

# Ketamin: Popüler Bir Keyif Verici İlaç

## KETAMINE: A POPULAR RECREATIONAL DRUG: REVIEW

Ahmet SARAÇOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmasötik Toksikoloji AD, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, ESKİŞEHİR

### Özet

Ketamin, kuvvetli analjezik ve hafif hipnotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan anestetik bir ajandır. Günümüzde ketaminin farmakolojik kullanımı sınırlıdır. Ancak halüsinojenik etkileri nedeni ile ketamin klinik kullanıma girdikten hemen sonra suistimal edilmeye başlanmış ve son yıllarda yasadışı kullanımı, artış eğilimi göstermektedir. Ketamin HCl (2-o-klorofenil-2-metilaminosikloheksanon hidroklorür) karakteristik hafif kokulu, beyaz, kristalize bir tozdur. Rensiz, kokusuz ve tatsız özelliklerinin olması, ketaminin yasadışı kullanım sıklığını arttırmaktadır. İnsanda ketamin karaciğer sitokrom P450 enzim sistemi tarafından farmakolojik aktif metaboliti olan norketamin ve dehidronorketamine dönüştürülür. Ketaminin etki mekanizması komplekstir. Madde, beyinde N-metil-D-aspartat (NMDA), opiyat, muskarinik, kolinerjik ve nikotinik reseptörler gibi çeşitli reseptörler ile etkileşir. Subanestetik dozlardaki ketamin, akut kullanımda, şizofreni benzeri ve disosiyatif semptomlar oluşumuna yol açar ve kognitif fonksiyonları bozar. Ketaminin neden olduğu psikozda pozitif ve negatif şizofreni semptomlarının her ikisi de görülür. İlaç esas olarak sürekli dans ve rave partilerine devam eden gençler tarafından kullanılmaktadır. Eşcinsel ve biseksüel erkekler arasında da popülerdir. Ketaminin akut etkileri genellikle kullanımdan 15-45 dk. sonra ortadan kalkar. Madde sıklıkla diğer ilaçlar ile kombine halde kullanılır. Bileşiğin kronik etkileri hakkında çok az bilgi vardır. Ketamin, kokain bağımlılığına benzer bir bağımlılık gelişimine neden olur.

**Anahtar Kelimeler:** Ketamin, ilaç suistimali, etki mekanizmaları,

### Abstract

Ketamine is an anaesthetic agent, characterised by rapid onset of action with profound analgesic and moderate hypnotic properties. Today, the pharmacological use of ketamine is limited. However, because of its hallucinogenic effects, ketamine began to be abused soon after its introduction into clinical use and in recent years its illicit use has tended to increase. Ketamine HCl is a white, crystalline powder, having a slight, characteristic odor. The tasteless, colorless and nearly odorless characteristics of ketamine have made it an increasingly common illicit drug. In humans, ketamine is metabolised into norketamine, the pharmacologically active metabolite, and dehydronorketamine by the liver cytochrome P-450 enzyme system. The pharmacodynamic mechanism of ketamine is complex. The substance interacts with numerous receptors in the brain including N-methyl-D-aspartate (NMDA), opioid, muscarinic, cholinergic and nicotinic receptors. In acute use, sub-anaesthetic doses of ketamine produces schizophrenic-like and dissociative symptoms and impairs cognitive function. Both the positive and negative symptoms of schizophrenia are observed in ketamine-induced psychosis. The drug is abused primarily by young people who frequent dance and rave parties and is popular among some gay and bisexual men. The acute effects induced by ketamine generally last 15-45 minutes after drug administration. It is often used in combination with other drugs. Little is known about the chronic effects of the agent. Ketamine leads to development of dependence in a manner resembling cocaine dependence.

**Key Words:** Ketamine, street drugs, molecular mechanisms of action

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:429-435

**K**etamin, kuvvetli analjezik ve hafif narkotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan, anestetik bir ajandır.<sup>1</sup> 1960'lı yılların sonlarına doğru, fensiklidin analogu bir

