

BÖLÜM 9

GÜNCEL ANESTEZİ UYGULAMALARINDA KETAMİN'İN YERİ

Meltem BEKTAŞ¹

1. GİRİŞ

Ketamin'in öncül formu, 1950'lerde "Park-Davis and Company Laboratuvarları"nda ideal bir anestezi ajan arayışı ile bulunmuştur.¹ 1956 yılında Dr. Harold Maddox, fensiklidin (PCP) olarak bilinen bir bileşik [N-(1-fenil-sikloheksil)-piperidin] sentezlemiştir.² Yapılan çalışmalarda, fensiklidinin "bilinç bozukluğu olmaksızın, ekstremitelerin motor ve duyuşal yetmezlik nedeniyle felç olmuş gibi görüldüğü, karakteristik bir akinetik durum" olarak tanımlanan güçlü bir analjezik ve kateleptik durum üretebildiği açıkça ortaya koyulmuştur. İlacın uygulanmasından sonra hastaların kan basıncında, solunum hızında ve dakika hacminde artış olurken; korneal ve laringeal refleksleri korunmuştur. Bununla birlikte, sekresyonlarda artış ve nistagmus kaydedilmiştir. Bu bulgularla PCP, anestezi kullanım için faydalı bir ajan olarak kabul edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarla, uzun süreli ve yüksek doz kullanımında deliryuma neden olabileceği gösterilmiştir. Bu keşif, PCP'nin yaygın kullanımını engellemiş ve yeni bir bileşik arayışının başlamasına neden olmuştur.²

1962'de Dr. Calvin Stevens son haliyle ketamini başarıyla sentezlemiştir.³ 1964'te, ilk intravenöz ketamin, Michigan'daki Jackson Hapishanesi'ndeki gönüllü mahkumlara başarıyla uygulanmıştır. Hastaların yaklaşık üçte biri, uzayda süzülme hissi ve uzuvlarında hiçbir his olmaması olarak tanımladıkları psikotik reaksiyonların olumsuz etkilerini bildirmiş ve bu etkiler "dissosiyatif anestezi" olarak adlandırılmıştır. Dissosiyatif anestezi daha sonra talamokortikal ve limbik sistemler arasındaki elektrofizyolojik ve fonksiyonel ayrışma durumu olarak tanımlanmıştır. Ketaminin, PCP'den daha düşük potens ve daha kısa etki süresi ile güçlü bir analjezik ve anestetik olduğu sonucuna varılmıştır.⁴ 1969'da ketamin hidroklorür, "Ketalar" adı altında reçeteli bir ilaç olarak kullanıma sunulmuş ve bir yıl sonra ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır.⁵ Ne yazık ki, hastalar için hoş olmayan bir deneyim olan halüsinasyonlara ve psikotik reaksiyon-

¹ Uzm. Dr., SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, meltembektas@yahoo.com

lara neden olduğu için ketaminin popülaritesi bir dönem azalmış; daha sonra intravenöz opioidlerin yan etkilerinin ortaya çıkması ile ketamin tekrar popüler hale gelmiştir. Ketamin, anestezi uzmanları tarafından hem induksiyon hem de idame için yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle halüsinasyonlar, psikotik reaksiyonlar ve deliryum gelişme riskini azaltmak için diazepam, midazolam veya propofol ile birlikte kullanılması önerilmektedir.¹ Geçmişteki uygulamaların aksine, bugün ketamin değerli bir anestetik, analjezik ve amnestik ajan olarak farklı prosedürlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2. BİYOKİMYA VE FARMAKOLOJİ

Ketaminin iki farklı konfigürasyonu mevcuttur: S (+) ve R (-) izomerleri. Her izomerin değişen anestezi, analjezik, disforik ve sempatomimetik özellikleri bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, S (+) izomerinin daha güçlü olduğu ve intraoperatif anestezi amaçlı kullanıldığında R (-) izomerine kıyasla daha yüksek N-metil D-aspartat (NMDA) affinitesine sahip olduğunu gösterilmiştir. Ek olarak, S (+) izomerinin daha düşük kardiyak stimülasyona, daha az spontan motor aktiviteye, daha iyi analjeziye, daha hızlı iyileşmeye, daha az psikotomimetik yan etkiye ve daha az deliryum gelişimine neden olduğu da gösterilmiştir.^{1,2}

