

# Ketamin ve Esketaminin Tedaviye Dirençli Depresyonda Bilişsel İşlevler Üzerindeki Etkileri

## *Effects of Ketamine and Esketamine on Cognitive Functions in Treatment-Resistant Depression*

✉ Mahir Mutlu<sup>1</sup>, ✉ Çağrı Öven<sup>1</sup>, ✉ Bilge Sena Kurt<sup>1</sup>, ✉ Emre Sunay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KTO Karatay Üniversitesi, Konya

### ÖZ

Majör depresif bozukluk, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve bilişsel bozulmalara yol açarak iş, eğitim ve sosyal yaşamda ciddi aksaklıklara neden olan bir halk sağlığı sorunudur. Tedaviye dirençli depresyon, en az iki farklı antidepresan ilacın yeterli süre ve dozda kullanımına rağmen depresyon belirtilerinde iyileşme sağlanamaması durumudur. Mevcut farmakolojik yaklaşımlar, tedaviye dirençli depresyon hastalarının yarısında yetersiz kalmakta ve bu ilaçların bilişsel bozulmalar üzerindeki etkileri sınırlı kalmaktadır. Dolayısıyla, yeni ve etkili tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemenin amacı, tedaviye dirençli depresyon hastalarının tedavisinde kullanılan ketamin ve esketaminin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Bu bağlamda gerekli alan yazın incelenmiş ve güncel çalışmalar değerlendirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, ketaminin tedaviye dirençli depresyon tedavisinde etkili olduğunu ve belirli bilişsel alanlarda iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir. Özellikle 0.5 mg/kg ketamin infüzyonuna yanıt veren hastalarda görsel bellek, işleme hızı, çalışma belleği ve dikkat gibi bilişsel işlevlerde anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Ancak, uzun süreli ketamin kullanımının mekânsal işlem belleği üzerinde olumsuz etkileri olabileceği belirtilmiştir. Esketamin ise NMDA reseptör antagonisti olarak hızlı ve etkili antidepresan sonuçlar elde etmiş, bilişsel işlevlerde stabilite veya iyileşme sağlamıştır. Ayrıca, intranasal uygulanabilirliği de pratik bir avantaj sunmaktadır. Ancak, yüksek dozda esketamin kullanımının nörotoksik etkiler ve bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğine dair bulgular vardır. Her iki ilacın da depresyon semptomları ve bilişsel işlevler üzerindeki etkileri doz, kullanım süresi ve uygulama sıklığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Sonuç olarak, ketamin ve esketaminin tedaviye dirençli depresyon tedavisinde ve bilişsel semptomların düzelmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğu görülmekle birlikte, uzun vadeli etkiler ve güvenilirlik konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Tedaviye dirençli depresyon, ketamin, esketamin, bilişsel fonksiyonlar

### ABSTRACT

Major depressive disorder is a public health issue that negatively impacts quality of life and leads to cognitive impairments, causing significant disruptions in work, education, and social life. Treatment-resistant depression is defined as the failure to achieve improvement in depressive symptoms despite the use of at least two different antidepressant medications at adequate doses and durations. Current pharmacological approaches are inadequate for about half of treatment-resistant depression patients, and the effects of these medications on cognitive impairments are limited. Therefore, there is a need for new and effective treatment methods. This review aims to evaluate the effects of ketamine and esketamine on cognitive functions in the treatment of treatment-resistant depression patients. Relevant literature has been reviewed and recent studies have been evaluated. The results of randomized controlled trials indicate that ketamine is effective in treating treatment-resistant depression and can improve specific cognitive domains. Significant improvements in cognitive functions such as visual memory, processing speed, working memory, and attention have been recorded in patients responding to 0.5 mg/kg ketamine infusion. However, long-term use of ketamine may have negative effects on spatial working memory. Esketamine, an NMDA receptor antagonist, has shown rapid and effective antidepressant outcomes, providing stability or improvement in cognitive functions. Additionally, its intranasal administration offers practical advantages. However, findings suggest that high doses of esketamine may have neurotoxic effects and negatively impact cognitive functions. The effects of both drugs on depressive symptoms and cognitive functions vary depending on dose, duration of use, and frequency of administration. In conclusion, while ketamine and esketamine show significant potential in the treatment of treatment-resistant depression and improvement of cognitive symptoms, further research is needed regarding their long-term effects and safety.

**Keywords:** Treatment-resistant depression, ketamine, esketamine, cognitive functions

## Giriş

Majör depresif bozukluk (MDB), dünya çapında yaklaşık 300 milyon kişiyi etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur (Sadock ve ark. 2017). Tanı alan bireylerin, yaşam kalitesi oldukça düşük olarak rapor edilmekte ve bu durum toplum sağlığını olumsuz şekilde etkilemektedir. MDB, yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, inme, alzheimer, epilepsi, diyabet, kanser gibi ciddi sağlık sorunlarını tetikleyebilmektedir (Catalina-Romero ve ark. 2017, Chan ve ark. 2020). MDB, bilişsel fonksiyonları da olumsuz şekilde etkileyebilmektedir. MDB ile ilişkili bilişsel bozulmalar, hastaların %40'unda görülmekte olup dikkat, hafıza, düşünme ve karar verme süreçlerini etkileyerek iş, eğitim ve sosyal hayatta ciddi aksaklıklara yol açmaktadır (Bortolato ve ark. 2014, Bortolato ve ark. 2015). Prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerindeki yapısal değişikliklerle bağlantılı olabilecek bu bozulmaların kesin doğası tam olarak anlaşılmalıdır (Dale ve ark. 2015, Phillips ve ark. 2015). MDB, nörodejeneratif ve serebrovasküler rahatsızlıklarla ilişkilendirilmekte ve limbik-talamo-kortikal devrelerdeki anormallikler, MDB semptomlarını önemli ölçüde etkilemektedir (Kaltenboeck ve Harmer 2018, Wen ve ark. 2022). Striatum ve palidumun ödül-ceza sistemlerindeki rolleri, motivasyon kaybı ve duygusal tepki değişikliklerine yol açmaktadır (Zhukovsky ve ark. 2021). Talamus işlev bozuklukları ise bilgi iletimi ve işleme süreçlerinde değişikliklere neden olmaktadır. (Gong ve He 2015). Bu beyin bölgelerindeki yapısal ve işlevsel değişikliklerin anlaşılması, MDB'nin patofizyolojisine dair daha derin bir kavrayış sağlamanın yanı sıra, hedefe yönelik daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

Depresyon tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, tedaviye dirençli depresyon (TDD) olarak adlandırılan durumdur. TDD, en az iki farklı antidepresan ilacın yeterli süre ve dozda kullanımına rağmen depresyon belirtilerinde iyileşme sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır (Rush ve ark. 2006). MDB hastalarının yaklaşık %30'unda görülmekte olup, depresyon tedavisinde önemli bir engel teşkil etmekte ve hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir (Al-Harbi 2012). Fava (2003) TDD'nin yönetiminde farmakolojik tedavi değişiklikleri, psikoterapi yöntemleri ve nöromodülasyon teknikleri gibi alternatif stratejilerin önemine dikkat çekmiştir. Dolayısıyla, MDB'nin patofizyolojisi ve TDD'nin tedavi yaklaşımlarını anlamak, daha etkili ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

MDB ve TDD tedavisinde mevcut farmakolojik yaklaşımlar önemli zorluklarla karşılaşmaktadır. TDD tanısı almış hastaların yalnızca yarısı monoaminerjik antidepresanlara olumlu yanıt vermektedir. TDD ile ilişkili artan nüfus, hastaneye yatış ve intihar riski ise bu durumun ciddiyetini artırmaktadır (Keefe ve ark. 2014, Conway ve ark. 2017, Prado ve ark. 2018, McIntyre ve ark. 2023). Kullanılan yaygın ilaç sınıfları arasında serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve trisiklik antidepresanlar (TCA) bulunmakta olup, bu ilaçlar serotonin ve norepinefrin düzeylerini artırarak etkilerini göstermektedirler. Ancak baş ağrısı, mide bulantısı, antikolinergik etkiler, kardiyak yan etkiler ve kilo alımı gibi çeşitli istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır (Bschor ve Adli 2008, Olfson ve ark. 2014). Ayrıca, antidepresanların ruh hali üzerindeki olumlu etkilerine rağmen, bilişsel işlevler üzerindeki etkileri genellikle sınırlı ve hafif olarak kabul edilmektedir (Biringir ve ark. 2009). Sonuç olarak, MDB ve TDD'nin tedavisinde mevcut antidepresanların sınırlılıkları, yeni ve etkili tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır (Peltoniemi ve ark. 2016, Zanos ve ark. 2018).

