



# KETAMİNİN NÖROPROTEKTİF ETKİSİ


Dr. Elif Velibeyođlu Sevengil


- 
- ▶ Refraktör status epileptikusta anestetik/antiepileptik olarak geç dönemde ketamin başlamak yerine erken dönemde başlayarak nöroprotektif etki sağlamak mümkündür.




- 
- ▶ Ketamin şuanda status epileptikusta lorezapam, fenitoin, midazolam ve propofol tedavilerinin başarısız olması durumunda anestezi, antiepileptik ilaç olarak kullanılmaktadır.
  - ▶ Bununla birlikte, ketaminin uzun bir tarihi vardır. Önceden disosiyatif anestezi olarak kullanılan Ketamin, daha sonra da hayvan çalışmalarında status epileptikusta nöroprotektif ilaç olarak kullanılmıştır.
- 
- 

- 
- ▶ Ketaminin nöroprotektif özelliği için status seyrinin başlarında başlatılarak ve elektrografik nöbet deşarjlarının giderilmesine kadar devam edilebilir.
  - ▶ Anestezi indüksiyonu için 1 dakika boyunca 1-2 mg/kg dozunda verilir. Yarı ömrü  $3.6 \pm 1.4$  saattir (standart sapma). Tek bir dozun ardından 15 saniye içinde bir disosiasyon oluşur ve bilinç kaybı 45 saniye içinde başlar , 10-15 dakika sürer, analjezi yaklaşık 40 dakika sürer ve amnezi 1-2 saat sürer. Ketamin etkisi, diğer anestetikler gibi retiküler aktive edici sistem üzerinde değil, korteks ve limbik sistemdedir.
- 
- 


- 
- ▶ 1969'da John Olney, akut nöronal yaralanma alanında devrim yaratacak birçok makalenin ilkini yayınladı. Yenidoğan farelerin hipotalamusunda, gıda katkı maddesi olan monosodyum glutamatın deri altından enjeksiyonu ile üretilen nöronal nekroz gösterdi. Bunu, bir glutamat (GLU) analogu olan kainik asidin, bebeklerde ve genç erişkin farelerde sürekli klonik status epileptikus (KASE) indüklediğini, dağınık kromatlı, sitoplazmik mitokondriyal şişlik ve hipotalamus ve hipokampusta kümelenen piknotik (küçülmüş) nükleuslu nekrotik nöronlar ürettiğini gösteren bir makale takip etti.
  - ▶ Nöbet kaynaklı eksitotoksik beyin hasarına dair bir inceleme makalesi de dahil olmak üzere daha birçok makale bunu takip etti.
- 
- 

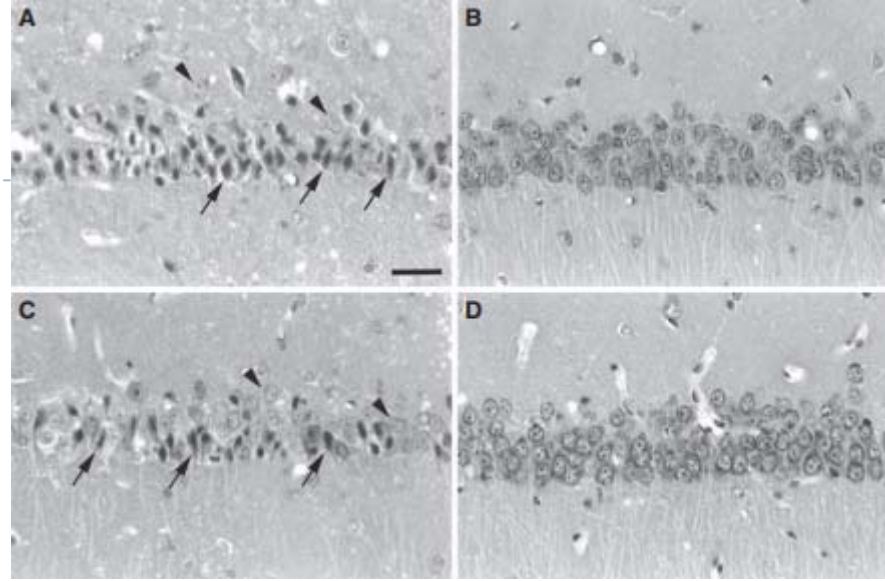
- 
- ▶ Daha sonra, postsinaptik dendritlerde GLU reseptörünün NMDA alt tipini aktive eden, kortikal hücre kültüründeki nöronları öldüren GLU veya NMDA'nın  $Ca^{2+}$  bağımlı hücre olduğu gösterilmiştir. NMDA  $\square$  reseptör aktivasyonu, spinal nöronal hücrede gösterilmiştir.
  - ▶ NMDA reseptörü aktivasyonu, konjenital ve/veya astrositler tarafından  $Ca^{2+}$  alımının tersine çevrilmesi yoluyla aşırı GLU salınması yoluyla eksitotoksisitenin ve serebral iskemi, SE, travmatik beyin veya omurilik hasarı ve hipoglisemi kaynaklı tüm akut nöronal hasarın temelidir.
- 
- 

