



KPB'de Stres Yanıt ve Anestezi

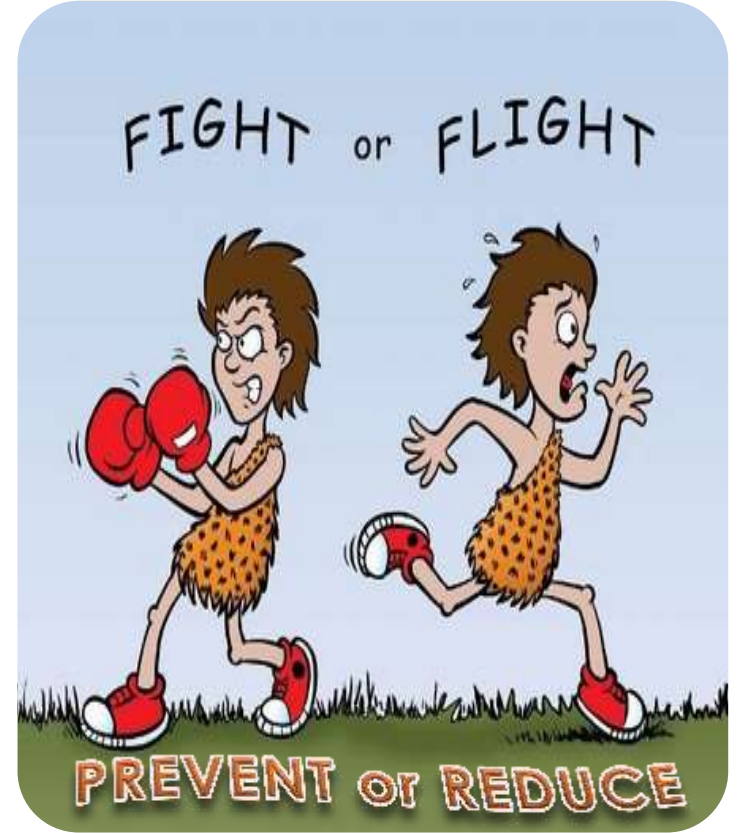
Doç. Dr. Kazım KARAASLAN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Sunum Akışı

- Tanım
- KPB'de stres yanıt faktörleri
- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Anestezik ön koşullama
- Anestezik ajanlar ve stres yanıt ilişkisi
- Anestezik ajanların kardiyoprotektif özellikleri

Stres Yanıt

Çeşitli zararlı uyarılar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtıdır.