Ketamin, 1960'larda anestezi olarak kullanılmaya başlanmış ve daha sonra depresyon gibi ruhsal hastalıkların tedavisinde alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (Perry ve ark. 2007). Depresyon semptomlarını hızla azaltma yeteneği, beyindeki nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler, glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) aktivitesinin inhibisyonu ve sinir hücreleri arasındaki iletişimin ve plastisitenin artışıyla gerçekleşmektedir (Mion ve Villeveille 2013). Ayrıca, ketamin beyin inflamasyonunu azaltmakta, immün sistem üzerinde düzenleyici etkiler göstermekte ve kynurenin metabolizmasını etkilemektedir (Zanos ve ark. 2018). Sinaptik plastisiteyi artıran etkileri, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinin artışı, mTOR sinyal yolunun aktivasyonu ve sinaptik proteinlerin sentezinin artırılması gibi bir dizi moleküler mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir (Li ve ark. 2010, Autry ve Monteggia 2012, Hashimoto 2019).

Ketaminin etkileri ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin antagonizması yoluyla da ortaya çıkmaktadır. NMDA reseptörlerinin inhibisyonu, glutamat salınımını artırır ve bu artış,  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörlerini aktive ederek sinaptik bağlantıların güçlenmesine ve mTOR sinyal yolunun aktive edilmesine yol açmaktadır (Zanos ve Gould 2018). AMPA reseptörlerinin aktivasyonu, sinaptik plastisiteyi artırarak uzun vadede beyindeki yapısal değişimlere katkıda bulunmaktadır (Lepow ve ark. 2021). Ketamin, sinaptik proteinlerin seviyelerini artırarak sinaps yoğunluğunu yükseltir ve böylece nöroplastisiteyi güçlendirmektedir (Kang ve ark. 2022).

Ancak ketaminin nöroplastisiteyi artırıcı etkilerine rağmen, tedavi sürecinde dikkatli olunması gereken bazı potansiyel yan etkileri de bulunmaktadır. Özellikle psikotomimetik özellikleri ve bağımlılık potansiyeli, tedavi yönetiminin özenle planlanmasını gerektirmektedir. Uzun vadede, ketaminin nörotoksositeye ve bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açabileceği gösterilmiştir (Wilkinson ve ark. 2017). Örneğin, hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, tekrarlayan yüksek dozda ketamin kullanımının hipokampal nöronlar üzerinde toksik etkiler yarattığını ve bu durumun öğrenme ve bellek işlevlerini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır (Zhou ve Duan 2024). İnsan çalışmalarında da benzer şekilde, kronik ketamin kullanımının dikkat, yürütücü işlevler ve çalışma belleği üzerinde kalıcı olumsuz etkiler yarattığı belirtilmiştir (Strous ve ark. 2022). Bununla birlikte uzun süreli ketamin kullanımının bazı bireylerde dissosiyatif semptomları artırabileceği ve anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların alevlenmesine yol açabileceği bildirilmektedir (Van Amsterdam ve Van Den Brink 2022).

Esketamin, ketaminin bir izomeri olan (S)-ketamin formundadır ve NMDA reseptörlerini bloklayarak nörotransmisyonu etkilemektedir. Bunun yanı sıra, serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi diğer nörotransmitter sistemlerini de modüle etmektedir (Swainson ve ark. 2019, Perez-Ruixo ve ark. 2021, Wei ve ark. 2022). İntranazal, intravenöz veya oral yollarla uygulanan esketamin, hızlı emilmekte ve plazma düzeylerine 10-20 dakika içinde ulaşarak hızlı bir etki göstermektedir (Jonkman ve ark. 2017). 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan esketamin, TDD için etkili bir seçenek olarak kabul edilmiştir. Geleneksel antidepressanlara yanıt vermeyen hastalarda semptomları hızla hafifletme ve nöroplastisiteyi artırma potansiyeli, uzun vadeli tedavi sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir (Gastaldon ve ark. 2020, Huang ve ark. 2023).

Esketamin, NMDA reseptör antagonizması ve AMPA reseptörleri aracılığıyla sinaptik plastisiteyi hızla artırarak depresyon tedavisinde önemli bir ajan olarak öne çıkmaktadır (Wajs ve ark. 2020). NMDA reseptörlerinin inhibisyonu, glutamat salınımını artırarak AMPA reseptörlerini aktive eder; bu süreç, sinaptik bağlantıların güçlenmesini ve nörotrofik faktörlerin, özellikle BDNF, salınımını tetikler (Autry ve ark. 2011, Zanos ve Gould 2018). Esketaminin hızlı etki mekanizması, mTOR sinyal yolunu aktive ederek sinaptik protein sentezini ve sinaps yoğunluğunu artırır, bu da depresyonda bozulan sinaptik ağların yeniden toparlanmasına katkı sağlamaktadır (Duman ve Aghajanian 2012). Tedaviye dirençli depresyon vakalarında esketaminin klinik avantajları belirgin olup, yapılan çalışmalar bu ilacın hızlı ve güçlü etkilerini doğrulamıştır (Fedgchin ve ark. 2019). Ancak, esketaminin psikotomimetik etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle dikkatli bir tedavi yönetimi gerekmektedir (Wilkinson ve ark. 2017).

Ancak, esketaminin kullanımı bazı yan etkiler ve kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle dikkatli bir tedavi yönetimi gerektirmektedir. Başlıca yan etkiler arasında dissosiyatif semptomlar, baş dönmesi ve uyuşukluk bulunur; bu etkiler, tedavi sonrası gerçeklikten kopma hissi yaratır ve motor becerileri etkilemektedir (Matveychuk ve ark. 2020). Ayrıca, esketamin hipertansiyon gibi kardiyovasküler sorunlara yol açabilmektedir, bu yüzden tedavi sürecinde tansiyonun izlenmesi önem arz etmektedir (Ceban ve ark. 2021). Psikotik belirtileri veya manik öyküsü olan hastalarda, esketaminin kullanımı riskli olabilmektedir çünkü psikotik semptomların artışı veya mani epizodlarının tetiklenme riski bulunmaktadır (Gautam ve ark. 2020). Ayrıca, bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle tedavinin dikkatli bir şekilde yönetilmesi önerilmektedir (Jawad ve ark. 2022).

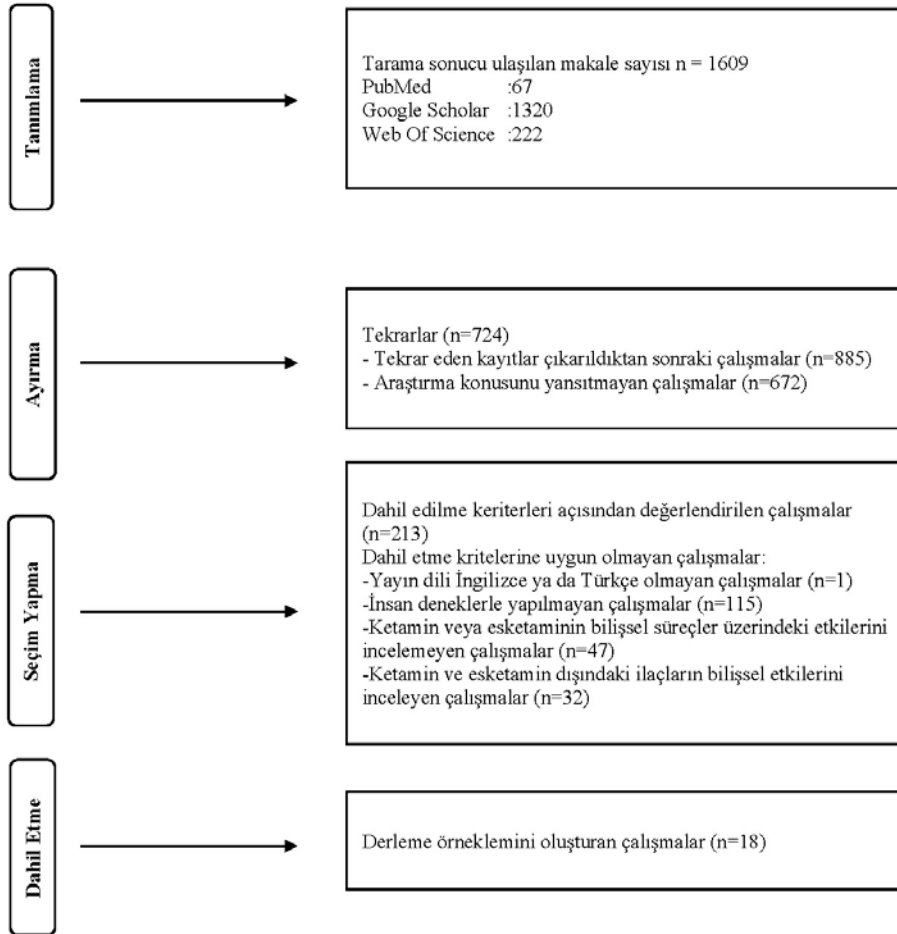
Bu çalışmanın amacı, TDD tanısı olan hastalarda ketamin ve esketaminin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Ketamin ve esketaminin TDD tedavisindeki etkinliği ve nörokognitif işlevler üzerindeki etkileri, randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayanarak incelenmiştir. Bu inceleme, bu ilaçların depresyon tedavisindeki mekanizmalarını ve etkilerini açıklamayı amaçlamaktadır. Elde edilen bulgular, klinik uygulamalarda bu ilaçların kullanımına ilişkin önemli bilgiler sunmakta olup, gelecekteki araştırmalar için de yol gösterici nitelikte olacaktır.

