

Ketamin: Yeni Bir Antidepresan?

Ketamine: A New Antidepressant?

Feride Karacaer

Özet

Major depresif bozukluğu olan birçok hastada standart antidepresanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Son çalışmalar subanestezik dozlardaki ketaminin depresyon tedavisinde etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Ketaminin antidepresan etkilerinin kısa süreli olduğu görülmüştür ve psikomimetik yan etkileri depresif hastalarda kullanımını kısıtlayabilir. Gelecekte yapılacak çalışmaların yanıtı belirleyecek faktörlere (klinik ve farmakolojik olarak), farklı doz uygulamalarının ve uygulama yollarının araştırılmasına ve antidepresan etkinin sürdürülmesine odaklanması gerekmektedir

Anahtar sözcükler: Ketamin, major depresif bozukluk.

Abstract

Standart antidepressants are widely used for the treatment of major depressive disorder. Recent studies show that subanesthetic dose of ketamine is efficient and safe for the treatment of depression. Antidepressant effects of ketamine have been found to be short-lived and its psychotomimetic properties may limit the use of ketamine to depressive patients. Future research studies should focus on identifying predictors of response (pharmalogical and clinical) to ketamine and should investigate the required doses and routes of administration to maintain the antidepressant effect.

Key words: Ketamine, major depressive disorder.

KETAMİN, analjezik, hipnotik ve amnezik etkileri olan tek anestezi ajandır. Anestezi pratiğinde uzun yıllardan beri tercih edilmektedir (Craven 2007). Son yıllarda yapılan çalışmalarda antidepresan etkisi olduğu görülmüştür (Berman ve ark. 2000, Zarate ve ark. 2006, Price ve ark. 2009, Diazgranados ve ark. 2010, Bez 2013, Ebrinç 2013). Anestezi olarak geniş bir kullanım alanı olan bu ilacın antidepresan etkinliği anestezi uzmanlarının de ilgisini çekmektedir. Bu derlemede ketaminin, depresyon tedavisindeki endikasyonu ve bugüne kadar hangi durumlarda ve dozlarda kullanıldığının sunulması amaçlanmıştır.

Farmakoloji

Ketaminin kortikal ve limbik sistem arasında elektrofizyolojik dissosiyasyon yaratarak oluşturduğu duruma 'dissosiyatif anestezi' denir. Ketamin bir fensiklidin türevi olarak 1965'te tanımlanmıştır ve 1970 yılından beri klinik pratikte kullanılmaktadır. Bağlandığı reseptörler hala tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte santral sinir sistemi (SSS) boyunca N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri üzerinde antagonist etkisi vardır. Ketamin molekülü iki enantiomer içerir; S(+) ketamin ve R(-) ketamin. Ticari olarak en sık kullanılan formu bu iki enantiomerin rasemik karışımıdır. S(+) ketamin preparatı

bazı ülkelerde kullanılabilir ve NMDA reseptörlerine affinitesi R(-) ketaminden 4 kat fazladır. Aynı zamanda opioid reseptörlerinden mu ve kappa reseptörlerine de bağlanır. Ayrıca anestezi potansı, rasemik karışımdan 3 kat fazladır (Craven 2007). Eşit plazma konsantrasyonlarında her iki enantiyomerin yan etki insidansı benzerdir. Ancak S(+) ketaminin yüksek potansı nedeniyle daha düşük dozlarda kullanılabilir. Dolayısıyla daha az yan etki, daha kısa derlenme zamanına sahiptir. R(-) enantiyomer, havayolu kaslarının relaksasyonunda daha etkindir ve bu sebeple rasemik karışım hava yolu güvenliği açısından daha çok tercih edilmektedir (White ve ark.1985).

Ketamin, karaciğerde aktif metaboliti olan norketamine dönüştürülür. Norketamin, ketaminin 1/3'ü kadar etkinliğe sahiptir. Ketamin metabolitleri 2-3 saatlik bir eliminasyon yarı ömründen sonra böbreklerle atılır (Clements ve Nimmo 1981).

Uygulama Yolları

Ketamin hem suda hem de yağda çözünebildiği için intravenöz (iv), intramüsküler (im), oral, rektal, subkutanöz (sk), epidural ve transnazal olarak kullanılabilir. İV uygulamada biyoyararlanımı %90 iken oral ve rektal uygulamada %16'dır. İV uygulamada plazma zirve konsantrasyonuna 1-5 dakikada (dk), oral uygulamada ise 15-30 dk'da ulaşır. Bu farklılıklar gastrointestinal sistemden inkomplet absorpsiyon ve karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle olmaktadır. Oral alımı takiben norketamin düzeyleri iv uygulamadan 3 kat yüksektir ve oral ketaminin analjezik etkinliği bu özelliğiyle açıklanmaktadır (Grant ve ark.1981). Ketamin, tek başına veya lokal anesteziyle birlikte epidural yolla da kullanılmaktadır. Medulla spinalisin arka boynuzundaki NMDA reseptörlerine bağlanarak tek uygulama ile uzun süreli analjezik etkinlik sağlamaktadır (Malinovsky ve ark. 1993).

