

KETAMİN EFSANESİ

DR. ASIM KALKAN

**HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ACİL
TIP KLİNİĞİ**

KETAMİN

- Analjezik, hipnotik ve amnezik etkileri olan tek anestezi ajanıdır
- Ketamin bir fensiklidin türevidir olarak 1965'te tanımlanmıştır ve 1970 yılından beri klinik pratikte kullanılmaktadır.

Farmakoloji

- Kortikal ve limbik sistem arasında elektrofizyolojik dissosiyasyon yaratarak oluşturduğu duruma '**dissosiyatif anestezi**' denir.
- Hastalar
 - ✓ Derin analjezi etkisindedir
 - ✓ Gözleri açıktır
 - ✓ Birçok refleksi (kornea, öksürme, yutkunma, öğürme) korunur.

Farmakoloji

- Bağlandığı reseptörler hala tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte santral sinir sistemi (SSS) boyunca N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri üzerinde antagonist etkisi vardır.
- İki enantiomer içerir;
 - ✓ S(+) ketamin
 - ✓ R(-) ketamin

Farmakoloji

- En sık kullanılan formu rasemik karışımıdır.
- S(+) ketamin preparatı
 - NMDA reseptörlerine affinitesi R(-) ketaminden 4 kat fazladır.
 - Opioid reseptörlerinden μ ve kappa reseptörlerine de bağlanır.
 - Anestezik potensi, rasemik karışımdan 3 kat fazladır

Farmakoloji

- Eşit plazma konsantrasyonlarında yan etki insidansları benzerdir.
- Ancak S(+) ketaminin yüksek potensi nedeniyle daha düşük dozlarda kullanılabilir. R(-) enantiyomer, havayolu kaslarının relaksasyonunda daha etkindir ve bu sebeple rasemik karışım hava yolu güvenliği açısından daha çok tercih edilmektedir

Farmakoloji

- KC'de metabolize olur.
- Glukuronid türevleri ile birleşerek idrarla atılır.
- En önemli metaboliti **norketamindir**.
- Norketamin, ketaminin 1/3'ü kadar etkinliğe sahiptir.

Uygulama Yolları

- Hem suda hem de yağda çözünebildiği için
 - İntravenöz (biyoyararlanımı %90),
 - İntramüsküler
 - Oral (biyoyararlanımı %16)
 - Rektal (biyoyararlanımı %16)
 - Subkutanöz
 - Epidural
 - Transnazal olarak kullanılabilir.

Uygulama Yolları

- Gastrointestinal sistemden inkomplet emilim ve ilk geçiş eliminasyonu nedeni ile
 - IV uygulamada 1-5 dakikada
 - Oral uygulamada 15-30 dakikada
- Zirve etkisine ulaşır

Doz

- **Genel anestezi indüksiyonu**
 - İv: 0.5-2 mg/kg
 - İm: 4-6 mg/kg
- **Genel anestezi idamesi**
 - İv: 0.5-1 mg/kg, 15-45 µg/kg/dk
- **Sedasyon ve analjezi**
 - İv: 0.2-0.8 mg/kg
 - İm: 2-4 mg/kg
- **Engelleyici analjezi**
 - İv: 0.15-0.25 mg/kg



Klinik Etkileri

- Ketamin **katekolamin geri alımını inhibe** ettiği için **sempatomimetik** aktiviteye sahiptir.
Dolayısıyla
 - Kan basıncı
 - Kalp atım hızı, atım hacmi ve miyokard oksijen tüketimini hafif ve orta derecede arttırabilir

Klinik Etkileri

- Pupilleri dilate eder ve nistagmus oluşturabilir.
- Göz yaşı ve tükürük salgılanmasını artırır.
- İskelet kas tonusu artırır.
- Bronşial kasları gevşetir.
- Bronkospazımda pulmoner kompliyansı artırır.