## Yöntem

Bu araştırma, ketamin ve esketaminin bilişsel süreçler üzerindeki etkilerini inceleyen insan çalışmalarına odaklanmıştır. Araştırma kapsamında, ketamin ve esketaminin bilişsel işlevler, dikkat ve diğer bilişsel süreçler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Literatür taraması, 2024 yılının ocak ayında PubMed, Google Scholar ve Web of Science olmak üzere akademik veri tabanlarından gerçekleştirilmiştir. Ketamin ve esketaminin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini inceleyen kapsamlı ve sistematik bir literatür taraması yapılmış, bu doğrultuda 'ketamin', 'esketamin', 'bilişsel süreçler', 'dikkat' ve 'bilişsel işlevler' anahtar kelimeleri kullanılarak 18 çalışma araştırmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri, ketamin veya esketaminin bilişsel süreçler üzerindeki etkilerini inceleyen, insan deneklerle yapılmış çalışmaları kapsamaktadır. Bu çalışmaların, bilişsel işlevler, dikkat ve diğer bilişsel süreçlere yönelik spesifik değerlendirmeler içermesi gerekmektedir. Sadece İngilizce ve Türkçe dillerinde yayımlanan çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır. Dışlama kriterleri arasında hayvan çalışmaları, in vitro araştırmalar, ketamin ve esketamin dışındaki ilaçların bilişsel etkilerini inceleyen çalışmalar yer almıştır. Ayrıca, yorum makaleleri, derleme yazıları ve meta-analizler de çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışmada, ketamin (yeni çalışmalardan eski çalışmalara doğru) ve esketaminin (yeni çalışmalardan eski çalışmalara doğru) kullanımına ilişkin çalışma özellikleri ve ölçüm parametreleri ile TDD tedavisindeki bilişsel etkilerini değerlendiren bulgulara yer veren tablolar sunulmaktadır. Araştırmada kullanılan PRISMA akış şemasına göre incelemesi yapılan araştırmaların sayısı sistematik olarak Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1. Veritabanları ve kayıtlar aracılığıyla çalışmaların belirlenmesi**

## Bulgular

Tablo 1’deki, nöropsikolojik sonuçlar 1213 hastadan elde edilmiştir. Tek doz (R-S)-ketamin çalışmaları için, nöropsikolojik performansın geçerli ölçümlerini kullanan çalışmalarda hasta ilaç kullanımı ve değerlendirme arasındaki süreler şöyledir: 1 çalışma 40 dakika (n = 25); (Murrrough ve ark. 2014) 1 çalışma 24 saat (n = 25); (Sterpenich ve ark. 2019) 1 çalışma 3 gün (n = 71) (Chen ve ark. 2018) 1 çalışma 7 gün (n = 38); (Phillips ve ark. 2022).

Dört infüzyon (R-S)-ketamin çalışmaları için, hasta ilaç kullanımı ve değerlendirme arasındaki süreler ise şöyleydi: 1 çalışma 7 gün (n = 68) (McIntyre ve ark. 2021) Altı infüzyon (R-S)-ketamin çalışmaları için, hasta ilaç kullanımı ve değerlendirme arasındaki süreler şöyledir: 1 çalışma 7 gün (n = 15) (Shiroma ve ark. 2014), 5 çalışma 13 gün (n = 321); (Zhou ve ark. 2018, Zheng ve ark. 2019, Zheng ve ark. 2020, Shiroma ve ark. 2020, Zhou ve ark. 2021) ve 1 çalışma 3 hafta (n = 28) (Wilkinson ve ark. 2021) Büyük intranazal S(+)-ketamin çalışmasında, değerlendirmeler 40 dakika (n = 389), (Wajs ve ark. 2020, Pepe ve ark. 2023b) 24 saat (n = 102) (Araújo-de-Freitas ve ark. 2021, Lan ve ark. 2023) 4 hafta (n = 146) yapılmıştır (Ochs-Ross ve ark. 2020, Pepe ve ark. 2023a).

<b>Tablo 1: Ketamin ve esketaminin kullanımı: çalışma özellikleri ve ölçüm parametreleri</b>					
<b>Çalışma</b>	<b>Örneklem (Hasta Sayısı/Yaş Aralığı)</b>	<b>Etken Madde</b>	<b>Çalışma Tasarımı</b>	<b>Tedavi Parametreleri</b>	<b>Minimum Depresyon Şiddeti Ölçekleri</b>
Phillips ve ark. 2022	38/18-65	Ketamin	Ketamin/Plasebo/Mi dozalam Çapraz Tasarım	0.5 mg/kg ketamin veya 30 µg/kg midozalam, 40 dakika infüzyon	MADRS
Araújo-de-Freitas ve ark. 2021	51/18+	Ketamin/esketamin	Esketamin/Ketamin/Plasebo Kontrollü	0.25 mg/kg ve 0.5 mg/kg esketamin veya ketamin, 40 dakika infüzyon	MADRS
McIntyre ve ark. 2021	68/18-75	Ketamin	Ketamin/Plasebo Kontrollü	QIDS-SR-16 toplam puanında >20% azalma gösterenler 0.5 mg/kg infüzyon, yetersiz yanıt verenler 0.75 mg/kg infüzyon	QIDS-SR-16
Wilkinson ve ark. 2021	28/18-65	Ketamin	Randomize	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Zhou ve ark. 2021	111/18-65	Ketamin	Açık gözlem	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Shiroma ve ark. 2020	43/18-75	Ketamin	Ketamin/Plasebo/Mi dozalam Çapraz Tasarım	0.5 mg/kg ketamin veya 0.045 mg/kg midazolam, 40 dakika infüzyon	IDS-C30
Zheng ve ark. 2020	19/18-65	Ketamin	Açık gözlem	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Sterpenich ve ark. 2019	10/38-58	Ketamin	Açık gözlem	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	MADRS
Zheng ve ark. 2019	64/18+	Ketamin	Açık gözlem	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Chen ve ark. 2018	71/21-65	Ketamin	Ketamin/Plasebo Kontrollü	İntravenöz ketamin (0.5 mg/kg veya 0.2 mg/kg) veya normal salin (plasebo), 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Zhou ve ark. 2018	84/18-65+	Ketamin	Açık gözlem	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Murrough ve ark. 2014	25/21-80	Ketamin	Açık gözlem	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	IDS-C30
Shiroma ve ark. 2014	15/18-70	Ketamin	Açık gözlem	0.5 mg/kg, 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Lan ve ark. 2023	51/13-18	Esketamin	Esketamin/Plasebo Kontrollü	0.25 mg/kg esketamin veya 0.02 mg/kg midazolam, 40 dakika infüzyon	HAMD-17
Pepe ve ark. 2023a	8/19-59	Esketamin	Açık gözlem	İlk doz 28 veya 56 mg, sonraki dozlar 56 veya 84 mg	MADRS
Pepe ve ark. 2023b	25/18+	Esketamin	Vaka serisi	İlk ay 56 mg haftada iki kez, sonraki 8 hafta 84 mg, haftalık dozlar	MADRS
Ochs-Ross ve ark. 2020	138/65+	Esketamin	Esketamin/Plasebo Kontrollü	Esnek doz esketamin veya plasebo (28 mg, 56 mg veya 84 mg), 4 hafta boyunca haftada iki kez	IDS-C30
Wajs ve ark. 2020	364/18+	Esketamin	Açık gözlem	Başlangıç ≥65 yaş 28 mg veya <65 yaş 56 mg, ayarlanan dozlar <65 yaş 56 veya 84 mg; ≥65 yaş 28, 56 veya 84 mg	MADRS