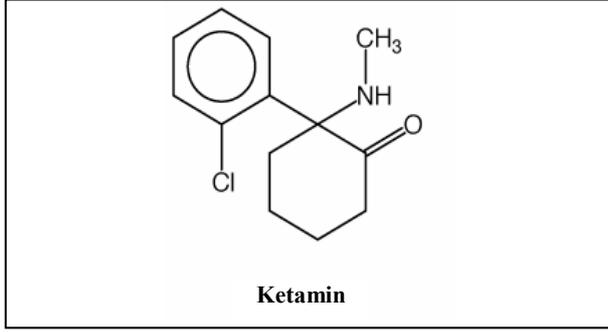
madde olarak klinik kullanıma girmiştir.<sup>2</sup> Diğer anestetik ajanların kullanımı sırasında sıklıkla ortaya çıkan respiratuar ve kardiyovasküler depresyon komplikasyonlarına neden olmaması ve iyi bir anestezi sağlaması nedeni ile ketamin, kullanıma girdiği ilk zamanlarda oldukça yaygın bir kabul görmüştür. Ancak, uyanma sürecinde halüsinasyonlara neden olması, maddenin klinik kullanımını sınırlandırmış ve 1970'li yılların başlarından itibaren, ketamin yerine başka anestetiklerin kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır.<sup>3</sup> Günümüzde, ketaminin insanlarda terapötik amaçlı kullanımı

Geliş Tarihi/Received: 03.08.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 25.01.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Ahmet SARAÇOĞLU  
Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Toksikoloji AD,  
26470, ESKİŞEHİR  
ahsaracoglu@anadolu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri



Şekil 1. Ketaminin kimyasal yapısı.

çok yaygın olmamakla birlikte, travmalar ve acil operasyon gerektiren durumlarda, özellikle pediatrik hastalarda, ayrıca veteriner hekimlikte kullanımını bulunmaktadır.<sup>4,5</sup>

Diğer yandan, ketamin, psikomimetik etkileri nedeniyle, 1970'li yılların başlarından beri suistimal edilmekte olan bir ilaçtır.<sup>6,7</sup> Bu yazıda ketaminin yasadışı kullanımı, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları incelenmiştir.

### Fizikokimyasal Özellikler

Ketamin HCl (2-o-klorofenil-2-metilaminosikloheksanon hidroklorür), hafif karakteristik kokulu, beyaz, kristalize bir tozdur (Şekil 1). Su ve metanolde çok hızlı, alkol ve kloroformda daha yavaş çözünür.<sup>8</sup> S(+)-ketamin ve R(-)-ketamin olmak üzere iki optik enantiyomeri vardır. Ketamin, terapötik amaçla, rasemat halinde kullanılır.<sup>2</sup> Tat-sız, renksiz ve kokusuz özellikte olması, ketaminin yasadışı kullanımının artmasına neden olmaktadır.<sup>9</sup>

### Ketaminin Farmakokinetik Özellikleri

Ketamin, intramusküler yoldan uygulandığında hızla absorbe olur ve biyoyararlanımı yaklaşık %93 oranındadır.<sup>10</sup> Maddenin biyoyararlanımı oral yoldan uygulandığında yaklaşık %20, sublingual ve rektal yoldan uygulandığında %30, nazal yoldan uygulandığında ise %45 oranındadır.<sup>11</sup> İlk geçişte biyotransformasyona uğradığından oral biyoyararlanımı düşüktür.<sup>12</sup> Ketamin, insanlarda karaciğer sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilerek, norketamin ve dehidronorketamine dönüştürülür ve idrarla atılır.<sup>4,13</sup> Ketamin, büyük o-

randa, CYP3A4 enzimi aracılığı ile norketamine dönüştürülür. Ancak, CYP2C9 ve CYP2B6 enzimleri de maddenin demetilasyonunda rol oynayan minör enzimlerdir.<sup>13</sup> Ketaminin analjezik etkisinde aktif metaboliti olan norketaminin büyük payı bulunmaktadır.<sup>14</sup>

Ketamin klinikte rasemat halinde kullanıldığından, her bir izomerinin farmakokinetik özellikleri önem taşır. Ihmsen ve ark., gönüllülerde ketamin izomerlerinin farmakokinetik özelliklerini araştırmış ve S(+)-ketaminin atılımının, rasemik ketamin ve R(-)-ketamine oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>15</sup> Ancak, ilaç rasemat formda uygulandığında S(+)-ketamin atılımının saf izomere oranla daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, araştırmacılar R(-)-ketaminin, S(+)-ketamin eliminasyonunu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır.