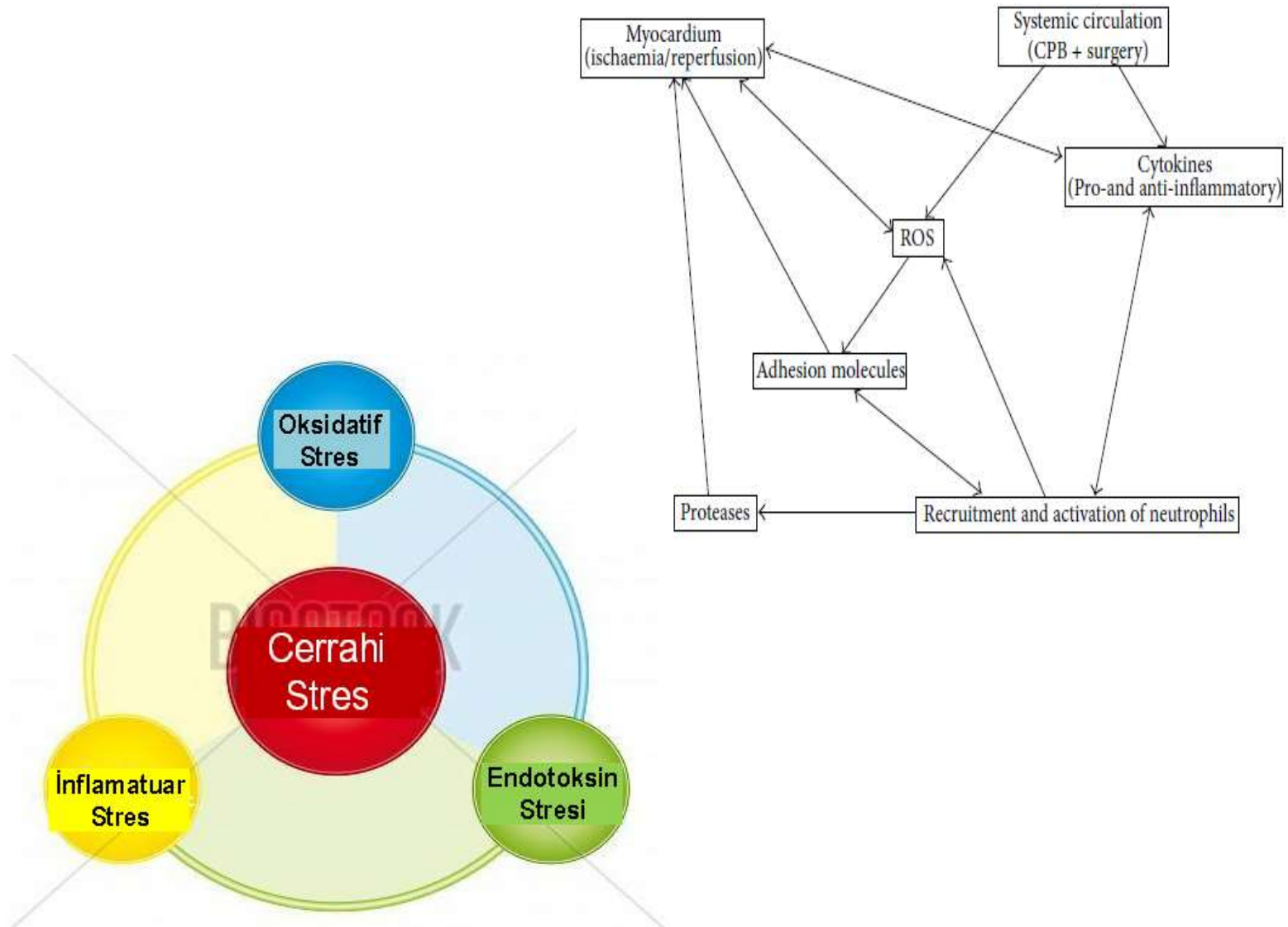
KPB'de Stres Yanıt Faktörleri

1. Kanın pompada non-endotel yabancı yüzey ile teması
2. Cerrahi doku travması
3. Düşük perfüzyon basıncı kaynaklı endotoksemi
 - Düşük splanknik perfüzyon → Artmış barsak endotoksin translokasyonu
4. İskemi – Reperfüzyon hasarı

KPB'de Ek Stres Faktörleri

- Hemodilüsyon
- Hipotermi
- Non pulsatil kan akımı
- Gecikmiş renal ve hepatik klirens
- Pulmoner dolaşımın bypas edilmesi
 - Stres hormonlarının çoğu Ac'de metabolize edilmektedir.
- Heparin – Protamin kompleksi
- Yetersiz anestezi ve analjezi düzeyi

Stres Yanıt Bileşenleri



Anestezistin Kardiyak Cerrahide Hedefleri

- Kardiyovasküler hemodinamik stabilite
- Erken ekstübasyon ve yoğun bakımdan taburculuk
- Postop ağrı kontrolü

Ek olarak



- Stres yanıtın azaltılması
- Miyokardiyal koruma



$$TSS = \text{PreIntensity} - \frac{C_{\text{remi}}}{3 \text{ ng/ml}}$$

$$SSI = 100 - (0.7 \text{PPGA}_{\text{norm}} + 0.3 \text{HBI}_{\text{norm}})$$

British Journal of Anaesthesia 98 (4): 447–55 (2007)
doi:10.1093/bja/aem004 Advance Access publication February 28, 2007

BJA

CLINICAL PRACTICE

Assessment of surgical stress during general anaesthesia

M. Huiku^{1*}, K. Uutela^{1†}, M. van Gils², I. Korhonen², M. Kymäläinen^{1†}, P. Meriläinen^{1†},
M. Paloheimo^{1 3†}, M. Rantanen^{4†}, P. Takala^{1†}, H. Viertiö-Oja^{1†} and A. Yli-Hankala^{4 5†}

