

# ÇOCUK VE ERGENLERDE PSIKOFARMAKOLOJİ

EDİTÖRLER

EYÜP SABRİ ERCAN - İPEK PERÇİNEL YAZICI

ÖZNUR BİLAÇ - KEMAL UTKU YAZICI

ALİ GÜVEN KILIÇOĞLU



Prof.Dr.A.Güven KILIÇOĞLU  
Çocuk ve Ergen Psikiyatri Uzmanı  
Dip.No:3538 Dip.Tec.No:125110

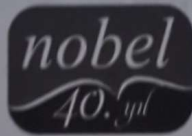
# ÇOCUK VE ERGENLERDE PSİKOFARMAKOLOJİ

Editörler

Eyüp Sabri Ercan - İpek Perçinel Yazıcı

Öznur Bilaç - Kemal Utku Yazıcı

Ali Güven Kılıçoğlu



## Glutamaterjik Ajanlar

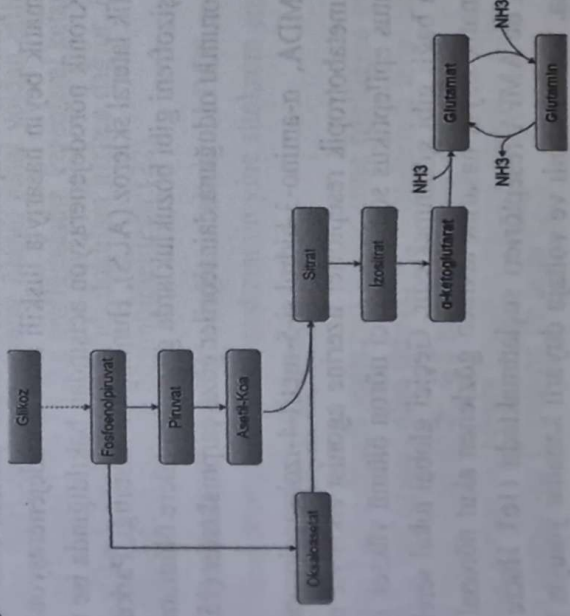
Erdem Ertaş<sup>1</sup>, Ali Güven Kılıçoğlu<sup>2</sup>

## Giriş

Glutamat, merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ana eksitator amino asittir. Memeli beyninde eksitator sinaptik iletimin başlıca mediatörü olarak glutamat, sinir sisteminin hem normal hem de anormal süreçlerinde rol alır. Fizyolojik olarak sinaptik plastisite, öğrenme ve hafızada önemli fonksiyonlara sahip olmakla birlikte, hızlı veya geçikmeli nöron ölümünü tetikleyen nöronal bir eksitotoksin işlevine de sahiptir (1).

## Glutamat Sentezi, Depolanması ve Salınımı

Glutamat kan beyin bariyerinden rahatça geçememesi sebebiyle sinir sisteminde lokal olarak üretilir. Birkaç farklı kimyasal reaksiyonla sentezlenebilen glutamatın ana üretim yolu,  $\alpha$ -ketoglutaratın transaminasyonudur. Küçük bir kısmı ise glial hücrelerdeki glutaminyol,  $\alpha$ -ketoglutaratla glutaminden de oluşabilmektedir (Şekil 1). Sinaptik salınım sonrası hücre dışı boşlukta biriken glutamat, sodyum bağımlı geri alım mekanizmaları ( $\text{Na}^+$  bağımlı eksitator amino asit taşıyıcıları [EAATs]) tarafından yüksek düzeyde kontrol edilmede ve düzenlenmektedir (1).



Şekil 1. Glutamat Sentezi

1. Uzman Doktor – Bahçelievler Medicalpark Hastanesi – erdemertas@gmail.com
2. Prof. Dr. İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi Psikoloji ABD, ali.kilicoglu@izu.edu.tr

Glutamata hücre sitemplasmasından veziküllere taşıyan 3 farklı protein vardır. VGLUT<sub>1</sub>, VGLUT<sub>2</sub> ve VGLUT<sub>3</sub>. Çoğu glutamaterjik nöron VGLUT<sub>1</sub> veya VGLUT<sub>2</sub> içerirken, VGLUT<sub>3</sub> konsantrasyonunun diğer iki taşıyıcıdan çok daha az ve daha lokal bir yerleşime sahip olduğu gözlemlenmektedir. VGLUT<sub>1</sub> gen ekspresyonu esas olarak korteks ve hipokampusta VGLUT<sub>2</sub> ise daha çok subkortikal yapılarda bulunmaktadır (2,3). VGLUT<sub>2</sub> geni tahrip edilen farelerin doğumdan hemen sonra ölmesi, VGLUT<sub>2</sub> ekspresyonunu düşürmektedir (4). Buna karşın yaşamı sürdürücü işlevler için kritik önemi olduğunda hayatta kaldığı fakat yaşamın üçüncü haftasında ölmeye başladığı gözlemlenmiştir. VGLUT<sub>3</sub>'ten yoksun fareler ise (kokleanın iç hücrelerinin nörotransmitter olarak glutamat kullanması ve veziküller taşıyıcıların VGLUT<sub>1</sub> olması nedeniyle) yaşamakta ancak tamamen sağlam olmaktadırlar (5).

### Glutamata ve Nörodejenereasyon

Glutamata beyin ve omurilikteki eksitator etkisi 1950'lerden beri biliniyor olsa da fizyolojik önemi ve psikiyatrik hastalıkların etiyolojisindeki rolü 1970'li yıllardan itibaren keşfedilmeye başlanmıştır. Bugüne kadar yapılan araştırmalar glutamaterjik sistemin biliş, öğrenme ve hafızada (6-8), sinaptik bağlantıların nöral plastisitesinde (9), ağrı algısı üzerinde (10) ve nöroendokrin salgıların düzenlenmesinde (11) görev aldığını ispatlamıştır. Gelişim döneminde nöronal farklılaşma, göç ve sağ kalımda önemli bir rol oynadığı (12,13), doğum öncesi dönemde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör blokajının hassas nöronlarda apoptoza zisi indükleyebildiği gösterilmiştir (14).

### Glutamata ve Nörodejenereasyon

Akut veya kronik nörodejenereatif süreçlere olası etkisi nedeniyle nörologlar için glutamat özellikle ilgi çekicidir. Araştırmalar, nöronlardan salınan endojen glutamata serebral iskemi veya travmatik beyin hasarıyla ilişkili akut nörodejenereasyona katkıda bulunduğu ispatlanmıştır. Kronik nörodejenereasyon açısından bakıldığında ise motor nöron hastalığı (MND), amyotrofik lateral skleroz (ALS), Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi bozukluklarda gözlenen hücre ölümünden glutamat reseptör aktivasyonunun sorumlu olduğuna dair teoriler göze çarpmaktadır (15,16).

Glutamata; NMDA,  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA), kainat ve grup I metabotropik reseptörler üzerine agonist etkisiyle nörotoksik etki göstermektedir. Status epileptikus sonrası seçici nöron ölümü yüksek oranda NMDA reseptör aktivasyonuna bağlı gibi görülmektedir. Geçici global/fokal serebral iskemi, perinatal asfiksisi veya travmatik beyin hasarını takiben gözlenen akut nöronal dejenerasyondan ise hem NMDA hem de AMPA reseptörleri suçlanmaktadır (16). Hücre ölümüne sebep olan primer mekanizma, ligand kapılı ve voltaja duyarlı kanallar yoluyla  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$ 'nin hücre içine yüksek miktarda girişi ile sonuçlanan iyonik dengesizliktir. Hücre içi yüksek  $\text{Ca}^{++}$  çeşitli mekanizmalarla hücre ölümünden sorumlu olan (protease, fosfolipaz, nitrik oksit se-

glutamat (uz gibi) çeşitli enzimleri aktive eder (17). NMDA reseptörüne antagonist etki eden ilaçlar bu mekanizma üzerinden iskemik beyin hasarına karşı koruma sağlamaktadır (18). Nörotropik reseptörlere benzer şekilde grup I reseptörler uyarıldığında da eksitator etkiyi başlatmaktadır; mGluR<sub>1</sub> veya mGluR<sub>3</sub> üzerine agonist etki eden maddeler beyne etki ederek enjekte edildiğinde epileptik aktivite ve fokal nörodejenerasyon gözlenmektedir (19). Grup I mGluR aktivasyonunun serebral iskemi ve travmatik beyin hasarı sonrası nöroprotektif katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar, grup I reseptör antagonistlerinin nöroprotektif olabileceğine dair hipotezleri ortaya çıkarmıştır (20).

### 1. Farmakokinetik Özellikler

Glutamaterjik ajanlar içerisinde en çok araştırılmış ve klinik ortamda en fazla kullanılan ilaçlar arasında ketamin, esketamin (ketaminin S enantiyomeri) ve D-sikloserin sayılabilir.

R ve S enantiyomerlerin bir karışımı olan rasemik ketamin (bundan sonra kısaca ketamin olarak bahsedilecek) suda ve yağda çözünebilen; intravenöz, intramüsküler, intranasal, subkutan, epidural, oral ve rektal uygulama yolları olan bir ilaçtır. Plazma proteinlerine nispeten düşük bağlanma kapasitesi sayesinde sinir sistemine hızlıca geçer (21). Ketaminin biyoyararlanımı uygulama yoluna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Intravenöz ketaminin biyoyararlanımı %100 iken, intramuskuler uygulamada %93, intranasal %50, dilaltı %30 ve oral uygulamada ise %20 civarındadır. Biyoyararlanımdaki bu farklılıklar, gastrointestinal emilim ve ilk geçiş metabolizmasından kaynaklanmaktadır (22).

Ketamin yoğun bir şekilde hepatik metabolizmaya uğrar. Karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından demetilasyon yoluyla norketamine, ardından hidroksilasyon yoluyla hidroksinorketamine dönüşür (23). Hidroksinorketaminin antidepresan etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (24). Ketaminin metabolizmasından sorumlu ana enzim CYP3A4'tür (23). Norketaminin metabolitleri %91 oranında primer olarak renal yoldan atılır. Ketaminin yarı ömrü 11 dakika, dağılım hacmi 1 ila 3 L/kg aralığındadır. Parenteral ketamin vücutta beyin dokularına ulaşarak yüksek perfüzyona sahip dokulara hızlıca dağılır. Bu özelliklerinden dolayı anne sütüne ve plasentaya geçtiği düşünülmektedir (22).

Esketamin proteinlere %43-45 civarında bağlanır. sitokrom P450 enzimleri tarafından norketaminin metabolitine dönüştürülür. Norketamin yine sitokrom enzimleri ile glukuronidasyona uğrayarak üriner sistem yoluyla atılır (25).

D-sikloserin bakteri hücre duvarı sentezini inhibe etme özelliğine sahip D-alanin analogudur. Özellikle çoklu ilaç direnci olan tüberküloz hastalarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Oral yolla alındığında 4-8 saat içinde pik düzeye ulaşır ve kan beyin bariyerine, plasentaya, anne sütüne ve plevra sıvısına rahatça geçebilir (26). Yarı ömrü 12 saat olan ilaç böbreklerden glomerüller filtrasyonu ile atılır (27).

