnterlökin (IL) (IL-6, IL-8, IL-10) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi NF-kB aktivasyonuna yanıt olarak salınan sitokinler, KPB'den sonra sistemik inflamasyonun belirlenmiş belirteçleridir (1).

Ketamin, seçici olmayan bir N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörü antagonistidir. Çeşitli antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Nötrofil integrin ekspresyonunu ve lökosit-endotel etkileşimini azaltır. Monosit ve makrofaj fonksiyonunu inhibe eder (2, 3). Uyarılmış makrofajlarda ve tam kanda TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin in vitro sentezini azaltır (4). Ancak, bu gözlemlerin klinik önemi henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

İnflamatuvar yanıt, aterosklerozun patogenezinde ve ilerlemesinde anahtar mekanizmadır (5). Nötrofiller, vasküler duvar dejenerasyonuna neden olabilen inflamatuvar mediatörler salgılar. Tersine, lenfositler inflamatuvar yanıtı düzenler ve antiaterosklerotik bir role sahiptir. Bu nedenle, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) inflamatuvar bir biyobelirteç ve kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel risk ve prognoz belirleyicisi olarak öne sürülmüştür (6). Önceki çalışmalar, düşük lenfosit sayısının, kortizol salınımının aracılık ettiği miyokardiyal iskemiye sekonder fizyolojik stres ve sistemik çöküşün erken bir belirteci olarak hizmet ettiğini de göstermiştir (7). C-reaktif protein (CRP) araştırılmış ve kardiyovasküler hastalık riski ve prognozu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (8).

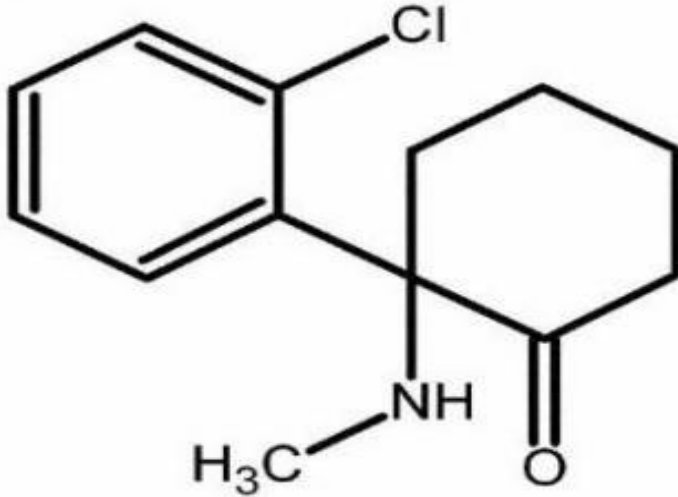
Bu çalışmada, inflamatuvar yanıtı birçok sebepten dolayı tetikleyebilecek kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda intraoperatif ketamin kullanımının primer antiinflamatuvar etkisini ve sekonder olarak postoperatif akut ağrı şiddeti, analjezi gereksinimi, yoğun bakım ve hastane kalış süreleri ile mortalite üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ketamin

2.1.1. Kimyasal Yapısı ve Genel Özellikleri

Ketamin bir fensiklidin derivativesidir. Fensiklidin, 1956'da Parke Davis Company tarafından (N-(1-phenylcyclohexyl)-piperidine) sentezlenmiştir. Fensiklidin ilk başta insanlarda güvenli bir anestezik olarak görülse de uyanma deliryumu gibi hoş olmayan bir yan etkisi ve etki süresinin uzun olduğu gözlenmiştir. 1962 yılında fensiklidinden daha az potent olan, daha kısa etkili ve daha az yan etkiye neden olan ketamin sentezlenmiştir (9). İlk olarak 1963'te Belçika'da veteriner anesteziinde kullanılmak için patenti alınmıştır. İnsanlarda ilk testi Michigan'daki Jackson Hapishanesinin Parke Davis Araştırma Birimi'nde uygulanmıştır. 1965'te Domino ve ark. "dissosiyatif anestezi" terimini kullanarak insan deneklerinden elde edilen ilk verileri yayınladılar (10). Daha sonra 1966'da Parke Davis tarafından insan ve hayvan kullanımı için patenti alınan ketamin, 1969'da 'Ketalar' adı altında ketamin hidroklorür formunda reçeteyeyle temin edilebilir hale geldi (11). 1970 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından insanda kullanımı için resmi olarak onaylandı. Sempatomimetik özellikleri ve geniş güvenlik marjı nedeniyle Vietnam Savaşı sırasında askerlere anestezik ilaç olarak uygulanmıştır (11).



Şekil 2.1. Ketaminin kimyasal yapısı

Ketamin bir aril-sikloalkil-amin olarak hem suda hem de yağda çözünür (9). Adını yapısındaki keton ve amin gruplarından alan ketaminin pKa değeri 7,5 ve moleküler ağırlığı

238 g/mol'dür (12). Temel kimyasal yapısı, modifiye edilmiş sikloheksanon halkasına bağlı bir klorofenil grubudur. Sikloheksanon halkasının kiral merkezindeki asimetrik C₂ atomu nedeniyle oluşan iki enantiyomeri (S+ veya R-) vardır. Ticari preparatların çoğu rasemik bir karışım içerir. S+ ve R- enantiyomerleri benzer farmakodinamik özelliklere sahiptir, ancak S+ enantiyomeri daha güçlüdür (13).

2.1.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ketamin, yaklaşık %10-30 gibi düşük bir oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır (14). Yağda yüksek oranda çözünür olduğundan periferik dokulara hızlı bir şekilde yüksek oranda dağılır (15). Bu yüzden intravenöz uygulamadan yaklaşık 1 dakika sonra kan-beyin bariyerini hızla geçerek NMDA reseptörlerine ulaşır (16). %80'i karaciğerde mikrozomal enzim sistemi (N-metilasyon) tarafından norketamine metabolize edilir (12). Norketamin, ketaminin anestezi potansinin üçte biri ile beşte biri arasında olan aktif bir metabolitidir (17). Ketaminin intravenöz uygulanması sonrası 2-3 dakika içinde norketamin oluşur ve 30 dakikada pik seviyeye ulaşır. Norketamin hidroksilasyonla 6-hidroksi-norketamine dönüştükten sonra %90'ı idrarla atılır (12). Eliminasyon klirensi, karaciğer kan akımına eşittir ve bu akıma bağlıdır (18). Eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir ve çocuklarda eliminasyon hızı erişkinlerin 2 katıdır (19). Klerensi kadınlarda erkeklere göre %20 daha yüksek olabilir (20). Ayrıca karaciğer, böbrek, bağırsak ve akciğerlerin katılımıyla doğrudan hidroksiketamine metabolize edilebilir (21).

İntravenöz, intramusküler, rektal, sublingual, oral, topikal, inhaler, intranazal, intratekal, intraosseöz ve subkutanöz yollarla uygulanabilir (22). Karaciğerden ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral ve rektal yollarla uygulandığında biyoyaralanım oranı düşüktür, intranazal uygulama yolu ilk geçiş metabolizmasına maruz kalmaması ve sistemik hızlı absorpsiyonu ile oldukça etkili bir yoldur (23, 24). Birçok yolla uygulanabilse de en sık kullanılan intravenöz uygulamadır (25). Çocuklarda ve intravenöz yolla uygulanamayan hastalarda intramusküler yol kullanılabilir. Suda çözünür olması ve parenteral uygulama yerinde irritasyona neden olmaması ketamini ideal bir intravenöz anestezi yapar. Pik plazma seviyesine intravenöz uygulamadan 1 dakika, intramusküler uygulamadan 5 dakika ve oral uygulamadan 30 dakika sonra ulaşır (26). Daha zayıf kasları olması ve bölgesel kan akımlarının erişkinlerden farklı olması sebebiyle çocuklarda erişkinlere göre intramusküler uygulamada absorpsiyon hızı daha yüksektir (12).

2.1.3. Farmakodinamik Özellikleri

Ketamin nonkompetitif NMDA reseptör antagonistidir. Analjezik, anestezik ve psikodisleptik etkileri öncelikli olarak NMDA inhibisyonu sayesinde (27). Açık kanal engelleyicidir, yani NMDA reseptörüne yalnızca açık durumda bağlanarak iyon akışını önleyebilir (28). S (+) enantiyomeri, NMDA reseptörlerine bağlanma yönünden yaklaşık dört kat daha güçlüdür (29). NMDA reseptörünü bloke etme özelliği sonucunda kanaldan Ca^{+2} iyonu girişi azalır ve kanalın glutamat aktivasyonu bozulur. Sonuç olarak, korteksin duyuşal ilişki alanları, limbik sistemin bileşenleri ve talamus doğrudan ketamin tarafından bastırılır. Santral sinir sistemini (SSS), duyuşal bilgileri alamaz veya işleyemez hale getirir (30). Bununla birlikte, ketaminin farmakolojik etkileri NMDA reseptörüyle sınırlı değildir. Dopamin, serotonin, sigma, opioid ve kolinerjik reseptörlerin yanı sıra hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid kanalları dahil olmak üzere birçok reseptör ve iyon kanalları ile etkileşime girdiği bildirilmiştir (12). S (+) enantiyomeri, rasemik formuna kıyasla opioid reseptörlerine daha yüksek afiniteye sahiptir. Bu etkileşim, ketaminin analjezik etkilerinden sorumlu değildir ancak psikosomatik etkilere katkıda bulunabilir (31). Ketamin, AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit) veya kainat reseptörleri gibi NMDA olmayan glutamat reseptörlerini inhibe eder (32). Bu etki, ketamin kaynaklı NO-sentaz inhibisyonu ile gerçekleşir. NO nörotransmisyon ve ağrı algısında rol oynayabilir, bu yüzden ketaminin bu rolü analjezik etkilerine de katkıda bulunabilir (33).

Ketamin; gözlerin nistagmus ile açık kaldığı, laringeal, kornea ve papiller gibi temel reflekslerin korunduğu, "disosiyatif anestezi" olarak tanımlanan ve derin analjezi, amnezi ve katalepsi ile karakterize edilen benzersiz bir durum oluşturur (10). Disosiyasyon beyinde limbik sistemle talamo-neo-kortikal bölge arasında işlevsel ve elektrofizyolojik olarak ayrışmayı ifade eder. Bu durumda, duyuşal korteks ve çağrışım alanları arasındaki iletişimde bozulma nedeniyle beyin kendisine gelen iletileri doğru şekilde yorumlayamaz. Sonuçta, yavaş nistagmus ve korneal reflekslerin korunmasıyla beraber gözlerin açık olduğu kataleptik bir durum oluşur (19). Uyanık gibi görünseler de hastalar sözlü veya fiziksel dış uyaranlara yanıt veremez durumdadırlar (25). Cerrahi uyaranlardan bağımsız olarak hastalarda amaçsız iskelet kası hareketleri ortaya çıkabilir (19). Ketamin, kalp hızında ve kan basıncında artışa ve klinik olarak anlamlı olmayan bir solunum depresyonuna neden olur (10). Bronkospazm oluşturan reseptörler ve yollar üzerine etki ederek hava yollarını gevşetir. Bu sayede status astmatikusda kullanılabilir (34). Karaciğer veya böbrek fonksiyonunu, kan sayımı veya elektrolit seviyelerini etkilemez. Ancak kronik kötüye kullanımının neden olduğu böbrek

hasarı ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu oluşabilir (35, 36). Görsel ve işitsel halüsinasyonlar, bilinçli rüyalar, ruh hali dalgalanması, beden imajı ve zaman algısında bozulma gibi psikodisleptik etkiler üretir. Bu semptomlar genel bir gerçek dışılık ve duyarsızlaşma durumu yaratır (12). Bu etkilerin yoğunluğu doza bağlıdır (37) ve yüksek dozlarda kaygı ve paranoid duygular ortaya çıkabilir (38). Nöroprotektif özelliklere sahiptir. NMDA reseptörü aktivasyonunu ve eksitotoksik sinyali inhibe eder, nöronal apoptozu azaltır, doku hasarına karşı sistemik inflamatuvar yanıtı azaltır. Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun bir sonucu olarak serebral perfüzyon basıncını korur (39). Ayrıca inflamatuvar hücre artışı, sitokin üretimi ve inflamatuvar araçların düzenlenmesi ile etkileşime girerek inflamasyon gelişiminin sınırlayabilir (40).

2.1.4. Antiinflamatuvar Etkisi

İnflamasyon, vücut tarafından enfeksiyonlarla savaşmak ve doku yaralanmalarını iyileştirmek için kullanılan kritik bir homeostatik mekanizmadır. İnflamatuvar reaksiyonlar, doğuştan gelen immün sisteminin bağışıklık hücreleri, istilacı patojenler veya doku hasarı yoluyla aktif hale geldiğinde tetiklenir. Bu hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınması daha sonra adaptif bağışıklık sisteminin üyelerini, inflamatuvar bir yanıt başlatmak üzere aktive eder (41).

Cerrahi operasyonlar sırasında veya öncesinde ketamin uygulaması, öncelikle proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimini azaltmasından dolayı daha olumlu bir postoperatif sonuç için kullanılmıştır. İnsanlarda düşük doz ketamin uygulamasının antiinflamatuvar etkileri (proinflamatuvar sitokinlerin azaltılması) tanımlanmıştır (42). Ketamin'in, NF-kB dahil olmak üzere immün reaksiyonla indüklenen proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ettiği ve TNF- α , IL-6, CRP ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın kan seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (43). Yüksek IL-6 düzeylerinin postoperatif kötü sonuçlarla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, ketaminin proinflamatuvar sitokin düzeylerini düşürme yeteneği klinik olarak anlamlı olabilir (44).

Ketamin, doz bağımlı olarak inflamasyonun indüklediği NO üretimini azaltır (45). Hücrel ve humoral inflamatuvar yanıtları düzenlemek için önemli olan IL-2'nin ameliyat öncesi seviyelerini korumasına (46) ilaveten T helper hücre farklılaşmasını ve in vitro sitokin üretimini baskılamaktadır (47). Ayrıca lokal iyileşme süreçlerini etkilemeden sistemik inflamatuvar yanıtı engelleyen benzersiz bir ajandır (40). Elektif KABG cerrahisi sırasında

kullanılan S (+) ketamin'in (1-3 mg/kg bolus, ardından 2-4 mg/kg/saat infüzyon) cerrahi sırasında ve sonrasında antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir (48). Ketamin hem inflamasyonun alevlenmesini önleyebilir hem de mevcut inflamasyonu azaltabilir. Proteolitik ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı ağrıyı tetikleyen güçlü nosiseptif uyarılar oluşturur (40). Ketaminin, inflamatuvar yanıtı modüle ederek postoperatif travmanın neden olduğu hiperaljeziyi ve kronik ağrıyı hafifletebileceği düşünülmektedir (49).

2.1.5. Analjezik Özelliği

Merkezi sinir sistemi (MSS)'inde glutamat; NMDA, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri üzerinden etkisini oluşturur (50). NMDA reseptörleri MSS'de hemen hemen her alanda bulunur. Ketamin özellikle beyinde ve spinal kordda nonkompetitif NMDA reseptör antagonisti olarak amnezik, psikosensoryal ve analjezik etkilerini oluşturur (16). Doku hasarı sonucu uyarılan C lifleriyle gelen ağrı duyusu spinal arka kökte NMDA reseptörleri ile iletilir, bu ağrı liflerinin sürekli tekrarlayan uyarımı wind-up fenomenine ve santral sensitizasyona neden olur ve ağrı kronikleşebilir, spinal korddaki eksitator NMDA reseptörleri desensitize ederek ağrı iletimini azaltır ve tekrarlayan uyarılara yanıtı azalttığı için wind-up fenomenini ve santral sensitizasyonu önler. Ağrı mekanizmasında etkin olan somatosensör korteks, anterior singulat korteks ve insula aktivasyonunu da azaltır. NMDA reseptör inhibisyonu ile santral ve periferik ağrı sensitizasyonu azaltılarak analjezi sağlanmış olur (12).