Kardiyak Cerrahi ve İnflamatuvar Yanıt

Table 1. Important factors in inflammation associated with cardiac surgery

Factors aggravating inflammation	Strategies to decrease inflammation
Cardiopulmonary bypass circuit	Off-pump CABG
Artificial surface of the bypass circuit	Pharmacological strategies
Shear forces of CPB on the blood,	Stress dose and high-dose corticosteroids
Surgical maneuvers	Aprotinin
Aortic cross-clamping	Pentoxifylline
Reperfusion injury	C5 complement component antagonists (Pexelizumab)
Protamine–heparin complexes	Changes in CPB circuit
Endotoxins from temporarily ischemic intestine	Heparin-bonded circuits
Hemodilution	Biopolymer circuit
Hypothermia	Leukodepletion filters
Cold cardioplegia	Modified ultrafiltration
Hypothermia	Reduce total body water
Microthrombi re-entering the circulation	Remove inflammatory mediators
Cardiotomy suction	Antioxidants
	Cardioplegia containing deferoxamine (ROS scavenger)

CABG, coronary artery bypass grafting; ROS, reactive oxygen species.

Sondekoppam et al. Pain and inflammation following coronary bypass. *Curr Opin Anesthesiol* 2014, 27:106–115

İskemik Ön Koşullama (İÖK)

- Miyokardın uzun süreli iskemiden önce kısa süreli iskemiye maruz kalmasının erken ve geç dönemde koruyucu etkisi bulunmaktadır:

İskemik Ön / Ard Koşullama

- **Erken dönem** (1- 2 st); Adenozin ve NO salınımına bağlı Protein Kinaz C ve mK_{ATP} kanal aktivasyonu söz konusudur.
- **Geç dönem** (24-72 st); Serbest oksijen radikalleri salınımı peroksinitriti aktive eder.
- PKC ile NO sentaz ve SOD gibi antioksidan enzimler aktive olur.
- **Aortik Cx klemp 1 dk. + 5 dk. kaldır + Cx klemp + kardiyopleji ?**

Anesteziik Ön Koşullama (AÖK)

- İskemi öncesi volatil anesteziiklere maruz kalınması, iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı miyokardiyal koruma sağlamaktadır.
- Miyokardiyal kontraktile ve O₂ ihtiyacının azaldığı olayda mK_{ATP} kanalları anahtar rol oynar.
- Halotan ve İzofluran ile ön tedavi, LAD oklüzyonundan 15 dk. sonra LV sistolik fonksiyonunu artırır.

Wartier DC. et al. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988;69:552-65.

İskemi - Reperfüzyon (İ / R) Hasarı

- Reaktif oksijen türlerinin (SOR) üretimi ile post iskemik doku hasarına yol açabilmektedir.
- Primer olarak oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır (Toufektsian MC, et al. 2001).



Anesteziik Ön Koşullama (AÖK)

- Kontraktıl disfonksiyon veya enfarktüse karşı AÖK'nin koruyucu olduğu zaman periyodu 25-40 dk. olarak bildirilmektedir.
- İskemi süresi 30-35 dk. ile sınırlanırsa maksimal koruma sağlanır.

Kevin LG, et al. Anesthetic preconditioning: effects on latency to ischemic injury in isolated hearts. *Anesthesiology*. 2003;99:385–91.

- Sinyal iletim yollarının bozukluğu (Diyabet)
- Kardiyak cerrahide uzamış global iskemi süresi

AÖK dışında alternatif kardiyak koruma yöntemlerine ihtiyaç var!

Anestezik Ajanlar ve Kardiyak Koruma

- KPB'de anestezik ajanların kardiyak koruma yolları;
 - İÖK benzeri etki
 - Aşırı Ca^{++} birikiminin blokajı
 - Nötrofil – Trombosit endotel etkileşimini değiştirme
 - Antioksidan etki
- Volatil ajanlar iv anesteziğe göre daha iyi kardiyak koruma sağlar.
 - Daha yüksek kardiyak indeks
 - Daha düşük Troponin I salınımı

Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. Br J Anaesth. 2006 Aug;97(2):127-36.

İzofluran, Sevofluran - Kardiyak Koruma

- mK_{ATP} kanal aktivasyonu üzerinden koruyucu etki gösterir.
- SOR üretimini artırarak PKC aktivasyonunu engeller.
- Protektif uyarılar mitokondriyal Ca^{++} alımını azaltır.
- Reperfüzyon sırasında kullanıldığında da kardioprotektif etki gösterir.