Klinik Etkileri

- Tükürük salgısını artırdığı için özellikle çocuklarda hava yolu obstrüksiyonlarına bunun sonucunda da laryngospazma yol açabilir.
- Ketamin kullanımına bağlı laringospazm geliştiğinde...
- **Ne yapalım ?**

Klinik Etkileri

- %100 oksijenle pozitif basınç uygulanarak maske ile solutulmaya çalışılmak
- **Larson Manevrası** (Jaw thrust” manevrasına benzer)
- Larson noktası” veya “**Laringospazm Çentiği**” olarak bilinen noktaya sertçe ve devamlı şekilde bastırmak suretiyle yapılmaktadır. Larson noktası, önde mandibula ramusu arkada temporal kemiğin mastoid çıkıntısı ve üst tarafta kafa tabanının olduğu her iki kulağın altındaki fossadır.

Laryngospazm

- Laryngospazm Larson manevrasına rağmen çözülmediyse hızlıca suksinil kolin uygulanmalı ve entübasyon yapılmalıdır.

Laryngospasm

Document
Suxamethonium
dose and tracheal
tube size as part of
pre-sedation checks

Remove stimulus

Call for help

Non invasive
ETCO₂
monitoring
mandatory
when available

Position, jaw thrust, 100% O₂, Larson manoeuvre

IPPV [+ PEEP if available]

iv
access?