- 
- ▶ Olney'in grubu, klonik status epileptikusun hipokampal CA1 bölgesinde, amigdala ve piriform kortekste nöronal nekroz ürettiğini ve status epileptikusun indüklenmesinden önce NMDA reseptörünün tüm yarışmasız blokerlerinin MK-801, ketamin ve fensiklidin (PCP) uygulandığında elektrografik nöbet deşarjlarının devam etmesine rağmen bu bölgelerde nöronal nekrozu önlenebildiğini gösterdi.
  - ▶ Lityum □ pilokarpin □ indüklenmiş SE (LPCSE) başlangıcından 15 dakika sonra bile, hem rekabetçi NMDA □ reseptör antagonisti CGP 40116 hem de ketamin, nöbet deşarjlarının devam etmesine rağmen neredeyse tam nöroproteksiyon sağladığını gösterdik.
- 
- ▶


- 
- ▶ Bu veriler, 1987'deki talihsiz bir trajedi nedeniyle Kanada'daki Prince Edward Island'daki insanlar tarafından KA ve GLU'yla yapısal olarak ilişkili domoik asit (DA) ile kirlenmiş midye yutulması ile gelişen konvülfif status epileptikusla ilgilidir.
  - ▶ DA □ indüklü status epileptikus sonrası ölen 4 hastanın ölüm sonrası muayeneleri, hipokampus ve amigdalada klonik status epileptikus hasarına benzer şekilde nöronal nekroz gösterdi.
  - ▶ Fokal status epileptikus başlangıcından 11 ila 27 gün sonra, bilinçli olarak, sistemik komplikasyonlar olmadan, ölen 4 hastada, yüksek doz PCSE, 21 LPCSE, 16–18,22–25 ve klonik status epileptikus ile sıçan çalışmalarımızda bulduğumuz aynı bölgelerde nöronal kayıp olduğunu bulduk.
- 
- 




- 
- ▶ Dikkat edilecek bir not: NMDA Tor reseptör antagonistlerinin (ketamin dahil), embriyonik 19. günden (E19), doğum sonrası 14. günde (P14) P7'de zirve yapan sıçan retrosplenial korteksinde doğal olarak meydana gelen nöronal apoptoziyi arttırdığı gösterilmiştir.
  - ▶ Bu, gebe kadınlarda, bu popülasyonda ve yenidoğanlarda ketamin kullanımıyla ilgili endişeleri artıran üçüncü trimestere tekabül eder.
- 
- 




- ▶ Hem yarışmalı hem yarışmasız bir NMDA-reseptör antagonisti, hipokampal CA1 nöronlarını nöbet kaynaklı nöronal nekrozdan tamamen korur. Bu hafif mikroskopik fotomikrograflar, 3 □ lityum □ pilokarpine bağlı status epileptikus (LPCSE) ve 24 recovery saatlik iyileşme süresi (A, C) ve 24 recovery iyileşme süresi olan sıçanların ventral hipokampal CA1 bölgesindedir. intraperitoneal olarak (B) 12 mg / kg CGP 40116, SE başlangıcından 15 dakika sonra intraperitoneal olarak (D) 100 mg / kg ketamin verilmiştir.
- ▶ SE kaynaklı nöronal nekrozdan (asidofilik, piknotik çekirdeklere sahip asidofilik, küçülmüş nöronlar, A ve C) tam koruma, hem yarışmalı bir NMDA reseptör antagonisti (CGP 40116) hem de yarışmasız bir antagonist boşalmasına rağmen sağlandı.