Ketaminin rasemik karışımı 3 farklı konsantrasyonda bulunur; 10mg/ml, 50mg/ml, 100mg/ml. İntramüsküler (im) ve dilüe edilerek intravenöz (iv) uygulamada sıklıkla 50mg/ml formu tercih edilmektedir. S(+) ketamin ise 5mg/ml ve 25mg/ml olmak üzere 2 şekilde bulunur (Craven 2007).

Klinik Etkileri

Ketamin anestezi sırasında faringeal ve laringeal refleksler sıklıkla korunur ve havayolu genellikle güvence altındadır. Laringeal spazmı arttırdığına dair yayınlar olmasına rağmen bu durum basit havayolu manevralarıyla çözümlenebilmektedir. Yavaş bir şekilde uygulandığında solunum sıklıkla devam eder. 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 artırabilir (Green ve Li 2000).

Ketamin dissosiyatif anesteziye neden olur ve bu durumda anestezi ve cerrahi sırasında hastaların gözleri açıktır ve bazı refleks motor hareketler gözlenir. Derlenme sırasında varsanılar nedeniyle hastalar ajite bir şekilde uyanabilirler. Varsanılar kadınlar da, yüksek doz kullanımda ve hızlı iv uygulamalarda daha sık görülmektedir. Varsanıları engelleyebilmek için en sık olarak benzodiazepinlerle premedikasyon kullanılmaktadır (sıklıkla 0,15mg/kg oral, 0,1 mg/kg iv diazepam kullanılmaktadır.) (Argiriadou ve ark. 2004).

Ayrıca ketamin, hem intraoperatif, hem akut, hem de kronik ağrı tedavisinde gide rek artan sıklıkta kullanılmaktadır. İv ve oral uygulamaların her ikisi de analjezik olarak etkindir. Ancak oral uygulamada daha az yan etki görülmektedir; çünkü norketaminin halüsinojenik etkisi yoktur (Craven 2007).

Kafa içi basıncını arttırdığı endişesiyle kafa travması olan hastalarda uzun yıllardır ketamin kullanımından kaçınılmaktadır. Ancak son zamanlarda diğer sedatif ajanların aksine hemodinamiyi baskılamadığı için serebral perfüzyonu arttırdığı ve kafa içi basıncına önemli bir etkisi olmadığı bildirilmektedir (Flower ve Hellings 2012). Hem prokonvülzan, hem de antikonvülzan etkileri vardır ve bu nedenle epileptik hastalarda da tercih edilmez. Ayrıca şizofreni hastalarında psikotik reaktivasyona neden olabilmektedir (Craven 2007).

Ketamin ve Depresyon

Depresyon, yaşam kalitesini son derece olumsuz etkileyen ciddi bir mental hastalıktır (Larsen ve ark. 2010). Yaşamları boyunca kadınların %10-30'u, erkeklerin %7-15'i klinik ve biyolojik olarak heterojen olan bu hastalıkla karşılaşır. Depresyon, morbidite ve mortalite oranları yüksek olan, ciddi sosyal ve ekonomik sonuçlar doğurabilen bir hastalıktır (Abelaira ve ark. 2014). Günümüzde serotonin ve/veya noradrenalin geri alım inhibitörleri depresyon belirtilerinin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak etki sürelerinin geç başlaması ve düşük remisyon oranları bu ilaçların ciddi dezavantajlarıdır (Machado-Vieira ve ark. 2009). Bu nedenlerle hızlı etkili ve etkin bir antidepresan ilaç ihtiyacı doğmuştur.

Uzun yıllardan beri araştırmalar, antidepresanların etkilerinin geç başlaması, yan etkileri ve duyu durum bozukluklarının patofizyolojisi üzerinde yoğunlaşmıştır (Manji ve ark. 2003, Skolnick ve ark. 2001). Monoaminerjik sistemin yanı sıra son zamanlarda başka bir nörotransmitter yolağı olan glutamaterjik sistem de ilgiyle araştırılmaktadır. Bu çalışmaların sonucuna göre depresyon tedavisinde glutamaterjik sistem, geliştirilecek ilaçlar için tedaviye hızlı cevap verecek iyi bir hedef olabilir (Sanacora ve ark. 2008). Ketaminin glutamaterjik sistemde iyonotropik bir reseptör olan NMDA reseptörü üzerinde güçlü, non-kompetitif antagonist etkisi vardır (Naughton ve ark. 2014).

