



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**KOLOREKTAL CERRAHİDE ERAS (ENHANCED
RECOVERY AFTER SURGERY) PROTOKOLÜNÜN
HASTALARDA ERKEN VE GEÇ DÖNEM KOGNİTİF
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Nagihan DURAN YAKAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Namigar TURGUT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**KOLOREKTAL CERRAHİDE ERAS (ENHANCED
RECOVERY AFTER SURGERY) PROTOKOLÜNÜN
HASTALARDA ERKEN VE GEÇ DÖNEM KOGNİTİF
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Nagihan DURAN YAKAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Namıgar TURGUT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren manevi desteğini hep hissettiğim, klinik eğitim sorumlusu ve aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Namigar TURGUT’a,

Mesleki deneyimi ile bizlere hep yol gösterici olan kliniğimiz idari sorumlusu Sayın Prof. Dr. K. Serap KARACALAR’a,

Şahsımı her daim kardeşi gibi hissettiren, hem mesleki hem de hayat deneyimleri ile bana yol gösteren uzman ağabey ve ablalarım,

Gece gündüz demeden yoğun mesai koşullarını paylaştığım, her biri ile birbirinden değerli anılar biriktirdiğim, her birini kardeşim yerine koyduğum asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, saygıdeğer hemşire, teknisyen ve tekniker arkadaşlarıma,

Her türlü fedakarlıkla hep yanı başımda olan anneme, babama ve kardeşlerime; hayat arkadaşım ve meslektaşım Dr. Mehmet Nuri YAKAR’a ve bu süreçte ihmal ettiğim biricik yavrum Tuna’ya teşekkür ederim.

Dr. Nagihan DURAN YAKAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOLOREKTAL CERRAHİ	3
2.2. ERAS PROTOKOLLERİ	4
2.2.1. Preoperatif Komponentler	5
2.2.1.1. Hasta Eğitimi	5
2.2.1.2. Preoperatif Optimizasyon	5
2.2.1.2.1. Risk Değerlendirme	5
2.2.1.2.2. Sigara Kullanımı	6
2.2.1.2.3. Alkol Kullanımı	6
2.2.1.3. Prerehabilitasyon	6
2.2.1.4. Preoperatif Beslenme Bakımı.....	7
2.2.1.5. Anemi Yönetimi.....	7
2.2.1.6. Bulantı Kusmanın Önlenmesi	9
2.2.1.7. Preanestezik Medikasyon	10
2.2.1.8. Antimikrobiyal Profilaksi ve Cilt Temizliği	11
2.2.1.9. Bağırsak Temizliği	11
2.2.1.10. Preoperatif Sıvı Elektrolit Tedavisi.....	12
2.2.1.11. Preoperatif Açlık ve Karbonhidrat Yükleme si	12
2.2.2. İntraoperatif Komponentler	12
2.2.2.1. Standart Anestezi Protokolü	12
2.2.2.2. İntraoperatif Sıvı Elektrolit Tedavisi	13
2.2.2.3. Hipotermiden Kaçınma	14
2.2.2.4. Cerrahi Yaklaşım	14
2.2.2.5. Periton Boşluğu ve Pelvisin Drenajı	15
2.2.3. Postoperatif Komponentler	15
2.2.3.1. Nazogastrik Sonda Uygulaması	15

2.2.3.2. Postoperatif Ağrı Kontrolü	16
2.2.3.2.1. Epidural Blok	16
2.2.3.2.2. Spinal Anestezi ve Analjezi	18
2.2.3.2.3. Lidokain İnfüzyonu.....	18
2.2.3.2.4. Abdominal Duvar Bloğu.....	19
2.2.3.3. Tromboproflaksi	19
2.2.3.4. Postoperatif Sıvı Elektrolit Tedavisi	20
2.2.3.5. Üriner Kateter	21
2.2.3.6. İleusun Önlenmesi.....	22
2.2.3.7. Postoperatif Glisemik Kontrol.....	23
2.2.3.8. Postoperatif Beslenme.....	23
2.2.3.9. Erken Mobilizasyon	24
2.3. KOGNİTİF FONKSİYONLAR.....	25
2.3.1. Kognitif Bozukluklar	25
2.3.1.1. Demans.....	26
2.3.1.2. Deliryum	27
2.3.1.3. Amnestik Bozukluklar	29
2.3.1.4. Diğer Bozukluklar-POKB	30
2.3.1.4.1. POKB için genetik ve biyolojik markerlar	31
2.3.1.4.2. Santral Kolinerjik Sistem.....	32
2.3.1.4.3. Amiloid β Peptidin Kolinerjik Sisteme Etkisi: Anesteziklerin Rolü ...	33
2.3.1.4.4. Kolinerjik Sistem ve Anestezikler	34
2.3.1.4.5. POKB için Risk Faktörleri.....	35
2.3.2. Kognitif Fonksiyonları Değerlendirme Testleri	37
2.3.2.1. Mini Mental Durum Muayenesi	37
2.3.2.2. Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi – BOMC.....	38
2.3.2.3. Kısa Mental Durum Testi.....	38
2.3.2.4. Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Kognitif.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	44
4.1. İstatistiksel İncelemeler	53
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ.....	58
EKLER.....	40
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ.....	71