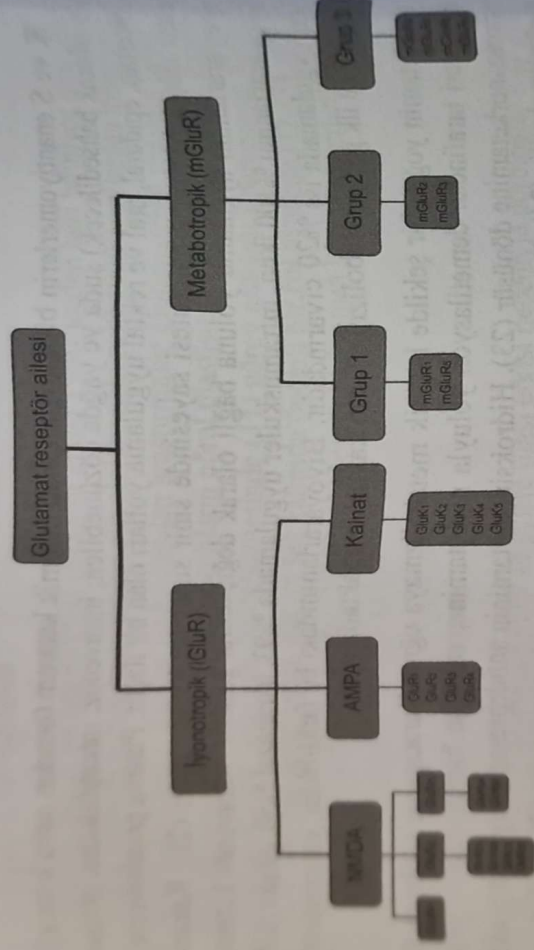
Glutamaterjik sisteme etki eden ilaçlardan bir diğeri olan riluzol (2-amino-6-trifluorometoksi benzoizyazol) nöroprotektif, antikonvülsan, anksiyolitik ve anestezi özelliklerine

sahip bir benzodiyazol'dür (28). Glutamaterjik iletim blokajı, sodyum kanal stabilizatör ve gama-aminobütirik asit geri alımının engellenmesi üzerinden etki gösterir. *Amiyotrofik lateral skleroz* tedavisi için kullanılmaktadır (29). Memantin (3,5-dimethyladamantan-1-ol) ise büyük olasılıkla voltaj bağımlı blokaj yaparak glutamat reseptörlerine antagonistik etki gösterir (30,31). Alzheimer hastalığı için ruhsatlıdır (32). N-asetilsistein (2-asetamido-3-sülfopropionik asit), sistemin bir türevidir ve parasetamol tedavisi için onay almıştır (33).

## 2. Farmakodinamik Özellikler

### Glutamat Reseptörleri

Glutamat reseptörleri i) iyonotropik ve ii) metabotropik reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Glutamat Reseptör Ailesi

### İyonotropik Reseptörler

Farmakolojik ve moleküler biyolojik özelliklerine göre tanımlanan, postsinaptik yete sahip ve her biri hızlı eksitatory uyarı sağlayan 3 adet iyonotropik reseptör bulunmaktadır. Bunlar: **NMDA**, **AMPA** ve **kainat** reseptörleridir (34,35). Her üç reseptör de özellikle  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{2+}$  başta olmak üzere katyonlara geçirgenlik gösteren iyon kanallarına sahiptir (34). İyonotropik glutamat reseptörleri merkezi sinir sisteminin her tarafına dağılmış olmakla birlikte, farklı bölgelerde farklı tipte reseptörler farklı işlevlere sahiptir. Genel olarak NMDA reseptörleri korteks, bazal gangliyonlar ve limbik bölgelerde yoğunlaşmıştır. AMPA ve kainat reseptörleri de ortak etkileri nedeniyle NMDA reseptörlerine benzer şekilde kortikal ve limbik bölgelerde bulunmakta, biliş, algı ve duygudurum üzerine etki etmektedir (36).

NMDA reseptör-kanal kompleksinde birkaç düzenleyici bölge vardır. İyon kanalının içinde bulunan olan bölgeler (glisin bölgesi, poliamin bölgesi ve çinko bölgesi) uyarıcıken; inhibitör bölge ise iyon kanalının içinde bulunmaz. Kalsiyum iyonlarına karşı yüksek geçirgenlikleri ve kalsiyum aracılı sinyal iletim yollarını tetikleme yetenekleri nedeniyle

NMDA reseptörleri eksitator sinaptik iletimin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (37).

NMDA reseptörünün ayırt edici bir özelliği, magnezyumun voltaj duyarlı blokasyon yapmış kanalını kapatmasıdır. İstirahat membran potansiyeli sırasında magnezyum,  $\text{Ca}^{2+}$  kanalı içindeki bir bölgeye bağlanarak glutamat ve glisin bölgelerinin dolu görünmesini sağlamaktadır. Magnezyumun NMDA reseptörünü bloke edici gücü, istirahat membran potansiyelinin kısmi depolarizasyonu ile ortadan kalkmaktadır (38). NMDA reseptörü ile ilgili bir başka spesifik özellik ise depolarizasyon için koagonist glisin veya D-serine ihtiyacıdır (39). NMDA reseptörlerinin glutamat ve koagonist glisin tarafından uyarılması, reseptörlerin depolarizasyonunu indükler ve magnezyumun kanaldan çıkmasına neden olur. Bu durum iyon kanalının açılmasına ve  $\text{Ca}^{2+}$  iyonlarının hücre içine girmesine yol açar.  $\text{Ca}^{2+}$  iyonlarının sitoplazmada birikimiyle bir dizi  $\text{Ca}^{2+}$  bağımlı enzim aktive edilir. Sonuçta NMDA reseptör depolarizasyonu yavaşça yükselen ve uzun süreli bir akım (long term potentiation) ile sonuçlanır (40). Hücre uyarlabilirliği ve biyokimyası üzerine etki ile sonuçlanan bu fonksiyon; sinaptik iletimde, plastisitede, hafızada, öğrenmede ve eksitotoksistide önemli bir rol oynamaktadır (41,42).

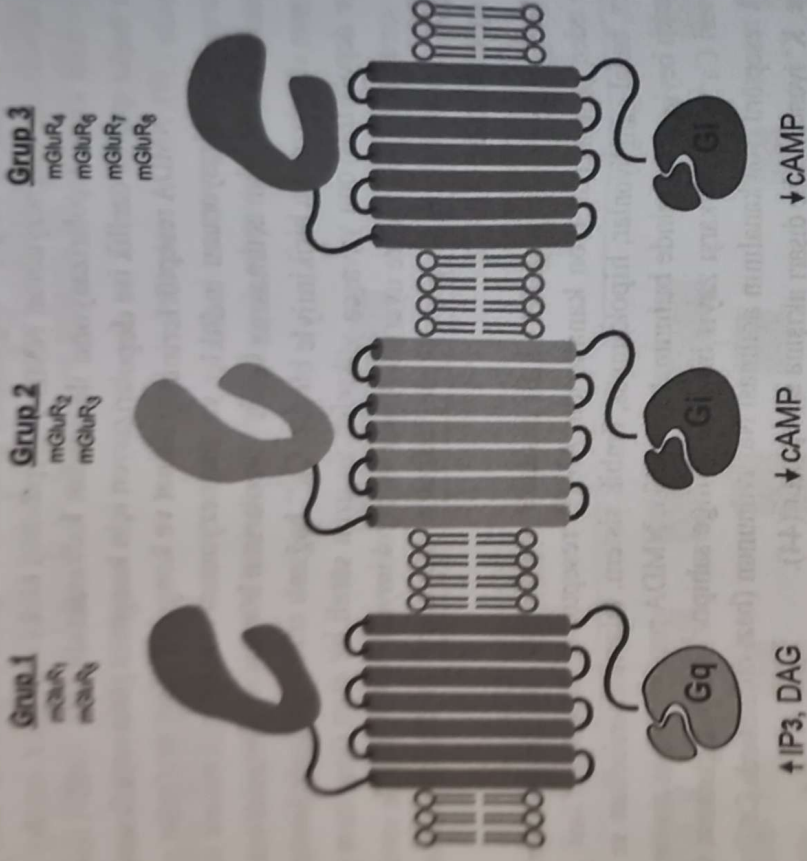
AMPA reseptörleri, beyindeki hızlı eksitator amino asit nörotransmitterlerin çoğunu regüle eden postsinaptik iyon kanallarıdır. AMPA reseptör alt birimleri ( $\text{GluR}_{1-4}$ ) serebral korteks, bazal gangliyonlar, hipokampus, limbik sistem, talamus, serebellum ve beyin sapı gibi farklı beyin bölgelerinde bulunmaktadır (43). NMDA reseptörlerinin aksine AMPA reseptörleri  $\text{Ca}^{2+}$  iyonuna karşı zayıf bir geçirgenliğe sahiptir. Sinaptik glutamat salınımı ile AMPA reseptörü iyon kanalının açılması  $\text{Na}^+$  iyonunun (bazı durumlarda  $\text{Ca}^{2+}$ ) nörona girmesine,  $\text{K}^+$  iyonunun ise dışarı akışına sebep olur (44).

NMDA ve AMPA reseptörleri ile kıyaslandığında kainat reseptörlerinin özellikleri ve işlevleri ile ilgili araştırmaların çok daha az sayıda olduğu görülmektedir. Kainat reseptörlerinin 5 alt tipi ( $\text{GluK}_{1-5}$ ) tüm sinir sistemi boyunca dağılmıştır (45).  $\text{GluK}_{1-5}$  genlerindeki eksiklikler veya bozuk kainat reseptör aktivitesinin epilepsi, iskemi, stres ve anksiyete, nöron spektrum bozukluğu, şizofreni, bipolar bozukluk ve zekâ geriliği dâhil olmak üzere farklı hastalıklara yol açabileceği gösterilmiştir (46). Kainat reseptörlerinin sinaptik iletime aracılık ettiği, presinaptik etkinlik göstererek nörotransmitter salınımını düzenlediği, GABA ve glutamat salınımını kontrol ederek sinir sisteminin eksitator/inhibitör dengesini sağladığı düşünülmektedir (47).

### Metabotropik Reseptörler

Glutamat, iyonotropik reseptörlerin dışında G-proteinine bağlı reseptörler üzerinden de etki göstermektedir (48). Bu reseptörler işlevlerini G proteinine bağlı ikincil habercileri serbest bırakarak veya G protein alt birimleri aracılığıyla iyon kanallarına etki ederek göstermektedir (48-50). Bugüne kadar sekiz adet metabotropik glutamat reseptörü ( $\text{mGluR}_{1-8}$ ) tespit edilmiştir. Sekiz  $\text{mGluR}$ , her biri kendi içinde benzer farmakolojije ve ikincil haberci sistemine sahip üç gruba ayrılmaktadır (*grup 1*, *grup 2* ve *grup 3*). Grup 1 reseptörler ikincil

haberci olarak dağılımsız ve inositol trifosfat'ı üreten fosfolipaz C'yi aktive eder. Grup 2 ve 3 reseptör aktivasyonu ise adenilat siklaz üzerinden inhibitör etki göstermektedir (Şekil 3). mGluR'ların farklı bölgelerdeki ekspresyonunun glutamaterjik nöronal iletimin "ince ayarını" sağladığı düşünülmektedir (50).



Şekil 3. Metabotropik Reseptörler ve Etki Mekanizmaları (52)

Grup 1 reseptörler mGluR<sub>1</sub> ve mGluR<sub>2</sub>'den oluşmaktadır. mGluR<sub>1</sub> reseptör ekspresyonu en çok serebellar Purkinje hücreleri, striatonigral ve striatopallidal nöronlarda bulunur. mGluR<sub>2</sub> ise daha çok serebral korteks, hipokampus, olfaktör sistem, striatum, nükleus akumbens gibi telensefalik bölgelerde dağılmıştır.

mGluR<sub>2</sub> ve mGluR<sub>3</sub>'ü içeren Grup 2 reseptörlerin kortikostriatal sinapsları regüle etmiş olduğu düşünülmektedir. Grup 2 mGluR aktivasyonu talamusta glutamat üretimini ve ventral orta beyinde dopamin üretimini inhibe eder.