Glutamat memeli canlıların beyinde eksitator sinaptik transmisyonunda primer medyatördür (Orrego ve Villanueva 1993) ve sinaptik yoğunluk, öğrenme ve hafızada belirgin bir role sahiptir. Majör depresyonun patofizyolojisi ve antidepresan tedavinin mekanizmasında glutamaterjik sistemin rolü birçok çalışmanın araştırma konusu olmuştur. Özellikle NMDA reseptörlerinin depresyon ve antidepresan ajanların etkileriyle ilgili olduğu görülmektedir (Skolnick ve ark. 1996, O'Connor ve ark. 2010). Ayrıca kronik tedavide uzun zamandır kullanılan antidepresanların da NMDA reseptör aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (Mjelle ve ark. 1993). Bu bulgular sonucunda NMDA reseptör antagonizmasının depresyon tedavisi için geçerli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (Naughton ve ark. 2014).

Son 40 yıldan beri ketamin güvenilir anestezi profili nedeniyle milyonlarca hasta üzerinde anestetik ajan olarak kullanılmaktadır (Lahti ve ark. 2001). Son yıllarda NMDA reseptör antagonisti olarak ketaminin tedaviye dirençli depresyon hastalarında hızlı başlayan ve geçici antidepresan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Mathew ve ark. 2012).

Klinik Çalışmalar

Berman ve arkadaşları (2000) depresif hastalarda subanestezik dozlarda (0,5 mg/kg) iv ketamin infüzyonu kullanarak Hamilton Depresyon Ölçeği'ne göre depresif semptomlarda gerileme olduğunu saptamışlardır Çalışmaya 8 hasta dahil edilmiş ve 0,5mg/kg tek doz ketamin iv infüzyonla 40 dk'da uygulanmıştır. Hastaların tümünde ilk 3 günde depresif belirtilerde ilerleyici olarak azalma saptanmış, bir hastada antidepresan etkiler infüzyon sonrası 2 haftaya kadar devam etmiştir. Benzer şekilde Zarate ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada tek doz ketamin infüzyonu ile çalışmaya alınan 18 hastadan 12'sinde ilk gün depresif belirtilerde düzelmeye belirlenmiştir. Bu düzelmeye, 6 hastada bir hafta boyunca devam ederken, 2 hastada 2 hafta boyunca sürmüştür. Az sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmış olması, aktif bir plasebo ajanın yokluğu ve uzun dönem sonuçlardaki yetersizlik ketaminin rutin kullanıma girmesini engellemektedir (Aan Het Rot ve ark. 2012).

Ketaminin antidepresan özelliğiyle ilgili 67 hastanın dahil edildiği şu ana kadar yapılmış en kapsamlı çalışmada aktif plasebo olarak yine bir anestezi ajanı olan midazolam kullanılmıştır. İki merkezli, çift kör, randomize, kontrollü çalışmada tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında tek doz ketamin ya da tek doz midazolam infüzyonu verilmiştir. İlk 24 saatte ketamin verilen hastalarda yanıt oranı %64 iken midazolam verilen grupta %28 olarak belirlenmiştir. Yedinci günde depresyon skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastaların %17'sinde ketaminle ilgili dissosiyatif yan etkiler uygulamanın hemen sonrasında oluşmuş ve 2 saat sonra da kaybolmuştur (Murrough ve ark. 2013).

Ketaminin bipolar bozukluk üzerinde de hızlı ve etkin yanıt sağladığı, majör depresif bozukluktaki (MDB) gibi bu etkinin ancak 1-2 hafta sürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hastaların lityum ve valproat tedavileri ketaminle eş zamanlı olarak devam etmiştir (Diazgranados ve ark. 2010, Zarate ve ark. 2012).

Üç açık etiketli çalışmada ketaminin depresif hastalarda akut özkıyım riskini hızlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (Price ve ark. 2009, Larkin ve Beautrais 2011, Thakurta ve ark. 2012). Larkin ve Beautrais (2011) kullandıkları depresyon değerlendirme ölçeklerinde özkıyım düşüncesinin belirgin şekilde gerilediğini bulmuşlardır. Price ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada tedaviye dirençli 26 depresyon hastası ketamin infüzyonundan 24 saat sonra Montgomery-Asberg Depresyon Skalası (MADS)'nda özkıyım açısından değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası hastaların %81'inde skor 0 ya da 1 olarak belirlenmiştir. Thakurta ve arkadaşları (2012) aynı doz rejimini kullanarak HDRS özkıyım değerlendirmesinde özkıyım düşüncelerinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. En büyük değişikliğin ortalama skorda %80 azalma ile 40. dk'da meydana geldiğini, ancak infüzyondan 24 saat sonra skor değişikliklerinin ortadan kalktığını belirtmişlerdir.

