



Yoğun Bakım Hastalarının Endotrakeal Entübasyonunda Ortaya Çıkan Metabolik ve Hemodinamik Yanıtlara Ketamin ve Etomidatın Etkilerinin Karşılaştırılması

Hemodynamic and Metabolic Responses to Ketamine and Etomidate Sedations During Endotracheal Intubation in Critically ill Patients

Özlem Çınar, Arash Pirat, Pınar Zeyneloğlu, Aynur Camkiran, Nilüfer Bayraktar, Coşkun Araz, Gülnaz Arslan
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı yoğun bakım hastalarının endotrakeal entübasyonunda sedasyon amaçlı verilen etomidat ve ketaminin hemodinamik ve metabolik yanıt etkilerini karşılaştırılmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma ve Etik Kurulları'nın onayı alınarak, prospektif, randomize ve çift kör olarak planlanan çalışmaya yoğun bakım ünitesinde (YBU) acil entübasyon ihtiyacı olan toplam 22 yoğun bakım hastası dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı, grup E (n=12) 0,3 mg/kg intravenöz etomidat ve grup K (n=10) 2 mg/kg intravenöz ketamin olacak şekilde endotrakeal entübasyon sırasında sedatize edildi.

Bulgular: Her iki grupta da yer alan hastaların demografik özellikleri ve YBU'ye kabul nedenleri benzerdi ($p>0,05$). Ortalama kalp hızı ve arteriyel kan basıncı değerleri entübasyon öncesi ve sonrasında farklılık göstermedi ($p>0,05$). Grupların ortalama serum kortisol ve 11β -deoksikortizol konsantrasyonları entübasyon öncesinde ve 5 dak sonra benzerdi ($p>0,05$). Entübasyon koşulları, mortalite, yoğun bakımda kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi arasında gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Entübasyondan sonraki 9 gün boyunca bakılan sequential organ failure assesment (SOFA) skorları iki grupta da benzer bulundu ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları yoğun bakım hastalarının entübasyonunda hemodinamik ve metabolik stabilitenin korunması, entübasyon koşulları ve ortalama SOFA skorları açısından ketaminin etomidata alternatif olabileceğini göstermektedir. (Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9: 77-84)

Anahtar Kelimeler: Endotrakeal entübasyon, ketamin, etomidat, metabolik yanıt, hemodinamik yanıt, yoğun bakım

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to compare the effects of etomidate and ketamine on hemodynamic and metabolic responses to intubation in ICU patients.

Material and Method: After Clinical Research and Ethics Committee approval, 22 ICU patients who required intubation during their ICU stay were enrolled in this prospective, randomized, double-blinded study. Patients in group E (n=12) received etomidate 0.3 mg/kg IV and those randomized to group K (n=10) received ketamine 2 mg/kg IV for sedation during endotracheal intubation.

Results: The demographic features, reasons for intubation and causes of ICU admission were similar between the groups ($p>0,05$). Mean heart rate and arterial blood pressure values were not significantly different between the two groups at the baseline and after intubation ($p>0,05$). Groups' mean serum cortisol and 11β -deoxycortisol concentrations were similar before and 5 minutes after intubation ($p>0,05$). The groups were not significantly different with regards to intubation conditions, mortality, length of ICU stay, and duration of mechanical ventilation ($p>0,05$). Mean sequential organ failure assesment (SOFA) scores during the first 9 days after intubation were also similar in both groups ($p>0,05$).

Conclusion: Our results demonstrated that when used for endotracheal intubation of ICU patients, ketamine and etomidate are comparable in terms of hemodynamic and metabolic responses, intubation condition, and mean SOFA scores. (Journal of the Turkish Society Intensive Care 2011; 9: 77-84)

Key Words: Endotracheal intubation, ketamine, etomidate, hemodynamic response, metabolic response, intensive care

Bu çalışma 40. Society of Critical Care Medicine 'da poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aynur Camkiran, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 212 12 68 68/1172-4 Faks: +90 312 212 15 83 E-posta: acamkiran@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 02.06.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.08.2011

Giriş

Yoğun bakım hastalarında havayolunun kontrolü ve mekanik ventilasyon için sıklıkla endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Endotrakeal entübasyon, bilinci açık olan hastalarda rahatsız edici bir işlem olduğundan bu işlemin yapılabilmesi için genellikle sedasyon gerekmektedir. Ancak, hemodinamik sistem başta olmak üzere çoğu zaman birçok organ sisteminde önemli sorunları olan yoğun bakım hastalarında uygun sedatif ajanın seçimi konusunda görüş birliği yoktur. Etomidat, kısa etkili olması, endotrakeal entübasyona izin veren gevşemeyi sağlaması ve daha önemlisi bunları yaparken sağladığı hemodinamik stabilite nedeniyle en çok tercih edilen ajanlardandır (1-2). Ancak etomidatın sürekli infüzyonu veya tekrarlayan dozlarının adrenal supresyonu yaparak yoğun bakım hastalarında mortaliteyi arttırabileceği bildirilmiştir (3). Ancak Annane ve ark. (4) entübasyonda tek doz etomidat kullanılan septik şoklu yoğun bakım hastalarında da mortalite ve yoğun bakımda kalış sürelerinin arttırabileceğini bildirmişlerdir. Vinclair ve ark. (5) ise tek doz etomidat verilen septik şoklu hastalarda adrenal mitokondrial hidroksilaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu steroid sentezinin geri dönüşümlü olarak azaldığını göstermişlerdir. Etomidatın bu olumsuz etkileri yoğun bakım hastalarının endotrakeal entübasyonu sırasında sedasyon için farklı ajanların kullanımını gündeme getirmiştir.