Grup 3 reseptörler bazal gangliyon yolları boyunca dağılmış olan mGluR<sub>4</sub>, mGluR<sub>6</sub>, mGluR<sub>7</sub> ve mGluR<sub>8</sub>'den oluşmaktadır. mGluR<sub>7</sub>'nin ekspresyonu hipokampus, talamus, neokorteks, amigdala, hipotalamus ve lokus seruleusta yüksek seviyede iken, mGluR<sub>6</sub> ise ağırlıklı olarak retinada bulunur. mGluR<sub>8</sub>, mGluR<sub>7</sub>'den daha kısıtlı bir dağılıma sahip olmakla birlikte serebellum, olfaktör bulbus, hipokampus ve kortikal presinaptik bölgelerde yüksek mGluR<sub>4</sub> ise ağırlıklı olarak serebelluma lokalizedir (53).

### A. Glutamaterjik İlaçlar

NMDA antagonistleriyle ilgili çalışmaların önemli bir kısmının majör depresif bozukluk (MDB) ile bipolar depresyon tanıları hastalar üzerinde ketamin ile yapıldığı görülmektedir. Özellikle de son yıllarda glutamaterjik sistemin depresyondaki rolü gösterilmiş, hızlı etkili antidepressan olarak antiglutamaterjik ajanların kullanımı lehine ikna edici kanıtlar artmıştır. Depresyon için güntümlüde standart farmakolojik tedavi olarak (serotonin, noradrenalin, dopamin gibi) monoaminerjik nörotransmitterlerin geri alımını veya metabolizmasını engelleyen ilaçlar kullanılmaktadır. Mevcut antidepressan ilaçların başarı oranındaki düşüklük, monoaminin presinaptik geri alımını engelleyen ilaçların çok geç olması ve ilaç kesildikten sonra gözlenen depresyon oranları gibi engellerden dolayı araştırmacılar depresyon tedavisinde kullanılabilecek başka ilaçların arayışına girmiştir (24). Erken klinik bulgular, duygudurum bozukluğu olan hastalarda glutamat plazma seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini göstermiştir (54). Duygudurum bozukluklarında glutamaterjik nörotransmisyon ve sinaptik plastisite arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar, bu bozukluklarında kullanılmak üzere glutamaterjik sistem üzerine etki gösteren ilaçların detaylı araştırılmasına yol açmıştır (24).

Glutamaterjik sistem üzerindeki anormalliklerin farklı hastalıklardaki etkisiyle ilgili bilgiler gün geçtikçe artmaktadır;

- Hem hayvan modellerinden hem de düşük popülasyonlu kohort çalışmalarından elde edilen bilgiler, glutamaterjik bileşiklerin otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuk ve ergenlerde gözlenen stereotipik davranışlar üzerinde umut verici etkileri olduğunu göstermiştir (55-57). Benzer şekilde Frajil X sendromu tanıları hastalarda gözlenen semptomlara sinaps düzeyinde Frajil X mental retardasyon proteini (FMRP) ve glutamat sinyal etkileşiminin neden olabileceği hipotezi ortaya atılmış (58), yapılan ön araştırmalarda glutamat reseptör blokajının terapötik etkileri vurgulanmıştır (56,59,60).
- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dünya genelinde okul çağındaki çocukların %5'ini etkilemektedir (61,62). Araştırmalar, DEHB ile frontostriatal devredeki değişiklikler arasında ilişki olduğunu tespit etmiştir (63). Dopamin ve glutamaterjik sistemler üzerine yapılan çalışmalar, NMDA reseptörlerini DEHB'de gözlemlenen bellek ve dikkat eksikliğiyle ilişkilendirmiştir (64). Buna ek olarak DEHB'li dört çocuk üzerinde yapılan bir nörogörüntüleme çalışması metilfenidat ya da atomoksetin tedavisi ardından striatumda belirgin glutamaterjik değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur (65).
- Obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devredeki glutamaterjik nörotransmisyon ve homeostazis anormalliklerinin semptom gelişimine neden olabileceği öne sürülmektedir (66-69).

### Ketamin

Ketamin, glutamaterjik ajanlar arasında açık ara en fazla çalışılan ve insanlarda uzun bir güvenli kullanım geçmişine sahip ilaçtır. Yaklaşık 60 yıldır anestezi olarak ve acil tıbbi

girişim öncesi sedasyon amaçlı kullanılmaktadır (70). Bu kullanım alanlarına ek olarak ketaminin farklı alanlardaki etkinliği birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu alanlar arasında başlıca unipolar ve bipolar depresyon, ağrı, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) sayılabilir (22).

### Ketamin ve Depresyon

Ketaminin hızlı ve etkili bir antidepresan olduğunun ispatlanması bilim dünyasına önemli bir keşif olarak değerlendirilmiştir. Depresif hastalarda intravenöz ketamin kullanımı ile ilgili ilk çalışma Berman tarafından yapılmış (71), bu sürpriz çalışmanın ardından duygudurum bozuklukları üzerindeki etkisi günümüze kadar sayısız kapsamlı araştırma ile incelenmiştir (71-75). Bugüne kadar, tedaviye dirençli unipolar depresif hastalarda tek bir doza verilen yanıtın büyüklüğü açısından, ketamin dışında başka hiçbir farmakolojik ajanta benzer etkiler göstermemesi ketamini ayrı bir konuma sokmaktadır.

Ketaminin en dikkat çeken özelliği hızlı antidepresan etkinliğe sahip olmasıdır. Farklı esenlerdeki birçok araştırma, tedaviye dirençli olanlar da dâhil depresif hastaların ketamine hızlı ve güçlü bir yanıt verdiğine işaret etmektedir. Bu çalışmalar ketaminin antidepresan etkisinin tipik olarak uygulamadan sonraki iki saat içinde ortaya çıktığını, depresif belirtilerle ilgili güçlü azalmanın 24 saat içinde gerçekleştiğini, kalıcı etkinin ise ketamin uygulamasında bir hafta sonra olduğunu göstermiştir (72,76). Tek bir ketamin infüzyonu sonrası dört saat ile bir gün içinde gözlenen yanıt oranlarının, sekiz haftalık monoaminergic antidepresan kullanımı ardından elde edilen etki ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirtilmektedir. Datasi ketaminin antidepresan etkinliğinin tedaviye dirençli olmayan MDB tanılı popülasyonda daha uzun sürdüğü; tedaviye dirençli hastaların ise üçte birinde hızlı remisyon yanıtı sağladığı gösterilmiştir. Depresif duygudurumu iyileştirici gücüne ek olarak ketamin, tedaviye dirençli depresyonu olan bireylerde anhedoni, yorgunluk ve intihar düşüncelerini hızlı azalttığı bir şekilde azaltmaktadır (77-80).

Ketaminin çocuk ve ergenlerde depresif semptomlar üzerine etkisi hakkında yapılmış çalışmalar tutarsızdır. 4 çalışmanın mercek altına alındığı bir meta-analize göre çocuk ve ergenlerde ketaminin depresif semptomları iyileştirdiği, intihar eğilimini ve duygudurum bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir (81). Benzer şekilde başka bir randomize, plasebo kontrollü çalışmada ketamin infüzyonunun ergenlerdeki depresif semptomlara etkili olduğu gösterilmiştir (82). 12-18 yaş arası tedaviye dirençli depresyon tanılı 13 ergen ile yapılan bir çalışmada ise 5 ergenin ketamin infüzyonuna yanıt verdiği, fakat bunlardan ikisinin 1 ve diğeri sonra remisyonuna girdiği belirtilmiştir (83). Tüm bu bilgiler, ketaminin etkinliği ve tedavideki etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir. Ketaminin hızlı antidepresan etkileri bipolar depresif hastalarda da araştırılmıştır. Bu çalışmada ketaminin monoterapi olarak değil, lityum veya valproat ile birleştirilerek değerlendirildiği gözlenmektedir. Ketaminin bipolar depresyonu olan hastalarda hızlı ve güçlü bir şekilde etki oluşturduğu gösterilmiş olsa da bu etkinin kalıcılığına dair yeterli

göze çıpmaktadır (71,72,84-87). Tek bir ketamin dozunun maniye ve hipomaniyi tetikleme riskinin plaseboya benzer olduğu ve bu bağlamda bipolar depresif bireyler için ketaminin güvenli olabileceği belirtilmektedir (88). Umut vadeden erken bulgular, bipolar depresyonda ketamin tedavisinin daha güçlü çalışmalarla aydınlatılması gerektiğini göstermektedir.

Acil servis veya bipolar depresyon gibi farklı ortam ve hasta popülasyonları üzerinde yapılan son çalışmalar, ketaminin hızlı başlangıçlı anti-suisidal etkisine dikkat çekmektedir (89-91). Alta yatan mekanizmalar hâlâ belirsizliğini korusa da, bazı araştırmacılar ketaminin bu yeteneğinin antidepresan özelliğinden bağımsız olabileceğini iddia etmektedir (92).

Ketaminin antidepresan özelliğini sağlayan birden fazla mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar arasında: GABAerjik interneuronlar üzerindeki NMDA reseptörlerinin blokajı yanında piramidal nöronların ateşlenme hızını artırmak; hipokampüste GABA<sub>B</sub> reseptör ekspresyonunu ve fonksiyonunu artırmak; glutamat salınımını ve eksitator iletimi stabilize etmek; dopaminerjik sistemi regüle etmek sayılabilir. Tüm bu mekanizmaların yanında ketaminin iki majör metabolitinin de [(2S, 6S)- ve (2R, 6R)- hidroksinorketamin] antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (24).

### **Ketamin ve Ağrı**

Fensiklidinin analjezik özelliğinin gösterilmesinin ardından araştırmacılar ketaminin analjezik kesici etkisini mercek altına almıştır. Henüz ağrı yönetimi için kullanımı onaylanmamış olsa da hâlihazırda klinisyenler ketaminin kanser ağrısı, kronik ağrı ve perioperatif ağrı dâhil olmak üzere çeşitli ağrılı durumların yönetiminde endikasyon dışı kullanabilmektedir (22).

Kanser ağrısı için opioidlerin tek başına etkisiz kaldığı durumlarda adjuvan olarak eklenen ketamin subanaljezik dozlarda oral, intravenöz veya subkutan yoldan verilebilmektedir. Ketaminin kanser ağrısına etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar, morfin ile birlikte ketamin kullanımının daha iyi bir ağrı kontrolü sağladığını, yine de adjuvan ketamin kullanımının faydaları ve risklerini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (93).