Ketamin, NMDA reseptör inhibisyonu yolu ile çalışır. NMDA antagonizmasının ilk mekanizması kanal blokajı yolu iledir. İkincisi ise, NMDA kanalının açılma frekansını azaltan bir allosterik mekanizma aracılığıyla.⁶ Ayrıca etkisini L tipi kalsiyum kanalları ve voltaj kapılı sodyum kanallarının inhibisyonu gibi çeşitli başka mekanizmalar yoluyla da gösterebilir. Diğer etki mekanizmaları, monoamin oksidaz blokajı ve serotonin geri alımının inhibisyonunu içerir.⁷

Ketamin, beyin tarafından hızla alınmasına ve 10 ila 15 dakika arasında bir dağılım yarı ömrü ile perfüze dokuya yeniden dağılımına izin veren yüksek bir lipid çözünürlüğüne sahiptir.⁴ Metabolizması, sitokrom P450 sistemini kullanan karaciğere büyük ölçüde bağımlıdır. Ketamin, CYP450 enzimleri aracılığıyla suda çözünürlüğünü artırmak için hidroksillenen aktif veya inaktif metabolitlere dönüştürülebilir.⁸ Metabolitler daha sonra böbrek yoluyla elimine edilirler. Araştırmalar, ketaminin doza bağlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir ve anestezi dozlarında yarı ömrü yaklaşık 79 dakikadır. Beyinden diğer dokulara redistribisyonu sonrası etkileri azalır. Yan etkilerin başlangıcı ve süresi, uygulama yoluna bağlı olarak değişmektedir.⁹

Ketamin hem suda hem de yağda çözünür bir bileşik olduğu için intravenöz, intramüsküler, oral ve sublingual olarak uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, ilk geçiş etkisi nedeniyle oral uygulamada çok az biyoyararlanım sağlanır. %100

biyoyararlanım sağlandığı için intravenöz uygulama tercih edilir. Tablo 1'de gösterilen önerilen dozlar, anestezi induksiyonu için kullanıldığında 1 ila 4,5 mg/kg arasındadır. Sürekli sedasyon için önerilen infüzyon dozları 1-6 mg/kg/saat ve 0,4-1 mg/kg/saat'tir.⁸ Acil durumlarda, iş birliği yapmayan hastalarda ve yanık hastalarında ketamin 6,5-13 mg/kg dozunda intramüsküler olarak kullanılabilir ve %93 biyoyararlanımı mevcuttur. Sedasyon amaçlı intravenöz doz 0,2-0,8 mg/kg; intramüsküler doz ise 2-4 mg/kg arasındadır.³ Tablo 1, anesteziik maddenin uygulama yoluna ve yöntemine bağlı olarak önerilen ketamin dozlarını özetlemektedir.

Tablo 1. Ketamin Dozları	
İntravenöz	
İndüksiyon	1-4,5 mg/kg
İnfüzyon – Genel anestezi	1-6 mg/kg/sa
İnfüzyon - Sedasyon	0,4-1 mg/kg/sa
İntramüsküler	
Genel Anestezi	6,5-13 mg/kg
Sedasyon	2-4 mg/kg

3. ANESTEZİDE KETAMİN KULLANIMI

Ketaminin ilk kez insanlara uygulandığı çalışmada, hastalara 1-2 mg/kg doz verilmiş ve analjezi ve anestezi ile sonuçlanmıştır. Etkileri 1 dakikada başlamış ve yaklaşık 1-2 saat içinde sona ermiştir. Kan basıncı, kalp hızının ve lakrimasyonda artış fark edilmiştir. Hastaların laboratuvar parametrelerinde başlangıca göre önemli ölçüde bir değişiklik görülmemiştir. Bununla birlikte, psikik reaksiyonlar, duygudurum ve duygulanım değişiklikleri gözlenmiş ve uyandıktan sonra 30 dakika içinde bu bulgularda gerileme meydana gelmiştir.⁵ Bu bulgular ışığında, ketaminin kısa etkili ve yeterli bir anestezi ve analjeziye yol açtığı gösterilmiştir.