Ketamin, adrenal aksı inhibe etmeyen ve kardiyorespiratuvar depresyon yapmayan bir ilaç olması nedeni ile yoğun bakım hastalarının entübasyonu sırasında sedasyon için etomidat yerine tercih edilebilecek bir ajandır. KETASED çalışması kritik hastaların entübasyonunda ketaminin etomidat gibi güvenli ve önemli bir alternatif olduğunu göstermiştir (6). Ancak bu çalışmada bu iki sedatif ajanın yoğun bakım hastalarının entübasyonunda hemodinamik ve metabolik yanıtları nasıl etkilediği incelenmemiştir.

Yoğun bakım hastalarının endotrakeal entübasyonunda sedasyon amaçlı verilen etomidat ve ketaminin karşılaştırıldığı bu çalışmada birincil amaç bu ilaçların hemodinamik etkilerinin incelenmesi, ikincil amaçlar ise entübasyona metabolik yanıt, entübasyon koşulları ve yoğun bakım morbiditelerinin değerlendirilmesi idi.

Gereç ve Yöntem

Başkent Üniversitesi Araştırma ve Etik Kurulları'nın onayı (KA09/27 01/04/2009) alınarak toplam 22 yoğun bakım hastası çalışmaya dahil edildi. Yoğun bakımda acil entübasyon ihtiyacı olan hastalar entübe edildikten sonra yakınlarına bilgi verildi. Daha sonraki işlemler için izin alınan ve aydınlatılmış onay formu imzalanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Glasgow koma skoru (GKS) 8'in altında, bilinç durumu değişikliği olan; PaCO₂≥60 mmHg veya PaO₂/FiO₂ oranı 300'ün altında olan takipneik,

hipoksik veya hiperkapneik hastaların acil entübasyon ihtiyacı olduğu kabul edilerek işlem gerçekleştirildi. Entübasyon ihtiyacı yoğun bakım sorumlusu anestezi doktoru tarafından belirlendi ve arrest durumundaki hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, çift-kör düzende yapıldı. Tüm entübasyonlar aynı kişi tarafından gerçekleştirildi (Ö.Ç.). Hastalar entübasyon sırasında sedasyon için etomidat verilen grup E ve ketamin verilen grup K olmak üzere iki gruba ayrıldı. Önceden kortikosteroid kullanan, adrenal yetmezlik öyküsü olan, imidazol grubu antifungal ilaç kullanan, serum albumin <2,5 g/dL olan ve psikotik bozukluk hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Randomizasyon web tabanlı Random Number Generator programı kullanılarak yapıldı.

Entübasyonda kullanılacak ilaçlar onarlı gruplar halinde beşi etomidat beşi ketamin-midazolam kombinasyonu olmak üzere önceden hazırlanıp çalışmaya dahil olmayan bir klinisyen tarafından web tabanlı Random Number Generator programı kullanılarak randomize numaralandırıldı. İlaçlar 20 ml'lik enjektörlere ml'de 10 mg ketamin ve 0,15 mg midazolam veya 1,5 mg etomidat olacak şekilde hazırlandı. Hastalara ilaç uygulanırken 0,3 mg/kg intravenöz etomidat (Hypnomidate®) veya 2 mg/kg intravenöz ketamin 0,03 mg/kg midazolam kombinasyonu olacak şekilde doz ayarlandı. Numaralandırılmış ilaçlar buzdolabında saklanarak acil entübasyon sırasında ilacın içeriğini bilmeyen yoğun bakım sorumlusu anestezi tarafından rastgele seçilerek kullanıldı. İlacın numarası kaydedildi.

Hastaların entübasyon sırasında vazopressör ihtiyacı olup olmadığı, entübasyon sırasında gelişen bradi- ve taşiaritmiler, ek sedasyon ihtiyacı, entübasyon deneme sayısı kaydedildi. Entübasyon için uygun sedasyon sağlanamayan ek ilaca ihtiyaç duyulan durumlarda uygulanan ilaç yarı dozda tekrarlandı.

Entübasyon koşullarının uygunluğu 6 parametreden oluşan laringoskopi derecelendirme skalası ile değerlendirildi. Bu skala ile çene gevşekliği, hasta direnci, vokal kordların pozisyonu ve hareketi, öksürük ve ekstremiteler hareketleri değerlendirilerek entübasyon iyi, orta ya da kötü olarak derecelendirildi.