Kronik nöropatik ağrı, fantom ağrısı, iskemik ekstremitte ağrısı, postherpetik nevralji, trigeminal nevralji, fibromiyalji ve kronik bölgesel ağrı sendromu dâhil olmak üzere farklı kronik ağrı biçimlerinin tedavisi için sıklıkla ketamine başvurulmaktadır (94). İki farklı plazma, düşük doz ketamin infüzyonu uygulanan kompleks bölgesel ağrı sendromlu hastaların ağrı skorlarında tedaviyi takiben haftalarca iyileşme olduğunu ispatlamıştır (95,96). Başka bir vaka çalışmasında diğer tedavilere dirençli kompleks bölgesel ağrı sendromu olan hastanın, 10 günlük epidural ketamin verilmesini takiben ağrısının tamamen giderildiği ve 8 ay boyunca tekrarlamadığı belirtilmiştir (97). Fibromiyalji tanılı hastalarda ketaminin ağrıya toleransı artırdığı, hassas nokta ağrısını ve yansıyan ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (98,99). Daha genç ve ağrı süresi kısa olan (<5 yıl) hastalar ketamin tedavisine daha olumlu yanıt veriyor gibi görünmektedir (100). Kronik ağrı söz konusu olduğunda ketaminin kısa süreli

kullanımının faydalı olduğuna dair yeterli kanıt olsa da uzun vadeli etkilerinin ve optimizasyon analjezik etki yan etki dozunun tespiti için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **Ketamin ve Obsesif Kompulsif Bozukluk**

İnsan genetik çalışmaları, görüntüleme çalışmaları ve hayvan modellerinden elde edilen bilgiler sonucunda ilk kez Rosenberg ve ark. tarafından "OKB'de glutamat hipotezi" önerilmiştir (101). Bu hipoteze göre kortiko-striatal devrelerdeki glutamaterjik anormallikler OKB semptomlarına yol açmaktadır (101,102). Bu hipotezden yola çıkan araştırmacılar OKB tanılı hastalarda ketaminin etkilerini mercek altına almıştır. Rodriguez ve ark.nın yaptığı bir vaka çalışmasında ilaç kullanmayan OKB'li bir hastaya ketamin (40 dakika boyunca 0,5 mg/kg IV) verilmiş, tedavi sonrası hızlı anti-obsesyonel etki gözlenmiş fakat infüzyondan bir hafta sonra OKB'nin başlangıç şiddetine geri döndüğü raporlanmıştır (103). OKB hastası üzerinde yapılan açık etiketli bir çalışmada ise ketamin infüzyonunu takiben 1 ila 3 gün sonra OKB semptomlarında orta düzeyde azalma olduğu raporlanmıştır (104). Küçük boyutlu randomize kontrollü çift kör bir çalışmada, ilaç kullanmayan OKB'li bireyler tek doz IV ketamin infüzyonu (40 dakikada 0,5 mg/kg IV) ardından obsesyonların hızlı bir şekilde çözüldüğü gösterilmiştir (105).

Ketaminin rodentlerde plastisite ve koşullu uyarınları söndürebilme (extinction learning) yeteneği ve bu sayede BDT kazanımlarını kolaylaştırabileceği hipotezinden yola çıkılarak, ilaç kullanmayan erişkin OKB'lilere kısa süreli maruz bırakma/tepki önleme (ERP) uygulamasının ketaminin etkilerini uzatıp uzatmayacağı test edilmiştir (106). Bu bağlamda ketamin verildikten sonraki 14 gün içinde kısaltılmış ERP seansları yapılmış, 2. haftanın sonunda hastaların %63'ünün tedaviye yanıt verdiği gösterilmiştir (Yale Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği'nde [Y-BOCS]  $\geq$ 35 azalma). Araştırma sonuçları, kısa süreli ERP seanslarının ketamin verilmesini takiben gözlenen semptom iyileşmesini sürdürmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte ERP sonrası gözlenen iyileşmenin ERP eklenmesinden dolayı mı yoksa (mevcut literatürden farklı olarak) ketaminin etkilerinin bazı hastalarda daha uzun süre devam etmesinden dolayı mı olduğunu tespit etmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özetle, her ne kadar ketamin (MDB'de olduğu gibi) OKB'de de hızlı ve güçlü bir etki gösteriyor gibi görünse de, etkinliğinin geçici olduğu gerçeği ve yan etki profili gözden kaçırılmamalıdır. Ketaminin OKB'deki etki mekanizmasını anlamak, klinik etkilerinin ERP seansları veya ilaçlarla nasıl uzatılacağını araştırmak ve yan etkilerini en aza indirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (22).

### **Esketamin**

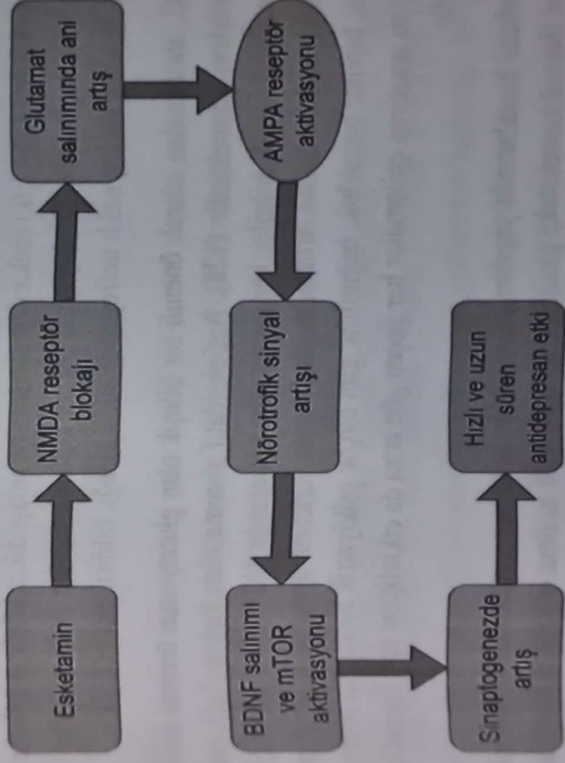
Esketamin, ketaminin S (+) enantiyomeridir. NMDA reseptörlerine 3-4 kat daha yüksek afiniteyle bağlanmakta ve R-ketamine göre daha büyük bir anestezi etkisi oluşturmaktadır (107,108).

Tedaviye dirençli depresif hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, intravenöz esketaminin plaseboya kıyasla güçlü ve hızlı (iki saat içinde) bir etkinliğe sahip olduğunu; intravenöz

ilk günden antidepresan etkinlik sağladığı ve suisidal düşünceleri hızla ortadan kaldırmaktadır (109,110).

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde antidepresif özelliğinin yanında ciddi suisidal düşünceler için intranasal uygulanabilmesi esketamini avantajlı bir konuma getirmektedir. Esketamin ile ilgili çalışmalardan elde edilen olumlu bulgular sonucunda FDA ve İlaç Dairesi (FDA), tedaviye dirençli depresif hastalar için oral antidepresan olarak intranasal esketamin kullanımına onay vermiştir (111).

Esketamin için önerilen etki mekanizması, esketaminin BDNF (brain derived neurotrophic factor) üretimini uyarak ve mTOR (mammalian target of rapamycin) aktivasyonu yoluyla beyin plastisitesini (dendritik büyümede artış ve gelişmiş sinaptogenez yoluyla) artırır (112-114). Çalışmalar ketaminin BDNF ve mTOR üzerinde mevcut antidepresanla kıyaslandığında daha direkt bir stimulan etkiye sahip olduğunu göstermektedir (115). Benzer bir mekanizmanın esketamin için de geçerli olduğu, bu mekanizma sayesinde hızlı etki gösterdiği ve bu etkinin vücuttan atıldıktan sonra bile devam ettiği düşünülmektedir (113,116). Sapkota ve ark.'nın önerdiği mekanizma Şekil 4'te gösterilmiştir;



Şekil 4. Esketaminin Muhtemel Etki Mekanizması (117)

Rodentlerde R-ketamin ile yapılan çalışmalar, R-ketaminin esketamine kıyasla daha hızlı bir antidepresan etkinlik gösterdiğini ve çok daha az yan etki profili sergilediğini göstermiştir (118). İnsanlar üzerindeki etkinliğine dair ise henüz yeterli çalışma yoktur. İnsanda R-ketamin ile ilgili verilerin çoğaltılması, antidepresan tedavide yeni seçeneklerin geliştirilmesine yol açabilir.

#### D-Sikloserin

Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan D-sikloserin, 100 mg/günden daha yüksek dozlarla gözlenen glisin reseptörü üzerindeki kısmi agonist işlevi sayesinde NMDA reseptörüne antagonist etki etmektedir (119,120). D-sikloserinin antidepresan etkinliği hakkında az sa-

yada, kamit düzeyi düşük ve çelişkili çalışmalar göze çarpmaktadır. Bir çalışma, tedaviye ek olarak reçeli majör depresif bozukluğu olan 22 denekte ek D-sikloserin kullanımının (250 mg/gün) depresif semptomları azalttığını fakat bu etkinin plaseboda farklılaşmadığını göstermiştir (121). Başka bir çalışma, yüksek doz (1000 mg/gün'e kadar) D-sikloserinin düşük dozla kıyasla daha iyi bir antidepresan etki yarattığını göstermiştir (122). Newport ve arkadaşları bir metaanaliz çalışması ise D-sikloserinin yüksek dozda (1000 mg) tespit edilebilir antidepresan etkisinin düşük dozda (250 mg) gözlenmediğini bulmuştur (72). Zily ve arkadaşları antidepresan etkilere karşı bir Cochrane çalışmasında ise anksiyete bozukluğu olan hastalara bir antidepresan ek D-sikloserin verilmesinin anlamlı bir fark oluşturmadığı belirtilmiştir (123).

D-sikloserinin OSB tanılı çocuklardaki etkinliğini araştıran az sayıda ve düşük örneklemli çalışmalar, D-sikloserinin sosyal etkileşimle ilgili anlamlı iyileşmeler gözlenebildiğini belirtir (124,125) bulguların kapsamlı kontrollü çalışmaları aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

### N-asetil sistein

N-asetil sistein (NAC), 30 yılı aşkın bir süredir parasetamol zehirlenmesi tedavisinde kullanılmaktadır (126). Etki mekanizması daha iyi anlaşılınca klinik uygulamalar da genişlemiştir. NAC mukolitik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile kontrast kaynaklı nefropatide etkili olduğu bildirilmiştir (127).

NAC, antioksidan olarak önemli bir bileşik olan glutatyonun üretimi sırasında sisten glama işlevi görmektedir (128). Antioksidatif sisteme olan katkısı haricinde anti-inflamatuar etkisi ile ilgili bilgiler her geçen gün artmaktadır (129-131). Bu bağlamda NAC akut psikiyatrik bozuklukların tedavisinde umut verici bir ajan olarak göze çarpmaktadır. Şizofreni, bipolar bozukluk, bağımlılık gibi birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde NAC kullanımını araştıran çalışmalar her geçen gün artsa da etkinliğine dair literatür bilgisi hâlâ sınırlıdır.

Şizofreni hastalarında yapılan araştırmalar, glutamat metabolizmasında işlev bozukluğu ve ön frontal korteksteki glutamat seviyelerinde azalma olduğunu bildirmiştir (132). Şizofreninin eklennesinin glutamat-sistin değişimi yoluyla glutamat seviyelerini düzenlediği ve taraftan glutatyonun ise glutamatın NMDA reseptörüne bağlanmasını modüle ettiği bildirilmiştir (133). Şizofreni patogenezinde oksidatif ve inflamatuvar sisteminin rolü düşünüldüğünde, NAC'ın hem oksidatif stresi hem de glutamaterjik işlev bozukluğunu hedefleyen şizofreni tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür (134). Bu bağlamda NAC şizofreninin şizofrenideki etkisini araştıran bir çalışmada mevcut farmakolojik tedaviye ek olarak 6 ay boyunca 1000 mg/gün NAC verilmiştir (135). Buna göre negatif semptomların iyileşmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir fakat tedavinin kesilmesinden 1 ay sonra bu iyileşme kaybolmuştur. Bu bulgular, yazarlar tarafından farklı bir metodoloji kullanılarak analizle desteklenmiştir (136). Hasta raporları ve klinisyen gözlemleri nitel olarak şekilde analiz edilmiş ve ortaya çıkan temalar, NAC ile tedavi edilen katılımcıların

bu bakımdan, sosyal etkileşim, motivasyon, irade, psikomotor denge ve duygudurum alanlarında ilerlemeler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Bu bulguların ışığında da şizofreniye benzer biçimde oksidatif metabolizmada değişiklikler olduğu vurgulanmaktadır (137). Bu bağlamda bipolar bozukluğu olan 75 katılımcı üzerinde yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada mevcut tedaviye ek olarak 1200 mg/gün NAC veya plasebo verilmiştir (138). Çalışma sonucunda depresif semptomlarında önemli iyileşmeler gözlenmiş olsa da NAC tedavisinin kesilmesinin ardından NAC ve plasebo skorları birbirine yaklaşıp ve NAC'ın pozitif etkisinin zamanla ortadan kalktığı görülmüştür.