Desfluran - Kardiyak Koruma

- İ / R sonrası daha hızlı fonksiyonel derlenme sağlar.
- Koruma hem sarkolemmal hem de mK_{ATP} kanalları üzerinden ortaya çıkar (Toller et al., 2000).
- İskemi öncesinde, sırasında veya sonrasında uygulansa da ard koşullama etkisi göster (Haelewyn et al., 2004).

Diğer Volatil Anestezikler- Kardiyak Koruma

▪ **N₂O**

- AÖK etkisi yok
- Diğer volatil anesteziklerin kardiyak AÖK etkisini değiştirmez.

▪ **Halotan**

- Miyokardiyal Ca⁺⁺ birikimini azaltır.
- Koroner sistemde nötrofillerin postiskemik adezyonunu azaltır (Piriou et al., 2002).

▪ **Xenon**

- Muhtemelen mitokondriyal Ca⁺⁺ alımını azaltarak AÖK etki gösterir (Weber et al., 2006).

Ketamin - Kardiyak Koruma

- Serbest radikal üretimine katkı sağlar.
- İ / R sırasında mK_{ATP} kanal aktivitesini doz bağımlı olarak bloke eder ancak bu blokaj R-Ketamin için geçerlidir
(Molojavyi et al., 2001).
- S-Ketamin KABG olgularında IL6, IL-8 ve IL-10 seviyelerini sufentanile göre daha fazla düşürmektedir (Miranda DR, et al. 2007).

Tiyopental - Kardiyak Koruma

- Miyozit içine K^+ geçişini inhibe ederek AP süresini uzatır ve miyozitlerde Ca^{++} birikimi artırır!! (Martynyuk et al., 1999).
- Koroner sistemde post iskemik nötrofil adezyonunu artırarak antiinflamatuvar etki gösterir (Szekely et al., 2000).
- Klinik kullanım konsantrasyonlarında nötrofillerin uyardığı SOR üretimini bozar (Nishina et al., 1998).

Propofol - Antioksidan Etki

- Yapısındaki fenolik hidroksil grubundan dolayı doğal antioksidan olan α -tokoferole benzer.
- Deneysel modellerde lipit peroksidasyonu inhibe ederek hücreleri oksidatif strese karşı korur ([Manataki et al., 2001](#)).
- Anestezi sırasındaki nöroproteksiyondan antioksidan özellikleri sorumlu tutulabilir ([Vasileiou I. et al., 2009](#)).



Propofolün Koruyucu Dozu!

- 200 µg/kg/dk. ile

Lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyelerini azaltmaktadır.

- 100 µg/kg/dk. inf. dozu pompada 50 µg/kg/dk'ya düşerse

MDA'da azalma yok.

- İ / R hasarına karşı kardiyoprotektif etkisi doz bağımlıdır

Ansley DM, et al. High dose propofol enhances red cell antioxidant capacity during CPB in humans. *Can J Anaesth.* 1999.

Propofolün Koruyucu Dozu!

- Propofol plazma konsantrasyonları:
 - 120 µg/kg/dk ----- 4.2 µg/mL
 - 100 µg/kg/dk ----- 2.9 µg/mL
 - 500 µg/kg/dk ----- 2.1 µg/mL
- Rutin TCA'da hedef propofol plazma konsant. 2-4 µg/mL'dir.

Grup 1: Değişken inf. dozları: 60 → 120 → 60 µg/kg/dk.

Grup 2: Sürekli düşük doz: 60 µg/kg/dk.

- Yüksek propofol infüzyonu, düşük inf. dozu ve izoflurana göre postiskemik miyokardiyal hasarı azaltmaktadır.
- Miyokardiyal koruyucu etkisi doz bağımlıdır.
- Klinik dozlarımız kardiyak koruma için düşük kalmaktadır.

Large-Dose Propofol During Cardiopulmonary Bypass Decreases Biochemical Markers of Myocardial Injury in Coronary Surgery Patients: A Comparison with Isoflurane

Zhengyuan Xia, MD, PhD*

Zhiyong Huang, MD††

David M. Ansley, MD, FRCPC‡

We investigated if increasing propofol's dosage to augment its antioxidant capacity during cardiopulmonary bypass (CPB) could confer cardiac protection. Fifty-four coronary artery bypass graft surgery patients were randomly assigned to small-dose propofol (Group P; $n = 18$), large-dose propofol (Group HP; $n = 18$), or isoflurane Group (Group I; $n = 18$). After the induction, anesthesia was maintained with an inspired concentration of isoflurane 1%–3.5% (Group I) or a continuous

(Anesth Analg 2006;103:527–32)

Opioidler - Kardiyak Koruma

- Opioidler her üç reseptör (δ , μ , κ) üzerinden I / R hasarına karşı önemli miyokardiyal koruyucu etki gösterirler.
- Üç reseptörün her birinin öteki ile çapraz etkileşimleri söz konusudur.
- Volatil anesteziklerle birlikte kullanımları kardiyak korumada additif ve sinerjistik etki oluşturur.