Entübasyona hemodinamik yanıtın değerlendirilmesi için hastaların kalp hızları ile radyal arterden invaziv olarak takip edilen sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları entübasyon öncesinde (T0) ve entübasyondan sonra ilk 5 dakikada 1 dakikalık aralıklarla (T1, T2, T3, T4, T5) daha sonra 55 dakika süreyle 5 dakikalık aralıklarla (T10, T15, T20 vs.) kaydedildi.

Tüm hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, kilo, boy) kaydedildi. Yoğun bakıma kabulleri sırasında mevcut sistemik hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği vs.), yoğun bakıma kabul edilmiş nedenleri

(sepsis, solunum yetmezliği, hepatik ensefalopati, intrakraniyal kanama vs.) ve yoğun bakımda gelişen sorunlar (akut böbrek hasarı, akut respiratuvar distres sendromu, bilinç değişikliği, enfeksiyon vs.) kaydedildi.

Tüm hastaların yoğun bakıma kabulleri sırasında mevcut sağlık durumlarını ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmek amacıyla acute physiology and chronic health evaluation-II (APACHE II) skorları hesaplandı.

Hastalar yoğun bakımda kaldıkları süre içerisinde organ sistem fonksiyonları altı major organ sisteminin değerlendirildiği günlük sequential organ failure assesment (SOFA) skorları ile takip edildi. Bu skora sistemi ile hastaların kardiyovasküler, respiratuvar, renal, hepatik, santral sinir ve koagülasyon sistemleri günlük değerlendirildi. Bu amaçla hastaların günlük hemodinamik parametreleri, bilirubin, kreatinin, trombosit değerleri, GKS, PaO₂ / FiO₂ oranları kaydedildi. Her organ sistemi için 0-4 arası puan verilen bu skora sistemi ile elde edilen 0-24 arası skor ile organ disfonksiyonu varlığı ve ciddiyeti belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalardan ikisi yoğun bakım takiplerinde steroid aldıkları için çalışma dışı bırakıldı. Hastaların takipleri sırasında vazopressör ihtiyaçları, akut gelişen sorunlar, yoğun bakımda ve ventilatörde kalış süreleri kaydedildi.

Entübasyona stres yanıtın karşılaştırılması için başlangıçta ve entübasyondan sonra 5. dakikada serum kortizol ve 11β-deoksikortizol seviyelerinin ölçümü amacıyla radyal arterden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 3000 devirle 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plazmalar analiz edilinceye kadar -20°C'de saklandı. Ayrılan plazmalardan kortizol ölçümü için solid faz, kompetatif Immulite 2000 kortizol chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi kullanıldı. 11β-deoksikortizol ölçümü ise ayrılan plazmalardan RIA (Radioimmunoassay) yöntemi ile yapıldı. Bu yöntemde minimum saptanabilir konsantrasyon 0,11 ng/ml idi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 14,0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli veriler ortalama ± standart deviasyon ve sürekli olmayan veriler sayı (%) olarak belirtildi. Şekil 1, 2, 3 ve 4'te grafiklerin daha anlaşılır olması için çubuklar standart sapma yerine standart hatayı temsil etmektedir. Grupların karşılaştırılmasında homojen dağılım gösteren sürekli veriler için student-t testi, homojen dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli olmayan (kategorik) verilerin karşılaştırılması ise ki-kare testi ile yapıldı. Birden fazla değer kaydedildiği kan basıncı ve kalp hızı gibi verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında ise tekrarlayan ölçümler yöntemi kullanıldı. Anlamlı farklılık saptanan parametrelerin post hoc analizi ise Bonferroni düzeltilmesi ile yapıldı. p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında demografik özellikler ve sistemik hastalıklar açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için p>0,05, Tablo 1). Ortalama APACHE II skoru açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05, Tablo 2). Hastaların yoğun bakıma kabul edilme nedenleri iki grup arasında benzerdi (tüm karşılaştırmalar için p>0,05). Hastaların önemli bir bölümünde yoğun bakıma geliş nedeni sepsis ve solunum yetmezliği iken, akut böbrek hasarı, intrakraniyal kanama, postoperatif atelettazi ve hepatik ensefalopati rastlanan diğer nedenlerden idi (Tablo 2). Her iki grupta entübasyon nedenleri benzer bulundu (tüm karşılaştırmalar için p>0,05). Koma, solunum yetmezliği ve şok dışında 1 hasta kalp yetmezliği, 1 hasta ise postoperatif atelettazi nedeniyle entübe edildi (Tablo 2).