NAC'ın OSB tanılı çocuk ve ergenlerdeki etkisini inceleyen yayınlardan birbirinden tutarlı sonuçlar gözlenmektedir. 5 araştırmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında OSB'li çocuklara NAC suplementasyonu ile özellikle hiperaktivite, irritabilite ve sosyal farkındalık alanlarında iyileşmeler olduğu, buna karşın tekrarlayıcı hareketler açısından bir fark yaratıldığı belirtilmiştir (139). Ghanizadeh ve Moghimi-Sarani'nin çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmasında risperidona NAC eklenmesinin yalnızca irritabilite semptomlarında iyileşmeye yol açtığı, sosyal etkileşim ve stereotipik davranışlarda ise anlamlı bir fark yaratıldığı vurgulanmıştır (140). Dean ve ark. yaptığı çalışmada ise NAC eklenmesinin klinik olarak anlamlı bir düzelmeye yol açmadığı ifade edilmiştir (141).

### Memantin

Memantin Alzheimer hastalığı için onaylanmış bir NMDA reseptör antagonistidir (142). Şizofreniye sahip rahatsızlıkların patofizyolojisinde glutamaterjik sistemin rolüne dair kanıtlar arttıkça memantinin etkisi daha çok araştırılmaya başlanmıştır.

Memantinin depresyon üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla Ferguson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sekiz hastaya 12 hafta boyunca 20 mg/gün memantin verildiği (143). Depresif semptomların bir hafta içinde gerilemeye başladığı, bu iyileşmenin maksimum 8-12. haftalar arasında gözlemlendiği, sonraki süreçte de bu iyileşmenin kontrolü belirlenmiştir. Diğer taraftan Zarate ve ark. majör depresyonu olan 32 hastaya 8 hafta boyunca 5-20 mg/gün memantin ile çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüş ve depresif semptomların şiddetini azaltmada memantin ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (144). Klinik öncesi veriler desteklese de memantin unipolar depresyondaki etkilerine ilişkin kanıtlar vaka serileriyle sınırlıdır; açık veya çift kör çalışmalardan elde edilen sonuçlar ise çelişkili ve yetersizdir. Majör depresif bozuklukta memantin monoterapi olarak kullanımının tartışılmalı olduğu, kombine memantin kullanımının etkinliği için ise daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu gözlenmektedir (145).

Memantin Alzheimer hastalığında bilişsel defisiti iyileştirici ve nöroprotektif etkisi (142) nedeniyle şizofrenide kullanımı gündeme gelmiştir. Literatürde memantin şizofreni semptomları üzerine etkisinin çelişkili olduğu gözlenmektedir. Tedaviye dirençli yedi şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada antipsikotik ilaçlara eklenen memantin ile özellikle

neofetil Nöbetlerde önemli iyileşmeler gözlemlendiği raporlanmıştır (146). Çok mementin ve çok placebo kontrollü, randomize bir çalışmada ise atipik antipsikotik tedavisi ile ilgili verim şizofreni hastalarında mementinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir (147). Şizofreniye bağlı edilen hastalar mevcut tedaviye ek olarak 20 mg/gün mementin veya placebo ile eşlik etmek için grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her ne kadar vaka raporları büyük örneklemli çalışmalar şizofrenide ek mementin kullanımını desteklese de randomize kontrollü çalışmalar bu etkiyi belirsiz yapmaktadır.

#### Amantadin

İndirekt dopamin agonisti ve NMDA reseptör antagonisti olan amantadinin nöroprotektif etkiler semptomların tedavisinde kullanımı ilk olarak 1968 yılında, Parkinson hastalarında esaslı iyilik hâlinde ve duyulanında olumlu etkiler yaratmasıyla birlikte gündeme gelmiştir (148). Amantadin, Parkinsonizm ve ilaç kaynaklı ekstrapiramidal semptomların tedavisinde amacıyla FDA tarafından onaylanmıştır (149).

Amantadinin Parkinson hastalığı dışı psikiyatrik hastalıklarda kullanımı ile ilgili dâhil eklemi olan az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Rogoz ve ark. tedaviye dirençli unipolar depresyonu olan 50 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, bir gruba sadece imipramin ve diğer gruba ise imipramine ek olarak amantadin vermiştir (150). Araştırma sonucunda amantadin eklenen grupta Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği skorlarında anlamlı düşüklük olduğu tespit edilmiştir. Yazarlar bu sonuçları tedaviye dirençli unipolar depresyonda antidepresan ve amantadin kombinasyonu olabileceğini belirtmiştir. Dirençli depresyonu olan 7 hastaya augmentasyon amaçlı amantadinin etkisini araştıran başka bir çalışmada dört hastanın depresif semptomları anlamlı iyileşme gözlenmiştir (151). Silver ve Geraişy'nin 26 şizofreni hastası ile bir çalışmada antipsikotik tedavisine eklenen amantadinin etkisi olmadığını bulmuşlardır (152). Krzyżtanek ve Palasz'ın bir vaka serisinde, en az iki farklı antidepresana yanıt vermeyen unipolar depresyon hastasının mevcut tedavilerine amantadin eklenmiş, tüm hastaların semptomları 1 haftalık tedaviden sonra düzeldiği belirtilmiştir (153).

#### Riluzol

İyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde onaylı bir ilaç olan riluzolün farklı psikiyatrik hastalıklardaki etkisini araştıran çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

Çalışma OSB tanımlı çocuklarda irritabilite tedavisi için risperidona ek riluzol kullanılmaktadır. Araştırmacılar, riluzolün otistik çocuklarda irritabilite, letarji/sosyal iletişim, stereotipik davranışlar ve hiperaktivite semptomlarında iyileşme sağladığını belirtmektedir. Diğer taraftan başka bir çalışmada riluzolün anlamlı bir fark yaratmadığı belirtilmiştir (154).

Çocuklarda depresyon tanımlı 19 hasta ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada monoterapi şeklinde verilen riluzolün etkisi araştırılmış, iki grup arasında anlamlı

155). Benzer şekilde 104 hasta ile çift-kör, plasebo kontrollü 8 haftalık çalışmada risperidon plaseboya göre anlamlı bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir (156).

#### Lamotrijin

Lamotrijin FDA tarafından epilepsi ve erişkin bipolar bozukluk tedavisi için onaylıdır. Özellikle bipolar depresyonun akut tedavisinde ve özellikle depresif atakların baskın olduğu bipolar hastaların profilaksi tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir (158). Manik depresif epizodlar ile hızlı döngülü bipolarlarda ise etkili olmadığı vurgulanmaktadır (159). Tedaviye dirençli unipolar depresyonda mevcut tedaviye lamotrijin eklenmesini araştıran bir meta-analize göre lamotrijin augmentasyonunun depresif semptomların şiddetini azalttığı, bu etkinin özellikle daha ciddi depresif belirtiler gösteren hastalarda daha bariz olduğu vurgulanmıştır (160). Diğer taraftan iki farklı çalışma ise dirençli unipolar depresyonda lamotrijinin etkisiz olduğunu raporlamıştır (161,162).

Lamotrijinin, bipolar bozukluk tanısı almış çocuk ve ergenlerde depresif epizodları etkili bir şekilde tedavi ettiği (163), manik epizodlara etki etme konusunda ise yetersiz kaldığı belirtilmektedir (164).

#### Diğer NMDA Reseptör Antagonistleri

##### Dekstrometorfan / Dekstrometorfan+Kinidin

Öksürük kesici olarak kullanılan dekstrometorfan, ketaminin hızlı etkili antidepresan özelliklerinden bazılarını paylaşan, nonkompetitif, seçici olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir (165,166). Bipolar depresyonda valproata ek dekstrometorfan kullanımını araştıran randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada gruplar arasında bir fark olmadığı belirtilmiştir. Yazarlar, bu sonucun muhtemel metabolizmaya ilişkili dekstrometorfan konjügesyonundaki azalma sebebi olabileceğini ifade etmişlerdir (167). Bildiğimiz kadarıyla, depresyon tedavisi için dekstrometorfanın monoterapi olarak kullanımını araştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur.

Kelly ve Lieberman, dekstrometorfana düşük doz kinidin (CYP<sub>2D6</sub> enzim inhibitörü) eklenmesinin dekstrometorfanın biyoyararlanımını arttıracaklığı hipotezinden yola çıkarak tedaviye dirençli depresif hastalarda dekstrometorfan+kinidin kombinasyonunu araştırmıştır. Buna göre bipolar bozukluk-1 veya başka şekilde tanımlanmayan bipolar bozukluğu olan 22 depresyon mevcut ilaç rejimine, 90 gün boyunca günde bir veya iki kez 20 mg dekstrometorfan ve 10 mg kinidin eklenmesinin Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (168). Başka bir olgu sunumunda dekstrometorfan+kinidin kombinasyonunun duygusal labilesi olan depresif bir hastada antidepresan etki gösterdiği belirtilmiştir (169). Son olarak açık etiketli ve tek kollu bir çalışmada 12 saatte bir oral dekstrometorfan (45 mg) ve kinidin (10 mg) alan tedaviye dirençli depresif 20 hasta incelenmiştir. On hafta sonra olguların %45'inden yanıt alınırken %35'inin remisyona girdiği

göstermektedir (170).

#### Lanisemin

Lanisemin (eski adıyla AZD6765) hızlı antidepresan etkiye sahip, orta afiniteli, NMDA reseptör antagonistidir. Zarate ve ark., tedaviye dirençli depresyonu olan ve bir ilaç almıyan 22 olguya uygulanan tek bir lanisemin infüzyonunun (150 mg) placebo dan daha etkili olduğunu bulmuşlardır (171). Bu çalışmaya göre laniseminin antidepresan etkilerinin uygulamadan sonra 80 dakika içinde gözlemlendiği, herhangi bir disosiyatif semptom oluşturmaksızın yaklaşık 2 saat sürdüğü fakat semptom iyileşmesinin geçici ve kısa süreli olduğu raporlanmıştır. Kapsamlı bir faz 2b çalışmasında, majör depresif bozukluk olan hastalara 6 haftalık (50 mg ve 100 mg dozlarında) ek lanisemin uygulanmasının antidepresan etkiyi artırarak gözlenmiştir (172). Özellikle büyük klinik çalışmalardan elde edilen laniseminin disosiyatif yan etkiler oluşturmamasına ve iyi tolere edilmesine rağmen placebo dan farklılaşmadığını göstermektedir (114,172).

#### Diğer İlaçlar

NR2B-spesifik NMDA reseptör antagonistlerinden MK-0657'nin (CERC-301) depresyon hastalarında işe yaradığı (173) tespit edilmiştir. CP-101606'nin (traxoprodil) ise antidepresan etkisi gösterilmiş olsa da (174) ciddi kardiyotoksik etkileri nedeniyle üretimi durdurulmuştur.

#### 4. Yan Etkiler ve Yan Etkilerin Yönetimi

Ketamin, 1960'lerden beri pediatrik ve yetişkin popülasyonda anestezi olarak kullanılmaktadır. Yirmi yılı aşkın bir zamandır ise nöropsikiyatrik araştırmaların öznesidir. 1 ila 10 mg/kg anestezi dozlarının güvenli olduğu kabul edilmektedir. Subanestetik ketamin dozlarının (0,1 ila 1 mg/kg) nörobiyolojik, duyuusal-motor ve hemodinamik değişiklikler dâhil olmak üzere geçici yan etkilere neden olduğu belirtilmiştir. Ketamine bağlı yan etkiler arasında konfüzyon, yer-zaman oryantasyonunda bozulma, depersonalizasyon, derealizasyon gibi disosiyatif belirtiler, halsüstasyon, bağımlılık riski sayılabilir (22).