Szymkowiec ve arkadaşları (2014) geriatrik hasta grubunda yayınladıkları bir olgu serisinde 65 yaş üzerinde, tedaviye dirençli majör depresif bozukluğu olan 4 hastaya 0,5 mg/kg iv ketamin tedavisi vermişlerdir. Ancak diğer yayınların aksine 4 hastada da antidepresan etkinin oluşmadığını görmüşlerdir. Hastalarda ciddi dissosiyatif yan etkiler görülmemiş, hatta bir hasta bu yüzden kendi isteğiyle tedaviden vazgeçmiştir. Bu durum NMDA reseptörlerindeki yaşa bağlı değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca bilinmektedir ki hayatın ileri dönemlerinde başlayan depresyon genç hastalardaki klinik durumdan farklılıklar göstermektedir (Sachs-Ericsson ve ark. 2013). Eşlik

eden diğer hastalıklar ve yaşlılıkta sık karşılaşılan yaygın anksiyete bozukluğu bu hastaların depresyon tedavisini komplike hale getirmektedir(Lenze 2003).

Ketamin ve Elektrokonzülf Tedavi

Elektrokonzülf tedavi (EKT), unipolar ve bipolar depresyonda standart antidepresanlara göre oldukça hızlı ve etkin olarak kabul edilen bir tedavi şeklidir. Belirtilerde belirgin iyileşme görebilmek için ortalama 5-7 seans gerekmektedir (Naughton ve ark. 2014). Depresyon hastalarında ketaminin neden olduğu hızlı ve güçlü iyileşmeye benzer etki haftada 3 kez yapılan EKT tedavisinin ilk uygulamasından 1-2 hafta sonra elde edilebilmektedir (Browne ve Lucki 2013).

Ketaminin EKT'ye dirençli depresyon hastalarında da etkin olduğu ve EKT ile karşılaştırıldığında etkisinin daha hızlı ortaya çıktığı görülmüştür(Ibrahim ve ark. 2011). Ayrıca yapılan çalışmalar EKT öncesi anestezik olarak ketamin kullanıldığında yanıtların daha iyi olduğunu göstermektedir (Hoyer ve ark. 2014). Nitekim ketamin ve propofol kullanılan bir hasta grubuyla sadece propofol kullanılan bir hasta grubu karşılaştırılmış ve ketamin ve propofol kullanılan grupta nöbet süresinin uzadığı, antidepresan etkinin daha erken başladığı ve kognitif performansın daha iyi olduğu görülmüştür (Wang ve ark. 2012).

Niemegeers ve arkadaşlarının (2014) yayınladığı bir olgu sunumunda tedaviye dirençli MDB'ü olan 74 yaşındaki bir hastaya standart antidepresan tedaviler verilmiş ve yanıt alınmayınca EKT tedavisi başlanmıştır. EKT sırasında anestezik olarak önce propofol, ardından etamidat kullanılmıştır. Ondokuz EKT seansı sonrası yanıt alınmayan hastaya anestezi amacıyla 0,7 mg/kg iv ketamin verilmiş ve dördüncü seanstan sonra yanıt alınmaya başlamıştır. Ayrıca ketaminin hem anestezik hem de subanestezik dozlarda EKT'nin antidepresan etkilerini arttırdığını, depresyon skorlarında düzelme gözlemlendiğini ve daha az sayıda EKT seansı gerektirdiğini belirten birçok çalışma yayınlanmıştır (Ostroff ve ark. 2005, Goforth ve Holsinger 2007, Okamoto ve ark. 2010).

Optimal Doz ve Uygulama Yolları

Ketaminin antidepresan etkinliği oldukça ayrıntılı bir şekilde araştırılmış olsa da doz-yanıt ilişkisi ya da en ideal uygulama yolu konusunda çok az bilgi vardır. Birçok çalışma ketaminin antidepresan etkinliğini 0,5 mg/kg dozu 40-60 dk'da iv infüzyon şeklinde uygulayarak test etmiş ve kısa sürmesine rağmen iyi yanıtlar ve remisyon oranları bildirmişlerdir (Berman ve ark. 2000, Zarate ve ark. 2006, Machado-Vieira ve ark. 2009, Zarate ve ark. 2012).

İntravenöz ketamini farklı dozlarda ve bolus infüzyon kullanarak araştıran sadece iki çalışma vardır. Kudoh ve arkadaşları (2002) 1 mg/kg genel anestezi sırasında, Larkin ve Beautrais (2011) ise acil serviste özkıyım riski olan hastalara 0,2 mg/kg 1-2 dk'da bolus şeklinde vermişlerdir. Larkin ve Beautrais (2011) enjeksiyon sonrası 240. dk'da belirgin antidepresan yanıt görmüşlerdir. Bu yanıt 13 hastanın hepsinde 10. güne kadar devam etmiştir. Diğer çalışmalarda gözlenen birkaç günlük yanıtların aksine 10 güne uzayan sonuçların nedeni açık değildir. Ancak ketaminin açık etiketli olarak kullanılması, acil serviste ve bolus enjeksiyonla verilmesi uzun etkinin nedeni olabilir. Ayrıca ketaminin antidepresan etkinliğinde doz-yanıt eğrisi lineer olmayabilir ve 0,2 mg/kg bolus enjeksiyon optimal doz ve ideal uygulama yolu olabilir. Dolayısıyla bu gözlemlerin ışığında

doz-yanıt deneyleri ve farmakokinetik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır (Katalinic ve ark. 2013).