Her iki grupta entübasyon sırasında vazopressör ihtiyacı olan ve aritmi gelişen hasta sayısı benzerdi (tüm karşılaştırmalar için p>0,05). Her iki gruptan birer hastada entübasyon sonrası erken dönemde kardiyak arrest gelişti. İşlem öncesi vazopressör almakta olan ve durumları hızla bozulan bu hastalardan biri resusitasyon sonrası 5. dakikada normale döndü. Diğer hasta ise entübasyon sonrası 10. dakikada arrest oldu, resusitasyona yanıt alınamadı. Entübasyon için ek sedatif ilaç gereksinimine her iki grupta birer hastada rastlandı. Laringoskopi derecelendirme skalası ile yapılan değerlendirmede iki grup arasında entübasyon

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri [ortalama ± SD (ortalamlar için %95 güvenlik aralığı) veya sayı (%)]

	Grup E (n=12)	Grup K (n=10)	p değeri
Demografik özellikler			
Yaş (yıl)	63,8±20,3 (50,9-76,7)	72,5±7,8 (66,9-78,0)	0,355
Kadın	7 (%58)	4 (%40)	0,670
Ağırlık (kg)	68,6±8,4 (63,2-73,9)	67,2±10,5 (59,6-79,7)	0,790
Boy (cm)	165,0±8,6 (159,5-170,4)	167,2±6,6 (162,4-171,9)	0,565
Sistemik hastalıklar			
Hipertansiyon	10 (%83)	7 (%70)	0,624
Koroner arter hastalığı	3 (%25)	3 (%30)	1,000
KOAH	0 (%0)	3 (%30)	0,078
Konjestif kalp yetmezliği	1 (%8)	3 (%30)	0,293
KBY	2 (%17)	0 (%0)	0,481
Diabetes mellitus	3 (%25)	3 (%30)	1,000
Serebrovasküler hastalık	4 (%33)	2 (%20)	0,646

KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
KBY (kronik böbrek yetmezliği)

Tablo 2. Gruplara göre hastaların APACHE II skorları, yoğun bakıma kabul edilme nedenleri ve entübasyon endikasyonları [grup içi hasta sayısı n (%)]

	Grup E (n=12)	Grup K (n=10)	p değeri
APACHE II	28,7±5,4	32,1±7	0,144
Yoğun bakım endikasyonları			
Çoklu organ yetmezliği	5 (%47)	4 (%40)	0,639
Solunum yetmezliği	5 (%47)	4 (%40)	0,639
Bilinç durum değişikliği	2 (%17)	2 (%20)	0,632
Entübasyon endikasyonları			
Koma	2 (%17)	3 (%30)	0,624
Solunum yetmezliği	10 (%83)	7 (%70)	0,624
Şok	1 (%8)	1 (%10)	1,000

APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation

Tablo 3. Gruplara göre entübasyon sırasında ortaya çıkan sorunlar ve entübasyon koşulları [hasta sayısı (%)]

	Grup E (n=12)	Grup K (n=10)	p değeri
Vazopressör kullanımı	2 (%17)	2 (%20)	1,000
Ek sedatif kullanımı	1 (%8)	1 (%10)	1,000
Aritmi	4 (%33)	1 (%10)	0,323
Entübasyon koşulları			
İyi	7 (%58)	6 (%60)	
Orta	3 (%25)	3 (%30)	0,891
Kötü	2 (%17)	1 (%10)	

Tablo 4. Gruplara göre yoğun bakımda gelişen sorunlar ve hasta sonuçları [grup içi hasta sayısı n (%)]

	Grup E (n=12)	Grup K (n=10)	p değeri
Gelişen sorunlar			
Akut böbrek hasarı	3 (%25)	3 (%30)	1,000
Enfeksiyon	6 (%50)	2 (%20)	0,204
Bilinç durumu değişikliği	2 (%16)	5 (%50)	0,172
ARDS	10 (%83)	2 (%20)	0,008
Diğer	9 (%75)	8 (%80)	0,575
Hasta sonuçları			
Ölüm	5 (%42)	8 (%80)	0,099
Ventilatörde kalış süresi (gün)	7,2±11,3	3,2±2,4	0,482
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	12,3±22	4,3±27	0,368

ARDS, akut respiratuvar distres sendromu

koşulları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 3).

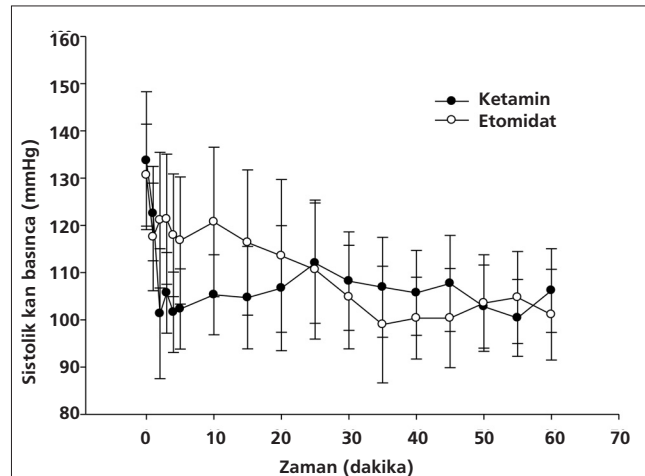
Entübasyona hemodinamik yanıtı değerlendirmek amacıyla entübasyondan hemen önce (0. dakika) ve entübasyon sonrası ilk 5 dakika birer dakika arayla, takibinde 55 dakika boyunca beş dakikalık aralıklarla kaydedilen sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları ve kalp hızları bakımından gruplar arasında veya grup içi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Şekil 1,2,3,4).