HAMD-17: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (17 madde), IDS-C30: Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician Rated 30 (Depresif Semptomların Envanteri - Klinik Değerlendirme 30), MADRS: Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği, QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report 16 (Depresif Semptomların Hızlı Envanteri - Kendi Bildirimi 16)

**Tablo 2. Ketamin ve esketaminin depresyon tedavisindeki bilişsel etkileri: değerlendirme parametreleri ve çalışma bulguları**

Çalışma	Sonuç Ölçüm Parametreleri	Sonuçlar
Ketamin Çalışmaları		
Phillips ve ark. 2022	MADRS, MMSE, TMT-A, TMT-B, Digit Span, CVLT-II, Rey Karmaşık Şekil Testi, Stroop Renk ve Kelime Testi bilgisayarlı versiyon, AMI-SF, QIDS-SR16	Depresyon düzeyinde düşüş, işlem hızı ve sözlü öğrenme skorlarında artış, görsel öğrenme ve çalışma belleği üzerinde belirgin bir artış görülmemiştir.
Araújo-de-Freitas ve ark. 2021	MADRS, WASI, WAIS-III, Corsi Blok Dizme testi	Depresyon düzeyinde düşüş, bilişsel performanslar, işitsel sözel epizodik bellek görevlerinde artış görülmüştür.
McIntyre ve ark. 2021	MADRS, QIDS-SR-16, DSST, TMT-B, PDQ-5-D	Depresyon düzeyinde düşüş ve bilişsel performansta artış görülmüştür. Görsel dikkat, zihinsel esneklik ve motor hızında artış, bireylerin kendi algıladıkları bilişsel zorluk skorlarında düşüş görülmüştür.
Wilkinson ve ark. 2021	MADRS, QIDS-SR-16, Go/no-go görevi	Depresyon düzeyinde düşüş, duygusal Stroop ve go/no-go görevlerinde bilişsel esneklik üzerinde olumlu etkiler görülmüştür. Ayrıca, go/no-go görevinde hata ve ihmal azalması gözlenmiştir.
Zhou ve ark. 2021	MADRS, MCCB	Depresyon düzeyinde düşüş, işlem hızı ile sözlü öğrenme skorlarında artış, görsel öğrenme ve çalışma belleği düzeyinde artış görülmüştür.
Shiroma ve ark. 2020	MADRS, Cosgate Bilgisayarlı Test Bataryası	Depresyon düzeyinde anlamlı bir değişiklik raporlanmamıştır, ancak zaman içinde gruplar arasında değişim gözlemlenmiştir. Tek infüzyon grubunda işlem hızında azalma, altı infüzyon grubunda ise işlem hızı ve görsel bellekte artış görülmüştür.
Zheng ve ark. 2020	MADRS, MCCB	Depresyon düzeyinde düşüş, işleme hızında iyileşme, diğer bilişsel fonksiyonlar sabit kalmıştır.
Sterpenich ve ark. 2019	MADRS, HDRS-21, BDI-II, Ödül Görevi, Duygusal Değerlendirme Görevi	Depresyon düzeyinde düşüş, dikkat ve görsel bellek performansında artış, oyun benzeri ödül görevinde, geç cevapların azalması ve pozitif ipuçları için geç cevapların sayısında azalma; duygusal değerlendirme görevinde ise belirgin bir etki yok, ancak tepki sürelerinde hızlanma görüldü.
Zheng ve ark. 2019	MADRS, MCCB	Depresyon düzeyinde düşüş, sözel öğrenme ve işleme hızında belirgin artış görülmüştür.
Chen ve ark. 2018	HDRS-17, Go/no-go görevi	Depresyon düzeyinde düşüş, go/no-go görevinde hata ve ihmal azalması gözlenmiştir.
Zhou ve ark. 2018	HAMD-17, MCCB	Depresyon düzeyinde düşüş, işleme hızı ve sözlü öğrenme alanlarında nörokognitif performansta artış, psikiyatrik komorbiditesi olmayan bireylerde ve daha iyi görsel öğrenmeye sahip olanlarda ketamin infüzyonundaki antidepresan yanıt olasılığı daha yüksek olduğu görülmüştür.
Murrough ve ark. 2014	MADRS, WRAT-3, WAIS-III, MCCB, BACS, CPT-I/P, HVLIT	Depresyon düzeyinde düşüş, işlem hızında artış, diğer bilişsel alanlarda belirgin bir artış tespit edilmemiştir. Ancak, tedavinin hemen ardından ketaminin akut psikoaktif etkileri nedeniyle sözel öğrenme ve hatırlama performansında geçici bir düşüş meydana gelmiştir.
Shiroma ve ark. 2014	MADRS, CBB	Depresyon düzeyinde düşüş, dikkat performansında ve görsel bellek skorunda artış görülmüştür.
Esketamin Çalışmaları		
Lan ve ark. 2023	MADRS, MCCB, SSI-5	Esketamin alan grupta, depresyon düzeyinde midazolam alan gruba göre düşüş, antidepresan yanıt ve remisyon oranlarının ise yüksek olduğu görülmüştür.
Pepe ve ark. 2023a	MADRS, DSST, TMT-B, PDQ-D5, HARS, CGI	Depresyon düzeyinde düşüş, anksiyete düzeyinde azalma, aynı dönemde genel bilişsel işlev skorlarında artış, bilişsel esneklik ve görsel planlama yetenekleri skorlarında düşüş görülmüştür. Bireylerin kendilerinde algıladıkları bilişsel zorluk skorlarında ise gerileme raporlanmıştır.
Pepe ve ark. 2023b	MADRS, HARS, DSST, BDI, SHAPS, SAS, PDQ-D5	Depresyon düzeyinde düşüş, anksiyete düzeyinde düşüş; dikkat, işlem hızında ve bilişsel esneklik düzeyinde artış görülmüştür.

Ochs-Ross ve ark. 2020	MADRS, CGI-S, PHQ-9, SDS	Depresyon düzeyinde düşüş, görsel, sözel ve çalışma belleği ile yürütme fonksiyonlarını içeren yüksek bilişsel fonksiyon ölçümlerinde artış, basit reaksiyon zamanı testinde, her iki tedavi grubunda da başlangıçtan itibaren hafif bir yavaşlama görülmüştür.
Wajs ve ark. 2020	MADRS, Cogstate Bilgisayarlı Test Bataryası	Depresyon düzeyinde düşüş, 65 yaş altı hastalarda bilişsel performans stabil veya hafifçe artış, 65 yaş üstü hastalarda görsel ve sözel öğrenme, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde artış veya stabilite, bu yaş grubundaki hastalarda basit ve seçimli tepki sürelerinde yavaşlama ve tepki sürelerinde büyük farklılıklar tespit edilmiştir.

AMI-SF: Affective Neuroscience Personality Scales-Short Form (Duygusal Nörobilim Kişilik Ölçeği-Kısa Form), BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Şizofrenide Bilişin Kısa Değerlendirmesi), BDI-II: Beck Depresyon Envanteri-II, CBB: Cambridge Beyin Bilgisayarlı Testi, CGI: Clinical Global Impression (Klinik Global İzlenim), CPT-I/P: Continuous Performance Test-I/II (Sürekli Performans Testi), CVLT-II: California Verbal Learning Test-II, DSST: Digits Symbol Substitution Test (Sayı-Sembol Değiştirme Testi), HARS: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, HDRS: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, HVLT: Hopkins Verb Memory Test, MCCB: MATRICS Konsensus Kognitif Batarya, MMSE: Mini Mental Durum Muayenesi, PDQ-5-D: Perceived Deficits Questionnaire-Depression Version (Algılanan Eksiklikler Anketi-Depresyon Versiyonu), PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 (Hasta Sağlık Anketi-9), SAS: Zihinsel Durum Ölçeği, SDS: Sheehan Disability Scale, SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SSI-5: Sheehan Disability Scale-5, TMT: Trail Making Test, WAIS-III: Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği-III, WASI: Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği, WRAT-3: Wide Range Achievement Test-3

## Tartışma

### Ketamin Tedavisinin Depresyon ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri

#### 1. Klinik Etkinlik

Araştırmalar, ketaminin TDD üzerindeki klinik etkinliğini çeşitli açılardan incelemiştir. Özellikle, 0.5 mg/kg dozunda uygulanan ketamin infüzyonlarının, depresyon semptomlarında hızlı bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Chen ve ark. 2018, McIntyre ve ark. 2021, Phillips ve ark. 2022). Bu infüzyonlar, hastaların depresif belirtilerinde belirgin bir azalma sağlarken, tedavi sonrası 24 saat içinde daha etkili sonuçlar elde edilmiştir. Zheng ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, altı infüzyon uygulaması sonrasında %65 oranında yanıt ve %50 oranında remisyon oranı elde edilmiştir (Tablo 1).