Ketamin absorbe olduktan sonra vücut dokularının büyük bir bölümüne dağılır. Edmonds ve Mather ratlarda yaptıkları bir çalışma ile ketaminin tüm vücut dokularına dağıldığını ve en yüksek oranda beyinde bulunduğunu göstermişlerdir.<sup>16</sup> Ketamin izomerlerinin dağılım katsayıları hesaplandığında, S-ketaminin dağılım katsayısının R-ketaminin dağılım katsayısından yüksek olduğu bulunmuştur. Radyoaktif olarak işaretlenmiş ketamin ile farelerde yapılan bir çalışmada, farelerdeki ketamin dağılımının da benzer şekilde olduğu belirlenmiştir.<sup>17</sup> Ketamin kullanımına bağlı nedenlerle ölen insanlarda yapılan otopsi çalışmalarında, ketaminin kan, idrar, beyin, dalak, karaciğer ve böbrek dokularında bulunduğu bildirilmiştir.<sup>18,19</sup>

### Etki Mekanizmaları

Ketaminin etki mekanizması oldukça kompleksdir. Madde, beyinde N-metil-D-aspartat (NMDA), opiyat, muskarinik, kolinerjik ve nikotinik reseptörler gibi çeşitli reseptörler ile etkileşir.<sup>2,9</sup>

Ketamin, esas olarak NMDA reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. Bileşik, spesifik olarak, NMDA reseptörlerinde bulunan fensiklidin bağlanma bölgelerine zayıf bağlarla bağlanır ve enzimi yarışmasız olarak bloke eder.<sup>17</sup> S-ketamin insan beyinde, NMDA reseptörlerine R-ketamine oranla 4-5 kat daha fazla bağlanır.<sup>20</sup> Genel anestezi,

analjezi ve nörotoksisite mekanizmalarında rol oynayan bir reseptör olan NMDA, glutamat reseptör ailesinin bir üyesidir.<sup>2</sup> Ketamin kullanımı durumunda ortaya çıkan farmakolojik etkilerin ve şizofreni benzeri psikotik semptomların NMDA reseptörlerinin aktivitesinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>20,21</sup>

Ketamin ayrıca mü ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) ve kappa ( $\kappa$ ) opiyat reseptörleri ile etkileşir.<sup>22</sup> Ketamin ile opiyat reseptör alt tipleri arasındaki etkileşim  $\mu > \kappa > \delta$  şeklinde sıralanır ve S(+) izomerin opiyat reseptörleri ile etkileşimi R(-) enantiyomere oranla daha düşüktür.<sup>2</sup> Ketaminin analjezik etkisi muhtemelen opiyat reseptörleri ile etkileşmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>23</sup>

Terapötik dozda uygulanan ketamin ratlarda dopamin salımını artırır.<sup>1</sup> S-ketaminin dopamin salımı ve geri alımı üzerindeki etkisi, R-ketaminden daha fazladır.<sup>1,24,25</sup> NMDA reseptörlerinin inhibisyonu sonucu dopamin seviyesinin artması, ketamine bağlı olarak ortaya çıkan psikozda görülen öfori ve mani gibi semptomların nedeni olabilir.<sup>24</sup>

Ketaminin hafıza ve bilinç üzerindeki santral etkileri ve belirgin sempatik tonus, bronkodilatasyon ve midriazis gibi periferik antikolinergik etkileri, ketamin ile muskarinik reseptörlerin etkileşmesi sonucu, muskarinik iletimin inhibisyonu nedeniyle gelişebilir.<sup>26</sup> Ketaminin muskarinik inhibitör etkisi stereoselektif değildir.<sup>27</sup>

Ketamin, ayrıca nikotinik ve kolinerjik reseptörler ile direkt olarak etkileşir.<sup>9</sup> Akut ketamin uygulamasının doza bağlı olarak ratlarda kortikal asetilkolin salımını arttırdığı, insanlarda ise nikotinik reseptörlerin inhibisyonuna yol açtığı bildirilmiştir.<sup>28-30</sup>

Ketamin, voltaja duyarlı kalsiyum kanalları ile etkileşerek, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalmasına neden olur.<sup>2</sup>

İlaç subanestetik dozlarda verildiğinde serebral kan akımını artırır, ancak oksijen metabolizmasını etkilemez.<sup>31</sup> Madde, serebral kan akımını arttırmasına paralel olarak, beyinde glukoz metabolizasyon hızını da artırır.<sup>32</sup> Ketamin

enantiyomerleri santral glukoz metabolizması üzerinde zıt etkiler oluşturur. S(+)-ketamin beyin birçok bölümünde glukoz metabolizasyonunu artırırken, R(-)-ketamin azaltma eğilimindedir.<sup>20</sup> S(+)-ketamin ayrıca frontal bölgede metabolik aktiviteyi indükleyerek, psikopatolojik sendrom gelişimine yol açar.<sup>20,33</sup> Ketaminin neden olduğu davranış bozuklukları ve beyindeki metabolik değişimler, NMDA aktivitesinin azalmasına bağlı olabilir.<sup>34</sup>