Ketamin NMDA aracılı olmayan yollarla da etkiler gösterir (12). Beyin, spinal kord ve periferdeki mü, kappa ve delta opioid reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Mü daha fazla olmakla birlikte opioid reseptörlerine bağlanması ketaminin analjezik etkinliğine katkıda bulunabilir (19). NO sentezini ve substance P'yi inhibe ederek kronik ağrı gelişiminde önleyici etki gösterir (25). Endojen antinosiseptif etkinlik gösteren serotonerjik ve noradrenerjik sistemleri aktive eder ve bu sistemlerdeki nörotransmitterlerin geri alımını inhibe eder (25). MSS'de en yaygın bulunan inhibitör nörotransmitter gama amino bütirik asit (GABA)'dır. Ketamin, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda GABA reseptörlerini etkilemez ancak yüksek dozlarda ketaminin analjezik etkinliğine aracılık edebilir (16).

Ameliyat sonrası akut ağrı tedavisine yönelik en yaygın yaklaşım, opioidlerin kullanılmasıdır. Ancak opioidler solunum depresyonu, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin yanı sıra hiperaljeziye neden olarak analjezik gereksinimini artırır (51). İnsanlarda yapılan

alışmalar, akut ağrı için opioid tedavisine ketamin eklenmesinin, opioidlerin neden olduğu solunum depresyonunu ve hiperaljeziyi önlediğini göstermiştir (52). Ameliyat sırasında ketamin ile opioid alan hastaların postoperatif opioid gereksinimi daha düşüktür (53).

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalığın doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanır (54). Sinir hasarının neden olduğu bu nöropatik ağrının kronikleşmesine yol açan birkaç nörokimyasal süreç vardır. Bu süreçler genellikle sinir sisteminin uyumsuz plastisitesi (55), NMDA reseptörlerinin fosforilasyonu ve upregülasyonu, azalan inhibisyon kaybı, omurilikte aksonal filizlenme ve omurilikte proinflatuar sitokinleri serbest bırakan bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu içerir (56). NMDA reseptörlerini inhibe etmesi nedeniyle nöropatik ağrı sendromlarında güçlü analjezi oluşturur. İnen ağrı yolları, nosiseptif girdinin spinal iletimini modüle eder ve inhibitör nörotransmitterleri içerir (55). Düşük doz ketaminin ağrının inen yollarının inhibisyonunda yer alan beyin bölgelerini (anterior singulat korteks, orbital frontal korteks, insula ve beyin sapı) aktive ettiği gösterilmiştir (57). Periferik nöropatisi olan hastalara düşük doz S (+) ketamin uygulanması, azalan inhibisyonu artırmış veya yeniden etkinleştirmiştir (58).

2.1.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Ketaminin hem α hem de β adrenerjik reseptörler üzerinde agonistik etkileri vardır. Noradrenerjik nöronların uyarılması ve katekolamin geri alımının inhibisyonu, kalp hızı, kalp debisi ve kan basıncında artışlarla ortaya çıkabilen hiperadrenerjik bir duruma neden olur (30). Bu yüzden ketamin, çoğu anestezi ajanından farklı olarak kalp atım hızı, kalp debisi ve kan basıncında artış sağlayarak benzersiz bir kardiyovasküler etkiye sahiptir (59). Ketamin, kalp debisini artırabilecek sempatomimetik özelliklere sahip olduğundan, ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalarda potansiyel olarak yararlı bir anestezi ilaçtır (13). Ketaminin miyokarda doğrudan etkisi depresyondur ve miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Buna rağmen noradrenerjik nöronları uyararak ve katekolaminlerin (norepinefrin, dopamin) geri alımını inhibe ederek hiperadrenerjik durum yaratması sonucu bu depresan etki maskelenir (60). Vasküler düz kasın doğrudan gevşemesine neden olur, ancak sempatik olarak aracılık eden vazokonstriksiyonu nedeniyle sistemik vasküler direnç üzerinde nispeten nötr bir etkiye sahiptir (26).

2.2. Kardiyopulmoner Baypas Eşliğinde Açık Kalp Cerrahisi

Açık kalp cerrahisi sırasında cerrahi işlemlerin uygun bir şekilde gerçekleştirilebilmesi, cerrahi yapılacak alanın kansız ve hareketsiz kalmasına bağlıdır ve bu kalp-akciğer makinasıyla sağlanmaktadır. Kalp-akciğer makinesi, gaz alışverişi amacıyla akciğerlerin görevini, sirkülasyona gerekli olan enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla da kalbin görevini gerçekleştirmektedir (61). Amerikalı cerrah John H. Gibbon, 1937'de kalp-akciğer makinesini geliştirerek kalp cerrahisinde devrim yarattı. Başlangıçta kısa bir süre için sadece hayvan deneylerinde kullanılan kalp-akciğer makinesi daha sonra insanlar üzerinde 1953 yılında atriyal septal defekti olan 18 yaşındaki kadın hastada başarılı bir şekilde uygulanmıştır (62). Takip eden yıllarda, ekstrakorporeal dolaşım kalp cerrahisinde standart bir araç haline geldi. Başlangıçta çok yüksek olan morbidite ve mortalite, ekipman ve teknolojiye sürekli iyileştirmeler sayesinde önemli ölçüde azaltılmıştır (63).

KPB devresinde venöz kan genellikle sağ atriyumdaki iki aşamalı bir kanül yardımıyla boşaltılır. Kansız bir kalbe sahip olunması gerekiyorsa, superior ve inferior vena kava ayrı ayrı kanüle edilir. Kan, yerçekimini takiben pasif olarak venöz rezervuara akar. Buradan silindir veya santrifüj pompalar yardımıyla, kabarcık ve partikül filtrelerinin yanı sıra ölçüm sensörleri ve çek valfler aracılığıyla oksijenatörden geçirilir. Oksijenasyon ve dekarboksilasyondan sonra, kan genellikle bir kanül aracılığıyla çıkan aortaya geri gönderilir. Alternatif arteriyel kanülasyon yerleri femoral veya subklavyen arterdir. Bu "ana hat", gerektiğinde başka unsurlarla tamamlanır (64).

KPB sistemi temel olarak kanüller ve hatlar, rezervuar, oksijenatör, ısı değiştirici, pompa, filtreler ve hava tuzakları, ara bağlantılar, kardiyopleji setleri ve sistemi ile hemofiltrasyon cihazından oluşmaktadır. Günümüzde KPB bileşenlerinde heparin, albümin veya kan ürünlerine verilen hasarı en aza indirmek ve sistemik inflamatuvar yanıtı potansiyel olarak azaltmak amacıyla bir takım değişiklikler yapılmış (mini ve kaplamalı devreler) ve bu değişikliklerin bir çoğu klinik kullanıma girmiştir (65).

Kan ve yabancı yüzey arasındaki temas nedeniyle, ekstrakorporeal dolaşım kullanılmadan önce kan sistemik olarak antikoagüle edilmelidir. Günümüzde heparin yardımıyla >400 saniyelik bir "aktif pıhtılaşma zamanı" (ACT) hedeflenmektedir (64).

ACT ile heparin etkisi kontrol edildikten sonra sağ atriyum ve aort kanülasyonu yapıp ekstrakorporeal dolaşım başlatılır. Venöz rezervuar dolar ve ana hattın pompa

performansı, yaklaşık 2,2–2,4 l/dk/m² bir kan akışı elde edilene kadar kademeli olarak artırılır (66). Daha sonra ana hattın kan akışı ortalama arter basıncı (OAB), venöz oksijen doygunluğu (SvO₂), idrar çıkışı veya kan laktat seviyeleri gibi klinik parametrelere bağlı olarak ayarlanabilir (67). Organizmanın oksijen eksikliğini gidermek için, metabolizmayı azaltmak amacıyla sistemik bir hipotermi uygulanır. Genellikle sistemik sıcaklıkta her 10 °C'lik azalma oksijen tüketiminde %50 oranında bir azalmaya sebep olur. KPB sırasındaki sistemik hipotermi böylece oksijen tüketimini (VO₂) azaltmakta ve perfüzyon güvenliğini arttırmaktadır (68). Geçmişte kullanılan derin hipotermi, kan pıhtılaşma bozuklukları, daha uzun baypas süreleri, daha yüksek enfeksiyon oranları ve daha yüksek postoperatif delirium insidansı gibi çok sayıda komplikasyona neden olduğundan, artık sadece birkaç özel endikasyon (aortik ark replasmanı) dışında uygulanmamaktadır (69).

Günümüzde kardiyak arrest genellikle kristalloid veya kan kardiyopleji solüsyonları ile sağlanmaktadır. Kan kardiyopleji çözeltilerinin etki mekanizması esasen miyokardiyumda diyastolik kalp durmasına neden olan hücre dışı hiperkalemiye dayanmaktadır. Düşük sodyum ve kalsiyum konsantrasyonları nedeniyle, kristalloid içerikli diğer kardiyopleji solüsyonları, kasılmaya yol açan membranın uyarılmasını önler ve böylece diyastolik kalp durmasını tetikler (70). Kardiyopleji solüsyonu asendan aortaya, seçici olarak doğrudan koroner ostiumlara veya koroner sinüs yoluyla retrograd olarak infüze edilebilir. En yaygın uygulama asendan aorta aracılığıylaadır. Ameliyatın bu aşamasında kardiyopleji solüsyonunun vazodilatasyon etkisi sistemik vasküler direncin azalmasına ve dolayısıyla kan basıncının düşmesine neden olur. Kardiyotomi aspirasyon cihazı ve intrakardiyak müdahaleler söz konusu olduğunda, genellikle basitçe "sol vent" olarak adlandırılan bir sol ventrikül aspirasyon cihazının kullanılması yaygındır. Partikül filtresinin araya girmesiyle, ameliyat bölgesinden gelen kan, kardiyotomi aspirasyon cihazı yardımıyla venöz rezervuara verilebilir ve böylece dolaşıma geri gönderilir (64).

Kardiyak arrest bitiminde aortik klemp açılarak koroner damarlar reperfüze edilir. Miyokardiyal reperfüzyon için gereken süre, kardiyoplejik arrestin süresine, kullanılan kardiyoplejik solüsyona ve kardiyak arrestten önceki ve sonraki ventriküler fonksiyona bağlıdır. Yeterli reperfüzyon süresinden sonra (genellikle iskemi süresinin yaklaşık %30'u kadar) sağ kalbin venöz drenajı kısılr, ana hattın pompa performansı kademeli olarak düşürölür ve KPB böylece sonlandırılır. KPB tamamlandıktan sonra, heparin etkisi protamin tarafından antagonize edilir ve bu süreç boyunca ACT takibi yapılır (64).

2.3. Kardiyopulmoner Baypasın İnflamatuar Etkisi

İnflamasyon, hücrel ve hümoral mekanizmaları içeren, doku hasarına karşı oldukça güçlü, hızlı ve spesifik olmayan sistemik bir reaksiyondur. Kalp cerrahisi sırasında, cerrahi travma, kan kaybı, transfüzyon, ekstrakorporeal dolaşım ve sıcaklık değişiklikleri gibi birçok sebep inflamatuvar yanıtı aktive eder. Kalp cerrahisinde bu inflamatuvar değişikliklerin hasta mortalitesi üzerine etkisinden dolayı, hem tedavi hem de önleyici stratejilerin geliştirilmesi öncelikli hedeftir (71).

Başlangıçta, kan ve yabancı yüzeyler arasındaki temas, pıhtılaşma sisteminin hümoral ve hücrel bileşenlerinden oluşan karmaşık bir a ı aktive eder. Faktör XII'nin (Hageman faktörü) Faktör XIIa'ya dönüşümü ile ba layan bu karmaşık a ı sonucunda trombüs oluşumu hızlanır (64). Faktör XII'a ayrıca prekallikreini kallikreine ve yüksek molekül ağırlıklı kininojeni bradikinin'e d n   t r r. Bu şekilde vazodilatasyon ile kan akışı yavaşlar ve trombüs oluşumu daha da hızlanır (76). Ancak, KPB sırasında fibrinolitik sistemin sürekli aşırı bir aktivasyonu durumu oluşur. Bu trombüse ba lı hipoperfüzyondan korunurken klinik olarak ikincil kanama riskini arttırıp postoperatif mortalitede artı a neden olur (77).

Kompleman sistem, mikrobik enfeksiyonlara karşı do u tan gelen hümoral bir savunma sistemidir. Üç farklı şekilde aktive edilebilen 30'dan fazla plazmatik proteinden oluşur. Klasik yol, antijen-antikor kompleksleri tarafından başlatılır. Alternatif yol, yabancı yüzeyle temas yoluyla antikordan bağımsız şekilde ve lektin yolu (mannoz kalıntılarının bakteri hücre duvarından ba lanması yoluyla) aktive olur. KPB sırasında, kompleman sistemi olasılıkla bu 3 şekilde de aktive olur (78, 79). Bunlar, sonunda membran atak kompleksi (MAC) olan son bir ortak yolda birleşirler. MAC, saldırılacak yabancı hücrenin parçalanmasına ek olarak trombositlerin, endotel hücrelerinin ve lökositlerin aktivasyonuna neden olur (80). Kompleman kaskadında ortaya çıkan C3a ve C5a faktörleri anafilatoksinler olarak da adlandırılır; düz kas tonusu üzerinde önemli bir etkiye sahiptirler ve damar geçirgenliğini arttırırlar. Sonuçta bronkokonstriksiyon, hipotansiyon ve ödeme sebep olurlar (81).

Lökositler, trombositler ve endotel hücreleri iskemi veya KPB'deki kan bileşenlerinin mekanik etkilenmesi gibi doğrudan uyarılar tarafından aktive edilir. Lökositler arasında, nötrofilik granülositler ve monositler, KPB'ye hücrel immün yanıtın ana hücreleridir (82). Lökosit sayısındaki ilk d     n ardından, baypas süresi arttı a, lökosit aktivasyonunun bir

işareti olarak nötrofil elastaz salınımında artış ve trombosit-lökosit konjugatlarının oluşumunda artış olur. Lökositlerin aktivasyonu proinflatuar mediyatörlerin indüklenmesi ve salınmasının yanı sıra endotelyum ve trombositler ile etkileşime neden olur (83). Adezyon moleküllerinin aracılık ettiği lökosit adezyonu, diapedez ve bunu takiben artan doku geçirgenliğine bağlı interstisyel ödem ve doku iltihabı oluşur (84). Genel olarak, KPB kullanımı mikro dolaşımın ciddi şekilde bozulmasına ve beraberinde organ disfonksiyonuna, kanama eğilimi olan hiperfibrinolize ve son olarak da çok sayıda kaskadın sistemik, paralel ve aşırı aktivasyonu nedeniyle şok semptomlarıyla makro dolaşımın dengesizleşmesine yol açabilir (vazopleji). Aynı zamanda aktive inflammatuar hücreler hücre dışı olarak hareket eder ve ardından parankim yıkımı ve ödem oluşumu gerçekleşir. Bu immünolojik reaksiyonun son aşaması, organ disfonksiyonu meydana geldiğinde artan mortalite ile ilişkili olarak çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir (64).

Kardiyak cerrahide, sistemik ve organa özgü istenmeyen durumların oluşmasında en önemli etken KPB'dir. Tipik organ komplikasyonları; kalp yetmezliği, renal ve pulmoner disfonksiyonlar, pıhtılaşma bozuklukları, nörolojik ve kognitif disfonksiyonlardır. KPB'ye verilen sistemik inflammatuar yanıt, perioperatif mortalitede önemli bir faktördür. Biyouyumlu yüzeylere sahip minyatür kalp-akciğer makina sistemleri hem transfüzyon ihtiyacını hem de sistemik inflammatuar yanıtı azaltır (64).

2.4. İnflamatuar Sistem

İmmün sistem, lökosit adı altında toplanan iki temel hücre grubunun birlikte fonksiyon göstermesi neticesinde organizmayı hastalıklara ve zararlı etkenlere karşı savunma görevini yerine getirmektedir. Bu hücre grupları granülositler ve lenfositlerdir. Granülositler; nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, monosit-makrofajlar, dendritik hücreler ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile "T" ve "B" lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır. Granülositler vücuda girmiş olan bakteri ve virüs gibi büyük yapıli patojenleri tanır ve bunları hücre içine alarak veya temas yoluyla etkisiz hale getirir. İmmün sistemde baskın olan granülositler, tek bir patojene özgül yanıt oluşturmayan, özelleşmiş bir takım aracı moleküllere veya antijen sunumuna ihtiyaç duymayan hücrelerdir. Lenfositler ise, görevini yerine getirebilmesi için öncelikle hedef molekülü veya patojeni tanıması ve bu hedefe yönelik özelleşmiş bazı molekülleri sentezlemesi gerekmektedir (85).