Sux 2 mg/kg iv

Sux 4 mg/kg im

Intubate

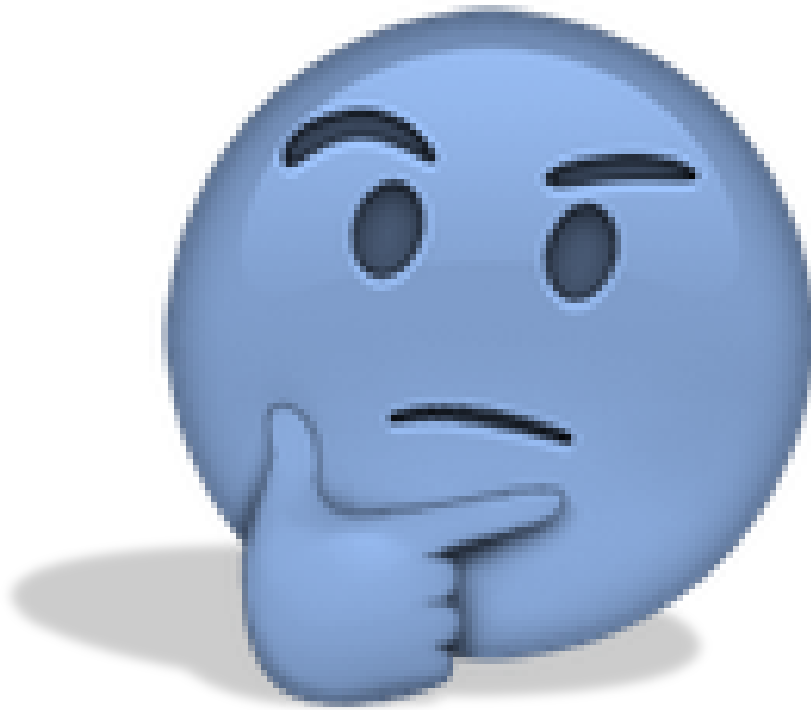
Klinik Etkileri

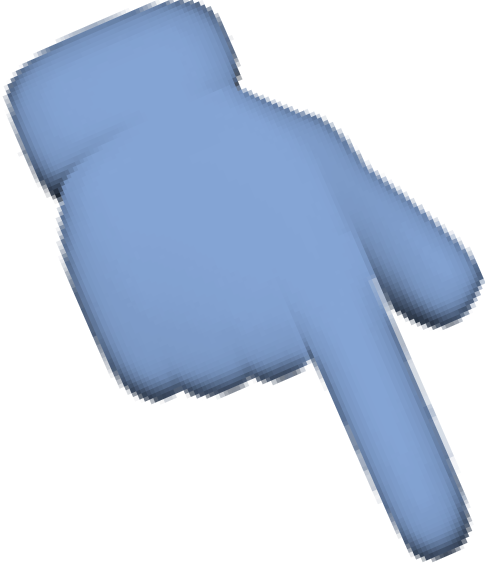
- Ketamin kullanımı sonucu istenmeyen **psikolojik reaksiyonlar** ortaya çıkabilir.
- Bunlar çeşitlilik göstermekle birlikte en sık görülenleri;
- **Canlı rüyalar**
- **İlizyonlar**
- Bu yan etkiler yaşa (yaşlılar ↓), doza (yüksek doz ↑), cinsiyete (erkeklerde ↓) göre değişebilir.
- Yan etkileri için benzodiazepinler (midazolam, lorazepam, diazepam) kullanılabilir.

Yan Etkileri

- Kafa içi basıncı artırır (Prospektif bilgisi).
- Solunum apnesi yapabilir.
- Glokoma sebep olabilir.
- HT
- Taşikardi
- Psikiyatrik hastalıkları (şizofreni, deliryum) indükleyebilir.

- **Bu ilacın efsane olmasının nedeni ne peki ?**





**Kafa içi basıncını artırıyor olması
düşüncesi**



Yayınlara bakalım

Her şey Gardner ile başladı !!!



226

CLINICAL WORKSHOP

Anesthesiology
August 1971

Cerebrospinal-fluid Pressure during Dissociative Anesthesia with Ketamine

ALBERT E. GARDNER, M.D.,* BARRY E. OLSON, M.D.,*
MONTE LICHTIGER, M.D.†

Ketaminin, kan basıncını, kalp hızını ve kardiyak outputu arttırdığından kafa içi basıncını da artırdığını savundu.

TABLE 1. Effects of Ketamine on P_{aCO_2} , Blood Pressure, and CSF Pressure

	P_{aCO_2} (torr)		Mean Blood Pressure (mm Hg)		CSF Pressure (mm H ₂ O)	
	Control	Ketamine	Control	Ketamine	Control	Ketamine
Patient 1	31	30	95	135	150	360
Patient 1	31	36	81	86	135	230
Patient 3	23	25	75	91	144	392
Patient 4	34	35	87	107	136	476
Patient 5	38	35	93	101	144	400
Patient 6	31	37	96	139	192	490
Patient 7	34	39	104	160	150	450
Patient 8	34	39	95	150	200	633
Patient 9	38	41	87	102	160	453
Patient 10	31	32	100	120	152	304
Patient 11	—	—	101	135	160	420
MEAN CHANGE $\pm$ SE	2.4 $\pm$ 0.93 $P < 0.05$		28.36 $\pm$ 5.47 $P < 0.001$		253.18 $\pm$ 30.38 $P < 0.001$	

Gibbs kafa içinde kitlesi olan 9 hastadan 6'sinin KIB artırdığını buldu.

Ketamin KIB artırıyor olabilir !!!

Brit. J. Anaesth. (1972), **44**, 1298

**THE EFFECT OF INTRAVENOUS KETAMINE
ON CEREBROSPINAL FLUID PRESSURE**

J. M. GIBBS

SUMMARY

The effect of an intravenous injection of ketamine 1.1 mg/kg on the cerebrospinal fluid (c.s.f.) pressure was studied in 20 patients during nitrous oxide-oxygen and relaxant anaesthesia. In 11 patients with normal c.s.f. pathways the pressure did not alter significantly, but in 6 of 9 patients with intracranial space-occupying lesions there was a substantial rise in c.s.f. pressure. These results suggest that ketamine must be used with caution in patients with intracranial space-occupying lesions.