- 
- ▶ Organofosfor sinir ajanları sivil popülasyonlara yapılan terörist saldırılarda kullanılmıştır.
  - ▶ Sonuç olarak, kemirgenlerde soman ve diizopropil florofosfat (DFP) kullanılarak prelinik hayvan çalışmaları yapılmıştır. Hem soman hem de DFP, asetilkolinin hücre dışı beyin konsantrasyonlarını artıran asetilkolinesterazı inhibe eder, bu da muskarinik kolinerjik reseptörleri aktive eder ve böylece SE üretir.
  - ▶ Fakat LPCSE'de olduğu gibi soman ve DFP tarafından indüklenen nöbetler, nöronal nekroz ile sonuçlanan NMDA reseptörlerini aktive ederek endojen GLU salımına yol açar.
  - ▶ Özellikle ilgi çekici olan, ketaminin soman maruziyetinden 30 ve 60 dakika sonra farelere verildiği ve hipokampusu nöbet kaynaklı nöronal nekrozdan koruduğu bir çalışmadır.
  - ▶ Ne yazık ki, elektroensefalografi (EEG) çalışmaları bu çalışmaya kaydedilmedi.
  - ▶ Bununla birlikte, aynı grup Gine domuzlarını kullanarak aynı deneysel paradigmada EEG çalışmaları kaydetti ve intraperitoneal olarak verilen ketamin 40 mg / kg x 3 ve 60 mg / kg x 3'ün intraperitoneal olarak  $10 \pm 3$  ve  $5 \pm 1$  dakikada elektrografik nöbet boşalmasını durduğunu buldular.
  - ▶ Bu, nörolojik korumaya rağmen elektrografik nöbet deşarjlarının devam ettiği sıçanlarda kimyasal olarak indüklenen SE sonuçlarından farklıdır, fark, kobaylarda farklı dozaj rejiminden ve / veya muhtemelen türlerdeki farktan kaynaklanıyor olabilir.
- 
- 


- 
- ▶ SE kaynaklı nöronal nekrozun önlenmesinde ketaminin nöroprotektif etkinliğini gösteren ilk çalışmalar, hem hayvan modellerinde, hem de hayvanlarda refrakter konvülsif SE'yi durdurabilen bir ilaç olarak ketamini inceleyen epilepsi araştırmacıları tarafından göz ardı edilmiştir.
  - ▶ Ek olarak 2 makale, bir vaka raporu ve diğer inceleme makalesi, 1'inde ketamin kullanımının erken dönemde kullanılmasının ancak antiepileptik bir ilaç olarak kullanıldığını savundu.
  - ▶ Kısa bir süre önce yapılan bir derleme makalesinde, insan çalışmalarının kesin sonuçları engelleyen metodolojik kısıtlamaları olduğu bulundu.
  - ▶ Bununla birlikte, refrakter SE'de kullanım için midazolam ve propofol gibi anesteziklerle karşılaştırıldığında ketamin güvenliği ve etkinliği hakkında bilgi sağlayabilen devam eden klinik çalışmalar (Klinik Çalışmalar NCT0243166339 ve NCT0311548940) vardır.
- 
- 

- 
- ▶ On yıllardır belirgin bir şekilde değişmeyen konvülsif SE tedavisine yaklaşım, yalnızca antiepileptik ilaçlarla durdurmayı veya refrakter hale gelirse anestezi ilaçlarla elektrografik boşalmaları bastırmayı denemeye odaklanmıştır.
  - ▶ SE refrakter hale gelirse ortaya çıkacak olan nöronal nekrozu önlemek için SE'nin erken döneminde nöroprotektif bir ajan olarak ketamin kullanmanızı öneririz.
  - ▶ 20 yıldan fazladır, ketamin gibi NMDA □ reseptör antagonistlerinin, SE başlangıcından önce veya sonra verildiğinde oldukça nöroprotektif oldukları bilinmektedir.
  - ▶ Bu bilgi SE için tedavi protokollerinde kullanılmamıştır; bunun yerine, son yıllarda ketamin, devam eden epileptik akıntılara rağmen nöroprotektif olduğunu gösteren erken kanıtlara rağmen, kemirgenlerde ve insanlarda refrakter SE'de antiepileptik bir ilaç olarak önerilmiştir.
- 