Çalışmalarda ketaminin sedasyon amaçlı kullanımının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Ketamin; hava yolu direncini azaltır, dinamik kompliyansı artırır, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi, tidal hacmi ve dakika ventilasyonunu korur.¹⁰ Gözlenen bir diğer avantaj ise, ketamin ile faringeal ve laringeal reflekslerin korunmasıdır. Bronkodilatatör ihtiyacını ve hiperkarbiyi azalttığı için dirençli bronkospazmları olan hastalarda ek fayda sağlar ve bronkospazmlı hastalarda tercih sebebidir.¹⁰ Ketamin ayrıca popüler bir induksiyon ajanıdır ve genellikle propofol veya diazepam gibi diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır.³

Ketamin kullanılarak yapılan endotrakeal entübasyon sırasında kardiyorespiratuar tonus korunur ve hatta artar. Hızlı seri olmayan entübasyon için dissosiyatif dozlarda ketamin verilir; böylece kas gevşetici verilmeden önce uygun hazırlık ve preoksijenasyon sağlanabilir. Hızlı seri entübasyonda ise ketamin indüksiyon ajanı ve paralitik ile aynı anda uygulanır. Avantajlar belirtilmiş olsa da kanıtlar sınırlı olduğundan, hava yolu yönetimi için ketamin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.¹¹

4.1 Hemodinamik Etkileri

Birçok anestezi ajanının aksine ketaminin önemli bir avantajı hemodinamik stabiliteyi korumasıdır. Pediatrik ve geriatrik hastalarda genellikle iyi tolere edilir. Daha önce bahsedildiği gibi, ketamin indüksiyon için propofol ile kombinasyon halinde verildiğinde, ilk on dakika içinde hemodinamik stabiliteyi önemli ölçüde iyileştirir.¹² Bu avantaj, travma hastaları gibi hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların yönetiminde ketaminin son derece faydalı olmasını sağlar. Yanık hastalarında sedasyon amaçlı, ketamin ve propofolün bir kombinasyonu olan 'ketofol' sıklıkla kullanılmaktadır. Propofol tek başına kullanıldığında, miyokardiyal depresyon ve sistemik vazodilatasyon yapma etkisi ile hipotansiyona neden olabilmektedir.

Ketaminin sempatik sinir sisemini stimüle etme etkisi ve nöronal katekolamin geri alım inhibisyonuna neden olması, yeniden ideale yakın bir sedasyon anesteziği olarak görülmesine neden olmaktadır. Bu etkiler hemodinamik stabiliteyi destekler. Prospektif çift kör kontrollü bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sedasyon amaçlı ketamin ve fentanil kullanımı karşılaştırılmıştır. Ketamin kullanılan hastalarda ortalama arteriyel basıncın (OAB) arttığı ve şok insidansının azaldığı gözlenmiştir. Bu özellikleri, midazolam ile kombine edildiğinde, özellikle stabil olmayan kalp hastalarında anestezi indüksiyonu ve sedasyon için tercih edilebilecek bir ajan haline gelmesine neden olur. Geriatrik popülasyonda, yaşlanmayla birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler meydana gelmektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda morbiditeye bağlı çoklu ilaç kullanımını advers ilaç etki insidansının artmasına neden olabilir.¹³ Ketamin, hemodinamik stabiliteyi koruması nedeniyle yaşlı popülasyonda da tercih edilen anestezi ajanlarından biridir.

4.2 Solunumsal Etkileri

Ketamin bronşiyol düz kasları gevşetme eğilimindedir. Astımı olan hastalarda kullanımında hastaları bronkospazm gelişiminden koruyabilir veya bronkospazmı etkili bir şekilde giderebilir.¹⁰ Bir çalışmada, ketaminin status astmatikuslu hastalarda göğüs duvarı dinamiklerinde gözle görülür bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Sürekli ketamin infüzyonu alan hastalarda da rallerde ve bron-

kodilatör gereksinimde azalma olduğu gösterilmiştir. Opioidlerden farklı olarak histamin salınımını arttırmadığını da belirtmek gerekir.¹⁴ Araştırmalar, çocuklarda anestezi indüksiyonunda propofole alternatif olarak ketofol kullanıldığında daha iyi laringeal mask airway (LMA) yerleşiminin sağladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, ketofol kullanımının tek başına propofol kullanımına kıyasla daha hızlı indüksiyon süresi, daha düşük enjeksiyon ağrısı, daha iyi çene gevşemesi, daha iyi ağız açıklığı ve daha az apne insidansına neden olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Ketofolün etkisinin, propofol-ketamin oranına bağlı olduğu görülmektedir. Bir çalışmada, hemodinamik stabilitenin korunması ve iyileşme süresinin kısaltılması açısından 10:1 propofol-ketamin oranının en doğru kombinasyon olduğu gösterilmiştir.¹⁶