### Ketaminin Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Üzerindeki Etkileri

Ketaminin MSS üzerindeki etkileri plazma ve beyin ketamin konsantrasyonuna bağlıdır.<sup>35</sup> Subanestetik dozda akut ketamin kullanımı şizofreniye benzer disosiyatif semptomların gelişimine ve kognitif bölgelerde bozukluğa neden olur.<sup>36-41</sup>

Ketamin kullanımı sonucunda gelişen psikozda, şizofrenide görülen pozitif ve negatif semptomların hepsi ortaya çıkar.<sup>42</sup> Ketamine bağlı psikotik reaksiyonlarda kişilik bozukluğu, gerçeklik duygusunun kaybı, ilüzyonlar ve halüsinasyonlar, düşünce bozuklukları, paranoid fikirler, ruhsal değişimler ve apati gibi semptomlar gelişir.<sup>20,33</sup> Ketaminin prefrontal korteksi aktive ederek akut psikotik tabloya neden olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup>

Ketaminin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri sonucu hafıza bozuklukları ortaya çıkabileceği gibi, daha şiddetli olgularda motor bölgeler de etkilenir.<sup>40</sup> Ketamin işlek ve semantik hafıza bozukluklarının gelişimine neden olur ve bu bozuklukların ilacın NMDA reseptörleri üzerindeki antagonist etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>43,44</sup>

Kronik ketamin kullanımı durumunda, sürekli olarak NMDA reseptörlerinin inhibisyonu sonucu frontal fonksiyonun bozulması nedeni ile gelişen hafıza bozuklukları kalıcı olabilir.<sup>45</sup> Ketaminin kronik kullanımında ortaya çıkan şizofrenik belirtiler ile depresyon ve anksiyete gibi somatik şikayetlerin şiddeti daha fazla olabilir. Bu semptomlar, kronik kullanıcılarda, ilacın kullanımından 1 hafta sonra bile gözlenebilir.<sup>46</sup>

**Tablo 1.** Ketamine bağlı olarak ortaya çıkan psikolojik değişiklikler ve davranış bozuklukları.

Etki	Ortaya çıkma sıklığı (%)
İnsomnia	16
Anoreksi	6
Baş dönmesi	22
Çevreden izole olma hissi	27
Vücutun dışına çıkma hissi	25
İşitsel halüsinasyonlar	21
Görsel halüsinasyonlar	23
Konfüzyon	25
Psşik ve fiziksel aktivite artışı	20
İrrite edici davranışlar	16
Paranoya	12
İnsanlarla ilişkilerin kaybolması	26
Düşünce yapısının değişimi	16
Hafıza bozukluğu	12
Öfori	12
Renk algısının artması	18
Agresyon	0
Cisimlerin farklı algılanması	20
Uçma hissi	18
Vücut algısının değişmesi	21
Sürekli aynı söz ve davranışların tekrarlanması	6
Anksiyete	9
Zaman kavramının yok olması	14
Ajitasyon	1

Dillon ve ark.nın 100 Avustralyalı kullanıcı üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda elde ettikleri bulgulara göre, ketamin kullanımı durumunda sıklıkla ortaya çıkan psikolojik etkiler ve davranış değişiklikleri Tablo 1’de verilmiştir.<sup>7</sup>

### Diğer Yan Etkiler

Ketamin kullanımına bağlı olarak en sık ortaya çıkan yan etki taşikardidir. Göğüs ağrısı ve palpasyonlar da görülebilir.<sup>3</sup> Hızlı ve zor solunum, apne, hipertansiyon, kalp aritmileri, laringospazm, bulantı, kusma, konvülsiyonlar, ateş, koordinasyon kaybı, hareket bozuklukları, bulanık görme, nistagmus, konuşma güçlüğü, acı hissini kaybı ve kas spazmları ketamine bağlı olarak gelişen diğer yan etkilerdir.<sup>7,9,47</sup>

### Ketamin Suistimali

Ketamin, klinik kullanıma girdikten kısa bir süre sonra, suistimal edilen bir ilaç haline gelmiştir.<sup>3</sup> İlacın suistimali ve buna bağlı ölümler son yıllarda artmıştır.<sup>4,6,19,47-49</sup> Gama hidroksibutirat

(GHB) ve ecstasy kullanılan dans kulübü ve partilerde genellikle ketaminin de bulunması mümkündür.<sup>5</sup> İlaç en çok dans partilerine ve “rave” denilen çılgın partilere düzenli olarak katılan gençler tarafından suistimal edilmekle birlikte, homoseksüel ve biseksüel erkekler arasında da kullanımı yaygındır.<sup>6,9,47,50,51</sup> Maddenin argoda özel K, K, kit-kat, süper asit, süper K, vitamin K ve jet gibi isimleri bulunmaktadır.<sup>9,52</sup>