İnflamasyon; makrofajlar, fibroblastlar, mast hücreleri ve dendritik hücreler veya dolaşımdaki lökositler gibi yerleşik doğal immün hücreler patojen istilasını veya hücre hasarını tespit ettiğinde tetiklenir (41). Tespit mekanizmaları, hücre içi ve yüzeyde ifade edilen tanıma reseptörlerini, yani doğuştan gelen bağışıklığı aktive etmek için merkezi bir role sahip olan Toll reseptörlerini (TLR) içerir (86). Başlatılan reaksiyonun sonucunda, transkripsiyon faktörleri aktive olacak ve hücre dışı matrisin sitokinlerini, kemokinlerini, adezyon moleküllerini ve düzenleyicilerini kodlayan genler ifade edilecektir (87). Bu sırada inflamatuvar reaksiyon alevlenir, dolaşımdaki lökositler bölgeye çekilir. Bu açıdan, lokal değişiklikler birincil öneme sahiptir. Histamin, prostaglandinler ve NO gibi araçlar, kan akışını ve toplanan lökosit miktarını artıran lokal vazodilatasyona neden olur. Histamin ve lökotrienlerin etkisi altında vasküler geçirgenlik artarak plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımdan çıkmasına izin verir. Salınan sitokinler (TNF, IL-1) lökositlerin ekstrasvazasyonunu destekler. Enfeksiyon veya yaralanma bölgesinde bulunan tüm bağışıklık sistemi hücreleri, fagositoz yoluyla yabancı cisimleri ve yaralı materyalleri uzaklaştırır. Aynı zamanda, adaptif immün yanıtı şekillendirecek ve inflamasyonun çözülmesi ve iyileşmesine yönelik aktif süreci başlatacak sitokinler ve diğer araçları serbest bırakırlar (43).

İnflamatuvar reaksiyon son derece düzenli bir süreçtir. Bu zorunludur çünkü potansiyel olarak homeostazı kesin olarak bozabilecek ve hayatta kalmayı tehlikeye atabilecek kadar güçlüdür. Bu reaksiyonun düzenlenmesi lokal ve merkezi olarak gerçekleşir. Lokal düzeyde: çok erken, antiinflamatuvar sitokinler (IL-1 reseptör antagonisti, IL-4, IL-10, Interferon α), inflamatuvar olanların (IL-1, IL-6, TNF- α) ve diğerlerinin yanı sıra, inflamatuvar hücrelerin erken apoptozunu teşvik eder (88). MSS, efferent hormonal (hipotalamo-hipofiz aksı) ve hem sempatik (noradrenerjik sinirler) hem de parasempatik (vagus siniri) otonom nöronal yollar yoluyla inflamasyon üzerinde güçlü bir modülatör etki gösterir (89). Bu, inflamatuvar reaksiyonu mümkün olduğunca lokal tutmak için yapılır. Bunun immün translasyonu en iyi şekilde T helper 2'nin (antiinflamatuvar), T helper 1 (proinflamatuvar) reaksiyon türü üzerindeki baskınlığı olarak tanımlanır. Bununla birlikte Th₁ tipi reaksiyonun aşırı baskılanması ile Th₁/Th₂ oranının aşırı düşürülmesi de organizma için özellikle zararlıdır. Bu immünsüpresyon durumu, artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (90, 91). Sonuç olarak, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkiler arasında yeterli bir dengenin sağlanması, başarılı bir iyileşme için kritik öneme sahiptir (43).

2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, karaciğerde TNF- α ve IL-6'nın kontrolü altında sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan pentraksin ailesinden bir plazma proteini ve genel bir inflamasyon belirteci olarak çok yararlı bir akut faz reaktanıdır (92). Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dL) ve değeri gün içerisinde sabit seyreder (93). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler, cerrahi travma ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda serum düzeyi yükselir. Serum CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra tepe değerine ulaşır ve inflamasyon sonlandığında 3-7 gün içerisinde normal serum değerlerine düşer (94). İn vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe edip degranülasyonunu başlattığını, doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörisidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı kolaylaştırdığını göstermektedir (95).

Çok sayıda çalışma, CRP'nin aterojenik sürece aktif katılımını göstermiştir ve yüksek hassasiyetli tekniklerin keşfi, kararlı plazma konsantrasyonları ve nispeten düşük maliyetleri, yüksek risk altındaki hastalar için prognostik bir gösterge olarak ve hatta büyük popülasyonlarda terapötik bir hedef olarak tanımlanmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir (96). Ayrıca nötrofil, monosit ve NLR ile pozitif korelasyona sahiptir (97). Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda immünonefelometrik, immünoluminometrik ve immünotürbidimetrik yöntemlerle hızlı, ucuz ve çok düşük konsantrasyonları bile güvenilir bir şekilde ölçülebilmektedir (98).

2.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

İnflamasyonun en temel hücreleri lökositlerdir. Alt tipleri olan nötrofiller ve lenfositler birçok hastalıkta istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Akut inflamatuvar süreçlerde nötrofil sayısında artışın yanı sıra akut strese bağlı olarak da lenfosit sayısında azalma meydana gelmektedir (99). Majör cerrahinin lenfositlerin periferik kandan lenfatik dokuya yeniden dağılımını indüklediği düşünülmektedir. Bu yüzden oluşan lenfopeniden en çok marjinaliyon ve yeniden dağılım sorumlu tutulmaktadır (100). Yüksek nötrofil sayısı, artan oksidatif stres, ekstraselüler fagositoz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili aktive edilmiş, spesifik olmayan inflamasyonu

temsil eder (101). Düşük lenfosit sayısı, daha kötü genel sağlığı ve artan fizyolojik stresi temsil eder. Bununla beraber kalp cerrahisine karşı düzensiz bir konakçı immün yanıtının habercisidir (102). Son yıllarda hem inflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası gelişen lenfopeniyi yansıtan bir indeks olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR) kullanılmaya başlanmıştır. NLR, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkileri arasındaki dengeyi gösterir ve inflamasyon ile stresin birlikte mükemmel bir göstergesidir (103).

NLR; yaş, ırk, ilaçlar (kortikosteroidler), iskemik kalp hastalığı, kronik kalp hastalığı, anemi, diyabet, obezite, depresyon bozuklukları ve kanser gibi kronik hastalıklar gibi birçok durumdan etkilenir (104). Önceki çalışmalar artmış NLR'nin kardiyovasküler olaylarda, koroner damar içi trombüsün artış oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (105). Yüksek NLR ile kardiyovasküler olay riski arasındaki ilişkiyi açıklayabilen çeşitli olası mekanizmalar vardır. Nötrofiller, vasküler duvar dejenerasyonuna yol açabilen inflamatuvar mediatörler salgırlar (106). Tersine, lenfositler inflamatuvar yanıtı düzenler ve bir lenfosit alt sınıfı olan düzenleyici T-hücresinin ateroskleroz üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olabileceği anti-aterosklerotik bir role sahiptir (107). Önceki çalışmalar, düşük lenfosit sayısının, kortizol salınımının aracılık ettiği miyokardiyal iskemiye sekonder fizyolojik stres ve sistemik hasarın erken bir belirteci olarak hizmet ettiğini de göstermiştir (108). Artan kortizol seviyeleri, lenfositlerin nispi seviyesinde bir azalmaya neden olur (109).

Yüksek NLR değerleri şiddetli inflamasyon, stres, yaralanma, travma, majör cerrahi veya kanser ile ilişkilidir ve morbidite veya mortalite açısından prognozun kötüleşmesine işaret eder. Normal NLR 1-2 (0,8-2,2) aralığındadır. Erişkinlerde 3,0'ın üzerindeki ve 0,7'nin altındaki değerler patolojiktir. 2,3–3,0 aralığındaki gri bölgede NLR, organizmada kanser, ateroskleroz veya iskemik kalp hastalığı, psikiyatrik bozukluklar, subklinik enfeksiyon ve/veya inflamasyon gibi patolojik bir süreç olduğuna dair bir uyarı işlevi görebilir (103).

2.4.3. Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR)

Trombositler, vasküler inflamasyon ve tromboza katılan tromboksanlar, proinflamatuvar kemokinler, dönüştürücü büyüme faktörü b1, vasküler endotelial büyüme faktörü, insülin büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve sitokinler gibi büyüme faktörlerini serbest bırakır (110). Trombosit aktivasyonu, koroner arter hastalığının (KAH) tüm adımlarında önemli bir rol oynar (111). Aktive edilmiş trombositler,

aterosklerotik plak yırtılmasına veya endotelial hücre erozyonuna yanıt olarak trombüs oluşumunda yer alarak aterotrombotik hastalık veya istenmeyen kardiyak olayların gelişimini destekler (112). Lenfosit sayısı ise fizyolojik stresin bir göstergesidir ve inflamasyon ile ters orantılıdır; daha düşük bir lenfosit sayısı artmış kardiyak morbidite ve mortaliteyi temsil eder (113).

Trombosit lenfosit oranı (PLR), tam kan sayımından kolayca hesaplanan iki zıt inflamatuvar yolun entegre bir yansımasıdır. Trombosit lenfosit oranı da ucuz bir araçtır ve tek başına trombosit veya lenfosit sayısından daha belirleyicidir. PLR, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. PLR başlangıçta neoplastik hastalıkların prognozunu tahmin etmek için sistemik bir inflamatuvar biyobelirteç olarak görev yapmıştır (114, 115). Son yıllarda, PLR çeşitli kardiyak patolojilerde prognostik bir belirteç olarak kullanılmıştır (116). PLR, hem agregasyon hem de inflamasyon yolları ile ilişkili yeni tanımlanmış bir hematolojik parametredir ve kardiyak patolojileri olan hastalarda mortalite ve prognozu öngörmede tek başına trombosit veya lenfosit sayısından daha değerli olabilir (117).

2.4.4. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) ve Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi (SII)

Doğuştan gelen bağışıklık hücresi olan nötrofil, bağışıklık sisteminin inflamatuvar durumunu yansıtan geleneksel bir indekstir. Dokuya sızabilen ve makrofaj haline gelebilen dolaşımdaki monositler, bağışıklık savunmasına ve hasar-onarım sürecine katılır. Tersine, lenfositler, sitokinlerin salgılanması ve sitolitik aktivite yoluyla bağışıklık sistemini düzenler (118). Bu nedenle, periferik nötrofiller, monositler ve lenfositlerin sayısı ile hesaplanan SIRI (nötrofil $\times$ monosit/lenfosit), inflamatuvar durumu yansıtmak için güçlü ve güvenilir bir gösterge olabilir. Bunun yanında, trombosit, nötrofil ve lenfositleri dikkate alan SII (trombosit $\times$ nötrofil/lenfosit), KVVH'larda pıhtılaşma ve inflamasyon riskini tahmin etmek için kapsamlı bir gösterge olabilir. Bileşik indekslerin aksine, tek kan hücresi sayısı vücut sıvılarındaki değişiklikler gibi faktörlerden etkilenebilir. SII ve SIRI'nin PLR ve NLR gibi geleneksel göstergelere göre daha güvenilir olduğu ve inflamasyon ve trombozu temsil ettiği düşünülmektedir (119).

2.5. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'ne göre ağrı; "gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya buna benzeyen hoş olmayan bir duygusal ve duygusal deneyim" olarak

tanımlanmaktadır (120). Ağrı eşiği, kültürel özellikler, yaşam şekli, yaşanılan çevre, eğitim durumu, cinsiyet, dil, din ve diğer inançlara göre farklılık göstermektedir. Ağrı duygusal, davranışsal, bilişsel ve fizyolojik yönleri olan karmaşık bir durumdur. Bu nedenle, optimal tedaviyi uygulayabilmek için, ağrıyı doğru tanımak ve sınıflamak gereklidir (121).

2.5.1. Sınıflandırılması

Ağrı gibi öznel bir kavramı sınıflandırmanın zorluğu nedeniyle birçok sınıflama geliştirilmiştir. Ağrı; başlama süresine, klinik-fizyolojik ayrımına, kaynaklandığı bölgeye ve altta yatan nörofizyolojik mekanizmaya göre dört farklı biçimde sınıflandırılmaktadır.

Başlama süresine göre sınıflanması

Akut ağrı; olumsuz, kimyasal, termal veya mekanik olumsuz bir uyarıya karşı yaşanan hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim (normal, beklenen fizyolojik yanıt) olarak tanımlanmıştır (122). Genel olarak akut ağrı 1 ay içinde düzelir. Ancak cerrahiden sonra ortaya çıkabilen iyi tedavi edilmemiş akut ağrı hem periferik hem de santral sinir sisteminde patofizyolojik olaylara neden olabilir ve bunların da kronikleşme potansiyeli bulunmaktadır (123).

Akut ağrının yol açtığı fizyopatolojik değişiklikler:

- Medulla spinalis arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif değerlendirmede değişiklikler
- Doku hasarının bulunduğu yer ve ona komşu bölgelerde ağrı algılanması nedeniyle nörohümorale değişiklikler
- Hiperglisemi ve negatif azot dengesine neden olan nöroendokrin değişiklikler
- Kalp atım hızı ve kan basıncında artışa, bölgesel kan akımında azalmaya sebep olan sempatoadrenal sistem değişiklikleridir (124).

Kronik ağrı; beklenen iyileşme sürecinden sonra devam eden, kişinin davranışlarında değişikliklere neden olan, hayat kalitesini azaltan kompleks bir klinik tablodur (124). Altı aydan uzun süren ağrılar kronik ağrı olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrının en çok görülen çeşitleri kronik visseral bozukluklar, MSS lezyonları (diyabetik nöropati, inme), kas iskelet sistemi bozuklukları (osteoartrit, romatoid artrit) ve kanser ağrısıdır (125).

Klinik-fizyolojik ağrı sınıflaması

Klinik ağrı; artmış duyarlılığın olduğu ve ağrı oluşturmaya beklenmeyen şiddetteki uyarıların ağrı hissi oluşturduğu, patolojik özellikteki ağrı tipidir. Klinik ağrıyı, inflamatuvar ağrı ve nöropatik ağrı olmak üzere iki alt gruba ayırmak mümkündür. Temelde doku hasarı nedeniyle oluşan inflamatuvar ağrıya verilecek en güzel örnek, cerrahi kaynaklı ağrıdır. Diğer bir klinik ağrı türü olan nöropatik ağrının kaynağı ise nöronlarda meydana gelen hasarlardır (124).

Fizyolojik ağrı; iyi lokalize edilebilen, yüksek eşik değerli ve geçici uyarı yanıt ilişkisinin bulunduğu ağrı çeşididir. Fizyolojik ağrı, etkilediği alanda hasar oluşturabilecek veya vücuda zarar verebilecek ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıtıdır (126).

Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması

Somatik ağrı; ani başlangıçlı, keskin, iyi lokalize edilebilen; batma, sızlama, zonklama tarzında hissedilen ve somatik sinir lifleriyle taşınan bir ağrıdır. Sinirlerin yayılım dermatomlarında algılanır ve genellikle travma, kemik kırıkları gibi durumlarda görülür.

Visseral ağrı; iç organlardan kaynaklanan ağrıdır. Genellikle künt, şiddeti yavaş yavaş artan, iyi lokalize edilemeyen ve yayılım gösteren karakterde bir ağrıdır.

Sempatik ağrı; sempatik sinir sisteminin rol aldığı, daha çok geceleri artış gösteren yanma tarzında olan şiddeti zamanla artan tarzda bir ağrıdır. Primer hastalığın ardından haftalar hatta aylar geçtikten sonra başlayabilir. Deri hassas ve soğuktur (127).

Nörofizyolojik mekanizmaya göre ağrı sınıflaması

Nosiseptif ağrı; somatik kökenli ve visseral ağrılarda görülen nosiseptör olarak adlandırılan ağrı algılayıcılarının uyarılması sonucu ortaya çıkar. Acı olarak tanımladığımız ağrı şeklidir.

Nöropatik ağrı; duyuşsal bozukluğun olduğu alanda periyodik, kısa süreli, batma, uyuşma, karıncalanma, yanma, elektrik çarpması gibi hissedilen ağrıdır. En güzel örnek diyabetik nöropatik ağrıdır.