4.3 Anti-inflamatuar Etkileri

İnflamasyon, vücudun virüs ve bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla savaşmak için kullandığı normal bir mekanizmadır. Bu mekanizma, bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan proinflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IL-18 ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF)) tarafından başlatılır.¹⁷ Bu sitokinlerin cerrahi travma ve strese bağlı olarak artmasıyla hastalarda ciddi reaksiyonlar gözlenebilir ve cerrahi sonuç önemli ölçüde etkilenebilir. Ketaminin perioperatif sitokin yanıtını değiştirdiği ve önemli bir antiinflamatuar rol oynadığı gösterilmiştir. İyileşme sürecini etkilemeden sistemik inflamatuvar yanıtı inhibe eder.¹⁷ Nötrofillerin yabancı patojenlere karşı savunmada kilit bir rol oynarlar. Aktive olduklarında, nötrofillerin endotel hücre katmanlarını geçmesi gerekir. Ketaminin doza bağlı bir şekilde CD18 ve CD26L'nin up-regülasyonunu inhibe ederek nötrofil migrasyonunu baskılar.¹⁸ CD18 ve CD26L, inflamasyon ile uyarılır ve nötrofillerin, endotel hücrelerine yapışmalarını sağlar. IL-6, TNF-a, NFKB, CRP ve nitrik oksidaz sentaz gibi proinflamatuar sitokinlerin de azalmasına neden olur. Ayrıca postoperatif dönemde antiinflamatuar bir sitokin olan IL-10 seviyelerinde artış meydana getirir.¹⁹ Ketaminin ayrıca nötrofil kemotaksisini bozduğu, süperoksit radikallerinin üretimini engellediği, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin farklılaşmasını engellediği ve Treg hücre konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ketamin ayrıca hastalarda oksidatif stres yanıtını değiştirebilir. Ayrıca lipid peroksidasyonunu artırır; süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde de artış meydana getirir.²⁰

4.4 Psikomodülatör Etkileri

Ketaminin beyin aktivitesi üzerinde EEG ile izlenebilen çeşitli etkileri mevcuttur. Bolus olarak uygulanması ile, EEG'de gama-burst dalga paterni görülmeye başlanır. Plazma ketamin seviyelerinin azalması ile stabil gama-burst paternine dönüşür.²¹ Ketamin hipokampal ve kortikal nöronlarda inhibitör etkili ekstrasi-

naptık GABA-A reseptörlerinin aktivitesini artırır. Mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik nöronların ateşleme hızını değiştirir ve striatumda ve prefrontal kortekste hücre dışı dopamin artışına neden olur. Bu etkilerin, ketamin sonrası gözlenen psikotik davranışlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir.²²

Ketaminin bir başka ilginç yönü, etkisinin onunla birlikte kullanılan diğer anestezi ajanlara veya tek ajan olarak kullanılmasına bağlı olarak değişmesidir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, devam eden sevofluran veya propofol ketamin eklendiğinde, EEG'de herhangi bir değişiklik ya da yüksek frekanslara kayma olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte, ketamin tek başına verildiğinde hem düşük hem de yüksek frekanslarda eşzamanlı bir artış olmuştur. Ayrıca, ketamin tek başına kullanıldığında hastalar dissosiyatif etkiler yaşayabilir. Ketaminin nöroprotektif etkilerinin bulunduğu ve postoperatif deliryumun önlenmesinde veya hafifletilmesinde etkili olduğu bilinmektedir.²³