Freitas ve arkadaşlarının (2021) araştırması, ketamin tedavisinin bellek ve işlem hızında iyileşmeler sağladığını belirtirken, Phillips ve arkadaşları (2022) ise bu tedavinin klinik olarak anlamlı bir depresyon azalması sağladığını raporlamıştır. Bu bulgular, ketaminin hem kısa vadeli etkilerinin hem de uzun vadede potansiyel faydalarının dikkate değer olduğunu göstermektedir. Ancak, Murrough ve arkadaşlarının (2014) çalışması, tedaviye verilen yanıtın kişisel faktörlerden, özellikle işlem hızı ve yaş gibi değişkenlerden etkilendiğini ortaya koyarak ketamin etkinliğinin bireysel farklılıklara göre değişebildiğini göstermiştir. Ayrıca, Sterpenich ve arkadaşları (2019), ketamin tedavisinin hem kısa vadeli hem de kalıcı iyileşmelere yol açabileceğini ve tedavi sürecindeki gelişmelerin geniş bir bağlamda değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Ketaminin diğer tedavi seçenekleri ile kombinasyonunun etkinliğine bakıldığında ketaminin bilişsel davranışçı terapi ile kombinasyonunun iyileşme oranlarını artırdığı gösterilmiştir (Wilkinson ve ark. 2021). Bu bulgular, ketamin tedavisinin psikoterapötik yaklaşımlarla birlikte uygulanmasının tedavi etkinliğini artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (1).

#### 2. Güvenlik Profili

Ketaminin nörokognitif etkileri, uygulanan doz, kullanım süresi ve infüzyon sıklığına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Subanestezik dozda (10 mg/kg) uygulanan tek bir ketamin infüzyonunun nörokognitif performansı iyileştirdiği ve beyin BDNF seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir (Autry ve ark. 2011). Ancak, anestezik dozda (80 mg/kg) verilen ketamin infüzyonları, hafıza ve öğrenme süreçlerini olumsuz etkileyen apoptotik hücre artışına neden olarak nörokognitif işlevlerde bozulmalara yol açabilmektedir (Zheng ve ark. 2020). Uzun süreli ketamin kullanımı, mekansal işlem belleğinde bozulmalara ve azalmış hipokampal işlevlere yol açmaktadır (Morgan ve ark. 2014, Ding ve ark. 2016, Ke ve ark. 2018) (Tablo 1).

#### 3. Bilişsel Etkiler

Ketaminin bilişsel süreçler üzerindeki etkileri dikkat, seçici dikkat, öğrenme ve bellek gibi alt kategorilerde belirginleşmektedir. Prefrontal kortekste sinaptik plastisiteyi artırarak dikkat ve seçici dikkat süreçlerinde iyileşmelere yol açtığı gösterilmiştir (Zanos ve ark. 2018, Yang ve ark. 2020). Ayrıca, ketaminin hipokampusta nöroplastisiteyi artırıp BDNF seviyelerini yükselterek kısa ve uzun süreli bellek performansını desteklediği tespit edilmiştir (Duman ve Aghajanian 2012, Lepow ve ark. 2021). Ketamin tedavisinin bilişsel performansı

desteklediği, özellikle bellek ve işlem hızında kısa vadede iyileşmeler sağladığı birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır (Freitas ve ark. 2021, Shinohara ve ark. 2021, Jha ve Trivedi 2023). Ketaminin işlem hızı ve kısa süreli bellek gibi bilişsel işlevlerdeki iyileşmelerinin, depresyonun iyileşme süreciyle bağlantılı olduğu da belirtilmiştir (Zhou ve ark. 2021, Grasso ve ark. 2024).

Öte yandan, Murrrough ve arkadaşları (2014), ketaminin bilişsel işlevlerde kısa vadeli iyileşmeler sağladığını ancak bu iyileşmelerin bireysel farklılıklarla değiştiğini vurgulamıştır. Phillips ve arkadaşlarının (2022) araştırması ise subjektif ve objektif bilişsel iyileşmeler arasında tutarsızlıklar bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca, McIntyre ve arkadaşları (2021) ile Chen ve arkadaşlarının (2018) çalışmalarında, ketamin tedavisinin işlem hızı ve set değiştirme görevlerinde iyileşmelere yol açabileceği ancak bazı bilişsel bozuklukların da ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Bu bulgular, ketaminin bilişsel performans üzerindeki etkilerinin bireysel farklılıklar ve subjektif-objektif iyileşmeler arasındaki ilişki bağlamında değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Tablo 1).

#### **4. Yan Etkiler ve Tedavi Süresi**

Ketaminin dozuna bağlı olarak farklı etkiler gözlemlenmektedir. Yüksek doz ve uzun süreli ketamin uygulamaları, hipokampal bölgede yapısal değişiklikler meydana getirerek bilişsel işlevlerde kalıcı bozulmalara yol açmaktadır (Okubo ve ark. 2024). Yüksek dozlarda (80 mg/kg) uygulanan ketamin, hafıza ve öğrenme süreçlerinde bozulmalara yol açarak apoptotik hücre artışına neden olabilmektedir. (Zheng ve ark. 2020). Ayrıca, uzun süreli ketamin kullanımı mekânsal işlem belleğinde bozulmalara ve hipokampal işlevlerde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir (Morgan ve ark. 2014, Ding ve ark. 2016, Ke ve ark. 2018, Okubo ve ark. 2024).

Ketamin tedavisinin etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup, bazı yan etkiler öne çıkmaktadır. Bu yan etkiler arasında baş dönmesi, dissosiyatif semptomlar ve geçici bilişsel bozukluklar yer almaktadır (Shiroma ve ark. 2014, 2020, McIntyre ve ark. 2021). Chen ve arkadaşları (2018), ketamin tedavisinin kısa süreli bilişsel bozukluklar ve psikoz riski oluşturabileceğine dikkat çekmiştir (bknz. Tablo 2). Öte yandan, Smith-Apeldoorn ve arkadaşları (2022), ketaminin genellikle iyi tolere edildiğini ve çoğu yan etkinin hafif olduğunu belirtmiştir. Ancak Nikayin ve arkadaşları (2022) çalışmasında tedavi süresinin uzamasının yan etkileri artırabileceği ifade edilmiştir. Bu durum, tedavi sürecinde dikkatli izleme ve yönetimin gerekliliğini vurgulamaktadır. Langmia ve arkadaşları (2022), tedavi süresi ve dozajının ketaminin etkinliği üzerindeki etkilerini incelemiş ve tedavi süresinin ketaminin antidepresan etkilerini ve yan etkilerinin yönetimini etkileyebileceğini göstermiştir. Dolayısıyla, tedavi süresi ve dozaj protokollerinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yaş gruplarına göre ketaminin etkileri farklılık gösterebilir. Yaşlı bireylerde uzun süreli kullanım, kardiyovasküler yan etkiler ve nörotoksisite risklerini artırabilir; özellikle hipertansiyon ve aritmi gibi sağlık sorunları bu riskler arasındadır (Gupta ve ark. 2021). Adölesanlarda ise ketaminin etkileri daha karmaşıktır; ergenlik dönemi nöroplastisitenin en aktif olduğu dönemdir ve ketaminin sinaptik plastisite üzerindeki etkileri güçlü olabilir. Ancak, prefrontal korteks ve hipokampal gelişim üzerindeki potansiyel olumsuz etkiler tedavi sürecini karmaşıktır (Acevedo ve Siegel 2022). Adölesanlarda ketaminin hızlı antidepresan etkileri umut verici sonuçlar sunmakla birlikte, uzun süreli kullanımın güvenliği hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Pardossi ve ark. 2024).

### **Esketamin Tedavisinin Depresyon ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri**

#### **1. Klinik Etkinlik**

Esketaminin depresyon tedavisindeki etkinliği üzerine yapılan araştırmalar, bu tedavinin semptomları hızlı ve anlamlı bir şekilde azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Wajs ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, esketamin tedavisi gören hastaların %52,6'sının olumlu yanıt verdiği, %31,6'sının ise remisyonda olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, esketaminin klinik etkinliğini desteklemekte ve TDD gibi zorlu vakalarda umut verici bir seçenek olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, Pepe ve arkadaşları (2023a) esketaminin depresyon, anhedoni, uyku bozuklukları ve anksiyete semptomlarında anlamlı iyileşmeler sağladığını ifade etmiştir. Esketaminin bu etkilerinin, NMDA reseptör antagonizması ve glutamaterjik sistem üzerindeki etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Johnston ve ark. 2024) (Tablo 2).