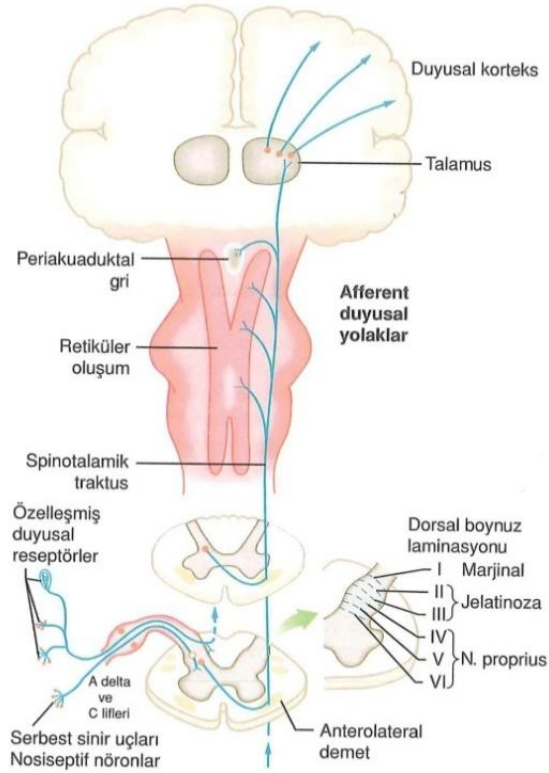
Reaktif ağrı; vücudun farklı durumlara vermiş olduğu yanıt sonucu, sempatik ve motor efferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonrası ortaya çıkan ağrıdır. Sempatik distrofiler, miyofasiyal ağrı sendromları örnek olarak gösterilebilir.

Psikosomatik ağrı; hastanın psişik veya psikososyal sorunlarını ağrı şeklinde tanımlamasıdır.

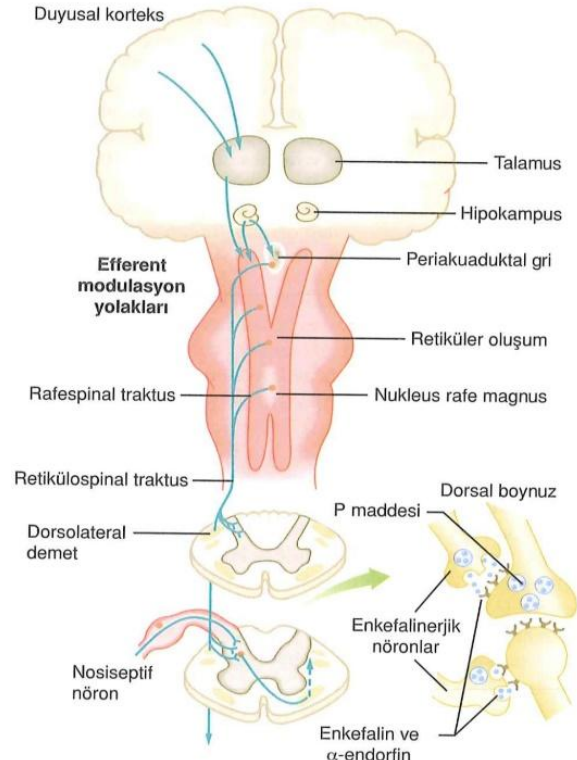
Deafferentasyon ağrısı; lezyonları nedeniyle MSS'deki iletiminin bozulması sonucu oluşan ağrıdır. Bu ağrı tipine en güzel örnekler postherpetik nevralji, travmatik paraplejiler ve fantom ağrılarıdır. Yanıcı özellikte olan bu ağrı ilk birkaç ay içerisinde tedavi edilemezse, çok uzun süreli ve geçmeyen inatçı ağrılara neden olur (128).

2.5.2. Anatomisi

Nosiseptif yolak üç-nöronlu dual asendan (anterolateral ve dorsal kolon medial lemniskus yolağı) afferent sistem ve korteks, talamus ve beyin sapından gelen desendan modülasyon sisteminden oluşur. Nosiseptörler cilt, kas, kemik ve bağ dokusunda yerleşen serbest sinir uçlarıdır. Hücre gövdeleri dorsal kök ganglionda yerleşmiştir. Dual asendan sistemi oluşturan ilk sıra nöronları periferde A delta ve C lifleri olarak bulunur. A delta lifleri, çok iyi lokalize edilebilen keskin ve sızlayıcı karakterde tanımlanan ilk ağrıyı iletir. C lifleri daha yaygın olan ve ağrının duygusal ve motivasyonel yönü ile ilişkili ikinci ağrıyı iletir. İlk sıra nöronlar dorsal boynuzda yer alan ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar. İleti daha sonra dorsal kolon medial lemniskus ve anterior lateral spinal spinotalamik yolakla spinal kordta yukarı çıkar ve kontralateral talamusta üçüncü sıra nöronlarla sinaps yapar. Daha sonra somatosensoryal kortekse iletilir ve nosiseptif uyarı ağrı olarak algılanır (Şekil 2.2.) (Şekil 2.3.) (129).



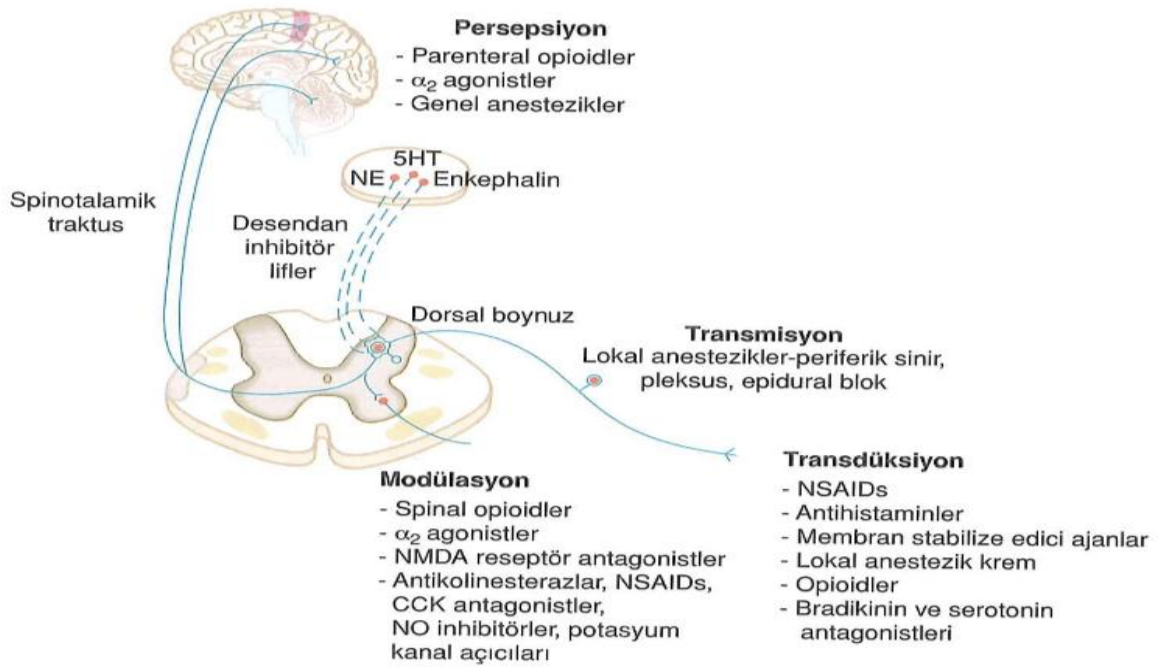
Şekil 2.2. Afferent nosiseptif yolak



Şekil 2.3. Efferent nosiseptif yolak

2.5.3. İşlenmesi

Ağrının işlenmesinin dört elemanı; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur. **Transdüksiyon**; termal, kimyasal veya mekanik uyarının aksiyon potansiyeline dönüşmesidir. **Transmisyon**; hücre gövdeleri sırasıyla dorsal kök ganglionu, dorsal boynuz ve talamusta yer alan birinci, ikinci ve üçüncü sıra nöronları aracılığı ile aksiyon potansiyelinin sinir sistemi boyunca iletilmesiyle oluşur. Ağrı transmisyonunun **modülasyonu** ağrı yolağı boyunca afferent nöral iletinin değiştirilmesinin içerir. Spinal kordun dorsal boynuzu modülasyonun en fazla gerçekleştiği yerdir ve modülasyon ağrı sinyallerinin baskılanmasını veya arttırılmasını içerir. Ağrının algılanması (**persepsiyon**), ağrılı uyarının somatosensoryal ve limbik kortekslere entegre edilmesidir. Geleneksel analjezik tedavi yöntemleri sadece ağrı persepsiyonunu hedeflerken, multimodal yaklaşım ağrı işleme yollarının dört elemanını da hedef almaktadır (Şekil 2.4.) (129).



Şekil 2.4. Ağrı ileti sisteminde yer alan dört fizyolojik unsur (NE; norepinefrin, 5HT; serotonin, NMDA; N-metil D-aspartat, NSAID; non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, CCK; kolesistokinin, NO; nitrik oksit)

Cerrahi işlemler sonucu gelişen doku hasarı nosiseptif sinir uçlarının ve periferdeki lokal inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna yol açar. P maddesi ve glutamatın nosiseptif afferentlerden salınımı; vazodilatasyon, plazma proteinlerin ekstrasvazasyonu ve inflamatuvar hücrelerin uyarılmasıyla çeşitli kimyasalların salınmasına neden olur. Bu kimyasallar hem direkt olarak ağrı transdüksiyonunu sağlayacak hem de nosiseptörlerinin uyarılabilirliğini arttırarak transdüksiyonu hızlandıracaktır. Bu periferik duyarlılaşma tanım olarak hasara karşı abartılı ağrı yanıtı (primer hiperaljezi) olarak bilinir (130).

Ağrının transmisyonunda temel olan transmitterler; eksitatör aminoasitler glutamat ve aspartat, eksitatör nöropeptiler P maddesi ve nörokinin A, inhibitör aminoasitler glisin ve GABA'dır. Çeşitli ağrı reseptörleri; N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propriyonik asit (AMPA), kainat reseptör ve metabotropik reseptörleridir (131).

Sodyum kanal bağımlı AMPA ve kainat reseptörleri hızlı sinaptik afferent input için önemlidir. Diğer taraftan kalsiyum kanal bağımlı NMDA reseptörü ise sadece hücre membranının uzamış depolarizasyonunu takiben aktifleşir. Spinal korda P maddesinin salınımı NMDA reseptör kanalındaki magnezyum bloğunu kaldıracaktır ve böylelikle NMDA

reseptörüne serbest glutamat girişine olanak verecektir. Dorsal boynuzdaki nöronların C lifleriyle tekrarlayan uyarılmaları wind-up ve santral sensitizasyonu tetikleyebilir. Bu da hasar alanının dışından gelen bir uyarı ile ortaya çıkan ağrı yanıtıdır ve sekonder hiperaljezi olarak tanımlanır (130).

2.5.4. Değerlendirilmesi

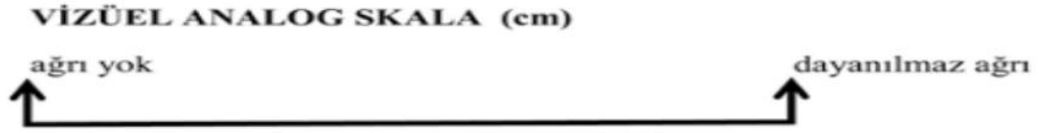
Hastanın uygun analjezik tedavisi, tanımlanan ağrı hissinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Fakat kompleks bir mekanizmaya sahip olan ağrı hissinin somut bir ölçüm yöntemi yoktur. Hastanın ağrısını değerlendirirken ağrının yeri, karakteri, şiddeti ve ağrıya bağlı oluşan semptomlar göz önünde bulundurulmalıdır (131). Ağrı, hastanın kendisi tarafından veya dışardan bir gözlemci tarafından izlenebilir. Hastanın ağrısını değerlendirirken, hastanın hareket yeteneğine, yüz ifadesine, davranış ve renk değişikliklerine dikkat edilmelidir (132).

Ağrı değerlendirilmesinde, standart ölçüm yöntemi olarak ağrı skalaları kullanılmaktadır. Her ölçüm yönteminin kendisine göre avantajları ve dezavantajları vardır (133).

Ağrı ölçümünde kullanılan tek boyutlu yöntemler

Vizüel Analog Skala (VAS)

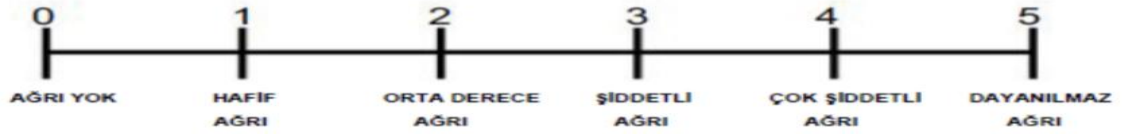
VAS, 10 cm uzunluğunda yatay olarak çizilmiş bir çizgiden oluşan basit, etkin ve tekrarlanabilen bir yöntemdir. Hastadan bir ucu ‘ağrı, acı yok’, diğer ucu ise ‘hayatta hissedilebilecek en şiddetli ağrı’ şeklinde belirtilen bir cetvel üzerinde kendi ağrısının şiddetine en uygun puanı seçmesi istenir. Hasta ağrısını 0 ile 10 arasında bir sayı şeklinde belirtir. Sıfır ağrısı olmadığını; 10 ise dayanılmaz şiddette ağrısı olduğunu ifade etmek için kullanılır. Özellikle ameliyat sonrası uygulanan analjezik tedavilerin etkinliğini belirlemede kullanışlı ve pratik bir ölçüm aracıdır (134). Değerlendirmenin anlık olması ölçüm güvenilirliğini düşürse de ölçümün belli aralıklarla tekrar edilerek uygulanması ölçüm güvenilirliğini artırabilir. VAS alternatifleri olarak, ara tanımlayıcıları (örneğin “hafif”, “orta”, “şiddetli”) içeren sözel derecelendirme ölçeği (VRS) ve sayısal derecelendirme ölçeği (NRS) de kullanılmaktadır (Şekil2.5.) (135).



Şekil 2.5. Vizüel Analog Skala (VAS)

Verbal Rating Skala (VRS)

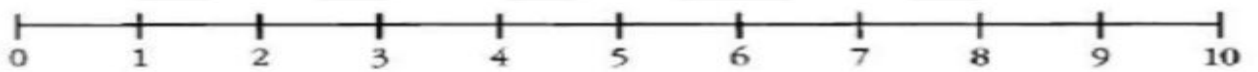
VAS'ta olduğu gibi, 'hiç acı yok' ve 'aşırı şiddetli ağrı' gibi iki uç nokta tanımlanmalıdır. Bu uç noktalar arasına, farklı ağrı şiddeti seviyelerini tanımlayan farklı terimler, ağrı şiddeti sırasına göre yerleştirilir. Hastalardan o anki ağrı yoğunluğuna en uygun terimi işaretlemesi istenir. Sınırlı sayıda yanıt kategorisi olması nedeniyle, hastalar hangi yanıtın ağrı durumlarına en uygun olduğunu tanımlamakta zorluk yaşayabilir. Ağrıyı tanımlamak için kullanılan farklı terimler, hastalar tarafından farklı şekilde yorumlanabilir (Şekil 2.6.) (136).



Şekil 2.6. Verbal Rating Skala (VRS)

Nümerik Rating Skala (NRS)

Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en çok kullanılan ölçüm yöntemidir. VAS'a benzer ancak bir çizgi üzerine eşit aralıklarla yerleştirilmiş giderek büyüyen sayılar içerir. Hastalar 0'ın ağrısızlığı 10'un ise olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği bir ölçekte, ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Hem yazılı hem de sözlü olarak uygulanabilir. NRS'de 0 ile 10 arası yapılan ölçümlerde, 1-4 arası hafif ağrı, 4-7 arası orta dereceli ağrı, 7-10 arası şiddetli ağrıyı ifade eder (Şekil 2.7.) (136).