Ketamin sonrası; halüsinasyonlar, sanrılar, görsel ve işitsel uyarınlara algılayamama ve kişinin çevresinden kopma duygusu gelişebilmektedir.²² Bu, ketaminin kötüye kullanıma açık olmasına yol açar. Tekrarlayan dozlarda kullanımı, dikkat ve diğer bilişsel işlev bozukluklarına ve sosyalliğin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle, bazı anestezi uzmanları, özellikle Posttravmatik Stres Bozukluğu (PTSB) olan hastalar söz konusu olduğunda ketaminden kaçınmayı tercih edebilirler. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışmada, PTSB olan hastalarda ketamin infüzyonunun, midazolam ile karşılaştırıldığında semptomların azaltılmasında üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Ancak bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Şizofreni hastalarında anestezi için ketamin kullanırken de dikkatli olunmalıdır. Bunun nedeni, ketaminin, hastalıklarının aktif bir şizofrenik epizoduna benzeyen halüsinasyonları, sanrıları ve düşünce bozukluklarını indükleyebilmesidir. Bu epizodlar, aktif atakları tedavi etmek için sıklıkla kullanılan haloperidole karşı da dirençlidir.²⁴

Ketamin ve metabolitleri, analjezi üretmek için farklı nöral devreleri modüle ederler. Ketaminin NMDA reseptörleri üzerindeki kanal bloke edici etkisi, onun dissosiyatif özelliklerini kısmen açıklayabilir. Bunun nedeni, ketaminin kortikal internöronlardaki uyarıcı NMDA reseptörlerini piramidal nöronlardakilerden daha etkili bir şekilde bloke etmesi ve düzensiz piramidal nöronal aktivite oluşmasıdır.²⁵

4.5 Nöroprotektif Etkileri

Ketaminin nöroprotektif etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur ve bu etkisinin kalsiyum kanal blokajından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nöroprotektif etkisini iskemi ve apoptozu önleyerek gerçekleştirir. Midazolam, fentanil ve propofol

gibi diğer anestezi ajanlarla karşılaştırıldığında, ketamin uygulamasıyla nöron depolarizasyonunda azalma gözlenmektedir. Bununla birlikte, ketamin özellikle gelişmekte olan beyinde nörotoksositeye neden olabilir. Tekrarlanan yüksek dozlar verildiğinde NMDA reseptörlerinin bir alt birimi olan NR1'de bir artış olması ve bunun sonucu olarak apoptozun tetiklenmesi ile ters etkiler ortaya çıkabilir.¹⁴

Geleneksel olarak, ketaminin kafa içi basıncını arttırdığı düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kafa içi basıncını azaltmak için başarıyla kullanılabileceği gösterilmiştir. Bir çalışmada, entübe ve sedasyon almış pediatrik hastalar üzerinde ketaminin etkileri incelenmiştir. Ketamin uygulamasını takiben hastaların intrakranial basıncında (İKB) %30 azalma ve serebral perfüzyon basıncında (SPB) artma meydana gelmiştir. İntrakraniyal hipertansiyonu ve ventilatör desteği olan hastalarda ketaminin; kan basıncını ve SBP'ni düşürmeden, İKB'ı etkili bir şekilde azalttığı ve rahatsız edici müdahaleler sırasında istenmeyen İKB yükselmelerini önlediği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada, ketaminin travmatik beyin hasarı ve intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda güvenle kullanılabilceği sonucuna varılmıştır ve İKB'ı arttırdığı fikrine kuşku ile bakmamıza neden olmaktadır.²⁶

5. KETAMİN VE OPIOİD İLAÇLARIN KULLANIMININ AZALTILMASINDAKİ ETKİLERİ

Son yıllarda opioid kullanımındaki artışla birlikte, anestezi uzmanları opioid kullanımının azaltılması veya hiç kullanılmaması amacıyla ağrıyı gidermek için farklı seçeneklere yönelmektedirler. Opioidler mükemmel analjezi sağlarlar da bulantı, kusma, tolerans gelişmesi, kaşıntı, hiperaljezi, idrar retansiyonu, kabızlık, solunum depresyonu gibi hoş olmayan yan etkileri ve kötüye kullanım için son derece yüksek potansiyele sahip olmaları kullanımını sınırlar. Amerika'da yaklaşık 2 milyon kişinin opioid bağımlısı olduğu düşünülmektedir. Araştırmalarda, yatarak tedavi edilirken yüksek dozda opioid tüketen hastaların daha sonra opioid kullanma olasılıklarının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu durum özellikle hastaneden opioid reçetesiyle taburcu olan hastalar için geçerlidir.²⁷