Opioid-induced Cardioprotection

Curr Pharm Des. 2014 ; 20(36): 5696–5705.

Katsuya Tanaka, MD¹, Judy R. Kersten, MD², and Matthias L. Riess, MD, PhD³

- 1980'den beri kardiyak cerrahide yüksek doz opioid kullanımı
- Hemodinamik stabilite & Uzamış ventilasyon, maliyet

KPB'de Opioidler – Stres Yanıt

- Propofol 10 mg/kg/st. ile indüksiyon (BIS → 45) + Fentanil 8 µg/kg + Sevoflurane ile idame (BIS → 45)
- Pompada ve pompa çıkışı Propofol 3-5 mg/kg/st. devam (BIS → 45)
- Grup F: 30 dk. arayla 4 µg/kg Fentanil ilave
- Grup R: Cerrahi boyunca 0.25 µg/kg/dk. Remifentanil inf.
- Remifentanil ile endokrin stres yanıt ve inflamatuvar markerlerde daha fazla azalma gözlemlendi.

Winterhalter M. et al. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanil infusion to intermittent fentanyl. Eur J Anaesthesiol. 2007.

Fast Track Teknikleri – İnflamatuvar Yanıt

TCI Propofol infüzyonuna ek olarak;

Grup 1 (AG): Alfentanil, 50 µg/kg, 4 dk. yükleme + 1 µg/ kg/dk. infüzyon

Grup 2 (HDRG): Remifentanyl, 2.5 µg/kg 4 dk. yükleme + 0.5 µg/ kg/dk. infüzyon

Grup 3 (LDRG): Remifentanyl, 2.5 µg/kg 4 dk. yükleme + 0.25 µg/ kg/dk. infüzyon

Grup 4 (TEG): Remifentanyl, 2.5 µg/kg 4 dk. yükleme + 0.125 µg/ kg/dk. infüzyon + torasik epidural bupivakain (%0.375) morfin (0.2 mg/ml) karışım infüzyonu 1.5 mL/saat

- Benzer hemodinamik stabilite
- TEA ile daha erken ekstübasyon ve daha efektif postop analjezi
- TEA ile daha yüksek IL-6 düzeyleri
- TEA'nın inflamatuvar yanıt üzerine etkisi açık değil
- Nörolojik komplikasyonlar açısından iyi düşünülüp karar verilmeli

Heijmans J. et al. Comparison of the modulatory effects of four different fast-track anesthetic techniques on the inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth . 2007.

Deksmedetomidin - Kardiyak Koruma

- İskemi reperfüzyon hasarında infark alanının azaltır.
- Aritmi insidansı üzerine etkisi bulunmamaktadır.

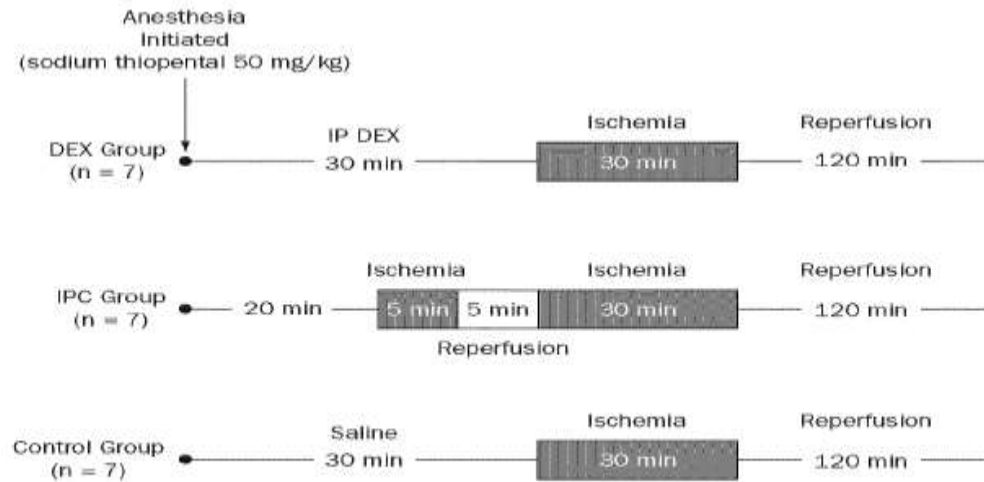


Figure 1. Study protocol. DEX = dexmedetomidine; IP = Intrapertoneal; IPC = Ischemic preconditioning.

CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH

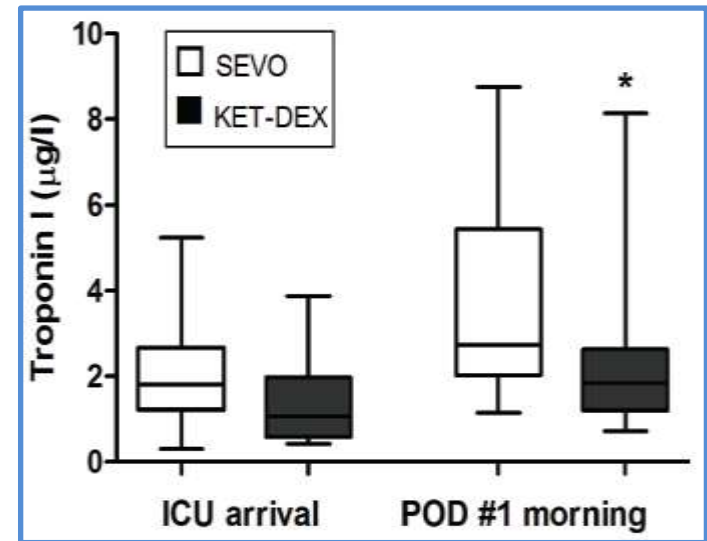
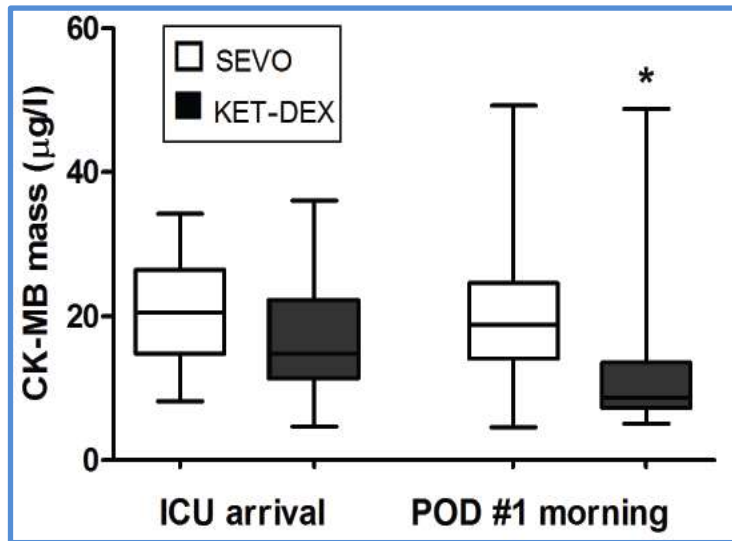
VOLUME 59, NUMBER 2, APRIL 2008

Preconditioning Effects of Dexmedetomidine on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

Hasan Kocoglu, MD¹; Kazim Karaaslan, MD¹; Ersoz Gonca, PhD²;
Omer Bozdogan, PhD²; and Nebahat Gulcu, MD¹

Ketamin + Deks. & Sevorane + Sufentanil

- Elektif KABG'de Ketamin – Deksmetomidin kullanımı ile Sevorane – Sufentanil anestezisine göre daha düşük cTnI ve CK-MB değerleri elde edilmiş.



Ríha H, et al. Comparison of the effects of ketamine-dexmedetomidine and sevoflurane-sufentanil anesthesia on cardiac biomarkers after cardiac surgery: an observational study. *Physiol Res.* 2012.