Correspondence

Increased Cerebrospinal Fluid Pressure after Ketamine

TABLE 1. Effects of Ketamine in Seven Hydrocephalic Patients

Age	Control Mean CSFP (mm H ₂ O)	Post-drug Mean CSFP (mm H ₂ O)	Time from Injection to CSFP Peak (Min)	Duration of CSFP Elevation (Min)	Systolic BP Change at CSFP Peak (mm Hg)	Heart Rate Change at CSFP Peak (Beats/Min)
Patient 1 5 mo	300	300	—	—	0	-10
Patient 2 5½ mo	410	840	2	3	no record	+40
Patient 3 10 mo	200	750	3	14	0	-28
Patient 4 3 years	80	400	3	12	-10	+4
Patient 5 5 years	95	315	4	6	0	+10
Patient 6 16 years	90	200	2	4	+35	+4
Patient 7 44 years	75	175	4	6	+35	+12

List ve arkadaşları Kafa içi basıncını sürekli monitörize edebileceğimiz hastalarda ketamin kullanabiliriz dedi !!!

Ketamine—Its Pharmacology and Therapeutic Uses

Paul F. White, Ph.D., M.D.,* Walter L. Way, M.D.,† Anthony J. Trevor, Ph.D.†

II. Contraindications to the use of ketamine

A. Cardiovascular disease:

1. poorly controlled hypertension
2. intracranial, thoracic or abdominal aneurysms
3. unstable angina or recent myocardial infarction
4. right or left heart failure

B. Central nervous system disorders:

1. cerebral trauma
2. intracerebral mass or hemorrhage

C. Open-globe injury to eye or increased intraocular pressure*

D. Thyrotoxic states*

E. Otolaryngologic procedures involving pharynx, larynx or trachea*

F. Psychiatric disorders (*e.g.*, schizophrenia) or history of adverse reaction to ketamine or one of its congeners*

2005 te Himmelseher bir derleme kaleme aldı !!!

MEDICAL INTELLIGENCE

Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury?

Sabine Himmelseher, MD*, and Marcel E. Durieux, MD, PhD†

*Klinik fuer Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität, München, Germany; and †Department of Anesthesiology, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

We evaluated reports of randomized clinical trials in the perioperative and intensive care setting concerning ketamine's effects on the brain in patients with, or at risk for, neurological injury. We also reviewed other studies in humans on the drug's effects on the brain, and reports that examined ketamine in experimental brain injury. In the clinical setting, level II evidence indicates that ketamine does not increase intracranial pressure when used under conditions of controlled ventilation, coadministration of a γ -aminobutyric acid (GABA) receptor agonist, and without nitrous oxide. Ketamine may thus safely be used in neurologically impaired patients. Compared with other anesthetics or sedatives, level II and III evidence indicates

that hemodynamic stimulation induced by ketamine may improve cerebral perfusion; this could make the drug a preferred choice in sedative regimes after brain injury. In the laboratory, ketamine has neuroprotective, and S(+)-ketamine additional neuroregenerative effects, even when administered after onset of a cerebral insult. However, improved outcomes were only reported in studies with brief recovery observation intervals. In developing animals, and in certain brain areas of adult rats without cerebral injury, neurotoxic effects were noted after large-dose ketamine. These were prevented by coadministration of GABA receptor agonists.

(Anesth Analg 2005;101:524–34)

Himmelseher

- Kontrollü ventilasyon yapıldığında ve GABA agonistleri veya NO ile birlikte verildiğinde ketaminin ICP artırmıyor
- Hatta S + izomerinin nöroprotektif ve nororejeneratif
- Yüksek dozlarda ise nörotoksik

Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension

Clinical article

GAD BAR-JOSEPH, M.D.,^{1,3} YOAV GUILBURD, M.D.,³ ADA TAMIR, PH.D.,³
AND JOSEPH N. GUILBURD, M.D.^{2,3}

¹Paediatric Critical Care and ²Paediatric Neurosurgery, Meyer Children's Hospital, Rambam Medical Center; and ³Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

30 hastalık bir çalışma

ICP zaten yüksek olanlarda %30 civarında bir düşüş

ICP normal olan hastalarda % 10 civarında düşüş

Ketamin güvenli ve etkili bir ilaçtır. Travmatik beyin hasarı ve intrakranial hipertansiyonlu durumlarda acil serviste güvenle kullanılabilir.