Subanestetik dozda ketamin kullanımı durumunda “K boşluğuna düşme”, “K-odası” veya “K-land” olarak adlandırılan disosiyatif etkiler ortaya çıkar. Kullanıcının ruhsal durumu değişir. Algı bozukluğuna bağlı olarak “vücutun dışına çıkma” veya “ölümün kıyısında olma” gibi adlar verilen hisler ortaya çıkar. Ayrıca, canlı hayaller ve ilüzyonlar görülür.<sup>3,49</sup> Ketamin, bu etkilerin ortaya çıkması için, genellikle 100-200 mg dozda kullanılır.<sup>3,49</sup> Madde intramusküler, oral veya inhalasyon yolu ile uygulanabilmektedir.<sup>50</sup> Eliminasyon yarıömrü yaklaşık 2 saat olduğundan, ketamine bağlı psikomimetik etkilerin süresi, fensiklidin kullanımına bağlı olarak gelişen benzer etkilerin süresinden kısadır.<sup>3,5</sup> Ketaminin akut etkileri, uygulandıktan sonra 15-45 dk. içinde ortadan kalkar.<sup>9,52</sup> Ancak ketamin alındıktan günler veya haftalar sonra görme bozuklukları ve flashback meydana gelebilir. Ketamine bağlı flashback gelişim sıklığı diğer halüsinojenlerden daha fazladır.<sup>5</sup>

Ketamin genellikle, kokain, 3,4-metilendioksi metamfetamin-ecstasy, (MDMA), alkol, 3,4-metilendioksi amfetamin (MDA), D-lizerjikasit dietilamid (LSD), GHB, amfetaminler ve esrar gibi diğer keyif verici maddeler ile kombine halde kullanılır.<sup>7,53</sup> Etkileri kısmen hafif olduğundan, daha güvenli bir ilaç olarak değerlendirilmesine rağmen, özellikle diğer maddeler ile birlikte kullanıldığında, ketamin ölüme yol açabilir.<sup>52</sup> Gill ve Stajic, New York şehrinde 1997-1999 yılları arasında ketamine bağlı 15 ölüm olayı bildirmiştir.<sup>48</sup> Bu ölümlerin 12’sinin ketamin ile başka ilaçların birlikte kullanımı sonucunda gelişen intoksikasyon nedeni ile, birinin sarkoidoza ve ikisinin de fiziksel yaralanmaya bağlı olarak meydana geldiği belirtilmiştir.

Ketamin ile beraberinde kullanılan diğer maddeler arasında toksik etkileşimler olabilir. Örneğin, ketamin benzilekgonin ve norkokain gibi aktif kokain metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine yol açarak, kokainin toksikolojik profilini değiştirebilir.<sup>54</sup> Ketamin tarafından kokainin oksidatif metabolizasyonunun etkilenmesi sonucunda, kullanıcıda immünsupresyon gelişebilir.<sup>55</sup> Ayrıca, farelerde ketamin ile kokainin kombine halde uygulanması durumunda ortaya çıkan teratojenik etkinin, maddelerin her birinin tek başına oluşturduğu teratojenik etkiden fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>56</sup>

Merak ve ketamin kullanan arkadaşların bulunması maddenin ilk kez kullanımında etkili olan faktörlerdir.<sup>7</sup> Ancak ketamin kullanımı sonucunda seksüel, duygusal ve müzikten alınan hazın artması, ketamin kullanan kişiler ile arkadaşlık edilmesi, sürekli ketamin kullanılan ortamlarda bulunması, ketamin kullanımının sürdürülmesine neden olan başlıca etkenler olarak göze çarpmaktadır.<sup>7,52</sup> Psikolojik problemleri olan ve daha önceden başka maddeleri kullanmış kişilerin ketamin kullanımına yatkınlığı daha fazladır.<sup>52</sup>

Ketamin, kokaine benzer şekilde bağımlılık oluşturur.<sup>57</sup> Psikolojik bağımlılık ve tolerans gelişimi sık gözlenirken, fizyolojik bağımlılığın göstergesi olan yoksunluk belirtileri nadiren ortaya çıkar.<sup>5,49,52</sup> İlaç kullanılmaya başlandıktan sonra birkaç hafta içinde tolerans gelişir ve günlük olarak alınan ketamin dozu 4 g'a kadar yükselebilir.<sup>52</sup> Tolerans gelişen kronik ketamin kullanıcılarında, maddenin kullanımı bırakıldığında, titreme, otonomik canlanma, lakrimasyon, aşırı hareketlilik, kabuslar, psikolojik olarak maddeye özlem duyma ve paranoya gibi semptomlarla belirgin yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilir.<sup>52</sup>