Şekil 2.7. Nümerik Rating Skala (NRS)

Face Pain Rating Skala (FPRS)

Hastanın mimikleri ve yüz ifadesi doğrultusunda puanlama yapmayı amaçlamaktadır (Şekil 2.8.).



Şekil 2.8. Face Pain Rating Skala (FPRS)

Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS)

Ağrı değerlendirilirken, sadece istirahat ve uyku zamanlarında değil dinamik koşullarda da değerlendirilmelidir. PHHPS temel fiziksel aktivite sırasında ağrılı semptomları değerlendirir. Hastaların nefes almakla, öksürmekle, hareketle olan ağrı varlığını ve şiddetini tespit ederek özellikle farklı analjezik yöntemleri arası karşılaştırmaya imkan verir. Bu nedenle; PHHPS, kardiyovasküler ve göğüs cerrahisi operasyonları sonrası hastalarda yaygın olarak kullanılır (Şekil 2.9.) (136).



Şekil 2.9. Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS)

Ağrı ölçümünde kullanılan çok boyutlu yöntemler

Genellikle kronik ağrılı hastalar için uygun yöntemlerdir. Bunlar; Mc Gill Ağrı anketi (Mc Gill Pain Questioner-MPQ), MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ), West Haven Yale çok boyutlu ağrı envanteri ve ağrı günlüğüdür. Sonuç olarak ağrıyı değerlendirirken, ağrının subjektif bir durum olduğu ve kişinin ifadesinin önemli ve geçerli olduğu gerçeği unutulmamalıdır (134)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 19.09.2022 ile 19.03.2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ketaminin antiinflamatuvar etkisinin araştırılması amacıyla prospektif, randomize, kontrollü, tek kör olarak uygulanmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (14 Eylül 2022 tarihli, 2022/926 sayılı karar) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurum (26 Ekim 2022 tarihli, E-66175679-514.04.02-903508 sayılı karar) onayları alınarak, hastanemiz Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde yapıldı.

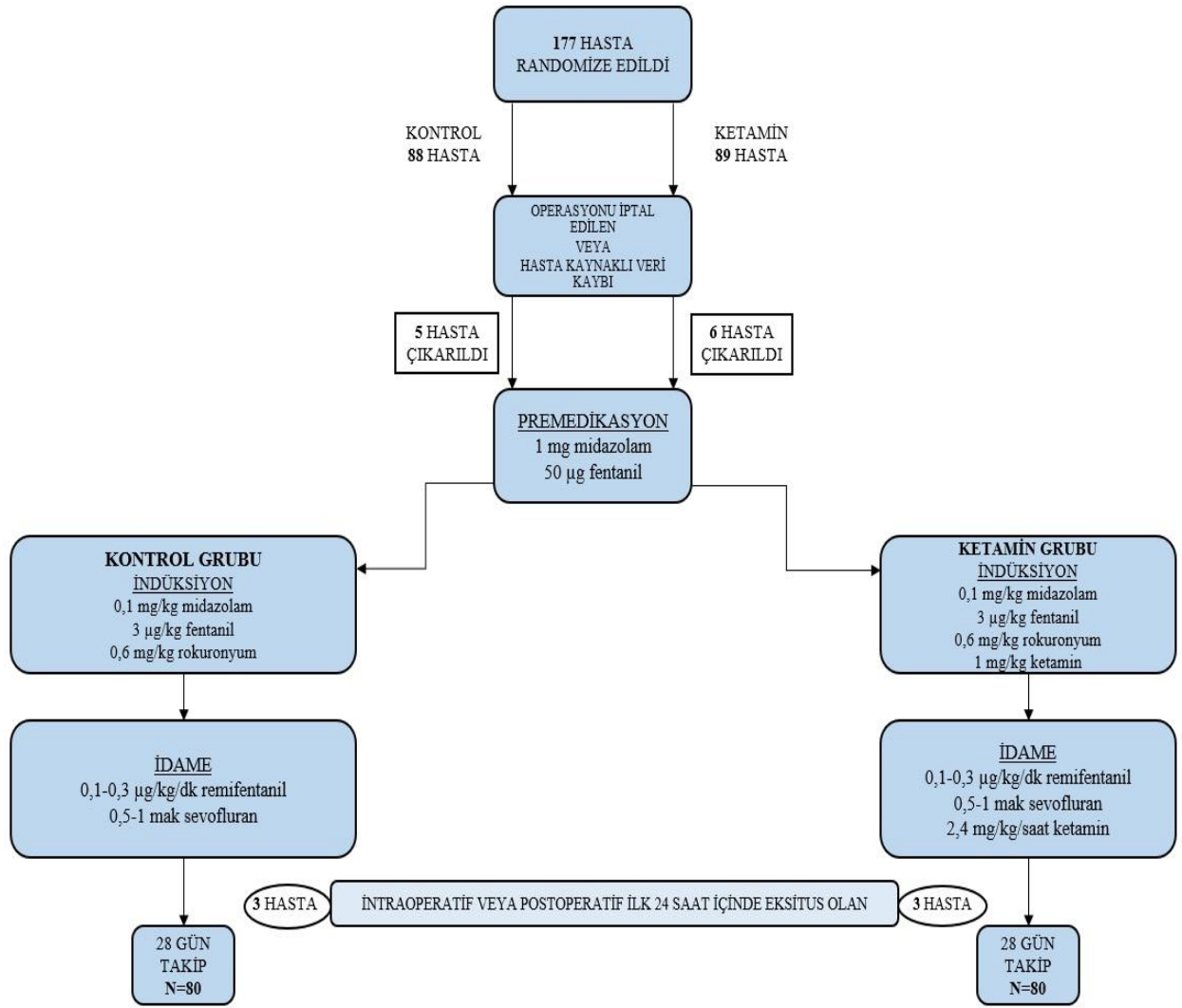
Bilgilendirilmiş onam verebilen ve semptomları güvenilir bir şekilde araştırma ekibine bildirebilen, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel statüsü II-IV olan, 18-80 yaş arası elektif kardiyovasküler cerrahi geçirecek hastalar dahil edilmiştir. Anestezi için kontrendikasyonları, bilişsel bozukluk veya bir iletişim engeli, son dönem böbrek yetmezliği (rutin hemodiyaliz alan), gebe ve emziren, ketamine karşı bilinen alerji hikayesi, EF <35, acil veya re-operasyon geçirecek hasta, ritim bozukluğu, morbid obezite, psikiyatrik bozukluk, hepatik yetmezliği, antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalar, beyaz küre sayısı (lökosit) ≥ 15 bin ve C-reaktif protein ≥ 30 mg/dL ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Örneklem büyüklüğünü saptamak için her iki gruptan 10'ar hasta ile pilot çalışma yapıldı ve verilerin analizi sonucu çalışmadaki iki grubu karşılaştırmak için %95 güç, %5 tip I hata seviyesi ve 0,55 etki büyüklüğü ile toplam 144 hasta (her grup için en az 72 hasta) olarak hesaplandı.

Hastalar, çalışmaya dahil olmayan bir araştırmacı tarafından kapalı opak zarf tekniğinden faydalanılarak kura ile randomize edilip gruplara ayrılmıştır. Çalışmada iki grup yer almaktadır. Veri kaybı olabileceği düşünülerek Ketamin grubu 89 kişi, Kontrol grubunda 88 kişi olarak toplam 177 hasta randomize edildi. Operasyon öncesi tüm hastalara yapılacak olan çalışma anlatılıp bilgilendirilmiş onamları alındı. Toplamda 11 hasta (ketamin grubundan 6, kontrol grubundan 5 hasta), opere olacakları gün ya iptal oldu ya da veri kaybından (hasta dolayı) çalışma dışı bırakıldı. İntraoperatif veya postoperatif ilk 24 saat içinde ekstübe edilemeden eksitus olan 6 hasta çalışma dışı bırakıldı. Böylece her iki grupta n=80 olacak şekilde toplamda 160 hasta ile çalışma tamamlandı (Şekil 3.1.). Hastalara operasyon odasında

1 mg midazolam ve 50 µg fentanil ile intravenöz (iv) yoldan premedikasyon uygulandı. Tüm hastalara standart noninvaziv (elektrokardiyogram, periferik oksijen satürasyonu) ve öncesinde lokal anestezi altında 20 G kanül radial artere kateter yerleştirilerek invaziv arteriyel kan basınç monitörizasyonuna başlandı. Tüm hemodinamik kayıtlar invaziv ölçümlerden elde edildi. Uygulanan ilaç dozları düzeltilmiş vücut ağırlığına göre hesaplandı. Tüm hastalara anestezi indüksiyonunda 0,1 mg/kg midazolam, 3 µg/kg fentanil, 0,6 mg/kg rokuronyum iv uygulandı. İndüksiyon öncesi hastaların bazal hemodinamik parametreleri kalp hızı (KH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) kayıt edildi. Hastalarda yeterli kas gevşemesi ve anestezik derinlik sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon uygulandı. Entübasyondan hemen önce ve entübasyondan sonra ilk 5 dakika (bিরer dakika ara ile) hemodinamik parametreler kaydedildi. Mekanik ventilasyona başlandıktan sonra SPV, PPV ve sağ internal juguler venden santral venöz kateterizasyon sonrası SVB ölçümleri yapıldı. Anestezi idamesinde 0,1-0,3 µg/kg/dk remifentanil iv infüzyonu ve 0,5-1 MAK (minimum alveolar konsantrasyon) sevofluran inhalasyonu ile sağlandı. Operasyon boyunca idame dozları, KH ve SAB bazale göre %20 azalma veya artış ile OAB $\square$ 50 mmHg tutulmasına özen gösterilerek ayarlanmaya çalışıldı. Remifentanil dozu, hemodinamik parametrelere ek olarak cerrahi pletismografik indeks (SPI) 40-60 arası olacak şekilde ayarlandı. Hastada hipotansiyon varlığında (arteriyel sistolik kan basıncında bazal değerin %20'sinden fazla düşüş olarak tanımlanır) efedrin veya norepinefrin uygulandı. Operasyon içerisinde oluşan hipertansiyona (arteriyel kan basıncında bazal değerin %20'sinden fazla bir artış olarak tanımlanır) remifentanil ve sevofluran doz ayarlamasıyla yeterli anestezi derinliği sağlanarak müdahale edildi. Postoperatif ağrı için bütün hastalara operasyon bitiminden 1 saat önce 0,1 mg/kg morfin iv yavaş bolus ve postoperatif dönemde 3x1 g parasetamol iv rutin uygulandı. Operasyona alınan hastaların tamamı operasyon bitiminde entübe şekilde yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Yoğun bakımda sedasyon amaçlı ekstübasyon kriterlerini sağlayıncaya kadar hastalara remifentanil (0,05-0,1 µg/kg/dakika) ve deksmedetomidin (0,5-1 µg/kg/saat) iv infüzyonu uygulanmıştır. Ekstübasyon kriterlerini karşılayan hastalar, kan gazı ve klinik parametrelerin takibine göre hemodinamik olarak stabil olduğunda ve yeniden ısıtıldığında ventilasyondan ayrıldı. Ekstübasyon sonrası kurtarma analjezisi olarak 1 mg/kg tramadol kullanıldı. Hastalar ekstübasyondan sonra ilk 24 saat içinde ağrı şiddeti değerlendirmesi yapıldı ve postoperatif ilk 24 saatte rutin hemogram tetkiki görüldü.

Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif 1. gün sabahı alınan rutin kan tetkiklerinden faydalanılarak lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLR, PLR, CRP, NLR-indeks, delta-NLR, PLR-indeks, delta-PLR, CRP-indeks, delta-CRP, SIRI, SII, KPB VIS_{ort} ve operasyon sonu VIS değerleri kaydedildi. İndeks: postoperatif ölçüm/preoperatif ölçüm, delta: postoperatif ölçüm-preoperatif ölçüm, SIRI: nötrofil sayısının monosit sayısı/lenfosit sayısı ve SII: trombosit sayısının nötrofil sayısı/lenfosit sayısı formülleri ile hesaplandı (119). Daha sonra hastaların ekstübasyon süresi, ekstübasyon sonrası ilk 24 saat ek analjezi ihtiyacı, NRS, PHHPS, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve 28 günlük mortalite oranları da kaydedildi.



Şekil 3.1. Hasta seçimi ve akış şeması

Hastalardan elde edilen veriler preoperatif, intraoperatif, postoperatif ve immün-inflamatuar parametreler olarak dört ana başlıkta sınıflandırıldı.

Preoperatif parametreler

Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut yüzey alanı (BSA), yandaş hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, hipotiroidi), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), pulmoner arter basıncı (PAB), operasyon türü (koroner arter baypas greft (KABG), kapak, kombine (KABG+kapak), diğer cerrahiler) olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

İntraoperatif parametreler

Santral venöz basıncı (SVB), sistolik basınç değişimi (SPV), nabız basınç değişimi (PPV), bazal kalp hızı (KH)-sistolik arter basıncı (SAB)-diyastolik arter basıncı (DAB)-ortalama arter basıncı (OAB), entübasyon öncesi KH-SAB-DAB-OAB, entübasyon sonrası ilk 5 dakika ortalama KH-SAB-DAB-OAB, aort kros klemp (AKK) süresince OAB, cerrahi süre, KPB süresi, AKK süresi, remifentanil kullanımı, kullanılan efedrin dozu, KPB VIS_{ort} ve operasyon sonu VIS değerleri değerlendirilmeye alındı.

Postoperatif parametreleri

Ekstübasyon zamanı, yoğun bakım ve hastane kalış süreleri, 28 günlük mortalite, NRS, PHHPS ve ekstübasyon sonrası ilk 24 saatte ek analjezi ihtiyacı değerlendirilmeye alındı.

İmmün-inflamatuvar parametreler

Preoperatif lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLR, PLR, postoperatif lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLR, PLR, NLR-indeks, delta-NLR, CRP-indeks, delta-CRP, PLR-indeks, delta-PLR, SII, SIRI olarak değerlendirilmeye alındı.

3.1. Verilerin Analizi

Araştırma kapsamında elde edilen veriler IBM SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programı ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Çalışmada öncelikle dağılımın normalliği Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre p değeri 0,05'in bulunup dağılımın normalliği kabul edilerek parametrik test yapılması uygun bulunmuştur. Grupların açık uçlu verilere (ölçümlere) göre karşılaştırmasında bağımsız

örneklem t testi uygulanmıştır. Grupların kategorik verilere göre karşılaştırılmasında ki-kare testinden yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Preoperatif Parametreler

Kaydedilen cinsiyet, yaş, boy, kilo, BSA, EF, PAB değerlerinde iki grup arasında fark yoktu. Yandaş hastalıkları açısından bakıldığında kontrol grubunda hipertansiyonu olan hasta daha fazlaydı. Hastaların yaklaşık %75'i izole KABG, %16'sı kapak operasyonu olmuştur. Gruplar arası operasyon açısından fark yoktur.

Tablo 4.1. Preoperatif parametreler

	Kontrol Grubu (n=80)	Ketamin Grubu (n=80)	P
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	67 (83,8)/13 (16,3)	64 (80)/16 (20)	0,347
Yaş (yıl)	61,05±10,5	59,35±10,12	0,299
Boy (cm)	170,25±7,21	168,66±6,94	0,158
Kilo (kg)	80,64±12,2	79,11±11,94	0,425
BSA (m²)	1,95±0,17	1,92±0,16	0,302
EF (%)	53,9±6,85	54,5±6,37	0,567
PAB (mmHg)	31,69±8,44	30,88±6,61	0,499
Yandaş hastalıklar			
Diabetes mellitus	35 (43,8)	39 (48,8)	0,634
Hipertansiyon	47 (58,8)	34 (42,5)	0,040
Periferik arter hastalığı	1 (1,3)	1 (1,3)	0,999
Hipotiroidi	5 (6,3)	4 (5)	0,732
Operasyon			
KABG	55 (68,8)	64 (80)	0,103
Kapak	16 (20)	10 (12,5)	0,199
KABG+kapak	6 (7,5)	3 (3,8)	0,303
Diğer	3 (3,8)	3 (3,8)	0,999

Veriler ortalama (±standart sapma), sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir

BSA: vücut yüzey alanı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, PAB: pulmoner arter basıncı, PAH: periferik arter hastalığı, KABG: koroner arter baypas greft.