İntranazal esketamin, intravenöz ketaminin karşısında daha kolay uygulanabilir bir alternatif olarak dikkat çekmektedir. Özellikle TDD vakalarında, bu yöntem pratik bir çözüm sunmaktadır (Wajs ve ark. 2020, Lan ve ark. 2023). İntranazal uygulama, ilacın gastrointestinal sistemden geçmeden doğrudan kana karışmasını sağlayarak, ilk geçiş metabolizmasını ve kan-beyin bariyerini aşmakta, böylece etkili bir farmakokinetik profil sunmaktadır (Canuso ve ark. 2018). Burun mukozasından ilacın hızla emilmesi, terapötik etkinliğin kısa sürede başlamasını sağlamak ve daha düşük dozlarla istenilen etkiye ulaşılmasına olanak tanımaktadır (Daly ve ark.



2019). Bununla birlikte, burun mukozasından emilim çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir; bu durum, uygulamanın bazı kısıtlamalarını beraberinde getirmektedir (Popova ve ark. 2019) (Tablo 2).

## **2. Güvenlik Profili**

Esketaminin güvenlik profili, tedavi sürecinde önemli bir değerlendirme konusudur. Maher ve arkadaşları (2023) esketamin tedavisinin dikkatli bir izleme gerektirdiğini vurgulamaktadır. Bu durum, tedavi sırasında potansiyel risklerin titizlikle izlenmesi ve yönetilmesini zorunlu kılmaktadır (Price ve Price 2024). Özellikle, tedavi sürecinde yaşanan iki ölüm vakası (birisini kalp ve solunum yetmezliği, diğeri ise intihar vakası) esketaminin güvenlik profilinin yakından izlenmesi gerektiğini açıkça göstermektedir (Sanders ve Brula 2021). Ayrıca, intihar riskinde olası artış, tedavi sürecinin son derece dikkatli bir şekilde yönetilmesini gerektirmektedir (Hashimoto, 2020). Bununla birlikte, klinik denemeler esketaminin terapötik kullanımında bilişsel etkilerin genellikle zamanla sabit kaldığını veya iyileşme gösterdiğini ortaya koymaktadır (Nikayin ve ark. 2022). Dolayısıyla, esketaminin TDD tedavisinde hem etkili hem de pratik bir seçenek olduğu görülmekle birlikte, intranasal uygulamanın potansiyel sınırlamaları göz önünde bulundurularak daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Tablo 2).

## **3. Bilişsel Etkiler**

Yapılan araştırmalar, esketaminin genel olarak bilişsel performansı sabit tuttuğunu veya işlem hızı, yürütücü işlevler ve çalışma belleği alanlarında iyileşmeler sağladığı görülmektedir (Lan ve ark. 2023, Pepe ve ark. 2023a, 2023b). Bu iyileşmeler, depresyonun neden olduğu bilişsel bozulmaların hafifletilmesine katkıda bulunarak tedavi sürecini olumlu yönde desteklemektedir (Ochs-Ross ve ark. 2023, Pepe ve ark. 2023b) (Tablo 2).

Esketaminin bilişsel işlevler üzerindeki etkileri yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Özellikle 65 yaş ve üzeri hastalarda, reaksiyon sürelerinde yavaşlama gibi olumsuz bilişsel etkiler rapor edilmiştir (Krystal ve ark. 2024). Bu durum, yaşlı bireylerde esketamin tedavisinin daha dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bilişsel işlem hızında belirgin artışlar gözlenmiş, ancak diğer bilişsel alanlarda sınırlı değişiklikler rapor edilmiştir (Lan ve ark. 2023).

Esketaminin hızlı antidepresan etkisinin temel mekanizması, NMDA reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisi ile açıklanmaktadır. Bu etki, nöroplastisiteyi artırarak depresyonun bilişsel ve duygusal belirtilerini hızlı bir şekilde hafifletmektedir (Wajs ve ark. 2020). Araştırmalar, esketaminin TDD hastalarında belirgin antidepresan etkiler sağladığını ve bilişsel işlem hızını artırdığını göstermektedir (Zheng ve ark. 2020, Araújo-de-Freitas ve ark. 2021) (Tablo 2). Ancak, esketaminin prokognitif etkilerinin tam olarak hangi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği henüz net olarak açıklanamamıştır. Bu etkilerin glutamaterjik sistem, BDNF ve nöroplastisite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Lee ve ark. 2016).

Bununla birlikte, esketaminin yüksek dozlarda nörotoksik etkiler yaratabileceği ve bazı bireylerde bilişsel bozukluklara yol açabileceği konusunda endişeler bulunmaktadır (Popova ve ark. 2019). Bu olumsuz etkiler, sinaptik plastisite ve nörojenesis süreçleriyle ilişkilendirilmektedir ve uzun vadeli bilişsel etkiler konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## **4. Yan Etkiler ve Tedavi Süresi**

Yan etkilerin çoğu, doz almından kısa bir süre sonra ortaya çıkmakta ve aynı gün içinde düzelmektedir. Ancak tedavi süreci boyunca bu yan etkilerin dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Tedavi süresi ve dozaj, yan etkiler ile tedaviye verilen yanıt arasındaki dengeyi sağlamada hayati bir öneme sahiptir (Dwyer ve ark. 2021).

Esketaminin bilişsel etkilerine dair yapılan araştırmalar, doza bağlı bilişsel etkilerin gözlemlenebileceğini, ancak genel olarak anlamlı bir bilişsel bozulma yaşanmadığı belirtilmektedir (Araújo-de-Freitas ve ark. 2021). TDD hastalarında, esketaminin bilişsel işlevler üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratmadığı vurgulanmıştır. Bununla birlikte, farklı yaş gruplarındaki hastalarda yan etkilerin farklılaşabileceği dikkate alınmalıdır. Yaşlı bireylerde, esketamin tedavisinin bilişsel bozulmalara ve denge sorunlarına yol açabileceği ve bu durumun tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (Gupta ve ark. 2021). Ayrıca, yaşlı hastalarda hipertansiyon ve idrar yolu enfeksiyonları gibi yan etkilerin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (Ceban ve ark. 2021).

Adölesan hastalar için esketamin tedavisinin, nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebileceği ve psikoz benzeri semptomları tetikleyebileceği endişeleri mevcuttur (Ryan ve Hosanagar, 2023). Genç yaş grubunda ise yüksek riskli davranışlar ve uyku bozuklukları gibi yan etkiler gözlemlenmiştir (Kim ve ark. 2021). Bu nedenle hem yaşlı hem de genç popülasyonlarda esketaminin uzun vadeli etkilerinin ve güvenlik profilinin daha fazla araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır. Tedavi süresi ve dozajın yan etkiler ve tedaviye yanıt üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için kapsamlı ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Nikayin ve ark. 2022).

Bu çalışmanın bazı önemli sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, dahil edilen çalışmalar genellikle küçük örneklem gruplarına sahip olup, bu durum bulguların yaygın olarak genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, birçok çalışma kısa takip süreleriyle gerçekleştirilmiş, bu da ketamin ve esketaminin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği hakkında daha derin bir anlayış geliştirmeyi zorlaştırmaktadır. Çalışmalar arasında dozaj rejimleri, uygulama yöntemleri (intravenöz vs. intranasal), sonuç ölçütleri ve coğrafi farklılıklar gibi önemli değişkenler bulunmaktadır. Bu çeşitlilik, tedaviye dirençli depresyon (TDD) ve intihar düşüncesi olan majör depresif bozukluk (MDB) vakalarında ketamin ve esketaminin kullanımıyla ilgili tutarlı sonuçlar elde edilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca, yalnızca insan çalışmaları dahil edilmiş olup, hayvan ve hücre kültürü çalışmaları dışarıda bırakılmıştır. Bu durum, bulguların daha geniş biyolojik modellerdeki etkilerini incelemeyi sınırlamaktadır.

## Sonuç

Bu çalışma, ketamin ve esketaminin MDB ve TDD hastalarındaki terapötik potansiyelini ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Elde edilen bulgular, bu ilaçların depresyon tedavisindeki etkinliğini ve potansiyel bilişsel iyileşmelerini ortaya koymaktadır.

Ketamin, özellikle intravenöz infüzyon şeklinde uygulandığında, MDB hastalarında belirgin antidepresan etkiler göstermektedir. Araştırmalar, ketaminin depresyon semptomlarını hızla ve anlamlı bir şekilde azalttığını ve bu etkilerin infüzyondan sonraki 24 saat içinde belirgin hale geldiğini ortaya koymuştur (Daly ve ark. 2019, Fedgchin ve ark. 2019). Bu hızlı iyileşme etkisi, ketaminin glutamat sistemi üzerinden sinirsel plastisiteyi artırarak depresyon semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak, ketaminin bu hızlı iyileşme etkisinin uzun vadede sürdürülebilirliği ve potansiyel yan etkileri konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir. Kısa vadeli güvenlik profili genellikle olumlu olmakla birlikte, uzun vadeli etkiler, kötüye kullanım potansiyeli ve bağımlılık riski gibi faktörler de dikkate alınmalıdır.