Glue ve arkadaşları (2011) ketamini dirençli depresyonu olan 2 hastalarına im olarak farklı dozlarda (0,5, 0,7, 1 mg/kg) vermişlerdir. Açık bir şekilde görülmüştür ki doz arttıkça antidepresan yanıt da artmaktadır. Irwin ve Iglewicz (2010) 2 depresif hastaya 0,5 mg/kg tek doz oral ketamin vermişler ve her iki hastada da iv uygulamaya benzer akut yanıtlar almışlardır. Ayrıca hastaların anksiyete belirtilerinde de iyileşme görülmüştür. Birçok iv uygulamanın tersine bu iki hastada antidepresan etkiler sırasıyla 8 ve 15 gün devam etmiştir.

De Gioannis ve De Leo (2014) tedaviye dirençli depresyonu ve kronik özkıyım düşünceleri olan 2 hastaya oral ketamin tedavisi uygulamışlardır. Tedaviye 0,5 mg/kg dozla başlayıp her tedavide 0,5 mg/kg artırılmıştır. İlk hastada 3 mg/kg dozda sürekli klinik yanıt ulaşılmıştır. Diğer hastada ise 1,5 mg/kg'da remisyon sağlanmış ve her iki hastada da özkıyım düşüncelerinde remisyon görülmüştür. Oral uygulamanın daha geniş çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca ketaminin majör metaboliti olan norketaminin iv ve oral uygulamalarda plazma konsantrasyonları farklıdır (Peltoniemi ve ark. 2012) ve norketaminin antidepresan etkiye katkısı ise henüz bilinmemektedir (Katalinic ve ark. 2013).

Cusin ve arkadaşları (2012) tedaviye dirençli bipolar depresyonu ve hiperaktivite bozukluğu olan 2 hastanın dahil edildiği olgu serilerinde im ketaminle başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Hastalardan biri 40 dk boyunca 0,5 mg/kg iv uygulanan ketamine kısa süreli yanıt vermiştir. Daha sonra 3 hafta süresince uygulanan oral (210 mg, haftada 3 kez) ya da nazal (200 mg/ml, haftada 3 kez, 3 spray) ketaminle sonuç alınamamıştır. Ardından 32 mg im tek doz ketamin yapılmış ve tam remisyon sağlanmıştır. Daha sonra doz 50 mg'a arttırılarak 4 günde bir im uygulamaya devam edilmiş ve 5 ay boyunca hastada nüks görülmemiştir. Diğer hastaya ise 3 günde bir 50 mg im ketamin verilmiş, 1 hafta sonra remisyon sağlanmış ve 6 ay boyunca nüks görülmemiştir.

Bugüne kadar elde edilen veriler sınırlı olduğu için ilacın kendisi (S-ketamin ya da rasemik ketamin), uygulama yolu ve dozajının ketaminin antidepresan etkisini nasıl değiştirdiği açık değildir. İm ve oral uygulamayla ilgili dikkat çekici sonuçlar küçük hasta gruplarında yapılan açık etiketli çalışmaların sonuçlarıdır. Dolayısıyla bu konularda daha kesin sonuçlara varabilmek için çift kör, plasebo kontrollü ve daha fazla sayıda hastanın kapsandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. (Katalinic ve ark. 2013) Galvez ve arkadaşları (2014) tedaviye dirençli melankolik özelliklere sahip majör depresif bozukluğu olan 62 yaşındaki hastaya sk ketamin tedavisi vermişlerdir. Çift-kör, aktif plasebo kontrollü ve randomize yapılmış bu çalışmada 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarında ketamin ve aktif plasebo olarak 0,1 mg/kg midazolam abdominal sk yolla kullanılmıştır. 1 mg/kg ketamine verilen yanıt 2 haftaya kadar uzamıştır. 2 mg/kg ketamin tedavisinden sonra ise hasta 5 ay boyunca remisyonunda kalmıştır.

Antidepresan Etkinin Süresi

Yapılan çalışmalarda ketaminin antidepresan etkisi tipik olarak tek uygulamayı takiben 1-2 hafta sürmüştür (Berman ve ark. 2000). Daha sonra yapılan çalışmalar bu sürenin uzatılmasına yönelik olmuştur. Birçok olgu sunumunda ilk ketamin uygulamasına yanıt veren hastalarda nüks olması durumunda ikinci bir ketamin dozu denenmiştir. Doz aralıkları 10 gün ile 6 ay arasında değişmektedir. İki olguda ikinci doza yanıtın

ilk dozdan daha kötü olduğu gözlenmiştir(Liebrenz ve ark. 2007, Liebrenz ve ark. 2009, Kollmar ve ark. 2008).