Ketamin intoksikasyonu gelişen kişilere, destekleyici tedavi uygulanarak santral sinir sisteminin aşırı etkilenmesine bağlı semptomlar kontrol altına alınır ve hastada sedasyon sağlanır. Sedasyon amacı ile tek doz veya gerekli durumlarda daha fazla dozda benzodiazepinler verilir. Ani hipertermi, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve serotonin sendromu gelişme ihtimali bulunduğundan, hasta bu komplikasyonlara karşı dikkatle izlenmelidir. Maddenin oral

yoldan alınması durumunda dekontaminasyon amacı ile aktif kömür verilmesi etkilidir.<sup>3,58</sup> Ketamine bağlı olarak gelişen psikoz ve yoksunluk sendromu, lorazepam (3 mg/gün), propranolol (40 mg/gün), diazepam (10 mg/gece) ve naltrekson (50 mg/gün) ile kombine ilaç terapisi uygulanarak hızla tedavi edilebilir.<sup>52</sup> Daha şiddetli psikoz gelişimi durumlarında haloperidol (günde 4.5 mg doza kadar) de etkilidir.<sup>52,59</sup>

## Tartışma

Psikoaktif ilaç ve maddeler zihinsel ve duygusal değişimler yaşamak isteyen insanlar tarafından oldukça sık kullanılmaktadır.<sup>60</sup> Ketamin, kısa süren psikomimetik etkileri nedeni ile madde kullanıcıları arasında tercih edilen bir alternatif haline gelmiştir. Kısmen kolay elde edilebilmesi (veteriner kliniklerinden çalma gibi) ve diğer maddelere oranla daha hafif etkiler oluşturması da ketaminin tercih edilen bir madde olmasını sağlamaktadır.<sup>3,9</sup> 1970'lerden bu yana suistimal edilmekle birlikte, 1990'lı yıllardan itibaren ketaminin popülaritesi artmıştır.<sup>60</sup> Ketamin, genel olarak, seksüel hazın artırılması ve daha fazla eğlenilemek amacı ile suistimal edilmektedir.<sup>3,51,52</sup>

İlaç çoğunlukla, başta ecstasy olmak üzere, diğer keyif verici maddelerle birlikte kullanılır.<sup>7</sup> Ancak, maddeye bağlı ölümlerin hemen hepsinde, ketaminin yanı sıra başka bir maddenin de kullanılmış olduğu belirlendiğinden, başka maddeler ile kombine halde kullanımının, sadece ketamin kullanımından daha tehlikeli olabileceği düşünülmektedir.<sup>48</sup> Ketamin, beyinde bulunan nörolojik reseptörlerin çoğu ile etkileştiğinden, birlikte kullanılan maddenin etkisini arttırarak kullanıcının ölümüne neden olabilir.

Ketamin kullanıcısı olan arkadaşların varlığı, psikososyal problemlerin bulunması ve merak, ketamin kullanımının altında yatan nedenler olabilir.<sup>7,52</sup> Duyuların farklılaşması, vücudun dışına çıkma hissi, öfori, bir gruba ait olma düşüncesi, başka ilaçlar ile birlikte kullanılabilmesi, gerçeklerden uzaklaşma, kendini iyi hissetme, tüm bir gece boyunca dans edebilecek enerjiye sahip olma hissini sağlaması, yaratıcılığın artması ve stresin azalması kullanıcıların ketamin ile ilgili olarak

ortaya koydukları iyi düşüncelerini oluşturmaktadır.<sup>7</sup> Ortaya çıkan bu pozitif psikolojik etkiler, kullanıcıları ketamin kullanımını sürdürme konusunda kışkırtarak, psikolojik bağımlılık gelişimine yol açmaktadır.