4.2. İntraoperatif Parametreler

Gruplar arasında bazal ve entübasyonun hemen öncesi bakılan kalp hızı ve kan basıncı değerleri parametrelerinde fark yoktu. İntravasküler volüm açısından entübasyondan sonraki ortalama 5 dakikada ölçülen SVB, SPV ve PPV değerlerinde de fark yoktu. Entübasyon sonrası ilk 5 dakikada bir kaydedilen değerlerin ortalaması ketamin grubunda kontrol grubuna göre SAB ve OAB anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İki grupta da operasyon süreleri, KPB süreleri ve AKK süresi arasında fark yoktu. Operasyon boyunca SPI ve hemodinamik parametrelere göre ayarlanan remifentanil kullanımında iki grup arasında bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$). KPB-VIS_{ort} ve operasyon sonu hastanın en stabil olduğu anda hesaplanan VIS değerlerinde iki grup arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.2. İntraoperatif parametreler

	Kontrol Grubu (n=80)	Ketamin Grubu (n=80)	P
SVB (mmHg)	4,33±1,73	4,41±1,54	0,736
SPV (mmHg)	7,31±2,35	6,71±2,58	0,126
PPV (%)	8,08±3,79	7,69±3,8	0,519
Remifentanil dozu (µg/kg/dk)	0,164±0,31	0,160±0,28	0,430
Efedrin dozu (mg)	26,75±13,5	22,8±12,1	0,060
Operasyon süresi (dk)	239±36,33	229,6±42,32	0,135
KPB süresi (dk)	107,91±22,87	103,21±29,25	0,259
AKK süresi (dk)	66,63±21,45	61,81±23,46	0,178
KPB-VIS _{ort}	10,1±5,3	11,7±7,5	0,112
Operasyon sonu VIS	10,9±8,4	10±8,5	0,499
Bazal			
KH (atım/dk)	65,36±10,66	62,31±8,89	0,052
SAB (mmHg)	136,28±18,83	138,90±20,98	0,406
DAB (mmHg)	61,49±13,04	65,39±12,11	0,054
OAB (mmHg)	88,73±13,87	93,30±15,33	0,052
Entübasyondan öncesi			
KH (atım/dk)	70,39±10,94	59,89±8,89	0,149
SAB (mmHg)	138,20±33,79	92,56±28,26	0,610
DAB (mmHg)	66,26±17,27	44,66±12,55	0,519
OAB (mmHg)	91,55±23,12	61,05±17,99	0,721
Entübasyon sonrası ilk 5 dk			
KH (atım/dk)	70,39±10,94	69,23±12,54	0,533
SAB (mmHg)	138,20±33,79	146,25±41,28	0,006
DAB (mmHg)	66,26±17,27	69,63±17,12	0,218
OAB (mmHg)	91,55±23,12	98,70±26,75	0,042
AKK-OAB (mmHg)	61,56±8,28	61,26±7,56	0,811

Veriler ortalama (±standart sapma) olarak gösterilmiştir.

SVB: santral venöz basıncı, SPV: sistolik basınç değişimi, PPV: nabız basıncı değişimi, SAB: sistolik arter basıncı, DAB: diyastolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, VIS: vazoaktif inotropik skor, AKK: aort kros klemp, KPB: kardiyopulmoner baypas.

4.3. Postoperatif Parametreler

Gruplar arasında ekstübasyon süresi bakımından fark bulunamadı. Ancak yoğun bakım ve hastane kalış süreleri ketamin grubunda anlamlı derecede daha kısaydı ($p<0,05$). 28 günlük mortaliteye bakıldığında ketamin grubunda ölüm yokken kontrol grubunda 4 hasta eksitus olmuştu ($p<0,05$). Akut ağrı şiddetleri NRS ve PHHPS ile değerlendirildiğinde ketamin grubunda anlamlı derecede daha düşük ağrı şiddeti bulundu ($p<0,05$). Ekstübasyondan sonra ek analjezik ihtiyacı kontrol grubunda daha yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Postoperatif parametreler

	Kontrol Grubu (n=80)	Ketamin Grubu (n=80)	P
Ekstübasyon zamanı (saat)	13,04±14,71	10,36±6,1	0,135
Yoğun bakım kalış süresi (saat)	56,6±65,4	36,16±25,13	0,010
Hastane kalış süresi (gün)	7,66±4,79	5,78±1,48	<0,001
28 günlük mortalite	4 (5)	0 (0)	0,043
NRS	5,34±1,22	4,89±1,08	0,015
PHHPS	1,86±0,78	1,50±0,66	0,002
Ek analjezi kullanımı	32 (40)	22 (27,5)	0,066

Veriler ortalama (±standart sapma), sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

4.4. İmmün-inflamatuar Parametreleri

Preoperatif immün parametrelerde iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Postoperatif nötrofil, CRP, NLR, NLR-indeks, delta-NLR, PLR, delta-PLR, PLR-indeks, SIRI ve SII değerleri istatistiksel olarak ketamin grubunda daha düşüktü ($p<0,05$). Postoperatif lenfosit ölçümü ketamin grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Postoperatif lökosit, trombosit, delta-CRP ve CRP-indeks değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 4.4. İmmün-inflamatuar parametreler

	Kontrol Grubu (n=80)	Ketamin Grubu (n=80)	P
Preoperatif			
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	8,33 $\pm$ 2,02	8,31 $\pm$ 2,1	0,933
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	5,08 $\pm$ 1,37	4,96 $\pm$ 1,52	0,604
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2,22 $\pm$ 0,75	2,43 $\pm$ 0,77	0,081
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	264,54 $\pm$ 84,8	273,21 $\pm$ 78,31	0,502
CRP (mg/L)	7,18 $\pm$ 9,22	5,91 $\pm$ 5,43	0,289
NLR	2,56 $\pm$ 1,25	2,17 $\pm$ 0,75	0,488
PLR	130,15 $\pm$ 51,54	121,27 $\pm$ 47,81	0,260
SIRI ($10^3/\mu\text{L}$)	1,53 $\pm$ 0,72	1,36 $\pm$ 0,64	0,124
SII ($10^3/\mu\text{L}$)	670,8 $\pm$ 363,3	595,5 $\pm$ 285,2	0,147
Postoperatif			
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	14,32 $\pm$ 3,55	13,29 $\pm$ 3,89	0,081
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	12,85 $\pm$ 3,31	11,27 $\pm$ 3,53	0,004
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,66 $\pm$ 0,35	0,80 $\pm$ 0,28	0,004
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	228,56 $\pm$ 67,15	226,14 $\pm$ 71,74	0,826
CRP (mg/L)	56,40 $\pm$ 39,95	52,81 $\pm$ 23,02	0,018
NLR	24,29 $\pm$ 12,46	15,01 $\pm$ 5,27	<0,001
PLR	423,80 $\pm$ 221,22	305,63 $\pm$ 124,08	<0,001
SIRI ($10^3/\mu\text{L}$)	23,7 $\pm$ 15,1	13,5 $\pm$ 6,9	<0,001
SII ($10^3/\mu\text{L}$)	5485 $\pm$ 3405,2	3376 $\pm$ 1757,6	<0,001
NLR-indeks	10,88 $\pm$ 7,1	7,5 $\pm$ 3,54	<0,001
Delta-NLR	21,73 $\pm$ 12,35	12,84 $\pm$ 5,05	<0,001
PLR-indeks	3,38 $\pm$ 1,4	2,68 $\pm$ 0,98	<0,001
Delta-PLR	293,6 $\pm$ 198,4	184,3 $\pm$ 104,1	<0,001
CRP-indeks	22,7 $\pm$ 21,04	19,3 $\pm$ 22,4	0,327
Delta-CRP	49,2 $\pm$ 36,2	46,9 $\pm$ 22	0,626

Veriler ortalama ($\pm$ standart sapma) olarak gösterilmiştir

CRP: c reaktif protein, NLR: nötrofil/lenfosit oranı, PLR: trombosit/lenfosit oranı, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, SII: sistemik immün-inflamasyon indeksi.

5. TARTIŞMA

Çalışma sonuçlarımız, intraoperatif ketamin infüzyonunun kardiyak cerrahi sırasında ekstrakorporeal devre yüzeyi ile kanın teması, cerrahi travma ve reperfüzyon hasarıyla oluşan inflamatuvar yanıtı azalttığını göstermektedir. Bunun yanısıra ekstübasyondan sonra ilk 24 saatteki akut ağrı şiddetini azaltmaktadır, yoğun bakım ve hastane kalış süresine ve mortalite üzerine olumlu etkilere sahiptir.

Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (137). Postoperatif komplikasyonların patogenezinde nötrofillerin ve inflamatuvar mediyatörlerin önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarla öne sürülmüştür (138).

Cerrahi travma ile hasarlı dokudan makrofaj ve monositlerin aktivasyonu sonucu IL-1 ve TNF- α salınması ile sitokin yanıt başlar. Bu aktivasyon diğer sitokinlerin özellikle sistemik değişikliklerden sorumlu ana sitokin olan IL-6'nın üretimini ve salınımını uyarır. Karaciğerden CRP'ninde içinde olduğu çeşitli akut faz proteinleri üretilir. CRP'nin serum seviyesi IL-6'ya bağlıdır. Bu proteinler inflamasyonda görev alan diğer hücreleri etkiler (139).

Kalp cerrahisinde ketaminin kullanılması ile ilişkili birtakım çekincemelere (sempatomimetik etki, miyokardiyal hasar) karşın özellikle S-ketamin uygulamasının postoperatif miyokardiyal hasarı şiddetlendirmedeğini ve hemodinamiği önemli ölçüde değıştirmedeğini gösterilmiştir (140).

Ketamin akut inflamatuvar reaksiyonların ve stresin neden olduğu inflamatuvar yanıtın homeostatik düzenleyicisi olarak hareket eder. Lokal süreci köreltmeden ve inflamatuvar rezolüsyonu geciktirmeden lokal inflamasyonun şiddetlenmesini ve yayılmasını önler. İn vitro çalışmalar, ketaminin antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkilemeden proinflamatuvar sitokinlerin sayısını önemli ölçüde azaltabildiğini açıkça göstermiştir. Bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Böylece nötrofillerin diyapedezini inflamasyon bölgelerine sınırlar ve nötrofiller tarafından artan süperoksit anyonları üretimini azaltır. Ketaminin düzenleyici rolü cerrahi travmadan önce uygulandığında daha belirgindir (43).

Ketamin, nötrofil integrin ekspresyonunu ve lökosit-endotel etkileşimini azaltır ve makrofaj fonksiyonunu inhibe eder (2). Tam kanda TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin in vitro sentezini zayıflatır (141). Yükselmiş bir nötrofil sayısının, akut koroner olayları olan hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (142).

Nötrofil yanıtlarının anesteziklerle modülasyonu, KPB sonrası doku hasarını sınırlamada önemli bir role sahip olabilir. IL-6, nötrofil apoptozunu geciktirerek süperoksit üretimi için daha büyük kollektif kapasiteye sahip hayatta kalan nötrofillerin daha büyük popülasyonlarına yol açar. Bu da IL-6'nın organ işlev bozukluğuna katkıda bulunduğu mekanizma olabilir (143). Genel anesteziye ek olarak KPB'den önce uygulanan tek doz 0,25 mg/kg ketamin dozunun, KABG sırasında ve ameliyattan sonraki 7 gün boyunca serum IL-6 düzeylerindeki artışı önlediği (144), proinflamatuvar sitokinleri baskıladığı (145), ancak antiinflamatuvar sitokinleri baskılamadığı (43) çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Dale ve arkadaşlarının, 331 yetişkin hastayı içeren 6 çalışmanın (KABG ve büyük abdominal cerrahi) sistematik bir incelemesinde intraoperatif ketamin uygulamasının, erken postoperatif IL-6 inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bu sistematik derleme sadece IL-6 üzerine yoğunlaşmasına rağmen bazı çalışmalarda CRP, TNF- α ve IL-8'in de incelendiğini ancak konsantrasyonlarının ya farklılık göstermediğini ya da IL-6'ya benzer şekilde azaldığını bildirmişlerdir (146).

Aktif lökositler ve trombositler ve bunların etkileşimi, inflamatuvar süreçlerde çok önemli rol oynar. Hücreler; kompleman sistem, inflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8), trombin, ROS ve endotoksin gibi pro-inflamatuvar araçlar tarafından aktive edilir (147). KPB'li kalp cerrahisi ortamında, ekstrakorporeal dolaşım yüzeyi ve membran oksijenatör, trombosit ve lökosit aktivasyonu için önemli kaynaklardır (148). Aktif nötrofillerin miyokardiyuma sızdığı ve aort kros klemp açılmasından sonra meydana gelen reperfüzyon hasarına katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir (149).

Majör cerrahiler; serum kortizol, prolaktin, plazma adrenalin ve noradrenalinde artışla karakterize edilen endokrin stres yanıtı neden olur. Bu cerrahi strese periferik kanda lenfopeni ve granülositoz eşlik eder (150). Periferik venöz kandaki lenfopeniden çoğunlukla marjinyasyon ve yeniden dağılım sorumludur (100). Reiske ve ark'nın, yapmış olduğu deneysel bir çalışmada kortizol alan domuzlarda, güçlü bir şekilde azalmış adaptif immün hücre sayıları (belirgin lenfopeni) ve artan nötrofil sayısı (önemli düzeyde nötrofili) gösterildi.

Bu bulgular, stresli durumlarda adaptif bağışıklıktan doğuştan gelen bağışıklığa geçişe işaret etmektedir (151). Nötrofiller, fagositoz ve çeşitli sitokinler ile immün mediatörlerin salınması dahil doğuştan gelen bağışıklık yanıtında çok önemli bir rol oynar. Lenfositopeni, cerrahi stresle oluşan marjinasyonun bozulması, yeniden dağılım ve hızlandırılmış apoptozis sonucu görülen inflamasyonun bir özelliğidir. Bu yüzden NLR, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık yanıtları arasındaki dengenin ve inflamasyonun mükemmel bir göstergesidir (103). Çalışmamızda da kardiyak cerrahi strese yanıt olarak her iki grupta da postoperatif nötrofili, lenfopeni, trombosit sayısında azalma, NLR ve PLR değerlerinde artış gözlemlendi.

Yüksek NLR'nin kardiyak ve majör vasküler cerrahilerde tüm nedenlere bağlı mortalite artışını öngördüğü bilinmektedir (152). Yüksek NLR'nin, artmış TNF- α ve çeşitli interlökinler (IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (153). Ancak, bu biyobelirteçlerin ölçülmesi pahalıdır ve testler rutin olarak yapılmaz. Bunun tersine, NLR, ameliyat öncesi ve sonrası değerli bilgiler sağlayabilen, rutin kan testlerinden elde edilen, ucuz ve kolayca bulunabilen bir belirteçtir.

NLR'nin bakteriyemi, enfeksiyon ve sepsis tanısındaki duyarlılığı çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır (154-156). NLR, septik hastalarda değerli bir prognostik araç olarak kullanılmıştır. 2014'de Akilli ve arkadaşları, acil servise kabul edilen ve daha sonra yoğun bakıma ihtiyaç duyan kritik hastalarda prospektif bir çalışma yürütmüştür. Acil serviste ölçülen yüksek NLR'ye sahip hastalarda, hastane içi ve 6 aylık ölüm oranları önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlardır (157). Riché ve arkadaşları 2015'de, septik şoklu 130 hastadan oluşan bir kohortta NLR ile ölüm riski arasındaki ilişkiyi analiz etmiş ve NLR'nin yalnızca başlangıç değerinin değil, aynı zamanda NLR'deki dinamik değişikliklerin de hastalığın ciddiyetinin nesnel bir indeksi olduğunu düşünmüşler (158). Sepsis biyobelirteçleri üzerine yakın zamanda yapılan bir araştırma, sepsis, sistemik enfeksiyon ve SIRS'nin teşhisi, izlenmesi ve sınıflandırılması için kullanılan güvenilir ve geçerli biyobelirteçlerin IL-6, NLR, prokalsitonin, C-reaktif protein ve laktatı içerdiğini doğrulamıştır (159, 160).