Uç farklı klinik çalışmadan elde edilen toplu veri çalışmasına göre, MDB hastalarında subanestetik IV ketamin uygulaması sonrası ilk dört saat içinde en sık görülen yan etkileri şiddetli baş ağrısı, derealizasyon ve uyuşukluk olduğu, hastaların üçte birinde ise geçici hemodinamik değişikliklerin gözlemlendiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada kalıcı nöropsikiyatrik etki veya madde bağımlılığı riskinde artış olmadığı raporlanmıştır (175).

Tolere edilebilirliği etkileyebilen bir başka etken de ketaminin uygulanma yoludur. Ketaminin IV ve kas içi uygulanmasının disosiyatif ve psikotomimetik etki oluşturduguna dair sayıda kanıt olmasına rağmen, 27 MDB hastasına uygulanan dilatli ketamin denemesinde böyle bir yan etki bildirilmemiştir (176). Intranasal ketamini araştıran bir çalışmada disosiyatif semptomlarda sadece küçük artışlar bulunmuştur (177).

Doz ve uygulama yolu dışında, son olarak ketaminin enantiyomerik formları da tolere

etkileşimi farklı şekilde etkileyebilmektedir. Araştırmalar, esketaminin ketamine göre daha etkili olabilir bir ajan olduğunu vurgulamaktadır. Bir çalışmada 16 sağlıklı gönüllüye 0,5 mg/kg ketamin (1 mg/kg) veya esketamin (0,5 mg/kg) uygulanmıştır. Her iki grupta da benzer derecede analjezik etki görülmüş; ketamin alanların %54'ü anterograd amnezi yaşamamış, esketamin alanların sadece %8'inde benzer etkiler gözlenmiştir (178). Randomize edilmiş bir çalışmada ise 24 sağlıklı genç erişkine subanestetik dozlarda IV ketamin (0,5 mg/kg), esketamin (0,25 mg/kg) ve (R)-ketamin (1 mg/kg) verilmiştir. Esketaminin dikkat ve hafıza üzerindeki etkilerinin ketamin ve (R)-ketamine kıyasla daha az olumsuz etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (179).

Normal esketaminin en yaygın yan etkileri arasında hafif-orta şiddette bulantı, baş dönmesi, disosiasyon, baş ağrısı, vertigo, somnolans ve tat alma duyusunda değişiklik sayılabilir (117).

D-sikloserinin 500 mg ve üstü dozlarda baş dönmesi, uyku bozukluğu, periferik nöropati, görme bozukluğu, epileptik nöbet ve psikoz gibi ciddi yan etki profili (180) rutinde kullanımı kısıtlayıcı etki oluşturabilmektedir.

NAC iyi tolere edilen bir ilaçtır. Hafif yan etkiler ise genelde gastrointestinal sistemle ilgilidir. Bunun dışında grip benzeri semptomlar, kabızlık görülebilecek diğer yan etkilerdir (139).

Memantin ile baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, yorgunluk ve kabızlık gibi hafif yan etkiler gözlenebilmektedir (147).

Amantadin mide bulantısı, baş dönmesi ve uykusuzluk gibi yaygın yan etkilerinin yanı sıra nadir de olsa akut psikoz gibi daha ciddi yan etkiler yapabilmektedir (181).

Riluzol iyi tolere edilen ve yan etki profili açısından çoğu zaman problem yaratmayan bir ilaçtır. Bununla birlikte iştah artışı ve bulantı gibi hafif yan etkiler yanında nadir de olsa akut pankreatit gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (182).

Lamotrijinin yan etkileri genellikle hafif ve geçici olsa da bazı durumlarda ciddi yan etkiler gözlenebilmektedir. Yaygın yan etkileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, kusma, karın ağrısı ve yorgunluk bulunur. Daha nadir ancak ciddi yan etkileri arasında Stevens-Johnson sendromu gibi ağır cilt döküntüleri, ağız veya göz çevresinde şişlik, ateş, lenf bezlerinde şişme ve solunum güçlüğü sayılabilir (157).

Dekstrometorfan+kinidin kombinasyonu ile gastrointestinal şikâyetler, baş dönmesi ve kusma ve uykusuzluk gibi hafif yan etkiler bildirilmiştir (170).

### Sonuç

Glutamaterjik sistemin nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde önemli bir hedef olarak son yıllarda popülarleşmesi gelecekteki tedavi yöntemlerine önemli katkı sunabilir. Özellikle depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk gibi kompleks rahatsızlıkların tedavisinde glutamaterjik ajanların potansiyel faydaları umut vericidir. Bu bağlamda, glutamat reseptörlerini hedef alan ilaçların derinlemesine incelenmesi, bu hastalıkların anlaşılmasında ve tedavisinde yeni ufuklar açabilir.

- Roberts LW, Hales RE, Yudofsky SC. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychiatry. American Psychiatric Pub; 2019.
- Vignosch E, Patel O, Rind M, Prud'homme J, Dumas S, Turecki G, et al. Distribution of vesicular glutamate transporters in the human brain. *Front Neuroanat*. 2015;9(MAR):23.
- El Meslary S, Wallen-Mackenzie A, Fortin GM, Descarries L, Trudeau LE. From the minute co-release to vesicular synergy: vesicular glutamate transporters. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(4):204–16.
- Wallen-Mackenzie A, Wootz H, Englund H. Genetic inactivation of the vesicular glutamate transporter 2 (VGLUT2) in the mouse: what have we learnt about functional glutamate neurotransmission? *Ups J Med Sci*. 2010;115(1):11–20.
- Soni RP, Atil O, Yi E, Weber CM, Grant L, Yoo J, et al. Sensorineural deafness and seizures in mice lacking vesicular glutamate transporter 3. *Neuron*. 2008;57(2):263–75.
- Davis M, Rainnie D, Cassell M. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci*. 1994;17(5):208–14.
- Maren S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. *Mol Neurobiol*. 1996;13(1):1–22.
- LeDoux JE. Emotion, memory and the brain. *Sci Am*. 1994;270(6):50–7.
- Kaczmarek L, Kossut M, Skangiel-Kramska J. Glutamate receptors in cortical plasticity: molecular and cellular biology. *Physiol Rev*. 1997;77(1):217–55.
- Klepsch P, Maurset A, Moberg ER, Øye I. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol*. 1990;187(3):513–8.
- Bram DW, Mahesh VB. Excitatory amino acids: function and significance in reproduction and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol*. 1994;15(1):3–49.
- Iano S, Tokumitsu H, Soderling TR. Calcium promotes cell survival through CaM-K kinase activation of the protein-kinase-B pathway. *Nature*. 1998;396(6711):584–7.
- Jack N, Balázs R. Selective stimulation of excitatory amino acid receptor subtypes and the survival of granule cells in culture: effect of quisqualate and AMPA. *Neurochem Int*. 1994;25(3):235–41.
- Antonakou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999;283(5398):70–4.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development update. *Drug News Perspect*. 1998;11(9):523–69.
- Idrums BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *Acta Neurol Scand*. 2000;130(4S Suppl).

- Middleton B, Garthwaite J. Excitatory amino acids in the brain. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11(9):379–87.
- Middleton B. Protection against ischaemic neuronal damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1999;11(2):103–14.
- Sacan AI, Schoepp DD. Activation of hippocampal NMDA receptors leads to seizures and neuronal damage. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(2):103–14.
- Mukhin A, Fan L, Faden AI. Activation of NMDA receptors contributes to post-traumatic neuronal injury. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(2):103–14.
- Weiss M, Siegmund W. Pharmacokinetic Model for the Alter Administration of Prolonged-Release Tablets. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(1):1–12.
- Mathew CAZSJ, Mathew SJ, Zarate Jr CA. Ketamine for depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(2):103–10.
- Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4 to the metabolism of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(12):1613–19.
- Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, et al. A novel pathway to developing novel rapid-acting antidepressants. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;22(2):119–35.
- FDA. Highlights of Prescribing Information for Ketamine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/ndas/2010/022225Orig1s01.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/ndas/2010/022225Orig1s01.pdf).
- Deshpande D, Aliffenaar JWC, Köser CU, et al. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of a Novel Rapid-Acting Antidepressant: A Faustian Deal? *Pharmacol Ther*. 2019;193:105575.
- National Library of Medicine. Cycloserine. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=642d28>.
- Kretschmer BD, Kratzer U, Schmidt WJ, et al. Cycloserine: A Novel Rapid-Acting Antidepressant. *Pharmacol Ther*. 2019;193:105575.
- Food and Drug Administration. RILUTEK. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022225Orig1s01.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022225Orig1s01.pdf).
- Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of cycloserine. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):61–7.
- Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memory by restoration of homeostasis in the brain: a novel approach to neuropharmacology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(2):103–14.
- Food and Drug Administration. Namenda. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022225Orig1s01.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022225Orig1s01.pdf).

Johnson B, Overhulse J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Neurobiol Pharmacol*. 1990;11(9):379-87.

Johnson B. Protection against ischaemic neuronal damage by drugs acting on excitatory neurotransmission. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2(1):27-57.

Johnson AL, Schoepp DD. Activation of hippocampal metabotropic excitatory amino acid receptors leads to seizures and neuronal damage. *Neurosci Lett*. 1992;139(1):77-82.

Johnson A, Fan L, Faden AI. Activation of metabotropic glutamate receptor subtype mGluR1 contributes to post-traumatic neuronal injury. *J Neurosci*. 1996;16(19):6012-20.

Johnson M, Siegmund W. Pharmacokinetic Modeling of Ketamine Enantiomers and Their Metabolites After Administration of Prolonged-Release Ketamine With Emphasis on 2,6-Hydroxynorketamine. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11(2):194-206.

Johnson CAZSJ, Mathew SJ, Zarate Jr CA. Ketamine for treatment-resistant depression. *Springer*. 2016.

Johnson Y, Boulicu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(7):853-8.

Johnson B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(2):119-35.

FDA. Highlights of Prescribing Information - Spravato®. 2020 [accessed 2022 Apr 10]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/211243s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211243s004lbl.pdf)

Deshpande D, Alfenaar JWC, Köser CU, Dheda K, Chapagain ML, Simbar N, et al. d-Cycloserine: Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Susceptibility, and Dosing Implications in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Faustian Deal. *Clin Infect Dis*. 2018;67(suppl\_3):S308-16.

National Library of Medicine. Cycloserine capsule. 2023 [accessed 2024 Oct 14]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=10727aa8-a03e-4b61-9a80-a024c-b42208>

Kretschmer BD, Kratzer U, Schmidt WJ. Riluzole, a glutamate release inhibitor, and motor behavior. *Neurolyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1998;358(2):181-90

FDA and Drug Administration. RILUTEK® (riluzole). 2009 [accessed 2024 Oct 14]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/020599Orig1s013.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/020599Orig1s013.pdf)

Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):61-7.

Parsons CG, Stöffler A, Danyisz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology*. 2007;53(6):699-723.

FDA and Drug Administration. Namenda® XR. 2010. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022525orig1s000medr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022525orig1s000medr.pdf)

1. Food and Drug Administration. Acetadote® (acetylcysteine) Injection. 2004. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021539s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021539s012lbl.pdf)

2. Holtmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1994;17:31-74.

3. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science.* 1992;258(5082):597-603.

4. Kiyami JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, et al. NMDA receptors and as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry.* 1999;7(3):125-43.

5. Götz T, Kraushaar U, Geiger J, Lübke J, Berger T, Jonas P. Functional properties of AMPA and NMDA receptors expressed in identified types of basal ganglia neurons. *Journal of Neurosci.* 1997;17(1):204-15.

6. Seeburg P, Burnashev N, Köhr G, Kuner T, Sprengel R, Monyer H. The NMDA Receptor Channel. *Molecular Design of a Coincidence Detector.* *Recent Prog Horm Res.* 1995;50:19-34.