Messer ve arkadaşlarının (2010) 2 hastayı randomize şekilde dahil ettikleri bir olgu serisinde ilk hastaya 0,5 mg/kg ketamin gün aşırı 6 seansta verilmiş, diğer hastaya ise 1. ve 7. günlerde ketamin diğer günlerde plasebo verilmiştir. Her iki hasta da birkaç gün sonra tedaviye belirgin yanıt vermişlerdir. Ancak iki doz ketamin alan hastada 25. gün nüks gözlenirken diğer hastada 40. günde gözlenmiştir.

Psikometik Yan Etkiler ve Güvenilirlik

Ketamin bir anestezi ajan olarak güvenilir bir profile sahiptir. Ancak depresif hastalarda tekrarlayan subanestezi dozlarında kullanımında güvenilirliği hakkında yapılmış bir çalışma yoktur(Naughton ve ark. 2014). Bununla birlikte Zarate ve arkadaşları (2006) kontrol grubu kullanarak yaptıkları çalışmada ketamin alan hasta grubunda algı bozuklukları, konfüzyon, kan basıncında artış, öfori, baş dönmesi ve libido artışı gibi etkileri çok daha sık görmüşlerdir. Yan etkilerin çoğu infüzyondan 80 dk sonra kaybolmuştur. Murrough ve arkadaşları (2013) randomize kontrollü çalışmalarında ketamin alan 47 hastanın 8'inde belirgin dissosiyasyon tespit etmişler ve 2 hastada ortaya çıkan hemodinamik sebeplerle ketamin infüzyonu durdurulmuştur. Başka bir çalışmada ketamin infüzyonunu takiben geçici kognitif bozukluklar ve öfori gözlenmiştir. Bu belirtiler infüzyondan 2 saat sonra normale dönmüştür (Berman ve ark. 2000). Bu yan etkilere rağmen şu anda kullanılan antidepresanların da yan etki profili göz önünde bulundurulmalı ve bu açıdan ketamin monoaminerjik antidepresanlarla doğrudan karşılaştırılmalıdır(Naughton ve ark. 2014).

S-ketamin kullanımıyla psikometik yan etkilerin daha az görüleceği düşünülmese de yapılan çalışmalarda psikiyatrik ve dissosiyatif semptomların benzer (Passie ve ark. 2005, Denk ve ark. 2011), ancak algı bozukluklarının daha az olduğu görülmüştür(Paul ve ark. 2009). S-ketamin, R-ketamin ve rasemik ketaminin karşılaştırıldığı bir çalışmada S-ketaminin daha az uyuşukluk ve konsantrasyon bozukluğuna neden olduğu bulunmuştur(Pfenninger ve ark. 2002). Dolayısıyla S-ketamin kullanımı (benzer yan etkilere sahip olmakla birlikte) ketaminin terapötik indeksini artırabilir. Sonuç olarak ketaminin yan etkileri göz ardı edilemez, ancak bu yan etkiler ya kullanım anında ya da hemen sonrasında meydana gelmektedir. Subanestezi dozlarındaki kullanımıyla ilgili kalıcı yan etkiler görülmemiştir (Katalinic ve ark. 2013).

Bugüne kadar düşük doz ketamin ve S-ketamin kullanımıyla ilgili ciddi fiziksel yan etkiler rapor edilmemiştir. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, diplopi gibi geçici yan etkiler birçok yayında bildirilmiştir (Liebrenz ve ark. 2007, Morgan ve ark. 2004, Honey ve ark. 2005). Bu belirtiler doz bağımlı, benign ve infüzyon süresiyle sınırlıdır ya da infüzyon sonrası kısa süre devam etmektedir. Birçok çalışmada oksijen saturasyonu normal sınırlarda izlenmesine rağmen (Diazgranados ve ark. 2010, Mathew ve ark. 2010, Ibrahim ve ark. 2012) A an het Rot ve arkadaşları (2010) ketamin infüzyonu sırasında oksijen desaturasyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Son olarak, uzun süreli ve tekrarlayan dozlarda ketamin kullanımında bağımlılık potansiyeli ile ilgili endişeler vardır. Ketamin bağımlılığı olan popülasyonda yapılan çalışmalarda fizyolojik tolerans, ilacın kesilmesi durumunda ilaca karşı istek ve yoksunluk sendromu gözlenmiştir(Morgan ve Curran 2012). Fizyolojik tolerans gelişimi anestezi amacıyla tekrarlayan ketamin uygulamalarında da görülmüştür(Collier 1981). An-

cak analjezi amaçlı ketamin kullanımında fizyolojik tolerans gözlenmemiştir(Hocking ve Cousins 2003). Perry ve arkadaşları (2007) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları kontrollü çalışmada subanestezi dozlarında ketamin uygulamışlar ve uygulamayı takiben 6 ay boyunca ketaminin kötüye kullanımı veya araştırma dışında kullanımına rastlamamışlardır.