Hastaların yoğun bakım takipleri sırasında gelişen sorunlar her iki grupta da benzerdi (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$). Ancak etomidat grubunda akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişme sıklığı ketamin grubundan daha yüksek bulundu ($p=0,008$). Etomidat grubunda 10 (%83) hastada ARDS gelişirken ketamin grubunda bu sayı 2 (%20) idi. Her iki grupta ventilatörde ve yoğun bakımda kalış süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). İki grup arasında mortalite açısından da anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4). Hastaların yoğun bakım takipleri sırasında 9 gün boyunca günlük hesaplanan SOFA skorları her iki grupta benzer bulundu (Şekil 5).

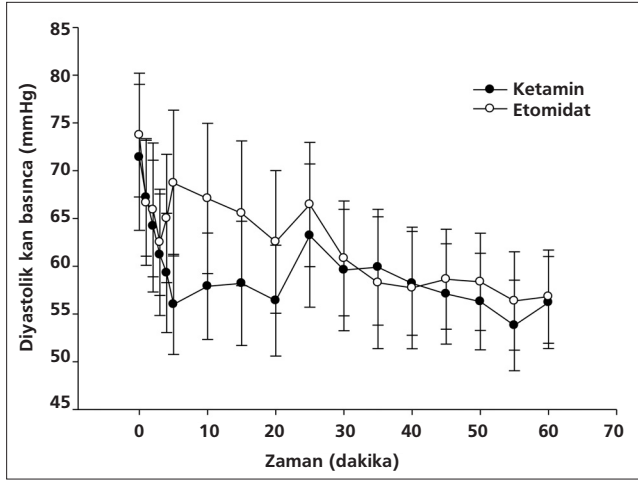
Hastaların entübasyondan hemen önce (T0) ve entübasyondan sonra 5. dakikada (T5) alınan kan örneklerinden yapılan ölçümlerde iki grup arasında kortizol ve 11β -deoksikortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Şekil 6A ve B).

Tartışma

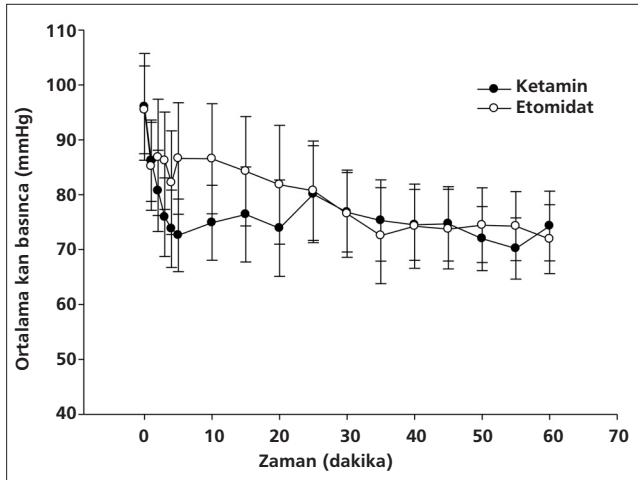
Yoğun bakım hastalarının entübasyonunda sedasyon amaçlı ketamin ile etomidatı karşılaştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ketaminin etomidata alternatif olabileceğini göstermiştir. Yoğun bakımda acil entübasyon gereksinimi olan 22 hastada yaptığımız bu çalışmada hemodinamik stabilitenin korunması ve entübasyona hemodinamik ve metabolik yanıt açısından ketaminin etomidat



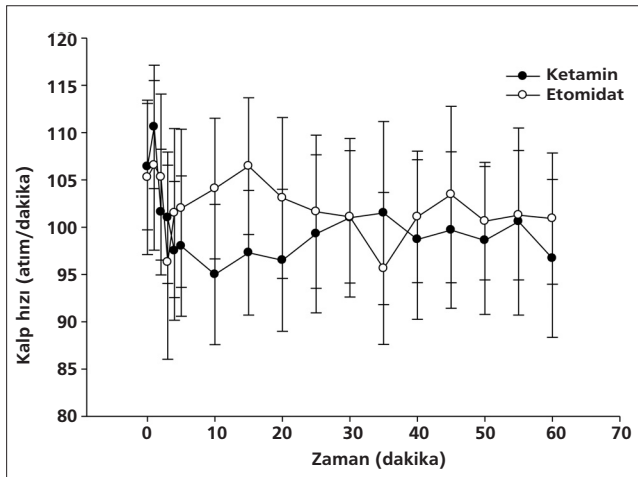
Şekil 1. Hastaların 0. dakika ve takibinde 60 dakikalık sistolik arter basınçları (ortalama±standart hata)



Şekil 2. Hastaların 0. dakika ve takibinde 60 dakikalık diyastolik arter basınçları (ortalama ± standart hata)

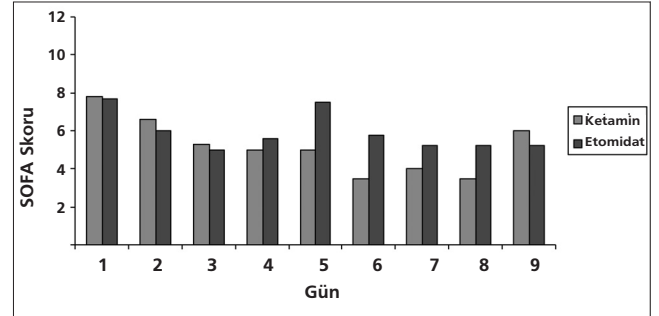


Şekil 3. Hastaların 0. dakika ve takibinde 60 dakikalık ortalama arter basınçları (ortalama ± standart hata)