KISALTMALAR DİZİNİ

ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
TARD	Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
NRS2002	Nütrisyonel Risk Skoru 2002
Hb	Hemoglobin
POBK	Postoperatif Bulantı Kusma
SGA	Subjective Global Assessment
PGSGA	Patient Generated Subjective Global Assessment
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
BDZ	Benzodiazepin
NSAİD	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
İ.V.	İntravenöz
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
MBP	Mekanik Barsak Hazırlığı
CHO	Karbonhidrat
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışma
NGS	Nazogastrik Sonda
TEA	Trans Epidural Analjezi
DVT	Derin Ven Trombozu
VTE	Venöz Tromboemboli
IPC	Intermittent Pneumatic Compression
PE	Pulmoner Emboli
NICE	National Institute For Health and Care Excellence
NHMRC	National Health and Medical Research Council
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
DSM 4-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4-5
POKD	Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
MMSE	Mini Mental Durum Muayenesi
BOMC	Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi
STMS	Kısa Mental Durum Testi
BIMC	Blessed Enformasyon Bellek Konsantrasyon Testi
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
MMT	Mini Mental Test
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testi
APO E	Apolipoprotein E ε 4
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Kognitif Disfonksiyonun Biyobelirteçleri
Tablo 2.	Kognitif Disfonksiyonun Görüntüleme Yöntemleri
Tablo 3.	Yaşlılarda Demansa Neden Olan Risk Faktörler
Tablo 4.	POKB için Risk Faktörleri
Tablo 5.	Cerrahi Tipine Göre POKB Sıklığı
Tablo 6.	Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı
Tablo 7.	Klinik Özelliklere İlişkin Dağılımlar
Tablo 8.	MMT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
Tablo 9.	Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Kognitif Fonksiyonlarda Düzeltme Durumunun Değerlendirilmesi
Tablo 10.	Klinik Özelliklerine Göre Kognitif Fonksiyonlarda Düzeltme Durumunun Değerlendirilmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Yaş Dağılımı
- Şekil 2.** Cinsiyet Dağılımı
- Şekil 3.** VKİ Düzeylerinin Dağılımı
- Şekil 4.** ASA Skorlarının Dağılımı
- Şekil 5.** MMT Ölçümlerinin Dağılımı
- Şekil 6.** VKİ Düzeyine Göre Kognitif Fonksiyonların Düzelmeye Durumunun Dağılımı
- Şekil 7.** Kognitif Fonksiyonlarda Düzelmeye Olan ve Olmayan Olguların ASA Skorlarının Dağılımı
- Şekil 8.** Kognitif Fonksiyonlarda Düzelmeye Olan ve Olmayan Olguların İlk Oral Alım Zaman Dağılımı
- Şekil 9.** Kognitif Fonksiyonlarda Düzelmeye Olan ve Olmayan Olguların İlk Mobilizasyon Zaman Dağılımı