Yüksek Torakal Epidural Anestezi

- Sempatik nöroendokrin stres yanıtının baskılanması



Azalmış VO_2



Artmış Svo_2

- O_2 sunum ve tüketim arasındaki dengeyi artırır
- Daha iyi postop. analjezi
- Daha iyi hemodinamik - pulmoner stabilite
- Yoğun bakım ve hastanede kalış süresini kısaltır

© Med Sci Monit, 2013; 19: 222-229
DOI: 10.12659/MSM.883861

Effects of high thoracic epidural anesthesia on mixed venous oxygen saturation in coronary artery bypass grafting surgery

Ercan Gurses
Derviş Berk
Hülya Sungurtekin
Aslı Mete
Simay Serin

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Yüksek Spinal Blok

- T1 düzeyinde duysal blok ile sağlanan total sempatektomi
- 1990'dan beri >10000 pediatrik-erişkin olguda sorunsuz uygulanmış
- 20-40 mg %0.75 hiperbarik bupivacain + 0.3-0.4 mg morfin + 10-20 µg sufentanil (toplam 4-6 mL)
 - Hemodinamik stabilite
 - Minimal hormonal, metabolik ve hemostatik değişiklik
 - Minimal immunsupresyon
 - Pozitif miyordiyal oksijen dengesi
 - Santral redüstribüsyon kaynaklı miyokardiyal ve abdominal organlarda koruma sağlamıştır.

HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia 2011; 3(1): 25-28

Neuraxial anesthesia for cardiac surgery: thoracic epidural and high spinal anesthesia - why is it different?

R. Kowalewski, D. Seal, T. Tang, C. Prusinkiewicz, D. Ha

Department of Cardiac Anesthesia, LIBIN Cardiovascular Institute of Alberta, Foothills Medical Centre University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Kaudal Anestezi ve Stres Yanıt

- Kaudal Dexm. (0.5 µg/kg) + Bupivakain (%0.25 2.5 mg/kg)
 - Kaudal Fentanil (1 µg/kg) + Bupivakain (%0.25 2.5 mg/kg)
 - Total 1.6 mL/kg
-
- Pediatrik olgularda KPB ve cerrahi uyarıya bağlı nöroendokrin ve hormonal stres yanıtı azaltmada kaudal Deksmedetomidin uygulaması faydalıdır.

Original Article

This article is accompanied by an invited commentary by Dr. Vipul Krishen Sharma

The efficacy of caudal dexmedetomidine on stress response and postoperative pain in pediatric cardiac surgery

Annals of Cardiac Anaesthesia • Vol. 16:2 • Apr-Jun-2013

Dalia Abdelhamid Nasr, Hadeel Magdy Abdelhamid

Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Ain Shams University Hospitals, Abbassia, Cairo, Egypt

Konjenital Kalp Cerrahisi ve Stres Yanıt

- Özellikle yeni doğanda stres yanıtın ihtiyatlı azaltılması tamamen kaldırılmasına tercih edilmelidir.
- Prematür infantta PDA ligasyonu: **Fentanil stres yanıtı azaltmakta**
- Yenidoğan konjenital kalp defekti: **Sufentanil stres yanıtı azaltmakta**

KPB sırasında en iyi kombinasyonlar:

- Pompada inhalasyon anestezisine devam + Dikkatli opioid titrasyonu
- Bir opioidin kesinleştirilmiş aralıklarla uygulanması
- Opioid + Benzodiyazepin kombinasyonunun sürekli infüzyonu

Dean B. Andropoulos, Anesthesia for Congenital Heart Disease, 2003

KPB'de Stres Yanıtı Azaltıcı Tedbirler-1

1) Uyarıları bloke etme / azaltma

- Heparin kaplı devrelerinin kullanımı
- Pulsatil perfüzyon
- Lökofiltrasyon
- Kardiyopleji
- Off-Pump cerrahi uygulanması

2) Hücresel aktivasyonun bloke edilmesi

- Glukokortikoidler
- Serin proteaz inh. (Aprotinin)
- Sistatin

KPB'de Stres Yanıtı Azaltıcı Tedbirler-2

3) Anti-mediator tedavi

4) Serbest radikal üretiminin bloke edilmesi / azaltılması

- NAC
- Metilen mavisi
- L-Arginin

Multimodal yaklaşım

(Aminokaproik asit + Steroid + İntraop. ultrafiltrasyon)

REVIEW ARTICLE

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 27, No 5 (October), 2013: pp 983-1033

Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery

Richard Hall, MD, FRCPC, FCCP



Teşekkürler