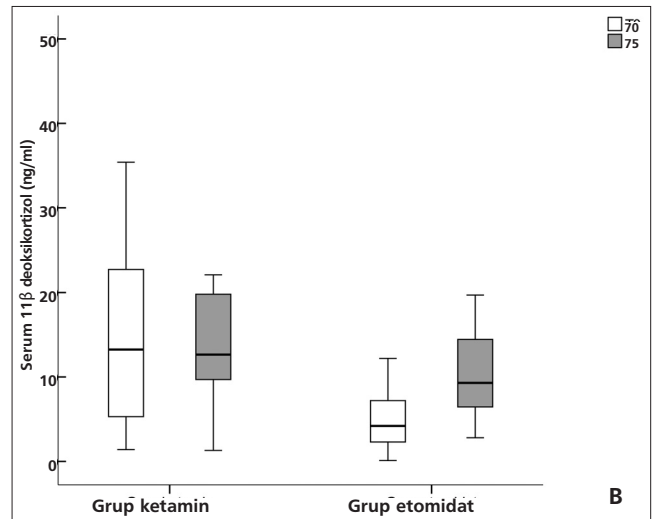
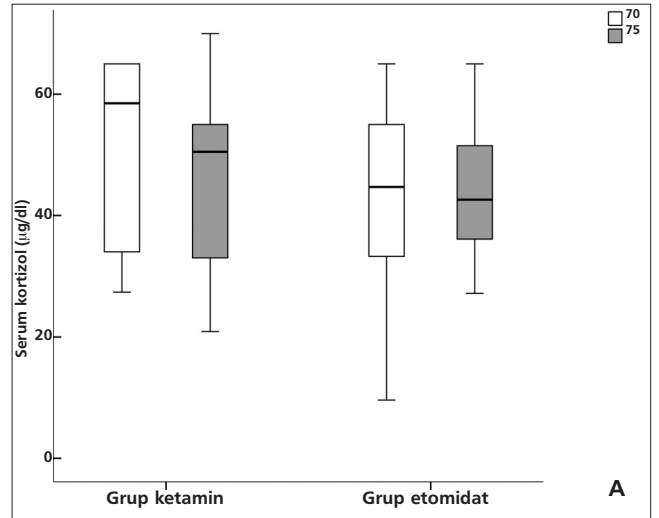


Şekil 4. Hastaların 0. dakika ve takipte 60 dakikalık kalp hızları (ortalama±standart hata)

için iyi bir alternatif olabileceğini saptadık. Ayrıca, mortalite, morbidite, entübasyon koşulları ve entübasyona hemodinamik yanıt açısından etomidat verilen grup ile ketamin verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 5. Grupların entübasyon sonrası 9 günlük SOFA skorları (SOFA, sequential organ failure assessment)



Şekil 6. Grupların serum kortizol (A) ve 11β-deoksikortizol (B) düzeyleri başlangıçta ve entübasyon sonrası 5. dakikada anlamlı farklılık göstermedi

İlk olarak 1984'de Wagner ve ark. (3) tarafından 5 hastaya uygulanan etomidat infüzyonu ile etomidatin kortizol seviyelerini azalttığı ve ratlarda ise 11 β -hidroksilaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Duthie ve ark. (7) genel anestezi altında minör cerrahi geçirecek 12 hastada etomidat ile tiyopentali karşılaştırdıkları çalışmada etomidatin bolus dozunda da 11 β -hidroksilaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Takip eden yıllarda da birçok çalışma etomidatin geçici adrenal supresyon yapıcı etkisini ortaya koymuştur. Annane ve ark. (8) tek doz etomidat verilen hastaların %94,4'ünde verilmeyenlerin ise %71'inde kortikotropin stimülasyon testine yanıtta bozukluk saptamışlardır. Septik şoku olan yoğun bakım hastalarında yapılan bu çalışmada etomidat kullanılan hastalarda mortalite artışı da gözlenmiştir. Ciddi sepsisli hastalarda yapılan CORTICUS (9) çalışmasından elde edilen veriler de göstermiştir ki 28 günlük mortalite oranları etomidat uygulanan hastalarda daha yüksektir. Meningokokal sepsisli çocuklarda yapılmış retrospektif bir çalışmada ise etomidat uygulanan grupta mortalite %30 iken uygulanmayan grupta %12 olarak saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (10).

Öte yandan, etomidatin mortalite üzerindeki bu olumsuz etkilerini desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Ray ve McKeown (11) tarafından yapılan çalışmada 159 septik şoklu hastada indüksiyonda kullanılan ajanın klinik sonuçları etkilemediği ve etomidat ile mortalitede belirgin artış olmadığı gösterilmiştir. Etomidatin mortaliteye ve klinik sonuçlara etkisi üzerindeki bu şüpheler yoğun bakım hastaları için alternatif bir ilaç arayışını getirmektedir.