Kanser ağrısının kontrol edilmesinde yeni veriler ortaya çıktıkça opioidlerin rolü sorgulanmaya başlanmıştır. Morfinin proliferasyonu uyurabildiği, metastazı kolaylaştırabildiği, artan tümör yüküne yol açabildiği ve anjiyogenezi teşvik edebildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, araştırmalar halen devam ettiğinden, bu etkiler hakkındaki genellemeler tüm opioidleri kapsayacak şekilde genişletilmemelidir.²⁸ Son yıllarda klinisyenler, opioidlere maruz kalmayı azaltmak için ağrı kontrolüne yönelik multimodal bir yaklaşımı öneren ERAS protokollerini hızla benimsemektedirler. Ameliyat öncesi dönemde selekoksib, asetaminofen ve ga-

bapentin gibi ilaçlar preemptif analjezi için kullanılmaktadır. Ameliyathanede ketamin, deksmedetomidin, lidokain ve magnezyum gibi nonopioid analjeziklerin kullanımı giderek artmaktadır.

2019 yılında yapılan bir çalışmada, hastalar iki gruba ayrılarak ilk gruba indüksiyon sırasında tek başına intravenöz opioid; diğer gruba opioidle birlikte intravenöz ketamin uygulanmıştır. İkinci grupta ek opioid tüketiminin belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. NMDA reseptör antagonistlerinin önleyici analjezideki rolü üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Preemptif analjezi, bir ilacın cerrahi kesi yapılmadan uygulanmasıdır. Çalışmalarda, ketaminin preemptif uygulanmasının %58 oranında ek analjezik fayda sağladığı ve opioidler de dahil olmak üzere ek analjezik ilaçlara duyulan ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir.²⁹

Elektif lomber cerrahi geçiren kronik ağrılı hastalarda önleyici ketamin infüzyonlarının etkinliğini araştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, en az 6 hafta opioid kullanım öyküsü olan hastalarda intraoperatif intravenöz uygulanan ketaminin, postoperatif dönemde opioid tüketimini %37 oranında azalttığı gösterilmiştir. Daha önce tartışıldığı gibi ağrıdaki bu azalma; NMDA reseptör antagonizması yoluyla duyarlılığın azalması, opioid toleransındaki azalma ve nörotransmitter dengesi üzerindeki bazı etkilerinden kaynaklanmaktadır.³⁰ Başka bir çalışmada, laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalara preemptif verilen ketamin dozlarının etkileri 1 mg/kg, 0,5 mg/kg ve 0,25 mg/kg olmak üzere üç farklı doz verilerek ve üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Hastalara preemptif ketamin verilmesinin, postoperatif ağrı ve analjezik gereksiniminin azaltılmasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. 0,5 mg/kg'lık düşük bir dozda uygulanan ketamin sonrası hemodinamik değişiklik ve halüsinasyonlar gözlenmemiş; bunun sonucunda laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalar için optimal doz haline getirilmiştir.³¹

Obez hastalarda, obstrüktif uyku apnesi ve obezite hipoventilasyon sendromu sıklıkla görülmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile postoperatif analjezik etkinlik arasında negatif kolerasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.³² Kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, bu hastalarda ketamin tercih edilen bir ajandır. Bir çalışmada, VKİ 50.1 olan obez kadın hastaya 5 mg/kg'dan ketamin intravenöz olarak uygulanmıştır. Ardından 5 µg/kg/dk dozundan sürekli ketamin infüzyonu başlanmıştır. Hasta komplikasyonsuz bir şekilde ameliyat edilmiş, tüm ekstübasyon kriterlerini hızla karşılamış, hipoksik periyodu olmamış ve cerrahiden 90 dakika sonra ağrısız ve yardımsız olarak yürüyebilmiştir. Analjezik olarak ketorolak ve asetaminofen intravenöz olarak uygulanmıştır. Hastanın opioid ihtiyacı olmamıştır.³³ Bu vaka çalışması, bariatrik cerrahide sonuçları iyileştirmek için yapılabilecek randomize kontrol-