ÖZET

AMAÇ

Postoperatif kognitif disfonksiyonun önlenmesi günümüz anestezi uygulamalarının temel hedeflerindendir. Son yıllarda farklı cerrahi dallarda yaygın olarak uygulanan ERAS protokolleri, erken mobilizasyon, erken oral beslenme, perioperatif etkin ağrı kontrolü, hemodinamik optimizasyon gibi hedeflerle perioperatif bakım kalitesini artırmış, hastane yatış sürelerini kısaltmış ve maliyetleri azaltmıştır. Çalışmamızda kolorektal cerrahi geçiren olgularda, ERAS protokolleri uygulanmış ve olguların kognitif fonksiyonlarında preoperatif dönem ile erken ve geç postoperatif dönemlerde gözlenen değişimler kaydedilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul izni alındıktan sonra, çalışmaya, hastanemizde kolorektal cerrahi geçirmiş 51 olgu dahil edildi. Bu olgularda gerçekleştirilen perioperatif uygulamalar ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokolleri çerçevesinde gerçekleştirilerek kayıt altına alındı. Preoperatif bilgilendirme esnasında, Mini Mental Test (MMT, Ek 1) uygulaması ile olguların kognitif fonksiyonları değerlendirildi. Aynı uygulama, erken (3.saat ve 1.gün) ve geç (7.gün ve 1. ay) postoperatif dönemde de yapıldı. Ayrıca bu dönemde, ilk oral beslenme zamanı, analjezik ihtiyacı, verilen analjezik ilaç, ilk mobilizasyon zamanı, hastanede kalış zamanı da kaydedildi. Çalışmada, acil cerrahiler, elektif kolorektal cerrahi uygulamasına ilave diğer organ cerrahileri uygulanacak olgular, mental fonksiyon bozukluğu olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

BULGULAR

Yapılan istatistiksel analizde, postoperatif erken dönemde gözlenen kognitif disfonksiyonun geç dönemde düzelme oranı, VKİ normal olan olgularda, obez olgulardan daha yüksek bulunmuştur. MMT skorunda düzelme olan olguların ASA skorları, diğerlerine göre daha düşük izlenmiştir. MMT skorunda düzelme olan olgularda, oral alımının ve mobilizasyonun daha erken başlaması dikkat çekicidir. Bununla birlikte, geç postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlarında erken postoperatif döneme göre düzelme olan olguların, yoğun bakımda yatış süreleri, diğerlerine göre daha kısa olarak izlenmiştir.

SONUÇ

ERAS protokolü uygulanan kolorektal cerrahi olgularında erken mobilizasyon, oral beslenmenin erken başlaması, etkin analjezi gibi faktörlerin kognitif fonksiyonun korunmasına katkı sunabileceği, buna ilave olarak postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine ASA skoru, VKİ, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi gibi faktörlerin de etkili olabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, postoperatif kognitif disfonksiyonun önlenmesi amacıyla birçok özel popülasyonda geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ERAS protokolü, postoperatif kognitif disfonksiyon, kolorektal cerrahi

ABSTRACT

AIM

Prevention of postoperative cognitive dysfunction is one of the main goals of today's anesthetic interventions. In recent years, ERAS protocols, which are widely applied in different surgical branches, have increased the quality of perioperative care, shortened hospitalization periods and reduced costs with targets such as early mobilization, early oral nutrition, effective perioperative pain control and hemodynamic optimization. In our study, ERAS protocols were used for the patients undergoing colorectal surgery and changes in cognitive functions observed in preoperative period and early and late postoperative periods were recorded.

MATERIALS AND METHODS

After obtaining the approval of the Ethics Committee, 51 patients who had undergone colorectal surgery in our hospital were included in the study. The perioperative procedures performed in these cases were performed within the framework of ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocols and the interventions were recorded. During the preoperative visit, the cognitive functions of the patients were evaluated by Mini Mental Test (MMT, Appendix 1). The same procedure was performed in the early (3rd hour and 1st day) and late (7th day and 1st month) postoperative period. In addition, first oral feeding time, analgesic requirement, analgesic medication, first mobilization time and hospital stay were recorded. In this study, emergency surgery, elective colorectal surgery in addition to other organ surgery cases, patients with mental dysfunction were excluded from the study.

RESULTS

In the statistic analysis, the rate of recovery of cognitive dysfunction observed in the early postoperative period was higher in cases with normal BMI than in obese cases. ASA scores of patients with improvement in MMT score were lower than others. It is noteworthy that oral feeding and mobilization were earlier in patients with improved MMT score. However, in patients who had improved cognitive functions in the late postoperative period compared to the early postoperative period, the length of hospitalization in the intensive care unit was shorter than the others.