- 
- ▶ Sıçanlardaki veriler, yaygın nöronal nekrozun, 60 dakikalık sürekli SE'den sonra meydana geldiğini ve SE süresi arttıkça kötüleştiğini göstermektedir.
  - ▶ Sıçan verilerinin doğrudan insanlara çevrilmesi elbette tavsiye edilmez, ancak bu durumda ketamin zaten bir dissosiyatif anestezi olarak kullanılmaktadır ve refrakter SE'de kullanılmaktadır.
- 
- 

- 
- ▶ Nöroprotektif bir ajan olarak düşünmesi ve fosfentoin ile aynı anda vermesi ve SE'nin refrakter hale gelmesi durumunda yaygın nöronal nekrozu önlemek için nöbet deşarjları duruncaya kadar uygulanmasına devam etmek için zihniyette basit bir değişim gerektirir. Ek bir fayda, potansiyel antiepileptik etkisidir, ancak sıçan verilerine dayanarak, ketamin, 50 ve 75 mg / kg'da etkili değildi, sadece 100 mg / kg'da kısmen etkili idi.
  - ▶ Sıçanlarda SE başlangıcından sonra ketamin nöroprotektif etkisi üzerine erken verilere dayanarak, daha sonraki nöronal hasarı önlemeye çalışmak için, insanlarda SE döneminde erken dönemde, kesinlikle ilk 60 dakika içinde antiepileptik ilaçlar ile birlikte verilebilir. ve elektrografik nöbet deşarjları giderilene kadar devam edilebilir.
- 
- 


- 
- ▶ Ketaminin çocuklarda refrakter SE için ve birincisinde yetişkinlerde kullanıldığı devam eden bir faz 3 klinik çalışması vardır.
  - ▶ Çocuk denemesinde (ClinicalTrials.gov NCT02431663) araştırmacılar, her biri 2□ 3 mg/kg, 5 dakika aralıklarla 2 intravenöz bolus Ketamin'i, ardından 5□ 10 µg/kg/dk infüzyona geçerek 10 dakika veya daha uzun aralıklarla 2-10 µg/kg/dk doz artırarak “klinik veya elektrografik yanıtla” göre 60 µg/kg/dk infüzyon hızına kadar doz yükselterek 7 gün veriyor.
- 
- 




- 
- ▶ Yetişkin denemesinde (ClinicalTrials.gov NCT 03115489), 2.5 mg/kg'lık bir yükleme dozu intravenöz olarak verilip ardından 3 mg/kg/s (180 mg/s) ile başlayan ve gerekirse EEGde burst supresyon paterni görünene kadar 1 mg/kg/s (60 mg/s) veya maksimum 10 mg/kg/s (600 mg/s) dozuna kadar doz yükseltilir.
  - ▶ 48 saatlik patlama baskısından sonra, doz kademeli bir şekilde 2.5 mg/kg/s (150 mg/s) azalır ve EEG yeniden değerlendirilir.
- 
- 

- 
- ▶ Sıçanda karşılaştırılabilir bir dozaj programı sağlamak için 24 saat sonra nöroproteksiyon sağlayıp sağlamadığını görmek için 100 mg / kg, ip doz, 25 mg / kg yükleme dozu olarak verilebilir, bunu takiben sürekli bir infüzyon 24 saat boyunca 75 mg/kg uygulanır. Eğer bu dozaj rejimi, SE başlangıcından 24 saat sonra nöroproteksiyon gösterecek olsaydı, sıçandaki prensibi kanıtlardı. İnsanlarda dozaj rejimi (insan eşdeğer dozu veya HED), sıçan dozu 6.242'ye bölünür.
  - ▶ Böylece, 25 mg / kg sıçan yükleme dozu 4.03 mg / kg HED olacaktır ve 75 mg / kg / 24 saat 3.12 mg / kg / saat ya da 0.504 mg / kg / saat HED olacaktır.
  - ▶ Yükleme dozu yetişkin klinik deneyine benzer, ancak sürekli infüzyon elektrografiyi baskılamak için anestezik olarak ketamin kullanan yetişkin klinik deneyinden önemli ölçüde daha düşüktür.
  - ▶ Bu doz rejimleri varsayımsaldır; son sıçan doz rejimi deneysel olarak belirlenmelidir.
  - ▶ Ketamin, fosfenitoin uygulaması sırasında nöroprotektif bir ajan olarak başlatılabilir. Herhangi bir noktada elektrografik nöbet deşarjları elimine edilirse, ketamin infüzyonu durdurulabilir veya nöbet deşarjları yeniden ortaya çıkarsa devam edilebilir.
- 