Ketaminin hemodinamik yan etkileri ve kullanım kolaylığı bu ajanı stabil olmayan yoğun bakım hastalarının acil entübasyonları sırasında sedasyon için uygun bir aday haline getirmektedir. Son yıllarda yayınlanan KETASED çalışması, kritik hastaların entübasyonu için ketaminin etomidata alternatif olabileceğini savunan tek prospektif çalışmadır (6). Bizim çalışmamız da KETASED çalışması gibi, yoğun bakım hastalarının entübasyonunda tek doz etomidat ile ketamin karşılaştırıldı. Ancak KETASED çalışmasından farklı olarak bu çalışmada entübasyon sırasında ve hemen sonrasında ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler ve erken metabolik yanıtta odaklanıldı.

Hasta sonuçlarının uzun dönemde iyileştirilmesi yoğun bakım alanında gerçekleştirilen çalışmaların en önemli hedefi iken erken dönem ilaç etkilerinin iyi bilinmesi de son derece önemlidir. Acil entübasyon gereksinimi olan yoğun bakım hastaları genellikle birçok sistemde ciddi sorunları olan kritik hastalardan oluşmaktadır. Bu durumda entübasyon sırasında sedasyon amaçlı kullanılan ilaçların uzun dönem hasta sonuçlarına etkisi kadar ilacın verildiği

anda neden olduğu hemodinamik değişiklikler ve stres yanıtı etkisi de klinisyenlerin ilgisini çekmektedir. Bu çalışmada acil entübasyon gereksinimi olan yoğun bakım hastalarında iki farklı sedatif ajanın uzun dönem etkilerinden çok erken hemodinamik ve metabolik etkilerini incelemeyi hedefledik. Çalışmamıza dahil edilen toplam 22 hastanın demografik özelliklerine baktığımızda ketamin ve etomidat grubu arasında fark yoktu. Hastaların yoğun bakıma kabulleri sırasında önceden var olan sistemik hastalıkların sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu. Yoğun bakıma kabul edilmiş nedenlerine baktığımızda etomidat grubunda %83, ketamin grubunda ise %60 oranında neden solunum yetmezliği idi.

Entübasyona hemodinamik yanıt açısından ketamin ve etomidat karşılaştırıldığında iki grupta da entübasyonu takiben 60 dakika boyunca kaydedilen sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile kalp hızları benzer bulundu. Ayrıca entübasyon sırasında vazopressör ihtiyacı ve aritmi gelişimi açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar, esas olarak daha uzun vadeli hasta sonuçlarını inceleyen, KETASED çalışmasının sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Ketaminin klasik olarak neden olduğu sempatik aktivite artışına bağlı hipertansiyon ve taşikardi yanıtının benzodiazepinlerin kullanımı ile azaltılabileceği bilinmektedir (12). Çalışmamızda ketaminin hem halüsinojen etkilerini hem de hemodinamik olarak stabil olmayan, kardiyak rezervleri kısıtlı olabilen yoğun bakım hastalarında sorun oluşturabilecek adrenerjik etkilerini azaltmak için ketamin-midazolam kombinasyonu kullandık. Elde ettiğimiz sonuçlar midazolam ile kombine edildiğinde ketaminin istenmeyen sempatik hiperaktivite etkilerinin azaldığını göstermektedir.

Gruplar arasında mortalitede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Mortalite dışında indüksiyonda kullanılan ajanın klinik sonuçlara, morbiditeye etkilerini de karşılaştırmak amacıyla yoğun bakımda kaldıkları süre içinde hastaların SOFA skorları, yeni gelişen sorunlar ve mekanik ventilatörde kalma süreleri kaydedildi. Hastaların 9 günlük SOFA skorları karşılaştırıldığında etomidat ve ketamin-midazolam grubunda sonuçlar benzerdi. Ventilatörde ve yoğun bakımda kalma süreleri arasında fark bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı tek fark yoğun bakımda gelişen sorunlarda bulundu. Etomidat verilen grupta ARDS gelişen hasta sayısı 10 (%83) iken, ketamin-midazolam grubunda bu sayı 2 (%20) idi ($p=0,008$). Çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu sonuca göre etomidat ile ARDS gelişimini ilişkilendirmek doğru olmayacaktır. Bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Stabil olmayan yoğun bakım hastalarında da tercih edilen etomidat yerine ketaminin kullanımı ile ilgili en önemli çekincelerden biri de ketaminin halüsinasyon ve psikoza tetikleme ihtimalidir. Çalışmamızda başlangıçta ketaminin bu potansiyel yan etkisinin deliryum gelişme sıklığına etkisini araştırmak amacıyla Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit' in (CAM-ICU) kullanımı planlanmıştır (13). Ancak hastaların APACHE II skorlarından da anlaşılacağı gibi çok ağır bir gruptan oluşmaları ve entübasyon sonrasında ilk 24 saatte CAM-ICU'ya göre değerlendirme yapılamaması nedeniyle bu parametre değerlendirmeye alınamadı.