CONCLUSION

Factors such as early mobilization, early onset of oral feeding and effective analgesia may contribute to the preservation of cognitive function in colorectal surgery cases undergoing ERAS protocol. In addition, factors such as ASA score, BMI, length of stay in the intensive care unit may be effective on postoperative cognitive functions. However, large-scale studies are needed in many special populations to prevent postoperative cognitive dysfunction.

KeyWords: ERAS protocol, postoperative cognitive dysfunction, colorectal surgery



1. GİRİŞ VE AMAÇ

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) postoperatif sonuçları iyileştirmek hedefi ile perioperatif multimodal işlemleri tanımlamak amaçlı kullanılan terimdir.

ERAS protokollerinin uygulanmasındaki temel amaç; cerrahi travmaya bağlı metabolik stresi azaltmak, organ fonksiyonlarının en kısa sürede normale dönmesine destek olmak ve hastaların mümkün olan en kısa sürede normal hayatlarına dönmesini sağlamaktır.

ERAS protokollerinin temel prensibi, erken oral alımın teşvik edilmesi, erken mobilizasyonun sağlanması, övöleminin sürdürülmesi ve multimodal analjezi ile etkin ağrı kontrolünün sağlanması ile kullanımının perioperatif dönemde normal fizyolojik fonksiyonu sürdürmektir. Süregelen uygulamalardan elde edilen veriler ışığında, hastanede yatış süresinde kısalma, azalmış postoperatif morbidite, postoperatif ağrı kontrolünde iyileşme, hasta memnuniyetinde artış ve hasta bakım maliyetinde düşüş sağlanmıştır (1).

ERAS protokolleri preoperatif dönemde, hasta eğitimi, mekanik bağırsak hazırlığı, preoperatif beslenme ve karbonhidrat tedavisi, premedikasyon, derin ven trombozu profilaksisi; intraoperatif dönemde, cerrahi erişim şekli, antimikrobiyal profilaksi, cilt temizliği, standart anestezi protokolü, hipotermi önlenmesi, intravenöz sıvı yönetimi, nazogastrik sonda uygulama, peritoneal diren takılması; postoperatif dönemde ise erken oral beslenmenin sağlanması, ağrı kontrolü, üriner kateterin erken çıkarılması, bulantı kusmanın önlenmesi ve taburculuk basamaklarını içerir (2).

Kanıt dayalı perioperatif bakım protokolü ilk olarak kolorektal cerrahi gerçekleştirilen hasta grubunda uygulamaya konulmuş, ardından birçok farklı cerrahi disiplin tarafından geliştirilerek, her branşa özgü bir kılavuz oluşturulmuştur. Bu protokolde cerrahi ve anestezi uygulamalarındaki geleneksel yaklaşımların yerine kanıt dayalı yeni yaklaşımlar önerilmektedir.

Bu yeni protokolün uygulanmasının, postoperatif dönemde oral gıda alımını kolaylaştırdığı, oral beslenmeye uyumu hızlandırdığı ve hastanede kalış süresini belirgin olarak kısalttığı gözlenmiştir. Çalışmada, kolon ve rektum ameliyatı geçiren ve ERAS protokolü ile yönetilen olgularda kognitif fonksiyonlarda değişimin preoperatif dönem ile erken ve geç postoperatif dönemde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kriterlere uygun bulunan hastaların MMT verileri dışında kayıtları taranarak hastaların oral gıdaya başlama süreleri, analjezik seçimi, hastanede kalış süreleri, ameliyatla ilgili komplikasyonlar, gastrointestinal tolerans ve mortalite ile ilgili veriler kaydedilmiştir. Literatürde ERAS protokolü uygulanan hastalarda preoperatif ve postoperatif erken dönem (3. Saat, 1.gün) ve geç dönem (7.gün ve 30.gün) ve aynı zamanda kognitif fonksiyonları değerlendiren çalışma bulunamamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL CERRAHİ

Büyük ve açık kolorektal cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrası dönemde endokrin, metabolik, sinir ve solunum fonksiyonlarında önemli değişiklikler olması nedeniyle uzun süreli tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Geleneksel perioperatif bakım ile kolorektal cerrahi sonrası %15–20, hatta %45-48 kadar yüksek komplikasyon oranları bildirilmiştir (3).