2023'de Zhang ve ark. modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalarda yapmış oldukları prospektif bir çalışmada değişken dozlarda S-ketaminin perioperatif inflamatuvar etkisine bakmışlardır. Bir kontrol grubu ve 0,25; 0,5; 0,75 mg/kg dozlarında S-ketamin kullanarak dört grupta randomize kontrollü olarak incelemişler. Ketamin gruplarında özellikle yüksek doz kullandıkları ketamin gruplarında kontrol grubuna göre postoperatif nötrofil, NLR ve CRP değerlerinde anlamlı fark bulmuşlar. Yine yüksek ketamin grubunda kontrol grubuna

göre lenfosit sayısını daha yüksek bulmuşlar. Ek olarak postoperatif ağrı ve opioid tüketiminde de ketamin grubunun kontrol grubuna göre daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, esas olarak S-ketaminin farklı zaman noktalarında artan CD3+ ve CD4+ T hücre yüzdeleri ve daha yüksek CD4+/CD8+ oranları ile kendini gösteren postoperatif immünsupresyonu azaltabileceğini düşünmüşler (161). Mevcut çalışmalar, düşük T lenfositleri, CD4+/CD8+ oranı ve NK hücre aktivitesi olan hastaların daha kötü sonuçlara yatkın olduğunu ileri sürmüştür (162).

KPB, trombosit fonksiyonunu ve sayısını, hemodilüsyon, trombosit aktivasyonu, yapay yüzeyler nedeniyle temas aktivasyonu, hipotermi, yüksek doz heparin ve protamin gibi nedenlerle etkiler (163). Bu nedenle kardiyak cerrahi hastalarında preoperatif PLR'de preoperatif risk faktörlerinin ve postoperatif komplikasyonların belirlenmesinde faydalı olabilir. Bu bağlamda inflamatuvar ve immun yanıtın yanısıra postoperatif atriyal fibrilasyonun (164) ve Akut böbrek hasarının (AKI) bağımsız bir indikatörü olarak kullanılabilir (165). Aynı şekilde bütün inflamasyon parametrelerin hepsinin ortak bir formülde kullanıldığı preoperatif SII de kardiyak cerrahi hastalarında postoperatif AKI'nin belirlenmesinde faydalı prognostik biyomarker olabilir (166).

Singh ve ark, off-pump cerrahide indüksiyonda düşük doz (0,05 mg/kg) ketamin kullandıkları prospektif bir çalışmalarında postoperatif CRP değerlerinde kontrol grubuna göre ketamin grubunda anlamlı olarak daha düşük tespit etmişler (167). Bizim çalışmamızda da paralel olarak ketamin verilen grupta postoperatif CRP seviyeleri anlamlı derecede daha düşüktü. Bunun aksine Welters ve ark. elektif KABG geçiren hastalarına indüksiyonda 1-3 mg/kg ketamin ile 2-4 mg/kg/saat ketamin infüzyonu uygulamışlar. Postoperatif CRP seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlemlenmemişler (48). Bu çalışmada ketamin grubuyla sufentanil grubu karşılaştırıldığı için CRP seviyelerinde bir fark bulamadıklarını düşünüyoruz. Özellikle adaptif immün yanıtın bir parçası olarak doğal öldürücü hücreler üzerinde fentanil bazlı bir anestezinin etkileri göz ardı edilemez (168). Bizim çalışmamızda da her iki grupta remifentanil kullanılmış olup iki grup arasında tek fark ek olarak ketaminin kullanılmasıydı. Postoperatif ketamin verilen grupta anlamlı derecede CRP seviyeleri daha düşüktü.

Ketaminin akut ağrı tedavisindeki rolü, son yirmi yılda yapılan araştırmalarda görülen çelişkili sonuçlar nedeniyle önemli bir çalışma alanıdır. Pek çok çalışma, özellikle ketaminin opioid gereksinimlerini azaltma yeteneğinde olumlu sonuçlar bulmuştur. Çalışmalar,

intravenöz ketaminin, yüksek dozlarda da olsa, kümülatif analjezik gereksinimlerini ve özellikle ortopedik prosedürlerde hiperaljeziyi azaltabildiğini bulmuştur. Ancak psikotomimetik yan etki oranını artırabilir (169).

Brinck ve ark yaptığı bir derlemede; çeşitli cerrahi grup hastada perioperatif intravenöz ketaminin postoperatif analjezik tüketimini ve ağrı yoğunluğunu azalttığını bulmuşlar (170). Lathinen ve ark. kardiyak cerrahide prospektif, randomize olarak tasarlanan çalışmalarında analjezik amaçlı düşük doz S (+) ketamin infüzyonu kullanmış ve hastaların cerrahi sonrası opioid tüketimini azalttığını kanıtlamıştır (171). Ayrıca, sitokin sekresyonunun zayıflamasının hiperaljezinin yoğunluğunu, nosiseptif duyarlılığı ve postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (172). Bizim çalışmamızda ketamin kullanılan hastaların ek analjezi gereksinimi kontrol grubu ile benzer olmakla birlikte postoperatif NRS ve PHHS skorları daha düşük yani postoperatif ağrının şiddeti daha azdı. İyi bir postoperatif ağrı yönetimi, iyi hasta deneyimi sağlamak için çok önemlidir ve potansiyel olarak bağışıklık bozukluğu riskini azaltabilir. Bu sonuçlar önceki çalışmalar ile tutarlıdır.

Genel anestezi altında SPI kılavuzluğunda analjezi yönetimi, postoperatif komplikasyon riskini artırmadan ameliyat sonrası iyileşmeyi artırabilir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda SPI'nın intraoperatif opioid gereksinimini etkilemediği gösterilmiştir. Bu yüzden intraoperatif opioid gereksinimini etkili bir şekilde izleyebilmek için anestezi derinliği ve SPI'nın birlikte izlenmesi tavsiye edilmiştir (173). Postürdeki değişikliklerin bile SPI üzerine belirgin bir etkisi vardır ve değerleri yorumlarken dikkate alınmalıdır (174). SPI gibi bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu da çeşitli handikaplara sahiptir. Ketamin ve nitroz oksit gibi anestezikler, yaş, hipotermi, nörolojik bozukluk (BIS değerleri daha düşüktür), tıbbi cihazlarla etkileşim (parazit, artefaktlar) BIS monitörünün anestezi derinliğindeki değişiklikleri doğru bir şekilde değerlendirme yeteneğini bozar (175). BIS monitörizasyonunun ketamin varlığında anestezi derinliğinin doğru ve güvenilir bir göstergesi olmadığı çeşitli klinik çalışmalarla da ortaya koyulmuştur (176). Nitekim kardiyak olgularda anestezi indüksiyonunda tek ajan olarak ketamin bolusundan sonra vakaların çoğunda BIS değerinde artış gözlenmiştir (176). Çalışmamızda BIS monitörizasyonu eşliğinde anestezi derinliği takip edilmedi. Kullanılan inhalasyon anestezi miktarı da hesaplanmadı. Bununla birlikte intraoperatif analjezi cerrahinin safhaları, hemodinamik parametreler ve SPI eşliğinde yapıldı. Ketamin kullanımı intraoperatif opioid tüketimini etkilemedi. Çalışmamızda ketamin grubunda postoperatif ağrı skorları anlamlı derecede daha düşüktü. İntraoperatif opioid tüketimi benzer bulunurken ve postoperatif ek doz analjezi kullanımında ketamin grubu daha az ek analjeziye ihtiyaç

duymasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız ketaminin analjezi gereksinimi azaltmadığı yönündeki KABG cerrahisi hasta popülasyonda yapılan çalışmalarla da uyumlu idi (177, 178).

Ketamin diğer intravenöz anestetiklerden ayırıcı özelliği kan basıncı ve kalp hızında artıştır. Başağan Moğol Elif ve ark'nun midazolam, fentanil ve ketamin kombinasyonunu kullanıkları çalışmasında entübasyondan sonra sadece 1. dk'da yapılan ölçümlerde kan basıncında artış gözlenmiş. Kalp hızında herhangi bir değişiklik olmamış (178). Marlow ve ark koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalarda opioid kullanmaksızın ketamin ve midazolam kombinasyonu ile yaptıkları çalışmalarında preoperatif hipertansif hastalarda entübasyon sonrası kan basıncında artış gözlemlenmişler. Normotansif hastalarda entübasyon sonrası hemodinamik yanıtlar etkilenmemiş (179). Hafif veya orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda, ilaçlarla kronik tedavi, anestezi indüksiyonuna abartılı hipotansif yanıtlara neden olmaz (180).

Çalışmamızda entübasyon sonrası ilk 5 dakikada yapılan ölçümlerin ortalaması değerlendirildiğinde kalp hızı gruplar arasında benzer bulunurken sistolik ve ortalama kan basınçlarında ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi. Diğer ölçüm zamanlarında bakılan hemodinamik parametreler; operasyon boyunca inotropik ajan ve vazoaaktif ilaç kullanımının değerlendirildiği VIS indeksi ve efedrin kullanımı gruplar arasında benzer bulundu. Entübasyon öncesi her iki grupta da kan basıncında düşme gözlendi. Ayrıca kontrol grubunda hipertansif hasta sayısı ketamin grubuna göre daha fazla idi. Kontrol grubunda entübasyon sonrası kan basıncında artış olmaması hastaların antihipertansif tedavi altında olmaları nedeniyle olabilir.

6. SONUÇ

(1) Antiinflamatuvar etkisi daha öncede karmaşık ve pahalı testlerle ispatlanmış olan ketaminin kardiyak cerrahi sırasında yoğun olan inflamatuvar yanıtı azaltıcı etkisi rutin hemotolojik test ölçümlerinden elde edilen immün-inflamatuvar parameterlerle ek bir maliyet oluşturmada basit bir şekilde gösterildi.

(2) NLR, PLR, delta NLR ve PLR, NLR ve PRL indeks, SIRI ve SII'yi ilaç ve/veya yöntemlerin etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmalarda inflamatuvar yanıt, mortalite/morbidite ve prognozu öngörmede biyobelirteçler olarak kullanımını tavsiye edebiliriz.

(3) Ketamin antiinflamatuvar etkisine ek olarak postoperatif ağrı kontrolü, yoğun bakımda ve hastanede daha kısa kalış süreleri ile mortalite üzerine olumlu etkilere sahipti.

(4) Ketaminin olumlu olduğunu düşündüğümüz bu klinik ve laboratuvar sonuçlarını referans olarak alırsak kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda rutin anestezi ilaç uygulamalarının bir parçası olabilir.

(5) Kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda hangi ketamin dozunu kullanacağımız hala belirsizliğini korumaktadır. Ketaminin çalışmada dozlarını ve operasyon boyunca sürekli infüzyon şeklinde kullanımını tavsiye edebileceğimiz gibi daha düşük doz uygulamaları ile ilgili klinik çalışmalar yapılabilir.

Limitasyonlar

İntraoperatif ketamin bolusu ve ardından infüzyon şeklinde kullanılması remifentanil tüketiminde ve postoperatif analjezi gereksiniminde farklılığa yol açmamıştır. Anestezi derinliğinin hemodinamik parametreler ve cerrahi aşamalara göre ayarlanması Bispektral indeks (BIS) ile izlem yapılmaması ve SPI ile ilgili handikapları bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebiliriz. Çalışmamızda akut ağrı skorları değerlendirildi. Kalp cerrahisi hasta popülasyonunda insidansı yüksek olan kronik ağrı değerlendirmesi de yapılabilirdi.

KAYNAKLAR

1. Meldrum DR, Partrick DA, Cleveland Jr JC, Shenkar R, Meldrum KK, Raiesdana A, et al. On-pump coronary artery bypass surgery activates human myocardial NF- κ B and increases TNF- α in the heart. *Journal of Surgical Research*. 2003;112(2):175-9.
2. Brookes ZL, Reilly CS, Lawton BK, Brown NJ. Intravenous anesthesia inhibits leukocyte-endothelial interactions and expression of CD11b after hemorrhage. *Shock*. 2006;25(5):492-9.
3. Wu G-J, Chen T-L, Ueng Y-F, Chen R-M. Ketamine inhibits tumor necrosis factor- α and interleukin-6 gene expressions in lipopolysaccharide-stimulated macrophages through suppression of toll-like receptor 4-mediated c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and activator protein-1 activation. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008;228(1):105-13.
4. Yu M, Shao D, Yang R, Feng X, Zhu S, Xu J. Effects of ketamine on pulmonary inflammatory responses and survival in rats exposed to polymicrobial sepsis. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2007;10(4):434-42.
5. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):1-6.
6. Venkatraghavan L, Tan TP, Mehta J, Arekapudi A, Govindarajulu A, Siu E. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a predictor of systemic inflammation-A cross-sectional study in a pre-admission setting. *F1000Research*. 2015;4.
7. Martinez RR, Bennett J, Eikman EA, Fontanet HL, Sayad DE. Comparison of nitroglycerin magnetic resonance imaging with dobutamine echocardiography for predicting recovery of function after revascularization. *American Journal of Cardiology*. 2000;85(10):1250-2.
8. Collaboration ERF. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(14):1310-20.
9. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10:612.
10. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1965;6(3):279-91.
11. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story—past, present and future. *European Journal of Anaesthesiology* EJA. 2017;34(9):571-5.
12. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics*. 2013;19(6):370-80.
13. Mazzeffi M, Johnson K, Paciullo C. Ketamine in adult cardiac surgery and the cardiac surgery intensive care unit: an evidence-based clinical review. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2015;18(2):202.
14. Dayton P, Stiller R, Cook D, Perel J. The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. *European journal of clinical pharmacology*. 1983;24(6):825-31.
15. Das A, Chattopadhyay S, Mandal D, Chhaule S, Mitra T, Mukherjee A, et al. Does the preoperative administration of tranexamic acid reduce perioperative blood loss and transfusion requirements after head neck cancer surgery? A randomized, controlled trial. *Anesthesia, Essays and Researches*. 2015;9(3):384.
16. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(9):1059-77.
17. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic sciences research*. 2017;2(1):2-10.

18. Schüttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, et al. Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. Springer; 1987. p. 241-53.
19. Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesthesia progress*. 1992;39(3):61.
20. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sarton E, et al. S (+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;111(4):892-903.
21. Edwards SR, Mather LE. Tissue uptake of ketamine and norketamine enantiomers in the rat Indirect evidence for extrahepatic metabolic inversion. *Life sciences*. 2001;69(17):2051-66.
22. Kronenberg RH. Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2002;16(3):27-35.
23. Chong C, Schug SA, Page-Sharp M, Jenkins B, Ilett KF. Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain. *Clinical drug investigation*. 2009;29(5):317-24.
24. Riediger C, Haschke M, Bitter C, Fabbro T, Schaeren S, Urwyler A, et al. The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study. *Journal of Pain Research*. 2015;8:87.
25. Kreutzweiser D, Tawfic QA. Expanding role of NMDA receptor antagonists in the management of pain. *Cns Drugs*. 2019;33(4):347-74.
26. Werther JR. Ketamine anesthesia. *Anesthesia Progress*. 1985;32(5):185.
27. Hall A, Lieb W, Franks N. Stereoselective and non-stereoselective actions of isoflurane on the GABAA receptor. *British journal of pharmacology*. 1994;112(3):906-10.
28. Dilmore J, Johnson J. Open channel block and alteration of N-methyl-D-aspartic acid receptor gating by an analog of phencyclidine. *Biophysical journal*. 1998;75(4):1801-16.
29. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015;6(3):97-114.
30. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(8):957-64.
31. Hustveit O, Maurset A, Øye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, σ and muscarinic receptors. *Pharmacology & toxicology*. 1995;77(6):355-9.
32. Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S. Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate-, and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1995;82(1):205-13.
33. Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation. *Annals of medicine*. 1995;27(2):229-34.
34. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: a review. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2013;17(3):154.
35. Selby NM, Anderson J, Bungay P, Chesterton LJ, Kolhe NV. Obstructive nephropathy and kidney injury associated with ketamine abuse. *NDT plus*. 2008;1(5):310-2.
36. Pappachan JM, Raj B, Thomas S, Hanna FW, editors. *Multiorgan dysfunction related to chronic ketamine abuse*. Baylor University Medical Center Proceedings; 2014: Taylor & Francis.