Esketamin, ketaminin enantiyomerik formu olup, genellikle intranasal formuyla uygulanmaktadır. Çalışmalar, esketaminin depresyon semptomlarını hızla azalttığını ve özellikle TDD hastalarında etkili olduğunu göstermektedir. Esketaminin yüksek yanıt oranları ve özellikle anksiyete, anhedoni ve genel yaşam kalitesinde sağladığı iyileşmeler, tedaviye dirençli depresyonu olan hastalar için umut verici bir seçenek sunduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, esketaminin uzun dönem güvenlik profili ve etkinliği üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiği açıktır.

Bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkiler açısından, ketamin ve esketaminin genellikle nötr veya olumlu etkiler yarattığı bulunmuştur. Özellikle ketaminin bilgi işlem hızı, sözel öğrenme ve işitsel bellek gibi bilişsel alanlarda potansiyel iyileşmeler sağladığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu etkilerin genelleştirilebilirliği konusunda daha geniş ve çeşitli örneklerle doğrulanması önemlidir. Ayrıca, ketamin ve esketaminin bilişsel işlevler üzerindeki uzun vadeli etkileri ve güvenilirliği hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, ketamin ve esketamin, MDB ve TDD'nin tedavisinde önemli potansiyellere sahip ilaçlar olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu ilaçların uzun vadeli etkileri, güvenlik profilleri ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri hakkında daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Gelecek çalışmalar, ketamin ve esketaminin etki mekanizmalarını, tedavi sürekliliğini ve bilişsel etkilerini daha iyi anlamak için gerekli verileri sağlayacaktır. Bu bilgilerin elde edilmesi, depresyon tedavisinde daha etkili ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Gelecekteki araştırmalar, daha geniş örneklem gruplarını içeren ve çok merkezli denemelere odaklanan çalışmalarla bu kısıtlamaların üstesinden gelebilir. Coğrafi çeşitliliği artırarak daha heterojen örneklem gruplarıyla çalışmak, sonuçların daha geniş bir popülasyona genellenebilirliğini artırabilir. Ayrıca, uzun vadeli takip sürelerinin eklenmesi, antidepresan etkilerin kalıcılığını ve potansiyel uzun vadeli yan etkileri anlamak açısından kritik öneme sahiptir. Bu tür kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar, ketamin ve esketaminin etkilerini daha derinlemesine değerlendirme ve tedavi yaklaşımlarını geliştirme konusunda önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

- Acevedo J, Siegel JA (2022) Neurobiological, behavioral, and cognitive effects of ketamine in adolescents: a review of human and pre-clinical research. *Behav Brain Res*, 435:114049.
- Al-Harbi KS (2012) Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*, 6:369-388.

- Araújo-de-Freitas L, Santos-Lima C, Mendonça-Filho E, Vieira F, França RJ, Magnavita G et al. (2021) Neurocognitive aspects of ketamine and esketamine on subjects with treatment-resistant depression: a comparative, randomized and double-blind study. *Psychiatry Res*, 303:114058.
- Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF et al. (2011) NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 475:91-95.
- Autry AE, Monteggia LM (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 64:238-258.
- Biringer E, Rongve A, Lund A (2009) A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Curr Psychiatry Rev*, 5:164-174.
- Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS (2015) The involvement of TNF- $\alpha$  in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropharmacol*, 13:558-576.
- Bortolato B, F Carvalho A, S McIntyre R (2014) Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13:1804-1818.
- Bschor T, Adli M (2008) Treatment of depressive disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 105:782-792.
- Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P et al. (2018) Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 175:620-630.
- Catalina-Romero C, Calvo-Bonacho E (2017) Depression and cardiovascular disease: time for clinical trials. *Atherosclerosis*, 257:250-252.
- Ceban F, Rosenblat JD, Kratiuk K, Lee Y, Rodrigues NB, Gill H et al. (2021). Prevention and management of common adverse effects of ketamine and esketamine in patients with mood disorders. *CNS Drugs*, 35:925-934.
- Chan CY, Lee AM, Koh YW, Lam SK, Lee CP, Leung KY (2020) Associations of body dissatisfaction with anxiety and depression in the pregnancy and postpartum periods: A longitudinal study. *J Affect Disord*, 263:582-592.
- Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM et al. (2018) Cognitive function of patients with treatment-resistant depression after a single low dose of ketamine infusion. *J Affect Disord*, 241:1-7.
- Conway CR, George MS, Sackeim HA (2017) Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry*, 74:9-10.
- Dale E, Bang-Andersen B, Sanchez C (2015) Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*, 95:81-97.
- Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X et al. (2019) Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 76:893-903.
- De Jager JE, Boesjes R, Roelandt GH, Koliaki I, Sommer IE, Schoevers RA et al. (2024). Shared effects of electroconvulsive shocks and ketamine on neuroplasticity: A systematic review of animal models of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 164:105796.
- Ding R, Li Y, Du A, Yu H, He B, Shen R et al. (2016) Changes in hippocampal AMPA receptors and cognitive impairments in chronic ketamine addiction models: another understanding of ketamine CNS toxicity. *Sci Rep*, 6:38771.
- Duman RS, Aghajanian GK (2012). Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 338:68-72.
- Dwyer JB, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, Londono Tobon A, Flores JM, Nasir M et al. (2021). Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: a randomized midazolam-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 178:352-362.
- Fava M (2003) Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 53:649-659.
- Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et al. (2019) Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*, 22:616-630.
- Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G, Barbui C (2020) Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors?. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 29:1-4.
- Gautam CS, Mahajan SS, Sharma J, Singh H, Singh J (2020) Repurposing potential of ketamine: opportunities and challenges. *Indian J Psychol Med*, 42:22-29.
- Gong Q, He Y (2015) Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 77:223-235.
- Grasso V, Gutierrez G, Alzbeidi N, Hernandorena C, Vázquez GH (2024). Cognitive changes in patients with unipolar TRD treated with IV ketamine: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 135:111095.
- Gupta A, Dhar R, Patadia P, Funaro M, Bhattacharya G, Farheen SA et al. (2021). A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults. *Int Psychogeriatr*, 33:179-191.
- Hashimoto K (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73:613-627.
- Hashimoto K (2020). Molecular mechanisms of the rapid-acting and long-lasting antidepressant actions of (R)-ketamine. *Biochem Pharmacol*, 177:113935.