Entübasyon işlemi için kullanılan sedasyon ajanından beklenen önemli bir özellik de iyi entübasyon koşulları sağlamasıdır. Bu çalışmada ketamin ile etomidatın entübasyon koşullarına etkisi bakımından iki grup arasında sonuçlar benzer bulundu. Laringoskopi derecelendirme skalasına (14) göre yaptığımız değerlendirmede etomidat grubunda sadece 2 (%17), ketamin-midazolam grubunda ise 1 (%10) hastada kötü sonuç elde ettik. KETASED çalışmasında da entübasyon koşulları açısından ketamin ve etomidat arasında fark bulunmamıştır (6). Hipnotik ilaçların karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da entübasyon koşulları benzer bulunmuştur (15). Ancak tüm bu çalışmalarda acil entübasyon için kas gevşetici ajan kullanılmıştır. Çalışmamız kas gevşetici kullanmaksızın etomidat veya ketamin ile iyi entübasyon koşullarının sağlanabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda laringoskopi derecelendirme skalasının gruplar arasında benzerlik göstermesinin dışında ek sedatif ilaç ihtiyacının da iki grup arasında farklı olmaması sağlanan entübasyon koşulları açısından ketaminin etomidata alternatif olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızın başka bir amacı ise entübasyona metabolik yanıtın farklı iki ilacın etkisini araştırmaktır. Bu amaçla stres yanıt belirteçleri olarak kabul gören kan katekolamin düzeyleri (adrenalin ve noradrenalin), kan kortizol ve türevlerinin düzeyleri ve kan glukagon ve insülin gibi farklı ölçümler yapılabilmektedir. Çalışmamızda laboratuardaki ölçüm kolaylıkları ve maliyetlerinin nispeten daha düşük olması nedeniyle entübasyondan hemen önce ve sonraki 5. dakikada alınan arteriyel kan örneklerinde kortizol ve 11 β -deoksikortizol düzeyleri tayin edildi. Özellikle 11 β -deoksikortizol düzeyleri etomidatın neden olduğu adrenal supresyonu saptamada daha spesifik bir ölçüm olabilir. (5) Ancak ölçüm sonuçlarına göre kortizol ve 11 β -deoksikortizol düzeyleri bakımından etomidat ile ketamin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 11 β -deoksikortizol düzeylerinde her iki grupta da 0 ve 5. dakika arasında artış saptanmadı. Ölçümlerimizin

5. dakika gibi entübasyondan kısa bir süre sonra yapılmış olması bu durumun nedeni olabilir.

Yoğun bakım alanında gerçekleştirilen tek merkezli prospektif çalışmaların çoğunluğunda olduğu gibi bu çalışmanın da önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayısının azlığı bu kısıtlılıkların başında yer almaktadır. Ancak daha önce de defalarca atıfta bulunduğumuz çok merkezli KETASED çalışmasında bile her merkezden çalışmaya dahil edilen hasta sayısının tekli rakamlarda kalması dikkat çekicidir. Çalışmanın planlanması aşamasında böyle bir hasta grubuna ait başlangıç ortalama kan basıncı ve standart sapma değerleri elimizde olmadığından güç analizi yapamadık. Ancak çalışmanın verileri ile gerçekleştirdiğimiz post hoc güç analizinde 90 mmHg olan başlangıç ortalama kan basıncının 30 mmHg düşmesi için ($p < 0,05$ ve standart sapma = 22 mmHg) her grupta 10 hasta olması durumunda çalışmanın gücü %82 olarak belirlendi. Çalışmanın diğer kısıtlılıkları daha önce de değinildiği gibi strese metabolik yanıtın değerlendirilmesi için bakılan parametrelerin sayısı ve sıklığıdır.

Çalışmamızın sonuçları yoğun bakım hastalarının entübasyonunda işlem sırasında ve sonrasında erken dönemde hemodimamik stabilitenin korunması açısından ketaminin etomidata alternatif olabileceği görüşünü desteklemektedir. Benzer şekilde bu çalışmada entübasyona metabolik yanıt ve entübasyon koşulları bakımından da etomidatın yerine ketaminin kullanılabilmesi gösterildi.

Kaynaklar

1. Jackson WL Jr. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal. *Chest* 2005;127:1031-8.
2. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, Smith PW, Dart BW, Barker DE. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma* 2008;65:573-9.
3. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984;310:1415-21.
4. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
5. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:714-9.
6. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:293-300.
7. Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985;57:156-9.
8. Annane D. [Xigris and corticoids: what are the perspectives for the patient with severe sepsis?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22 Spec No 1: 43-5.

9. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
10. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, de Jong FH, Hop WC, Joosten KF. One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:163-8.
11. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care* 2007;11:R56.
12. Tweed WA, Minuck M, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972;37:613-9.
13. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370-9.
14. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59-74.
15. Sivilotti ML, Ducharme J. Randomized, double-blind study on sedatives and hemodynamics during rapid-sequence intubation in the emergency department: The SHRED Study. *Ann Emerg Med* 1998;31:313-24.