7. Laube B, Kuhse J, Betz H. Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. *J Neurosci.* 1998;18(8):2954-61.

8. Cotman CW, Kahle JS, Miller SE, Ulas J, Bridges RJ. Excitatory Amino Acid Neurotransmission. In: *Psychopharmacology: The fourth generation of progress.* Bloom FE, Kupfer DJ. Raven Press, New York; 1995.

9. Mody I, MacDonald JF. NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca<sup>2+</sup> release. *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16(10):356-9.

10. Platano S, Sciacaluga M, Fucile S. Extracellular mild acidosis decreases the Ca<sup>2+</sup> permeability of the human NMDA receptors. *Cell Calcium.* 2019;80:63-70.

11. Martin LJ, Blackstone CD, Levey AI, Huganir RL, Price DL. AMPA glutamate receptor subunits are differentially distributed in rat brain. *Neuroscience.* 1993;53(2):327-58.

12. Hollmann M, Hartley M, Heinemann S. Ca<sup>2+</sup> permeability of KA-AMPA - gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. *Science.* 1991;252(5007):851-3.

13. Hadzic M, Jack A, Wahle P. Ionotropic glutamate receptors: Which ones, when, and where in the mammalian neocortex. *J Comp Neurol.* 2017;525(4):976-1033.

14. Lerma J, Marques JM. Kainate receptors in health and disease. *Neuron.* 2013;80(2):292-311.

15. Falcón-Moya R, Rodríguez-Moreno A. Metabotropic actions of kainate receptors modulating glutamate release. *Neuropharmacology.* 2021;108696.

16. Yan JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology.* 1995;34(1):1-26.

17. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:205-37.

18. Hoepp DD, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14(1):13-20.

4. Okabe H, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat. *Neuroscience*. 1993;53(4):1009-18.
5. Nishida-Pope M, Flor PJ, Dinan TG, Cryan JF. Exciting Times beyond the Brain: Metabotropic Glutamate Receptors in Peripheral and Non-Neural Tissues. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):35-58.
6. Zhang Z, Zhang S, Fu P, Zhang Z, Lin K, Ko JKS, et al. Roles of glutamate receptors in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
7. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(11):1731-3.
8. Berry-Kravis E, Krause SE, Block SS, Guter S, Wu J, Leurgans S, et al. Effect of CX516, an AMPA-Modulating Compound, on Cognition and Behavior in Fragile X Syndrome: A Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(5):525-40.
9. Erickson CA, Weng N, Weiler LJ, Greenough WT, Stigler KA, Wink LK, et al. Open-label riluzole in fragile X syndrome. *Brain Res*. 2011;1380:264-70.
10. Jacquemont S, Curie A, Des Portes V, Torrioli MG, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, et al. Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056. *Sci Transl Med*. 2011;3(64):64ra1
11. Sourial M, Cheng C, Doering LC. Progress toward therapeutic potential for AFQ056 in Fragile X syndrome. *J Exp Pharmacol*. 2013;5:45-54.
12. Pop AS, Levens J, De Esch CEF, Buijssen RAM, Nieuwenhuizen IM, Li T, et al. Rescue of dendritic spine phenotype in Fmr1 KO mice with the mGluR5 antagonist AFQ056/Mavoglutant. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):1227-35.
13. Hagerman R, Lutterbom J, Au J, Berry-Kravis E. Fragile X Syndrome and Targeted Treatment Trials. *Results Probl Cell Differ*. 2012;54:297-335.
14. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-42
15. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):386-92
16. Durston S, Van Belle J, De Zeeuw P. Differentiating Frontostriatal and Fronto-Cerebellar Circuits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):1178-84.
17. Kotzcha SA, Oak JN, Jackson MF, Perez Y, Orser BA, Van Tol HHM, et al. AD2 Class Dopamine Receptor Transactivates a Receptor Tyrosine Kinase to Inhibit NMDA Receptor Transmission. *Neuron*. 2002;35(6):1111-22.
18. Carrey N, MacMaster FP, Sparkes SJ, Khan SC, Kusumakar V. Glutamatergic Changes with Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Preliminary Case Series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;12(4):331-6.

66. Carlsson ML. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and its relationship to perinatal hypoxia. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(6):401-13.
67. Ting JT, Feng G. Glutamatergic Synaptic Dysfunction and Obsessive-Compulsive Disorder. *Chem Genomics*. 2008;2:62-75.
68. Rosenborg DR, Hanna GL. Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: Potential implications for treatment development. *Biol Psychiatry*. 2000;48(12):1210-22.
69. Lewin AR, Storch EA, Geffken GR, Goodman WK, Murphy TK. A neuropsychiatric review of pediatric obsessive-compulsive disorder: etiology and efficacious treatments. *Neuropsychiatr Treat*. 2006;2(1):31.
70. Henter ID, De Sousa RT, Zarate CA. Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(6):307-19.
71. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-4.
72. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB. Ketamine and other NMDA antagonists: Early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):950-66.
73. Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Richards EM, Zarate CA. A single infusion of ketamine improves depression scores in patients with anxious bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2015;17(4):438-43.
74. Murrrough JW, Wan LB, Iacoviello B, Collins KA, Solon C, Glicksberg B, et al. Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression: Association with antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(3):481-8.
75. Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenice T. Relationship of ketamine antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*. 2013;55(1-2):57-63.
76. Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):153-5.
77. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1605-11.
78. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Ameli R, Roiser JP, Zarate CA. Anti-anhedonic effects of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Transl Psychiatry*. 2014;4(10):e469.
79. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Ameli R, Roiser JP, Zarate CA. Anti-anhedonic effects of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Transl Psychiatry*. 2014;4(10):e469.

3. Soligan UN, Luckenbaugh DA, Slonena EE, Machado-Vieira R, Zarate CA. An assessment of the anti-binge effects of ketamine from a double-blind, placebo-controlled, crossover study in binge disorder. *J Affect Disord.* 2016;194:115–9.
4. Kim S, Kosh BS, Rice JR. A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;30(10):1485–90.
5. Dwyer JR, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, Tobon AL, Flores JM, Nasir M, et al. Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: A randomized midazolam-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2021;178(4):352–62.
6. Cullen KR, Amatya P, Roback MG, Albott CS, Westlund Schreiner M, Ren Y, et al. Intravenous Ketamine for Adolescents with Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(7):437–44.
7. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(8):793–802.
8. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry.* 2012;71(11):939–46.
9. Permoda-Osip A, Kisielewski J, Bartkowska-Sniatkowska A, Rybakowski JK. Single ketamine infusion and neurocognitive performance in bipolar depression. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(2):78–9.
10. Kantrowitz JT, Halberstam B, Gangwisch J. Single-dose ketamine followed by daily D-cycloserine in treatment-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(6):737–8.
11. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Mathews DC, Richards EM, Zarate CA. Subanesthetic dose ketamine does not induce an affective switch in three independent samples of treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10).
12. Price RB, Iosifescu D V., Murrrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: A randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2014;31(4):335–43.
13. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry.* 2019;66(5):522–6.
14. Murrrough JW, Soleimani L, Dewilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: A randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2015;45(16):3571–80.
15. Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, Niciu MJ, Richards EM, Luckenbaugh DA, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: Relationship to reductions in depression and anxiety. *J Psychiatr Res.* 2014;58:161–6.

93. Bell RE, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(6).
94. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2006;60(7):341-8.
95. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M, *et al*. Intra-venous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: A double-blind placebo controlled study. *Pain*. 2009;147(1-3):107-15.
96. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous MS, Marinus J, Sartom EY, *et al*. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Pain*. 2009;145(3):304-11.
97. Takahashi H, Miyazaki M, Nambu T, Yanagida H, Morita S. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain*. 1998;75(3):391-4.
98. Svendsen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. *Fibromyalgia*. Are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1615-21.
99. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sørensen J, Johansson I, *et al*. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000;85(3):483-91.
100. Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, Øye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor antagonist, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*. 1995;61(2):215-20.
101. Rosenberg DR, Macmaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(9):1096-103.
102. Pittenger C. Pathophysiological modeling of obsessive-compulsive disorder: Challenges and progress. *Biol Psychiatry*. 2011;70(11):1002-3.
103. Rodriguez CI, Kegeles LS, Flood P, Simpson HB. Rapid resolution of obsessions after an infusion of intravenous ketamine in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(4):567-9.
104. Bloch MH, Wasylink S, Landeros-Weisenberger A, Panza KE, Billingslea E, Leckman JF, *et al*. Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;72(11):964-70.
105. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermes D, *et al*. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: Proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(12):2475-83.
106. Rodriguez CI, Wheaton M, Zwerling J, Steinman SA, Sonnenfeld D, Galfalvy H, *et al*. Can exposure-based CBT extend the effects of intravenous ketamine in obsessive-compulsive disorder? A open-label trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2016;77(3):408-9.

11. Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: Evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;300(3):1209–13.
12. Domino EF. Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology*. 2010;113(3):678–84.
13. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 2016;80(6):424–31.
14. Chouso C, Singh J, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. 74. PERSEVERE: A Study of Esketamine for the Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, including Suicidal Ideation, in Subjects Assessed to Be at Imminent Risk for Suicide. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):S31.
15. Case Medical Research. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>
16. Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal esketamine (Spravato™) for use in treatment-resistant depression in conjunction with an oral antidepressant. *P and T*. 2019;44(6):340–75.
17. Sattar Y, Wilson J, Khan AM, Adnan M, Azzopardi Larios D, Shrestha S, et al. A Review of the Mechanism of Antagonism of N-methyl-D-aspartate Receptor by Ketamine in Treatment-resistant Depression. *Cureus*. 2018;10(5).
18. Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: Promising Path or False Prophecy in the Development of Novel Therapeutics for Mood Disorders? *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(5):1307.
19. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: Pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):595–606.
20. Thomas R, Cetin M, Baker GB, Dursun SM. Comment on FDA's breakthrough therapy designation of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder with imminent risk of suicide. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2016;26(4):329–44.
21. Sepkota A, Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Alfonso M. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8):e17352.
22. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(10):613–27.
23. Vuu E, Zapata A, Capdevila JL, Fossom LH, Skolnick P, Trullas R. Glycine site antagonists and partial agonists inhibit N-methyl-D- aspartate receptor-mediated [3H]arachidonic acid release in cerebellar granule cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285(2):527–32.
24. Millan MJ. N-methyl-D-aspartate receptor-coupled glycineB receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2002;1(2):191–213.