- 
- ▶ Sıçan doz rejiminin bir modifikasyonu, SE sürecinde erken verilirse nöroprotektif olur mu?
  - ▶ Biz sadece farelerden elde edilen deneysel verilere rehberlik ediyoruz.
  - ▶ İlk çalışmalardan birinde, hipokampus, amigdala ve piriform kortekste kortikal elektrotlar ve derinlik elektrotları yerleştirildi ve en az 2 gün sonra SE'yi uyarmak için erkek Sprague □ Dawley sıçanlarına kainik asit (KA; 12 mg/kg sc) verildi. 4 saat boyunca devam eden sıçanlar ötenazi edildi ve beyinleri perfüzyon □ ışık □ sabitlenerek ve elektron □ mikroskopik inceleme yapıldı.
  - ▶ Ketamin KA'dan 15 dakika önce ve 4 saat boyunca her 30 dakikada bir ve en yüksek dozda (20 mg / kg, sc x 6) verildi, hipokampal CA1, amigdala, piriform korteks ve talamusun tam koruması vardı, CA1'de sürekli elektrografik nöbet deşarjlarına rağmen (amigdala ve piriform korteks sistematik olarak örneklenmedi ve talamik aktivite kaydedilmedi).
  - ▶ Böylece, CA1'de devam eden elektrografik nöbetlere rağmen tam nöroproteksiyon sağlandı.
- 
- 

- 
- ▶ LPCSE başlangıcından 15 dakika sonra erkek Wistar sıçanlarına ketamin (100 mg/kg, i.p.) verdik, diazepam ve fenobarbital ile 3 saat sonra nöbetleri durdurduk, 24 saat sonra sıçanları ötenazi yaptık ve beyinlerini histolojik olarak inceledik.
  - ▶ Saline verilen LPCSE sıçanları, incelenen 25 beyin bölgesinin 24'ünde nöronal hasara sahipken, ketaminle tedavi edilen sıçanlar 24 hasarlı bölgenin 22'sinde önemli nöroproteksiyona sahipti.
  - ▶ Ketamin verilen 7 sıçanın 4'ünde elektrografik nöbet deşarjları 90 dakikadan fazla devam etti ve 24 hasarlı bölgeden 21'i tam nöroproteksiyon gösterdi; 3 sıçanda 30 dakika boyunca nöbet boşalması vardı ve hiçbiri nöronal hasar göstermedi.
  - ▶ Dolayısıyla, ketamin, SE başlangıcından sonra, nöbet deşarjlarının elimine edilip edilmediğinden bağımsız olarak, nöroprotektiftir.
- 
- 

- 
- ▶ Ketaminin, soman uygulamasından sonra 30 dakika (25 mg / kg, ip, x 30, her 30 dakikada bir) veya 60 dakika (100 mg / kg, ip, x 3, her 60 dakikada bir) verilmiş, sadece hipokampusu değil (CA1 ve CA3 bölgeleri), daha önce de belirtildiği gibi aynı zamanda soman uygulamasından 48 saat sonra lateral septum, piriform korteks ve amigdalayı da korumuştur.
  - ▶ Ketaminin insanlarda konvülsif SE'de kullanıldığında etkili bir nöroprotektif ajan olduğunu nasıl göstereceğiz?
  - ▶ Etkinlik gösterme teklifimizin en zor yanıdır. Beyin manyetik rezonans (MR) ile SE'nin başlangıcına yakın taramalar yapılmalı ve gerekirse periyodik taramalar yapılmalıdır.
  - ▶ Ayrıntılı nöropsikolojik testler neredeyse kesinlikle SE'den önce yapılmayacak olmasına rağmen, ketamin uygulaması olan ve olmayanlarda SE sonrasında nöropsikolojik testler yapılmalıdır.
- 