Sonuç

Bugüne kadar yapılmış çalışmalar glutamaterjik sistemde NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin duyudurum bozukluklarında belirgin ve hızlı antidepresan etkileri olduğunu ve özkıyım düşüncesinde gerileme yarattığını göstermiştir. Ayrıca EKT uygulamasındaki olumlu etkileri de depresyon tedavisinde önemli bir adım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu önemli bulguların uygun bir tedavi stratejisinde nasıl yer bulacağı hala açık değildir. Ketaminin antidepresan etkinliği infüzyon sonrası 24 saatte pik yapmakta ve 1-2 haftada bu etki sona ermektedir. Dolayısıyla gelecekte yapılacak çalışmalar antidepresan yanıtı belirleyen klinik ve farmakokinetik faktörlere, antidepresan etki süresinin uzatılmasına ve yan etkilerin azaltılmasına odaklanmalıdır..

Kaynaklar

- Aan het Rot M, Collins KA, Murrrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS et al. (2010) Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 67:139-145.
- Aan Het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew SJ (2012) Ketamine for depression : where do we go from here? *Biol Psychiatry*, 72:537-547.
- Abelaira HM, Reus GZ, Neotti MV, Quevedo J (2014) The role of mTOR in depression and antidepressant responses. *Life Sci*, 101:10-14.
- Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M et al. (2004) Improvement of pain treatment after major abdominal surgery with intravenous S+ ketamine. *Anesth Analg*, 98:1413-1418.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS et al. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47:351-354.
- Bez Y (2013) İki uçlu depresyonun farmakolojik tedavisinde yenilikler. *Journal of Mood Disorders*, 3:559-562.
- Brown CA, Lucki I (2013) Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Front Pharmacol*, 4:161.
- Clements JA, Nimmo WS (1981) Pharmacokinetics and analgesic effects of ketamine in man. *Br J Anaesth*, 53:27-30.
- Collier BB (1981) Long-term dangers of ketamine anaesthesia. *Br J Anaesth*, 53:552.
- Craven R (2007) Ketamine. *Anaesthesia*, 62:48-53
- De Giannisi A, De Leo D (2014) Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry*, 48:686.
- Denk MC, Rewerts C, Holsboer F, Erhardt-Lehmann A, Turck CW (2011) Monitoring ketamine treatment response in a depressed patient via peripheral mammalian target of rapamycin activation. *Am J Psychiatry*, 168:751-752.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche N, Newberg A, Kronstein P, Khalife S et al. (2010) A randomized add-on trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67:793-802.
- Ebrinç S (2013) Tedaviye dirençli tek uçlu depresyonun tedavisinde yenilikler. *Journal of Mood Disorders*, 3:551-553.
- Flower O, Hellings S (2012) Sedation in traumatic brain injury. *Emerg Med Int*, 2012:637171.
- Glue P, Gulati A, Le Nedelec M, Duffull S (2011) Dose- and exposure-response to ketamine in depression. *Biol Psychiatry*, 70:e9-e10.
- Goforth HW, Holsinger T (2007) Rapid relief of severe major depressive disorder by use of preoperative ketamine and electroconvulsive therapy. *J ECT*, 23: 23-25.
- Grant IS, Nimmo WS, Clements JA (1981) Pharmacokinetics and analgesic effects of im and oral ketamine. *Br J Anaesth*, 53:805-809.

- Green SM, Li J (2000) Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions. *Acad Emerg Med*, 7:278-281.
- Hocking G, Cousins MJ (2003) Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*, 97:1730-1739.
- Honey GD, Honey RA, Sharar SR, Turner DC, Pomarol-Clotet E, Kumaran D et al. (2005) Impairment of specific episodic memory processes by sub-psychotic doses of ketamine: the effects of levels of processing at encoding and of the subsequent retrieval task. *Psychopharmacology (Berl)*, 181:445-457.
- Hoyer C, Kranaster L, Janke C, Sartorius A (2014) Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264:255-261.
- Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Baumann J, Mallinger AG et al. (2011) Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:1155-1159.
- Ibrahim L, Diazgranados N, Franco-Chaves J, Brutsche N, Henter ID, Kronstein P et al. (2012) Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 37:1526-1533
- Irwin SA, Iglewicz A (2010) Oral ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care. *J Palliat Med*, 13:903-908.
- Katalinic N, Lai R, Somogyi A, Mitchell PB, Glue P, Loo CK (2013) Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects. *Aust N Z J Psychiatry*, 47:710-727.
- Kollmar R, Markovic K, Thürauf N, Schmitt H, Kornhuber J (2008) Ketamine followed by memantine for the treatment of major depression. *Aust N Z J Psychiatry*, 42:170.
- Kudoh A, Takahira Y, Kataqai H, Takazawa T (2002) Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg*, 95:114-118.
- Lahti AC, Warfel D, Michaelidis T, Weiler MA, Frey K, Taminga CA (2001) Long-term outcome of patients who receive ketamine during research. *Biol Psychiatry*, 49:869-875.
- Larkin GL, Beautrais AL (2011) A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14:1127-1131.
- Larsen MH, Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, Sandi C (2010) Regulation of brain-derived neurotrophic factor in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, 44:808-816.
- Lenze EJ (2003) Comorbidity of depression and anxiety in the elderly. *Curr Psychiatry Rep*, 5:62-67.
- Liebrenz M, Borgeat A, Leisinger R, Stohler R (2007) Intravenous ketamine therapy in a patient with a treatment-resistant major depression. *Swiss Med Wkly*, 137:234-236.
- Liebrenz M, Stohler R, Borgeat A (2009) Repeated intravenous ketamine therapy in a patient with treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry*, 10:640-643.
- Machado-Vieira R, Salvadore G, Diazgranados N, Zarate Jr CA (2009) Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther*, 123:143-150.
- Malinovsky JM, Lapage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaud M, Souron R (1993) Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in rabbits? *Anesthesiology*, 78:109-115.
- Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N et al. (2003) Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*, 53:707-741.
- Mathew SJ, Murrrough JW, Aan het Rot M, Collins KA, Reich DL, Charney DS (2010) Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13:71-82.
- Mathew SJ, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B et al. (2012) Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence. *CNS Drugs*, 26:189-204
- Messer M, Haller IV, Larson P, Pattison-Crisostomo J, Gessert CE (2010) The use of a series of ketamine infusions in two patients with treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 22:442-444.
- Mjellem N, Lund A, Hole K (1993) Reduction of NMDA induced behaviour after acute and chronic administration of desipramine in mice. *Neuropharmacology*, 32:591-595.
- Morgan CJ, Mofeez A, Bradner B, Bromley L, Curan HV (2004) Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 29: 208-218.
- Morgan CJ, Curran HV, Independent Scientific Committee on Drugs (2012) Ketamine use: a review. *Addiction*, 107:27-38

- Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM et al. (2013) Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 170:1134-1142.
- Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG (2014) A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord*, 156:24-35.
- Niemegeers P, Schrijvers D, Madani Y, Sabbe BG (2014) Remission of treatment-resistant depression with electroconvulsive therapy and ketamine. *J ECT*, 30(3):e31-e32.
- O'Connor RM, Finger BC, Flor PJ, Cryan JF (2010) Metabotropic glutamate receptor 7: at the interface of cognition and emotion. *Eur J Pharmacol*. 639:123-131.
- Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T (2010) Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT*, 26:223-227.
- Orrego F, Villanueva S (1993) The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience*, 56:539-555.
- Ostroff R, Gonzales M, Sanacora G (2005) Antidepressant effect of ketamine during ECT. *Am J Psychiatry*, 162:1385-1386.
- Passie T, Karst M, Wiese B, Emrich HM, Schneider U (2005) Effects of different subanesthetic doses of s-ketamine on neuropsychology, psychopathology, and state of consciousness in man. *Neuropsychobiology*, 51:226-233.
- Paul R, Schaaf N, Padberg F, Möller HJ, Frodl T (2009) Comparison of racemic ketamine and s-ketamine in treatment-resistant major depression: report of two cases. *World J Biol Psychiatry*, 10:241-244.
- Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT (2012) St John's wort greatly decreases the plasma concentrations of oral S-ketamine. *Fundam Clin Pharmacol*, 26:743-750.
- Perry EB Jr, Cramer JA, Cho HS, Petrakis IL, Karper LP, Genovese A et al. (2007) Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology (Berl)* 192:253-260.
- Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S (2002) Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*, 96:357-366.
- Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ (2009) Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 66:522-526.
- Sachs-Ericsson N, Corsentino E, Moxley J, Hames JL, Rushing NC, Sawyer K (2013) A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning. *Aging Ment Health*, 17:11.
- Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK (2008) Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discovery*, 7:426-437.
- Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Pauli A, Trullas R (1996) Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*, 29:23-26.
- Skolnick P, Legutko B, Li X, Bymaster FP (2001) Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacol Res*, 43:411-423.
- Szymkowitz SM, Finnegan N, Dale RM (2014) Failed response to repeat intravenous ketamine infusions in geriatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 34:285-286.
- Thakurta RG, Das R, Bhattacharya AK, Saha D, Sen S, Singh OP et al. (2012) Rapid response with ketamine on suicidal cognition in resistant depression. *Indian J Psychol Med*, 34:170-175.
- Wang X, Chen Y, Zhou X, Liu F, Zhang T, Zhang C (2012) Effects of propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT*, 28:128-132.
- White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ (1985) Comparative pharmacology of the ketamine isomers: studies in volunteers. *Br J Anaesth*, 57: 197-203.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et al. (2006) A randomized trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63:856-864.
- Zarate CA Jr, Brutsche N, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A et al. (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 71:939-946.

Feride Karacer, Uz.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Adana.
Yazışma Adresi/Correspondence: Feride Karacaer, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: feridekaracaer@gmail.com
Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir · No conflict of interest is declared related to this article
Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol7/no1/
Geliş tarihi/Submission date: 10 Nisan /April 2 2014 · **Çevrimiçi yayım/Published online** 30 Nisan/April 30, 2014