- Huang A, Chen Y, Wang S, Du H, Guan A, Wu H et al. (2023) Esketamine ameliorates post-stroke anxiety by modulating microglial HDAC3/NF- $\kappa$ B/COX1 inflammatory signaling in ischemic cortex. *Eur J Pharmacol*, 947:175667.
- Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, Lui LM, Gillissie ES et al. (2022). The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 21:841-852.
- Jha MK, Trivedi MH (2023). Treatment-Resistant Depression (TRD): Management approaches in a rapidly evolving therapeutic landscape. *Psychiatr Clin North Am*, 46:13-14.
- Johnston JN, Zarate CA Jr, Kvarita MD. Esketamine in depression: putative biomarkers from clinical research. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Jul 13.
- Jonkman K, Duma A, Olofsen E, Henthorn T, van Velzen M, Mooren R et al. (2017) Pharmacokinetics and bioavailability of inhaled esketamine in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 127:675-683.
- Kaltenboeck A, Harmer C (2018) The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. *Brain Neurosci Adv*, 2:2398212818799269..
- Kang MJ, Hawken E, Vazquez GH (2022). The mechanisms behind rapid antidepressant effects of ketamine: a systematic review with a focus on molecular neuroplasticity. *Front Psychiatry*, 13:860882.
- Ke X, Ding YI, Xu KE, He H, Wang D, Deng X et al. (2018) The profile of cognitive impairments in chronic ketamine users. *Psychiatry Res*, 266:124-131.
- Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M (2014) Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 75:864-876.
- Kim S, Rush BS, Rice TR (2021). A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 30:1485-1501.
- Krystal JH, Kavalali ET, Monteggia LM (2024). Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 49:41-50.
- Lan X, Wang C, Zhang F, Liu H, Li W, Ye Y et al. (2023) Short-term cognitive effects of repeated-dose esketamine in adolescents with major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 17:108-117.
- Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Müller JP, Stingl JC (2022). Pharmacogenetic and drug interaction aspects on ketamine safety in its use as antidepressant-implications for precision dosing in a global perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 88:5149-5165.
- Lee SY, Wang TY, Chen SL (2016) The correlation between plasma brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in bipolar disorder is modulated by the BDNF Val66Met polymorphism. *Sci Rep*, 6:37950.
- Lepow L, Morishita H, Yehuda R (2021) Critical period plasticity as a framework for psychedelic-assisted psychotherapy. *Front Neurosci*, 15:710004.
- Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M et al. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329:959-964.
- Maher R, Moreno-Borralló A, Jindal D, Mai BT, Ruiz-Hernandez E, Harkin A (2023). Intranasal polymeric and lipid-based nanocarriers for CNS drug delivery. *Pharmaceutics*, 15:746-774.
- Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay MA, Baker GB et al. (2020). Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol*, 10:2045125320916657.
- McIntyre KP, Mattingly BA, Stanton SC, Xu X, Loving TJ, Lewandowski GW (2023) Romantic relationships and mental health: Investigating the role of self-expansion on depression symptoms. *J Soc Pers Relat*, 40:3-28.
- McIntyre RS, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Lipsitz O, Chen-Li D, Lee JG et al. (2021) The effect of intravenous ketamine on cognitive functions in adults with treatment-resistant major depressive or bipolar disorders: Results from the Canadian rapid treatment center of excellence (CRTCE). *Psychiatry Res*, 302:113993.
- Mion G, Villevieille T (2013) Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*, 19:370-380.
- Morgan CJA, Dodds CM, Furby H, Pepper F, Fam J, Freeman TP et al. (2014) Long-term heavy ketamine use is associated with spatial memory impairment and altered hippocampal activation *Front Psychiatry*, 5:149-160.
- Murrough JW, Wan LB, Iacoviello B, Collins KA, Solon C, Glicksberg B et al. (2014) Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression: association with antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)*, 231:481-488.
- Nikayin S, Murphy E, Krystal JH, Wilkinson ST (2022) Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression. *Expert Opin Drug Saf*, 21:777-787.
- Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL et al. (2020) Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression—TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*, 28:121-141.
- Okubo R, Okada M, Motomura E (2024). Dysfunction of the NMDA Receptor in the Pathophysiology of Schizophrenia and/or the Pathomechanisms of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Biomolecules*, 14:1128-1149.

- Olfson M, Blanco C, Wang S, Laje G, Correll CU (2014) National trends in the mental health care of review. *Acta Neuropsychiatr*, 29:127-139.
- Pardossi S, Fagiolini A, Scheggi S, Cuomo A, (2024). A Systematic Review on Ketamine and Esketamine for Treatment-Resistant Depression and Suicidality in Adolescents: A New Hope? *Children (Basel)*, 11:801-814.
- Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI (2016) Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet*, 55:1059-1077.
- Pepe M, Bartolucci G, Marcelli I, Pesaresi F, Brugnami A, Caso R et al. (2023a) The patient's perspective on the effects of intranasal esketamine in treatment-resistant depression. *Brain Sci*, 13:1494-1506.
- Pepe M, Bartolucci G, Marcelli I, Simonetti A, Camardese G, Di Nicola M et al. (2023b) Reduction in cognitive symptoms following intranasal esketamine administration in patients with chronic treatment-resistant depression: a 12-week case series. *J Psychiatr Pract*, 29:325-332.
- Perez-Ruixo C, Rossenu S, Zannikos P, Nandy P, Singh J, Drevets WC et al. (2021) Population pharmacokinetics of esketamine nasal spray and its metabolite noresketamine in healthy subjects and patients with treatment-resistant depression. *Clin Pharmacokinet*, 60:501-516.
- Perry EB, 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.
- Phillips JL, Van Geel A, Burhunduli P, Vasudev D, Batten LA, Norris S et al. (2022) Assessment of objective and subjective cognitive function in patients with treatment-resistant depression undergoing repeated ketamine infusions. *Int J Neuropsychopharmacol*, 25:992-1002.
- Phillips ML, Chase HW, Sheline YI, Etkin A, Almeida JR, Deckersbach T et al. (2015) Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry*, 172:124-138.
- Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et al. (2019) Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*, 176:428-438.
- Prado CE, Watt S, Crowe SF (2018) A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev*, 28:32-72.
- Price MZ, Price RL (2024). Benefits and risks of esketamine nasal spray continuation in treatment-resistant depression. *Biomark Neuropsychiatry*, 11:100104.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 163:1905-1917.
- Ryan K, Hosanagar A (2023). Ketamine use in child and adolescent psychiatry: emerging data in treatment-resistant depression, insights from adults, and future directions. *Curr Psychiatry Rep*, 25:337-344.
- Sadock E, Perrin PB, Grinnell RM, Rybarczyk B, Auerbach SM (2017) Initial and follow-up evaluations of integrated psychological services for anxiety and depression in a safety net primary care clinic. *J Clin Psychol*, 73:1462-1481.
- Sanders B, Brula AQ (2021). Intranasal esketamine: From origins to future implications in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res*, 137:29-35.
- Shinohara R, Aghajanian GK, Abdallah CG (2021). Neurobiology of the rapid-acting antidepressant effects of ketamine: impact and opportunities. *Biol Psychiatry*, 90:85-95.
- Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO (2014) Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17:1805-1813.
- Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S et al. (2020) Neurocognitive performance of repeated versus single intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *J Affect Disord*, 277:470-477.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JK, Spijker J, Kamphuis J, Schoevers RA (2022). Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *Lancet Psychiatry*, 9:907-921.
- Sterpenich V, Vidal S, Hofmeister J, Michalopoulos G, Bancila V, Warrot D et al. (2019) Increased reactivity of the mesolimbic reward system after ketamine injection in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Anesthesiology*, 130:923-935.
- Strous JF, Weeland CJ, van der Draai FA, Daams JG, Denys D, Lok A et al. (2022). Brain changes associated with long-term ketamine abuse, a systematic review. *Front Neuroanat*, 16:795231.
- Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G et al. (2019) Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother*, 19:899-911.
- Van Amsterdam J, Van Den Brink W (2022). Harm related to recreational ketamine use and its relevance for the clinical use of ketamine. A systematic review and comparison study. *Expert Opin Drug Saf*, 21:83-94.
- Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P et al. (2020) Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*, 81:10773.
- Wei Y, Chang L, Hashimoto K (2022) Molecular mechanisms underlying the antidepressant actions of arketamine: beyond the NMDA receptor. *Mol Psychiatry*, 27:559-573.

- Wen J, Fu CH, Tosun D, Veturi Y, Yang Z, Abdulkadir A et al. (2022) Characterizing heterogeneity in neuroimaging, cognition, clinical symptoms, and genetics among patients with late-life depression. *JAMA Psychiatry*, 79:464-474.
- Wilkinson ST, Rhee TG, Joormann J, Webler R, Ortiz Lopez M, Kitay B et al. (2021) Cognitive behavioral therapy to sustain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom*, 90:318-327.
- Wilkinson ST, Toprak M, Turner MS, Levine SP, Katz RB, Sanacora G (2017) A survey of the clinical, off-label use of ketamine as a treatment for psychiatric disorders *Am J Psychiatry*, 174:695-696.
- Zanos P, Gould TD (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*, 23:801-811.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P et al. (2018) Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*, 70:621-660.
- Zheng W, Zhou YL, Liu WJ, Wang CY, Zhan YN, Lan XF et al. (2020) A preliminary study of adjunctive ketamine for treatment-resistant bipolar depression. *J Affect Disord*, 275:38-43.
- Zheng W, Zhou YL, Liu WJ, Wang CY, Zhan YN, Li HQ et al. (2019) Investigation of medical effect of multiple ketamine infusions on patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol*, 33:494-501.
- Zhou L, Duan J (2024). The role of NMDARs in the anesthetic and antidepressant effects of ketamine. *CNS Neurosci Ther*, 30:e14464.
- Zhou Y, Wang C, Lan X, Zheng W, Li H, Chao Z et al. (2021) The potential pro-cognitive effects with intravenous subanesthetic ketamine in adults with treatment-resistant major depressive or bipolar disorders and suicidality. *J Psychiatr Res*, 144:312-319.
- Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C, Zhan Y, Li H et al. (2018) Neurocognitive effects of six ketamine infusions and the association with antidepressant response in patients with unipolar and bipolar depression. *J Psychopharmacol*, 32:1118-1126.
- Zhukovsky P, Anderson JA, Coughlan G, Mulsant BH, Cipriani A, Voineskos AN (2021) Coordinate-based network mapping of brain structure in major depressive disorder in younger and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 178:1119-1128.

**Yazarların Katkıları:** Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Authors Contributions:** The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared.

**Financial Disclosure:** No financial support was declared for this study.