General protocol		For 60 kg adult	
Loading dose	Continuous infusion	Loading dose	Continuous infusion
3 mg/kg i.v. × 2 <sup>39</sup>	10 µg/kg/min	Increase by 10 µg/kg/min up to 60 µg/kg/min	180 mg i.v. × 2 0.600 mg/min (36 mg/h) up to 3.60 mg/min (216 mg/h) for a maximum of 7 d
2.5 mg/kg i.v. <sup>40</sup>	3 mg/kg/h to maximum of 10 mg/kg/h	Increase by 1 mg/kg/h hourly up to 10 mg/kg/h over 10 h	150 mg i.v. 180 mg/h increasing by 60 mg/h until EEG burst suppression or to a maximum of 600 mg/h after 10 h

EEG, electroencephalography. The first row is the NCT 02431663 trial in children<sup>39</sup> and the second row is the NCT 03115489 trial in adults<sup>40</sup> for the use of ketamine late in refractory SE.

**TABLE 2** Proposed dosing schedule for ketamine neuroprotection in status epilepticus

Rat loading dose 25 mg/kg i.v.	Rat continuous infusion 75 mg/kg/24 h, or 3.12 mg/kg/h, i.v.	For 300 g rat 7.50 mg, i.v., loading dose followed by 0.936 mg/h until electrographic seizure discharges are eliminated
Human equivalent loading dose 4.03 mg/kg i.v.	Human equivalent continuous infusion 0.504 mg/kg/h, i.v.	For 60 kg adult 242 mg, i.v., loading dose followed by 30.2 mg/h until electrographic seizure discharges are eliminated

- ▶ Sıçan dozlama programı, SE'nin başlamasından 15 dakika sonra periton içine verilen 100 mg / kg ketamin'in çoklu beyin bölgelerinde nöroprotektif olduğu çalışmaya dayanmaktadır.
- ▶ Burada önerilen dozlama programı, 25 mg / kg'lık bir yükleme dozu ile, 24 saat boyunca yayılır; Eğer bu rejim nöroprotektif ise, kavramın kanıtını sağlayacaktır ve yukarıda gösterilen insan eşdeğer dozaj rejimini önerecektir (sıçan dozlama programı 6.2'ye bölünür).
- ▶ Bu noktada, bu dozaj rejimleri varsayımsaldır; son sıçan doz rejimi deneysel olarak belirlenmelidir.

- 
- ▶ Erken intravenöz ketamin uygulaması olan ve olmayan prospektif klinik çalışmaların, hem nöronal nekrozun histolojik kanıtlarına karşı korunma hem de nöropsikolojik testlerle belirlenen bilişsel fonksiyonların korunmasına ilişkin olarak etkinlik göstermesi gerekecektir.
  - ▶ Hastaların seri beyin MR taramaları ve nöropsikolojik testlerle takip edilmesi gerekecek ve ayrıca ölen hastaların ölüm sonrası muayeneleri için de çaba sarf edilmesi gerekecektir, çünkü sonuçta ketamin uygulamasının erken dönem nöroprotektif olup olmadığını gösterecek olan nöropatolojik kanıtlardır.
- 
- 

---

► **Özetle:**

- İki klinik çalışmada, refrakter status epileptikusta anestetik/antiepileptik bir ilaç olarak ketamin için araştırma yapılıyor.
- Yarışmamız bir N-metil-D-aspartat (NMDA) -reseptör antagonisti olan ketamin, status epileptikusda belirgin şekilde nöroprotektiftir.
- İnsanlarda status epileptikustaki beyin hasarı NMDA reseptörü aktivasyonu ile gerçekleşebilir.
- Ketamin status epileptikusta erken başlamalıdır, yaygın beyin hasarı meydana geldikten sonra değil.





---

▶ **How to cite this article:**

**Fujikawa DG. Starting**

ketamine for neuroprotection earlier than its current use as an anesthetic/antiepileptic drug late in refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60:373–380. <https://doi.org/10.1111/epi.14676>