121. Heresco-Lavy U, Javitt DC, Gellfin Y, Gorelik E, Bar M, Blannan M, et al. *Contribution of d-cycloserine adjunct therapy for treatment-resistant major depressive disorder. J Affect Disord.* 2008;93(1-3):230-43.
122. Heresco-Lavy U, Gellfin G, Bloch B, Levin R, Edelman S, Javitt DC, et al. *A randomized, controlled trial of high-dose d-cycloserine for treatment-resistant depression. International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013;16(3):501-6.
123. Ori R, Amos T, Bergman H, Soares-Weiser K, Ipsier JC, Stein DJ. *Augmentation of antidepressant and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2015(5).
124. Urbano M, Okwara L, Manser P, Hartmann K, Deutsch SI. *A Trial of D-Cycloserine to Treat the Social Deficit in Older Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorders. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(2):133-8.
125. Possey DJ, Kem DL, Swiezy NB, Sweeten TL, Wiegand RE, McDougall CJ. *A pilot study of D-cycloserine in subjects with autistic disorder. Am J Psychiatry.* 2004;161(11):2115-7.
126. Sealley RD, Conner CS. *Acetaminophen poisoning: a case report of the use of acetylcysteine. J Health-Syst Pharm.* 1978;35(8):964-7
127. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. *N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(12):1955-62.
128. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. *The antioxidant action of N-acetylcysteine: its action with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. Free Rad Biol Med.* 1989;6(6):593-7.
129. Khan M, Sekhon B, Jatana M, Giri S, Gilg AG, Sekhon C, Singh I, Singh AK. *Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke. J Neurosci Res.* 2004;76(4):519-27.
130. Chen G, Shi J, Hu Z, Hang C. *Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: A potential neuroprotective mechanism of N-Acetylcysteine. Mediators Inflamm.* 2008;2008:1-8.
131. Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, Riella MC, Loftholm B, Anderstam B. *Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: A placebo-controlled study. Perit Dial Int.* 2010;30(3):336-42.
132. Marek GJ, Behl B, Beshpalov AY, Gross G, Lee Y, Schoemaker H. *Glutamatergic (N-methyl-D-aspartate receptor) hypofrontality in schizophrenia: Too little juice or a miswired brain? Mol Pharmacol.* 2010;77(3):317-26.
133. Oja SS, Janáky R, Varga V, Saransaari P. *Modulation of glutamate receptor functions by glutamate. Neurochem Int.* 2000;37(2-3):299-306.
134. Carlsson A. *The Neurochemical Circuitry of Schizophrenia. Pharmacopsychiatry.* 2006;39(S14)

135. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapira V, et al. *N-acetylcysteine: a putative glutathione precursor for schizophrenia - A Double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Biol Psychiatry.* 2008;64(5):361-8.
136. Berk M, Mumbi A, Dean O, Malhi GS, Kohlman S, Woodward C, et al. *Early-Phase Drug Trials: Broadening the Scope of N-Acetylcysteine in Schizophrenia. J Clin Psychiatry.* 2010;71(10):1403-10.
137. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, et al. *N-acetylcysteine as a potential stress-management strategy in bipolar disorder: A meta-analysis. J Clin Psychiatry.* 2008;69(6):668-75.
138. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapira V, et al. *Respective Symptoms in Bipolar Disorder - A Double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Biol Psychiatry.* 2008;64(6):468-75.
139. Lee TM, Lee KM, Lee CY, Lee HC, Tam KW, et al. *Effect of N-acetylcysteine on the glutathione spectrum disorders: A meta-analysis of randomised controlled trials. J Clin Psychiatry.* 2021;55(2):196-206
140. Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. *A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine added to risperidone in schizophrenia. J Clin Psychiatry.* 2013;13(196).
141. Dean OM, Gray KM, Villagonzalo KA, Dodd S, et al. *A double-blind, placebo-controlled trial of a fixed-dose combination of N-acetylcysteine and l-methionine in schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry.* 2016;51(3):203-11.
142. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, et al. *Efficacy and safety of N-acetylcysteine in Alzheimer's Disease. N Engl J Med.* 2003;349(12):1275-82.
143. Ferguson JM, Shingleton RN. *An Open-label, randomised, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in schizophrenia. Clin Neuropharmacol.* 2000;23(4):233-8.
144. Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus OS, et al. *Double-blind, Placebo-Controlled Study of Methylphenidate in the Treatment of Schizophrenia. J Clin Psychiatry.* 2006;67(1):15-21.
145. Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, Romanelli F, et al. *Effect of Methylphenidate in the Treatment of Psychiatric Disorders: A Systematic Review. J Clin Psychopharmacol.* 2012;26(8):663-90.
146. Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellingman A, et al. *Methylphenidate in the treatment of schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(2):103-10.
147. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, et al. *Double-blind, placebo-controlled study of Methylphenidate in schizophrenia. Neuropsychopharmacology.* 2008;33(4):503-11.
148. Vanle B, Olcott W, Jimenez J, Bashmi M. *The non-motor symptoms in Parkinson's disease: A review. J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):103-10.

37. Bekk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-Acetyl Cysteine as a Glutathione Precursor for Schizophrenia - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(5):361-8.
38. Bekk M, Mumb A, Dean O, Malhi GS, Kohlmann K, Schapkaitz I, et al. Qualitative Methods in Early-Phase Drug Trials: Broadening the Scope of Data and Methods From an RCT of N-Acetylcysteine in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010;72(7):909-13.
39. Andreouza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczynski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111(2-3):135-44.
40. Bekk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder - A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):468-75.
41. Lee TM, Lee KM, Lee CY, Lee HC, Tam KW, Loh EW. Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021;55(2):196-206
42. Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry*. 2013;13(196).
43. Dean OM, Gray KM, Villagonzalo KA, Dodd S, Mohebbi M, Vick T, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;51(3):241-9.
44. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333-41.
45. Ferguson JM, Shingleton RN. An Open-label, Flexible-Dose Study of Memantine in Major Depressive Disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(3):136-44.
46. Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Memantine in the Treatment of Major Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(1):153-5.
47. Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, Romano S, Tamorri SM, Manfredi G, et al. The Role of Memantine in the Treatment of Psychiatric Disorders Other Than the Dementias. *CNS Drugs*. 2012;26(8):663-90.
48. Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(2):117-21.
49. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;34(5):1322-9.
50. Vanle B, Olcott W, Jimenez J, Bashmi L, Danovitch I, Ishak WW. NMDA antagonists for treating the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):1-15.

149. Food and Drug Administration. SYMMETREL® (amantadin). 2002. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/016023\\_S037\\_SYMMETREL%20SYRUP%20AND%20TABLETS\\_PRNTLBL.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/016023_S037_SYMMETREL%20SYRUP%20AND%20TABLETS_PRNTLBL.pdf).
150. Rogöz Z, Skuza G, Daniel WA, Wójcikowski J, Dudek D, Wróbel A. Amantadine as an additive treatment in patients suffering from drug-resistant unipolar depression. *Pharmacological Reports*. 2007;59(6):778–84.
151. Stryjer R, Strous RD, Shaked G, Bar F, Feldman B, Kotler M, et al. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(2):93–6.
152. Silver H, Gerays N. No difference in the effect of biperiden and amantadine on negative symptoms in medicated chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1995;38(6):413–5.
153. Krzystanek M, Palasz A. Possibility of a New Indication for Amantadine in the Treatment of Bipolar Depression - Case Series Study. *Pharmaceuticals*. 2020;13(10):1–10.
154. Wink LK, Adams R, Horn PS, Tessier CR, Bantel AP, Hong M, et al. A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(9):3051–60.
155. Park LT, Lener MS, Hopkins M, Iadorola N, Machado-Vieira R, Ballard E, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study of Riluzole Monotherapy for Acute Bipolar Depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(3):355–8.
156. Mathew SJ, Gueorguieva R, Brandt C, Fava M, Sanacora G. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Parallel Comparison Design Trial of Adjunctive Riluzole for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(13):2567–74.
157. Food and Drug Administration. LAMICTAL® (lamotrigine). Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022251,020764s029,020241s036lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022251,020764s029,020241s036lbl.pdf)
158. Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Effectiveness of Lamotrigine in Maintaining Symptom Control in Pediatric Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(1):75–82.
159. Amann B, Born C, Crespo JM, Pomarol-Clotet E, McKenna P. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2010;25(10):1289–94.
160. Goh KK, Chen CH, Chiu YH, Lu ML. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. *J Psychopharmacol*. 2019;33(6):700–13.
161. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, Stewart JW, Conrad EJ, Reimherr FW, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine as an Antidepressant Augmentation Agent in Treatment-Refractory Unipolar Depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(10):1405–12.
162. Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and Safety of Antidepressant Augmentation With Lamotrigine in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(3):190.

163. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rohde LA, Zeni CP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: an update. *Braz J Psychiatry*. 2013;35(4):393–405.
164. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: A review of its use in bipolar disorder. *Drugs*. 2003;63(19):2029–50.
165. Lauterbach EC. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextrorphan. *Med Hypotheses*. 2012;78(6):693–702.
166. Lauterbach EC. Dextromethorphan as a potential rapid-acting antidepressant. *Med Hypotheses*. 2011;76(5):717–9.
167. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Huang SY, et al. The DRD2/ANKK1 gene is associated with response to add-on dextromethorphan treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;138(3):295–300.
168. Kelly TF, Lieberman DZ. The utility of the combination of dextromethorphan and quinidine in the treatment of bipolar II and bipolar NOS. *J Affect Disord*. 2014;167:333–5.
169. Messias E, Everett B. Dextromethorphan and quinidine combination in emotional lability associated with depression: A case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2012;14(5).
170. Murrough JW, Wade E, Sayed S, Ahle G, Kiraly DD, Welch A, et al. Dextromethorphan/quinidine pharmacotherapy in patients with treatment resistant depression: A proof of concept clinical trial. *J Affect Disord*. 2017;218:277–83.
171. Zarate CA, Mathews D, Ibrahim L, Chaves JF, Marquardt C, Ukoh I, et al. A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. *Biol Psychiatry*. 2013;74(4):257–64.
172. Sanacora G, Johnson MR, Khan A, Atkinson SD, Riesenberger RR, Schronen JP, et al. Adjunctive Lanicemine (AZD6765) in Patients with Major Depressive Disorder and History of Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(4):844–53.
173. Ibrahim L, Diazgranados N, Jolkovsky L, Brutsche N, Luckenbaugh DA, Joseph Herring W, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover pilot trial of the oral selective NR2B antagonist MK-0657 in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):551–7.
174. Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW. An Innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective n-methyl-d-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):631–7.
175. Wan LB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Iosifescu D V, Chang LC, et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(3):247–52.

176. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16(9):2111-7.
177. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76(12):970-6.
178. Pfenninger E, Baier C, Claus S, Hege G. Psychometric changes as well as analgesic action and cardiovascular adverse effects of ketamine racemate versus s-(+)-ketamine in subanesthetic doses. *Der Anaesthetist*. 1994;43 Suppl 2:S68-S75.
179. Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*. 2002;96(2):357-66.
180. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, Tupasi TE, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(11):1382-4.
181. Morrow K, Choi S, Young K, Haidar M, Boduch C, Bourgeois JA. Amantadine for the treatment of childhood and adolescent psychiatric symptoms. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2021;34(5):566-70.
182. de Boer JN, Vingerhoets C, Hirdes M, McAlonan GM, Amelvoort TV, Zinkstok JR. Efficacy and tolerability of riluzole in psychiatric disorders: A systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019;278:294-302

## KISIM 2

- BÖLÜM 1:** Çocuk ve Ergenlerde Klinik Psikofarmakoloji Uygulamaları İçin Temel Prensipler
- BÖLÜM 2:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
- BÖLÜM 3:** Otizm Spektrum Bozukluğu
- BÖLÜM 4:** Zihinsel Yetersizlikte Psikofarmakoloji
- BÖLÜM 5:** Anksiyete Bozuklukları
- BÖLÜM 6:** Çocuklarda ve Ergenlerde Depresyon Tedavisi
- BÖLÜM 7:** Çocukluk Çağında Ortaya Çıkan Bipolar Duygudurum Bozukluğunda Sağaltım
- BÖLÜM 8:** Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar
- BÖLÜM 9:** Obsesif Kompulsif Bozukluk
- BÖLÜM 10:** Obsesif Kompulsif İlişkili Bozukluklar
- BÖLÜM 11:** Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (Pans)- Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (Pandas)
- BÖLÜM 12:** Tik Bozuklukları
- BÖLÜM 13:** Yeme Bozuklukları
- BÖLÜM 14:** Yıkıcı Davranım Bozuklukları ve Agresyon
- BÖLÜM 15:** Dışa Atım Bozukluklarında Tedavi Stratejileri
- BÖLÜM 16:** Alkol-Madde Kullanım Bozuklukları
- BÖLÜM 17:** Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları
- BÖLÜM 18:** Travma ve Stresle İlişkili Bozukluklar
- BÖLÜM 19:** Özel Tıbbi Durumlarda Psikotrop Kullanımı