lü çift kör çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Postoperatif bulantı ve kusma (POBK), postoperatif 24 saat içinde gelişen bulantı ve kusma olarak tanımlanan ve bu dönemde en sık görülen komplikasyonlardan biridir.³⁴ Başka bir çalışmada, bir gruba propofol, ketamin ve deksmedetomidin ile total intravenöz anestezi (TİVA); diğer gruba ise opioidler ve volatil anestezikler ile anestezi uygulanmış ve postoperatif bulantı ve kusma (POBK) üzerindeki etkileri incelenmiştir. Opioid grubunda %37,3; diğer grupta ise %20 POBK bildirmiştir. Opioid içermeyen TİVA kullanıldığında, dengeli anestezi ile karşılaştırıldığında POBK insidansının önemli oranda azaldığı gösterilmiştir.³⁵

SONUÇ

Ketamin, birçok cerrahide multimodal analjezide etkin olarak kullanılan ve çalışmalara konu olan önemli ilaçlardan biridir. Ketamin farmakolojik etkilerini genellikle NMDA antagonizması ile gösterir. Ketamin, 1960'larda ilk keşfinden bu yana güçlü etkinliği olan bir anestezi ilaç olarak kullanılmaktadır. Ketaminin opioidden koruyucu etkileri, daha az POBK ile daha iyi analjezi elde etmek için faydalı olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Ağrı biyolojik, bilişsel, davranışsal, kültürel ve çevresel faktörlerden etkilenir. Hastalara intraoperatif opioidler olmadan güvenli ve stabil bir anestezi vermenin mümkün olup olmadığı halen tartışma konusudur.

Ketaminin PTSD olan hastaların tedavisindeki rolü ve anestezi alanındaki diğer uygulamaları hakkında yapılmaya devam eden pek çok yeni araştırma mevcuttur. Ketamin, anestezi alanında yeniden gözde bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu bölümde ketaminin anestezi tarihindeki yeri, hemodinamik, nöroprotektif özellikleri, psikomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri açısından birçok anestezi uygulamasında tercih edilebilecek bir ajan olduğu anlatılmak istenmiştir. Bu olumlu özellikler, onu bu bölümde tartışılan opioidsiz anestezi kavramının ön saflarındaki ilaçlardan biri haline getirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Edward F. Domino, David S. Warner; Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*, 2010; 113:678–684 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
2. Maddox Vh, Godefroi Ef, Parcell Rf. The Synthesis Of Phencyclidine And Other 1-Arylcyclohexylamines. *J Med Chem*, 1965; Mar; 8:230-5. Doi: 10.1021/Jm00326a019.
3. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci*. 2016 Nov 29;10:612. doi: 10.3389/fnhum.2016.00612. PMID: 27965560; PMCID: PMC5126726.
4. Mion, G. History of anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology*, 2017; September Volume 34, 571-575. doi: 10.1097/EJA.0000000000000638
5. Domino Ef, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic Effects Of C1-581, A New Dissociative Anesthetic, In Man. *Clin Pharmacol Ther*, 1965; May-Jun; 6:279-91. Doi: 10.1002/Cpt196563279

6. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesthesia and analgesia*. 2004;98(5). doi: 10.1213/01.ane.0000108501.57073.38
7. Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, et al. Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry*. 2000 Jan 15;47(2):137-43. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00097-9. PMID: 10664830.
8. Lavender E, Hirasawa-Fujita M, Domino EF. Ketamine's dose related multiple mechanisms of actions: Dissociative anesthetic to rapid antidepressant. *Behav Brain Res*. 2020 Jul 15;390:112631. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112631.
9. Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N. and Gold, M. (2016), A Review Of Ketamine Abuse And Diversion. *Depress Anxiety*, 33: 718-727.
10. Miller AC, Jamin CT, Elamin EM. Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Aug;77(8):812-20. PMID: 21730929.
11. Merelman AH, Perlmutter MC, Strayer RJ. Alternatives to Rapid Sequence Intubation: Contemporary Airway Management with Ketamine. *West J Emerg Med*. 2019 May;20(3):466-471. doi: 10.5811/westjem.2019.4.42753.
12. Stein MB, Simon NM. Ketamine for PTSD: Well, Isn't That Special. *Am J Psychiatry*. 2021 Feb 1;178(2):116-118. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20121677. PMID: 33517752.
13. Zengin M, Alagoz A (October 22, 2021) Comparison of Thoracic Epidural Analgesia and Thoracic Paravertebral Block Applications in the Treatment of Acute Pain After Thoracotomy in Geriatric Patients. *Cureus* 13(10): e18982. doi:10.7759/cureus.18982
14. Trimmel, Helmut; Helbok, Raimund; Staudinger, Thomas; et al. S (+)-ketamine. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2018;130(9-10):356-366. doi: 10.1007/s00508-017-1299-3
15. Yousef GT, Elsayed KM. A clinical comparison of ketofol (ketamine and propofol admixture) versus propofol as an induction agent on quality of laryngeal mask airway insertion and hemodynamic stability in children. *Anesth Essays Res*. 2013 May-Aug;7(2):194-9. doi: 10.4103/0259-1162.118957.
16. Cillo JE Jr. Analysis of propofol and low-dose ketamine admixtures for adult outpatient dentoalveolar surgery: a prospective, randomized, positive-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;70(3):537-46. doi: 10.1016/j.joms.2011.08.036.
17. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012 Oct;115(4):934-43. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182662e30.
18. Hofbauer R, Moser D, Hammerschmidt V, et al. Ketamine significantly reduces the migration of leukocytes through endothelial cell monolayers. *Crit Care Med*. 1998 Sep;26(9):1545-9. doi: 10.1097/00003246-199809000-00022.
19. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological reviews*, 2018, 70(3), 621–660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
20. Khoshraftar E, Ranjbar A, Kharkhane B, et al. Antioxidative effects of propofol vs. ketamin in individuals undergoing surgery. *Arch Iran Med*. 2014 Jul;17(7):486-9. PMID: 24979561.
21. Li D, Mashour GA. Cortical dynamics during psychedelic and anesthetized states induced by ketamine. *Neuroimage*. 2019 Aug 1;196:32-40. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.076.
22. Sun LH, Fan YY, Wang X, et al. Pharmacodynamic elucidation of glutamate & dopamine in ketamine-induced anaesthesia. *Chem Biol Interact*. 2020 Aug 25;327:109164. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109164.
23. Paul Garcia, Jamie Sleigh. Ketamine: A Drug at War with Itself. *Anesthesiology* 2017; 126:371–372. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001513>
24. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, et al. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Aug;13(1):9-19. doi: 10.1016/0893-133X(94)00131-I.

25. Gitlin J, Chamadia S, Locascio JJ, et al. Dissociative and Analgesic Properties of Ketamine Are Independent. *Anesthesiology*. 2020 Nov 1;133(5):1021-1028. doi: 10.1097/ALN.0000000000003529.
26. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, et al. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Jul;4(1):40-6. doi: 10.3171/2009.1.PEDS08319.
27. Baboli KM, Liu H, Poggio JL. Opioid-free postoperative analgesia: Is it feasible? *Curr Probl Surg*. 2020 Jul;57(7):100794. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100794.
28. Amaram-Davila, J, Davis, M, Reddy, A. Opioids and Cancer Mortality. *Current treatment options in oncology*, 2020, 21(3), [22]. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0713-7>
29. Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019 Jul 31;19(1):136. doi: 10.1186/s12871-019-0802-y.
30. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):639-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e90914.
31. Smischney NJ, Beach ML, Loftus RW, et al. Ketamine/propofol admixture (ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: a randomized, controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Jul;73(1):94-101. doi: 10.1097/TA.0b013e318250cdb8.
32. Zengin M, Ulger G, Baldemir R, et al. Is there a relationship between body mass index and postoperative pain scores in thoracotomy patients with thoracic epidural analgesia?. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e28010. doi:10.1097/MD.00000000000028010
33. Aronsohn J, Orner G, Palleschi G, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with ketamine as part of an enhanced recovery protocol for bariatric surgery patients with sleep disordered breathing. *J Clin Anesth*. 2019 Feb;52:65-66. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.09.014.
34. Zengin M, Sazak H, Baldemir R, et al. Parameters Affecting Nausea and Vomiting After Thoracoscopic Wedge Resection in Patients With Pneumothorax. *Cureus*, 2021, 13(11): e19926. doi:10.7759/cureus.19926
35. Ziemann-Gimmel P et al. Opioidfree total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(5):906-911. <https://doi.org/10.1093/bja/aet551>