Ketamine karşı hızla tolerans geliştiği için günlük ketamin tüketimi 4 g'a kadar yükselebilir.<sup>52</sup> Hızlı tolerans gelişimi nedeni ile ketaminin fizyolojik bağımlılık oluşturma potansiyeli yüksek olabilir. Bazı hastalarda fizyolojik bağımlılık belirtisi olan yoksunluk sendromu semptomları gözlenmiştir.<sup>52</sup>

Santral sinir sistemi üzerindeki kompleks etkileri nedeni ile kronik olarak ketamine maruziyet sonucunda şiddetli nörotoksisite gelişebilir. Jansen ve ark., kronik ketamin kullanıcılarında maddenin kullanımından 1 hafta sonra bile kognitif fonksiyonlarda bozukluklar, yüksek oranda şizofrenik belirtiler ve somatik bozukluklar bulunduğunu belirtmiştir.<sup>46</sup> Kronik ketamin kullanıcılarında son kullanımdan 3 gün sonra hafıza bozukluğunun devam ettiği gözlenmiştir.<sup>38,45</sup> Ancak kronik ketamin kullanımının sonuçlarının daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, ketamin psikoloji üzerindeki pozitif etkileri nedeni ile gün geçtikçe daha fazla suistimal edilen bir ilaç haline gelmektedir. Oluşturduğu fizyolojik etkiler diğer keyif verici maddelerin oluşturduğu etkilerden daha kısa süreli ve daha hafif olduğu için, ketamin kısmen güvenli bir madde olarak kabul edilmesine karşın, maddenin kullanımının yaygınlaşması, diğer suistimal edilen maddelerde olduğu gibi, sosyal bir problem haline gelebilir. Psikolojik ve fizyolojik bağımlılık oluşturmaları nedeniyle ve kronik ketamin kullanımının sonuçları henüz tam olarak bilinmediğinden, toplum sağlığının korunması adına, ketaminin yasadışı kullanımı ile etkin bir şekilde mücadele edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Tso MM, Blatchford KL, Callado LF, McLaughlin DP, Stamford JA. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin and noradrenaline release and uptake in rat brain slices. *Neurochem Int* 2004;44:1-7.
2. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: Its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* (Editorial) 1996;77:441-4.
3. Weiner AL, Vieira L, McKay CA, Bayer MJ. Ketamine abusers presenting to the emergency department: A case series. *J Emerg Med* 2000;18:447-51.
4. Moore KA, Sklerov J, Levine B, Jacobs AJ. Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption. *J Anal Toxicol* 2001;25:583-8.
5. Freese TE, Miotto K, Reback CJ. The effects and consequences of selected club drugs. *J Subst Abuse Treat* 2002; 23:151-6.
6. Gaulier JM, Canal M, Pradeille JL, Marquet P, Lachatre G. New drugs at "rave parties": Ketamine and prolintane. *Acta Clin Belg Suppl* 2002;1:41-6.
7. Dillon P, Copeland J, Jansen K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend* 2003;69:23-8.
8. The United States Pharmacopeia 24 NF 19, United States Pharmaceutical Convention Inc. Philadelphia: National Publishing; 2000. p.944.
9. Romanelli F, Smith KM, Pomeroy C. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men. *Top HIV Med* 2003;11:25-32.
10. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982;71:539-42.
11. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biofarm Drug Dispos* 2003;24:37-43.
12. Shimoyama M, Shimoyama N, Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formalin test: Role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999;81:85-93.
13. Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002;30: 853-8.
14. Furuhashi-Yonaha A, Iida H, Asano T, Takeda T, Dohi S. Short and long-term efficacy of oral ketamine in eight chronic-pain patients. *Can J Anaesth* 2002;49:886-7.
15. Ihmsen H, Geisslinger G, Schuttler J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:431-8.
16. Edwards SR, Mather LE. Tissue uptake of ketamine and norketamine enantiomers in the rat. Indirect evidence for extrahepatic metabolic inversion. *Life Sci* 2001;69:2051-66.
17. Shiue CY, Vallabhahosula S, Wolf AP, et al. Carbon-11 labelled ketamine-synthesis, distribution in mice and PET studies in baboons. *Nucl Med Biol* 1997;24:145-50.
18. Moore KA, Kilbane EM, Jones R, Kunsman GW, Levine B, Smith M. Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J Forensic Sci* 1997;42:1183-5.
19. Licata M, Pierini G, Popoli G. A fatal ketamine poisoning. *J Forensic Sci* 1994;39:1314-20.
20. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, Hell D, Angst J. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)- ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:25-38.
21. Narita M, Yoshizawa K, Nomura M, Aoki K, Suzuki T. Role of the NMDA receptor subunit in the expression of the discriminative stimulus effect induced by ketamine. *Eur J Pharmacol* 2001;423:41-6.
22. Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol* 1995;77:355-9.
23. Finck AD, Ngai SH. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982;56:291-7.

24. Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: A [<sup>11</sup>C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res* 2000;34:35-43.
25. Hancock PJ, Stamford JA. Stereospecific effects of ketamine on dopamine efflux and uptake in the rat nucleus accumbens. *Br J Anaesth* 1999;82:603-8.
26. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995;81:57-62.
27. Durieux ME, Nietgen GW. Synergistic inhibition of muscarinic signaling by ketamine stereoisomers and the preservative benzethonium chloride. *Anesthesiology* 1997; 86:1326-33.
28. Nelson CL, Burk JA, Bruno JP, Sarter M. Effects of acute and repeated systemic administration of ketamine on prefrontal acetylcholine release and sustained attention performance in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161: 168-79.
29. Coates KM, Flood P. Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant alpha7 and alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 2001;134: 871-9.
30. Irnaten M, Wang J, Venkatesan P, et al. Ketamine inhibits presynaptic and postsynaptic nicotinic excitation of identified cardiac parasympathetic neurons in nucleus ambiguus. *Anesthesiology* 2002;96:667-74.
31. Langsjö JW, Kaisti KK, Aalto S, et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99:614-23.
32. Langsjö JW, Salmi E, Kaisti KK, et al. Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology* 2004;100:1065-71.
33. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, et al. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:9-24.
34. Duncan GE, Miyamoto S, Leipzig JN, Lieberman JA. Comparison of brain metabolic activity patterns induced by ketamine, MK-801 and amphetamine in rats: Support for NMDA receptor involvement in responses to subanesthetic dose of ketamine. *Brain Res* 1999;843:171-83.
35. Hartvig P, Valtysson J, Lindner KJ, et al. Central nervous system effects of subdissociative doses of (S)-ketamine are related to plasma and brain concentrations measured with positron emission tomography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:165-73.
36. Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV. Ketamine impairs response inhibition and is positively reinforcing in healthy volunteers: A dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:298-308.
37. Micallef J, Guillermain Y, Tardieu S, et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on sensory-motor information processing in healthy subjects. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:101-6.
38. Curran HV, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction* 2000;95:575-90.
39. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 1997;154:805-11.
40. Taffe MA, Davis SA, Gutierrez T, Gold LH. Ketamine impairs multiple cognitive domains in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 2002;68:175-87.
41. Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002;96:357-66.
42. Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:106-18.
43. Adler CM, Goldberg TE, Malhotra AK, Pickar D, Breier A. Effects of ketamine on thought disorder, working memory and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1998;43:811-6.
44. Honey RAE, Turner DC, Honey GD, et al. Subdissociative dose ketamine produces a deficit in manipulation but not maintenance of the contents of working memory. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:2037-44.
45. Morgan CJA, Ricelli M, Maitland CH, Curran HV. Long-term effects of ketamine: Evidence for a persisting impairment of source memory in recreational users. *Drug Alcohol Depend* 2004;75:301-8.
46. Jansen K, Darracott-Cankovic R, Chandler C, Theron L. Schizotypy and memory deficits linked with ketamine dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4): S424.
47. Weir E. Raves: A review of the culture, the drugs and the prevention of harm. *CMAJ* 2000;162:1843-8.
48. Gill JR, Stajic M. Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York City. *J Forensic Sci* 2000;45:655-8.
49. Dalgarno PJ, Shewan D. Illicit use of ketamine in Scotland. *J Psychoactive Drugs* 1996;28:191-9.
50. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: Methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:1067-76.
51. Mansergh G, Colfax GN, Marks G, Rader M, Guzman R, Buchbinder S. The circuit party men's health survey: Findings and implications for gay and bisexual men. *Am J Public Health* 2001;91:953-8.
52. Lim DK. Ketamine associated psychedelic effects and dependence. *Singapore Med J* 2003;44:31-4.
53. Lua AC, Lin HE, Tseng YT, Hu AR, Yeh PC. Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: Prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Sci Int* 2003;136:47-51.
54. Rofael HZ, Abdel-Rahman MS. The role of ketamine on plasma cocaine pharmacokinetics in rat. *Toxicol Lett* 2002;129:167-76.
55. Rofael HZ, Turkall RM, Abdel-Rahman MS. Effect of ketamine on cocaine-induced immunotoxicity in rats. *Int J Toxicol* 2003;22:343-58.
56. Abdel-Rahman MS, Ismail EE. Teratogenic effect of ketamine and cocaine in CF-1 mice. *Teratology* 2000; 61:291-6.
57. Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs* 2001;33:151-8.
58. Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol and ketamine. *Am Fam Physician* 2004;69:2619-26.
59. Giannini AJ, Underwood NA, Condon M. Acute ketamine intoxication treated by haloperidol: A preliminary study. *Am J Ther* 2000;7:389-91.
60. Williams LC, Keyes C. Psychoactive drugs. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, eds. *Clinical Toxicology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.640-9.