ICP'ı arttırmadığı ve hastane taburculuğunu etkilemediğine dair bir meta analiz

PAIN MANAGEMENT/SYSTEMATIC REVIEW–META-ANALYSIS

The Effect of Ketamine on Intracranial and Cerebral Perfusion Pressure and Health Outcomes: A Systematic Review

Lindsay Cohen, MD; Valerie Athaide, MD, FRCP(C); Maeve E. Wickham, MSc; Mary M. Doyle-Waters, MA, MLIS;
Nicholas G. W. Rose, MD, FRCP(C); Corinne M. Hohl, MD, FRCP(C)*

*Corresponding Author. E-mail: chohl@mail.ubc.ca.

Study objective: We synthesize the available evidence on the effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressures, neurologic outcomes, ICU length of stay, and mortality.

Methods: We developed a systematic search strategy and applied it to 6 electronic reference databases. We completed a gray literature search and searched medical journals as well as the bibliographies of relevant articles. We included randomized and nonrandomized prospective studies that compared the effect of ketamine with another intravenous sedative in intubated patients and reported at least 1 outcome of interest. Two authors independently performed title, abstract, and full-text reviews, and abstracted data from all studies, using standardized forms. Data from randomized controlled trials and prospective studies were synthesized in a qualitative manner because the study designs, patient populations, reported outcomes, and follow-up periods were heterogeneous. We used the Jadad score and Cochrane Risk of Bias tool to assess study quality.

Results: We retrieved 4,896 titles, of which 10 studies met our inclusion criteria, reporting data on 953 patients. One study was deemed at low risk of bias in all quality assessment domains. All others were at high risk in at least 1 domain. Two of 8 studies reported small reductions in intracranial pressure within 10 minutes of ketamine administration, and 2 studies reported an increase. None of the studies reported significant differences in cerebral perfusion pressure, neurologic outcomes, ICU length of stay, or mortality.

Conclusion: According to the available literature, the use of ketamine in critically ill patients does not appear to adversely affect patient outcomes. [Ann Emerg Med. 2014;■:1-9.]

Please see page XX for the Editor's Capsule Summary of this article.

- Sonuç aynı !!!
- Ketamin ICP'ı arttırmaz
- Mortaliteye etkisi yoktur
- Nörolojik taburculukta etkisi yoktur (diğer anestetik maddelerle karşılaştırıldığında)

Bir çok sistematik derleme yazısı yazılmış Bunlara güvenelim mi ?



Contents lists available at ScienceDirect

Injury

journal homepage: www.elsevier.com/locate/injury



Review

Pharmacological interventions in traumatic brain injury: Can we rely on systematic reviews for evidence?



Riza Gultekin^{a,b,c,*}, Sean Huang^a, Ornella Clavisi^b, Loyal Pattuwage^b,
Thomas C. König^c, Russell Gruen^{a,b}

^a Alfred Health, Melbourne 3004, Vic, Australia

^b National Trauma Research Institute, Vic, Australia

^c Queen Mary University of London and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, UK

- Gültekin ve arkadaşları bugüne kadar ketaminin kafa içi basıncını artırdığına dair tüm meta analizleri değerlendirdi.
- AMSTAR (Assessment of Systematic Review) skoruna göre tüm yazılara 1-11 arasında puan verdi.
- Yazıların bir çoğunu 8'in üzerinde buldu

Ketamin kafa içi basıncını arttırmıyor hatta bazı vakalarda azaltıyor

THIS OVERVIEW:

The conclusions that may be drawn from these studies is that there is no significant difference between propofol and midazolam for the use in management of patients with acute traumatic brain injury [14,18]. Ketamine does not increase intracranial pressure in the severely injured brain and may potentially even decrease it in some cases [15]. Further adequately powered, high quality randomised controlled trials comparing the effects of various sedative agents are necessary [14,15,18].