37. Bowdle AT, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;88(1):82-8.
38. Hartvig P, Valtysson J, Lindner KJ, Kristensen J, Karlsten R, Gustafsson LL, et al. Central nervous system effects of subdissociative doses of (S)-ketamine are related to plasma and brain concentrations measured with positron emission tomography in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1995;58(2):165-73.
39. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2010;24(1):131-42.
40. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2011;62(1):47-58.
41. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012;4(3):a006049.
42. Roussabrov E, Davies JM, Bessler H, Greemberg L, Roytblat L, Yardeni I-Z, et al. Effect of ketamine on inflammatory and immune responses after short-duration surgery in obese patients. *The Open Anesthesia Journal*. 2008;2(1).
43. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2013;19(6):403-10.
44. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(6):1714-20.
45. Yang J, Li W, Duan M, Zhou Z, Lin N, Wang Z, et al. Large dose ketamine inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Inflammation Research*. 2005;54(3):133-7.
46. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L, Yardeni I, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *British journal of anaesthesia*. 2007;99(4):522-7.
47. 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;56(2):458-65.
48. Welters I, Feurer M-K, Preiss V, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *British journal of anaesthesia*. 2011;106(2):172-9.
49. Remérand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(6):1963-71.
50. Lodge Da, Mercier M. Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. *British journal of pharmacology*. 2015;172(17):4254-76.
51. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016;37(7):865-72.
52. Nesher N, Ekstein MP, Paz Y, Marouani N, Chazan S, Weinbroum AA. Morphine with adjuvant ketamine vs higher dose of morphine alone for immediate postthoracotomy analgesia. *Chest*. 2009;136(1):245-52.
53. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(1):147-55.

54. Treede R-D, Jensen T, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
55. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual review of neuroscience*. 2009;32:1.
56. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(7):521-32.
57. Niesters M, Khalili-Mahani N, Martini C, Aarts L, van Gerven J, van Buchem MA, et al. Effect of subanesthetic ketamine on intrinsic functional brain connectivity: a placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy male volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2012;117(4):868-77.
58. Niesters M, Aarts L, Sarton E, Dahan A. Influence of ketamine and morphine on descending pain modulation in chronic pain patients: a randomized placebo-controlled cross-over proof-of-concept study. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(6):1010-6.
59. Pai A, Heining M. Ketamine. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2007;7(2):59-63.
60. Jung I, Jung SH. Vasorelaxant mechanisms of ketamine in rabbit renal artery. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2012;63(6):533-9.
61. Koray A. Kardiyopulmoner Bypass ve Optimal Koşulları. 2015.
62. JA G. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med*. 1954;37:171.
63. Bartels C, Gerdes A, Babin-Ebell J, Beyersdorf F, Boeken U, Doenst T, et al. Cardiopulmonary bypass: Evidence or experience based? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002;124(1):20-7.
64. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B, Hoeft A, Baumgarten G, et al. Kardiyopulmoner bypass in der herzchirurgie. *Der Anaesthesist*. 2012;61(10):846-56.
65. Barry AE, Chaney MA, London MJ. Anesthetic management during cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;120(4):749-69.
66. Gravlee GP. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
67. Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;108(5):1394-417.
68. Lees MH, Herr RH, Hill JD, Morgan CL, Ochsner III AJ, Thomas C, et al. Distribution of systemic blood flow of the rhesus monkey during cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1971;61(4):570-86.
69. Elmistekawy E, Rubens F. Deep hypothermic circulatory arrest: alternative strategies for cerebral perfusion. A review article. *Perfusion*. 2011;26(1_suppl):27-34.
70. Bretschneider H. Myocardial protection. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1980;28(05):295-302.
71. Aljure OD, Fabbro M. Cardiopulmonary bypass and inflammation: the hidden enemy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2019;33(2):346-7.
72. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2004;18(3):425-38.
73. Morse DS, Adams D. Platelet and neutrophil activation during cardiac surgical procedures: impact of cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;65(3):691-5.

74. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98(3):381-5.
75. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren PhD W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;65(2):420-4.
76. Edmunds Jr LH, Colman RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(6):2315-22.
77. Khalil PN, Ismail M, Kalmar P, von Knobelsdorff G, Marx G. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;92(09):568-74.
78. Just SS, Müller T, Hartrumpf M, Albes JM. First experience with closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: cellular trauma, coagulatory, and inflammatory response. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2006;5(5):646-8.
79. Marcheix B, Carrier M, Martel C, Cossette M, Pellerin M, Bouchard D, et al. Effect of pericardial blood processing on postoperative inflammation and the complement pathways. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(2):530-5.
80. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, Tracey JB, Fitch J, Li L, et al. Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leukocyte activation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;118(3):460-6.
81. Klos A, Tenner AJ, Johswich K-O, Ager RR, Reis ES, Köhl J. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Molecular immunology*. 2009;46(14):2753-66.
82. Murphy G, Angelini G. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *Journal of cardiac surgery*. 2004;19(6):481-8.
83. Raja SG, Berg GA. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *Journal of cardiac surgery*. 2007;22(5):445-55.
84. Patel KD, Cuvelier SL, Wiehler S, editors. *Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment*. Seminars in immunology; 2002: Elsevier.
85. Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(11):866-79.
86. Arumugam TV, Okun E, Tang S-C, Thundyil J, Taylor SM, Woodruff TM. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock*. 2009;32(1):4-16.
87. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(10):1018-28.
88. Wagner H. Endogenous TLR ligands and autoimmunity. *Advances in immunology*. 2006;91:159-73.
89. Waldburger J-M, Firestein GS. Regulation of peripheral inflammation by the central nervous system. *Current rheumatology reports*. 2010;12:370-8.
90. Muenzer JT, Davis CG, Chang K, Schmidt RE, Dunne WM, Coopersmith CM, et al. Characterization and modulation of the immunosuppressive phase of sepsis. *Infection and immunity*. 2010;78(4):1582-92.
91. Hirsiger S, Simmen H-P, Werner CM, Wanner GA, Rittirsch D. Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators of inflammation*. 2012;2012.

92. Salazar J, Martínez MS, Chávez M, Toledo A, Añez R, Torres Y, et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiology research and practice*. 2014;2014.
93. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical chemistry*. 2001;47(3):426-30.
94. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology today*. 1994;15(2):81-8.
95. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science (New York, NY)*. 1985;230(4726):630-2.
96. Heres-Álvarez FdIC, Peix-González A. La proteína C reactiva como blanco terapéutico en la prevención cardiovascular: ¿ficción o realidad? *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2011;11:30-5.
97. Sharma K, Patel AK, Shah KH, Konat A. Is neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of coronary artery disease in Western Indians? *International Journal of Inflammation*. 2017;2017.
98. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clinical chemistry*. 2001;47(3):418-25.
99. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004;93(5):532-6.
100. Toft P, Svendsen P, Tonnesen E, Rasmussen Jw, Christensen N. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1993;37(3):245-9.
101. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert review of cardiovascular Therapy*. 2016;14(5):573-7.
102. Weedle RC, Da Costa M, Veerasingam D, Soo AW. The use of neutrophil lymphocyte ratio to predict complications post cardiac surgery. *Annals of translational medicine*. 2019;7(23).
103. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavske lekarske listy*. 2021;122(7):474-88.
104. Fisher A, Srikusalanukul W, Fisher L, Smith P. The neutrophil to lymphocyte ratio on admission and short-term outcomes in orthogeriatric patients. *International journal of medical sciences*. 2016;13(8):588.
105. Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, Aktimur S, Ugurlucan M, Ozlem N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2016;42(3):363-8.
106. Ikeda U, Ikeda M, Oohara T, Kano S, Yaginuma T. Mitogenic action of interleukin-1 α on vascular smooth muscle cells mediated by PDGF. *Atherosclerosis*. 1990;84(2-3):183-8.
107. Simpson E, Cantor H. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. II. The effect of adult thymectomy upon humoral and cellular responses in mice. *European Journal of Immunology*. 1975;5(5):337-43.
108. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology*. 2000;86(4):449-51.
109. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clinical immunology and immunopathology*. 1980;17(4):506-14.
110. Balta S, Demirkol S, Kucuk U, editors. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodialysis International International Symposium on Home Hemodialysis*; 2013.

111. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2003;9(3):177-90.
112. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(08):248-57.
113. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *Journal of the american college of cardiology*. 2005;45(10):1638-43.
114. You J, Zhu G-Q, Xie L, Liu W-Y, Shi L, Wang O-C, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(18):25516.
115. Zhang H, Gao L, Zhang B, Zhang L. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-6.
116. Kurtul A, Ornek E. Platelet to lymphocyte ratio in cardiovascular diseases: a systematic review. *Angiology*. 2019;70(9):802-18.
117. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;34:326-34.
118. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):1128.
119. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European journal of clinical investigation*. 2020;50(5):e13230.
120. Merskey H. Part III pain terms, a current list with definitions and notes on usage. Classification of chronic pain-descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 1994:207-14.
121. Nieves WL, Panchal S, Schmidt WK, Stanton M. PAIN MANAGEMENT.
122. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *The Lancet*. 1999;353(9169):2051-8.
123. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005;23(1):21-36.
124. Holdcroft A, Power I. Management of pain. *BMJ*. 2003;326(7390):635-9.
125. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(2):534-40.
126. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia*. 1993;77(2):362-79.
127. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology: McGraw-Hill Education; 2018.
128. Rawal N. Acute pain services revisited-good from far, far from good? *Regional anesthesia and pain medicine*. 2002;27(2):117.
129. Raja SN, Dougherty PM. Anatomy and physiology of somatosensory and pain processing. *SPEC-Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia (Reprint)*: Elsevier Inc.; 2005. p. 1-6.
130. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006;104(3):601-7.

131. Barash P, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC, Ortega R. Handbook of clinical anesthesia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
132. Chu Y, Zhao X, Han J, Su Y. Physiological signal-based method for measurement of pain intensity. *Frontiers in neuroscience*. 2017;11:279.
133. Scuteri D, Rombolà L, Tridico L, Mizoguchi H, Watanabe C, Sakurada T, et al. Neuropharmacological properties of the essential oil of bergamot for the clinical management of pain-related BPSDs. *Current medicinal chemistry*. 2019;26(20):3764-74.
134. Polomano RC, Dunwoody CJ, Krenzischek DA, Rathmell JP. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain management nursing*. 2008;9(1):3-10.
135. Scott J, Huskisson E. Graphic representation of pain. *pain*. 1976;2(2):175-84.
136. Dworkin RH, Turk DC, Trudeau JJ, Benson C, Biondi DM, Katz NP, et al. Validation of the Short-form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in acute low back pain. *The journal of pain*. 2015;16(4):357-66.
137. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;56(5):S92-S6.
138. Tönz M, Mihaljevic T, Von Segesser LK, Turina MI, Fehr J, Schmid ER. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest*. 1995;108(6):1551-6.
139. Desborough J. The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(1):109-17.
140. Neuhaus C, Preiss V, Feurer M-K, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Comparison of S-(+)-ketamine-with sufentanil-based anaesthesia for elective coronary artery bypass graft surgery: effect on troponin T levels. *British journal of anaesthesia*. 2008;100(6):765-71.
141. Welters ID, Hafer G, Menzebach A, Mühling J, Neuhaus C, Browning P, et al. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor- κ B, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(3):934-41.
142. Adamsson Eryd S, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Incidence of coronary events and case fatality rate in relation to blood lymphocyte and neutrophil counts. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(2):533-9.
143. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Barnett CC. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis via a mechanism involving platelet-activating factor. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1996;40(4):575-9.
144. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, Greemberg L, Pekar A, Appelbaum A, et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;87(2):266-71.
145. Zhou Y, Wang C, Lan X, Li H, Chao Z, Ning Y. Plasma inflammatory cytokines and treatment-resistant depression with comorbid pain: improvement by ketamine. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18:1-11.
146. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;115(4):934-43.
147. Smedly L, Tonnesen M, Sandhaus R, Haslett C, Guthrie L, Johnston R, et al. Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. Enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *The Journal of clinical investigation*. 1986;77(4):1233-43.
148. McLaren M, Wheatley D. Respiratory dysfunction and white cell activation following cardiopulmonary bypass: comparison of membrane and bubble oxygenators. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 1996;10:774-83.

149. Jordan JE, Zhao Z-Q, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Cardiovascular research*. 1999;43(4):860-78.
150. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology*. 1994;41(5):471-6.
151. Reiske L, Schmucker S, Pfaffinger B, Weiler U, Steuber J, Stefanski V. Intravenous infusion of cortisol, adrenaline, or noradrenaline alters porcine immune cell numbers and promotes innate over adaptive immune functionality. *The Journal of Immunology*. 2020;204(12):3205-16.
152. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vascular and endovascular surgery*. 2011;45(3):227-31.
153. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):58-64.
154. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *Journal of thoracic disease*. 2020;12(Suppl 1):S16.
155. Ham SY, Yoon HJ, Nam SB, Yun BH, Eum D, Shin CS. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume/platelet ratio for 1-year mortality in critically ill patients. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-8.
156. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Critical care*. 2015;19(1):1-8.
157. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koşlu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short-and long-term outcomes. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(12):1476-80.
158. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*. 2015;19:1-10.
159. Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PloS one*. 2017;12(7):e0181704.
160. Marik PE, Stephenson E. The ability of Procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. *Journal of Critical Care*. 2020;60:135-9.
161. Zhang J, Ma Q, Li W, Li X, Chen X. S-Ketamine attenuates inflammatory effect and modulates the immune response in patients undergoing modified radical mastectomy: A prospective randomized controlled trial. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14.
162. O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HD. The perioperative immune response. *Current opinion in critical care*. 2015;21(4):336-42.
163. Agarwal S, Johnson RI, Kirmani BH. Pre-and post-bypass platelet function testing with multiple electrode aggregometry and TEG platelet mapping in cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2015;29(5):1272-6.
164. Arif G. The importance of mean platelet volume to lymphocyte ratio in predicting atrial fibrillation after coronary bypass operations. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021;5(8):780-4.
165. He W, Zhou Y. The platelet-lymphocyte ratio is a promising predictor of early postoperative acute kidney injury following cardiac surgery: a case-control study. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(24).

166. Aykut A, Zengin EN, Akkaya BB, Salman N. Systemic Immune-inflammation Index Predicts Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Observational Study. *Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society*. 2022;29(1):7-14.
167. Singh D, Kashav R, Magoon R, Kohli JK, Kaur M, Gupta A, et al. Evaluation of Low-Dose Ketamine on Inflammatory Biomarker Profile Following Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Cardiac Critical Care TSS*. 2020;4(01):33-9.
168. 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. *Neuroimmunomodulation*. 2004;11(4):255-60.
169. Wang X, Lin C, Lan L, Liu J. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2021;68:110071.
170. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(12).
171. Lahtinen P, Kokki H, Hakala T, Hynynen M. S (+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;99(5):1295-301.
172. Kartalov A, Trajkov D, Spiroski M, Nikolova Todorova Z, Kuzmanovska B, Dzambazovska Trajkovska V, et al. The effect of a small dose of ketamine on postoperative analgesia and cytokine changes after laparoscopic cholecystectomy. *Contributions, Sec Biol Med Sci*. 2012;33(1):217-29.
173. Hung S-C, Hsu W-T, Fu C-L, Lai Y-W, Shen M-L, Chen K-B. Does surgical plethysmographic index-guided analgesia affect opioid requirement and extubation time? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Anesthesia*. 2022;36(5):612-22.
174. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Ilies C, Höcker J, Hanss R, et al. Correlation of surgical pleth index with stress hormones during propofol-remifentanyl anaesthesia. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
175. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Jain A. Bispectral Index. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2021.
176. Roffey P, Mikhail M, Thangathurai D. Ketamine interferes with bispectral index monitoring in cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2000;14(4):494.
177. Cameron M, Tam K, Al Wahaibi K, Charghi R, Béique F. Intraoperative ketamine for analgesia post-coronary artery bypass surgery: A randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020;34(3):586-91.
178. Basagan-Mogol E, Goren S, Korfali G, Turker G, Kaya FN. Induction of anesthesia in coronary artery bypass graft surgery: the hemodynamic and analgesic effects of ketamine. *Clinics*. 2010;65(2):133-8.
179. Marlow R, Reich DL, Neustein S, Silvay G. Haemodynamic response to induction of anaesthesia with ketamine/midazolam. *Canadian journal of anaesthesia*. 1991;38:844-8.
180. Foex P, Sear J. The surgical hypertensive patient. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2004;4(5):139-43.