Chang ve arkadaşları travmatik beyin yaralanmalarında ketamini diğer ilaçlarla karşılaştırdı

CNS Neuroscience & Therapeutics

REVIEW

CNS Neuroscience &
Therapeutics

The Emerging Use of Ketamine for Anesthesia and Sedation in Traumatic Brain Injuries

Lee C. Chang,¹ Sally R. Raty,¹ Jaime Ortiz,¹ Neil S. Bailard¹ & Sanjay J. Mathew^{2,3}

¹ Department of Anesthesiology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

² Staff Physician, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, TX, USA

³ Menninger Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Kafa içi basıncı doz ile ve beraberinde kullanılan ilaçla ilişkilidir.

Ketamine for Traumatic Brain Injuries

L. C. Chang *et al.*

Table 1 Summary of studies on ketamine for induction, maintenance, and sedation

Reference	Study Size	Setting	Ketamine dose	Findings
Jabre et al. [29]	655	Etomidate or ketamine for intubation	2 mg/kg	No difference between the groups
Smischney et al. [30]	84	Propofol or mixture of propofol/ketamine for induction	0.75 mg/kg of ketamine	Propofol/ketamine resulted in better hemodynamic stability
Mayberg et al. [35]	20	Intraoperative administration of ketamine for craniotomy	1 mg/kg	Ketamine reduced intracranial pressure
Grathwohl et al. [36]	214	Total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia	Varied	No difference in mortality or neurosurgical outcome between groups
Roberts et al. [38]	380	Systematic review of different agents used for sedation in ICU	Varied	No evidence that one agent is more effective in improving neurologic outcome
Albanese et al. [47]	8	Propofol sedation with the addition of ketamine	1.5 mg/kg, 3 mg/kg, and 5 mg/kg	No difference in cerebral perfusion pressure at any of the doses compared with baseline
Kolenda et al. [48]	35	Sedation with ketamine/midazolam or fentanyl/midazolam	Average of 104 mg/kg/day	Increased intracranial pressure but improved cerebral perfusion pressure with ketamine group
Bourgoin et al. [49]	25	Sedation with ketamine/midazolam or sufentanil/midazolam	Average of 82 μ g/kg/min	No difference in intracranial pressures and cerebral perfusion pressures
Bourgoin et al. [50]	30	Target-controlled sedation with ketamine/midazolam or sufentanil/midazolam	Plasma concentrations of 1 and 2 μ g/ml ketamine	No difference in intracranial pressures and cerebral perfusion pressures



Sonuç



- FDA hala kafa içi basıncını arttırıyor diyor
- Çalışmalar kısıtlı sayıda
- Çalışmaların hepsinin limitasyonu fazla
- İzole gruplarla yapılmış çalışma yok
- Çalışmaların tamamına yakınında kısa süreli basınç ölçümü yapılmış (5-15 dakika)
- Hastaların bir çoğuna ketamin verildiğinde diğer ilaçlarda beraberinde verilmiş

Sonuç

Düşük dozlarda

- Kafa içi basıncını artırmadığı
- Noroprotektif olduğu
- Nororejeneratif olduğu

Hayvan deneyleriyle söylenmiş

Sonuç

- 1,5-2 mg/kg dozunda prosedural sedoanaljezi için güvenli
- Kontrollü ventilasyon yapılabilecekse güvenli
- R(+) ketamin S(-) ketaminden daha güvenli
- Benzodiyazepinler ve sufentanil ile birlikte kullanımı taşikardi ve hipertansiyonu engelleyebilir

Sonuç

- Hipovolemik travmalarda
- Septik şokta
- Kardiyak tamponatta
- Malign hipertermide

Güvenle kullanılabilir

"Büyük başarılar, değerli anaların yetiştirdikleri seğkin çocukların yardımıyla meydana gelir."