Kolorektal cerrahide geleneksel bakım preoperatif bağırsak hazırlığını içerir, ancak; randomize çalışmaların sistematik bir incelemesinde segmental rezeksiyonlarda morbiditeyi arttırması nedeniyle gereksiz görülmüştür (4). Preoperatif barsak hazırlığının önlenmesi, preoperatif dehidratasyonu engelleyebilir. Perioperatif sıvı yönetimi ve uygulanan kolorektal prosedürlerle büyük karın cerrahisinde yapılan geniş randomize çalışmalar, sıvı fazlalığının morbiditeyi artırdığını göstermiştir (5).

Paralitik ileus süresi, geleneksel bakım ile yaklaşık 96-120 saat arasında iken multimodal *fast-track* programlarına sahip hastaların % 90'ından fazlasında, 48–72 saate düşürülebilmektedir (6, 7).

Komplikasyon izlenmeyen hastalarda, postoperatif iyileşmenin anahtar faktörü bağırsak fonksiyonunun geri dönüşüdür ve preoperatif bağırsak hazırlığı, analjezik ve anestezi teknikler, ameliyatın büyüklüğü ve komplikasyonları, sıvı yüklenmesi hastaların eşlik eden hastalıklarıyla ilişki halindedir.

Perioperatif bakımın değiştirilerek geliştirilen tedavi basamakları ile kolon rezeksiyonu sonrası iyileşme ilk olarak 1990'ların ortalarında bildirilmiş, hastanede kalış süresinde 2-3 günlük düşüş izlendiği belirtilmiştir (6).

Büyük abdominal cerrahi sonrası tam iyileşmeye kadar gecikme, tüm perioperatif dönemi kapsar ve bu süreç, standart bir protokole dönüştürülmüş kanıtla

dayalı tedaviler ile büyük ölçüde geliştirilmiştir. Geleneksel yönetim ile karşılaştırıldığında ERAS protokolleri, perioperatif bakımda temel bir değişimi kapsamaktadır (7).

ERAS bu sorunları çözmek için geliştirilmiştir. Stres tepkisini azaltarak iyileşmeyi hızlandırmak, böylece hastanede kalış süresi ve olası postoperatif komplikasyonların ve mortalitenin azalması, sağlık bakım maliyetlerinin azaltılmasını içerir (2).

2.2. ERAS PROTOKOLLERİ

ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) terimi, postoperatif dönemde iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılan güncel, multimodal perioperatif müdahalelerin genel adıdır (8).

ERAS'ın yaratıcısı olarak kabul edilen Danimarkalı Prof. Henrik Kehlet'in 1990'ların sonuna doğru yaptığı çalışmalar, bu protokollerin temel taşlarını oluşturmuştur (9). Fearon ve Ljungqvist'e kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak incelenmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla 2001 yılında Kuzey Avrupa ülkelerinden (İsveç, İskoçya, Danimarka, Norveç ve Hollanda) bir çalışma grubu oluşturdu. Bu grup, cerrahi strese metabolik yanıtı modifiye ederek komplikasyonları azaltmak ve postoperatif derlenmeyi hızlandırma üzerine odaklanmıştır. Yaklaşık bir yıllık süre sonunda 2005 yılında elektif kolorektal cerrahi için güncel uygulamaları içeren bir öneri paketi yayımlandı (10).

2010 yılında ERAS çalışma grubu, merkezi Stockholm'de olan uluslararası medikal bir derneğe dönüşmüş ve ERAS Derneği (*Enhanced Recovery After Surgery Society for Perioperative Care*) adını almıştır (www.erassociety.org).

ERAS Society başkanı Olle Ljungqvist, Türkiye'de ilk defa 2006 yılındaki Ulusal Cerrahi Kongresi'nde, daha sonra 2014 yılında Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde ERAS protokolleri ile ilgili konuşmalar yapmıştır.

15 Mart 2017 tarihinde ERAS Türkiye Derneği faaliyete geçmiştir (<http://www.eras.org.tr>).

ERAS protokollerinin uygulanmasında hastanın hastaneye başvurudan, evde tamamen iyileşme haline kadar yaşanacak süreçte, multidisipliner bir ekibin başrol oyuncularını olarak cerrah, anestezi, hemşire, diyetisyen ve fizyoterapist yer almaktadır.

Kolorektal cerrahi, ERAS gelişiminde temel olup, hala literatüre hakimdir. ERAS protokollerini uygulayarak hastanede kalış süresinin 2-3 gün kıaldığı ve komplikasyonların %50 azaldığı, tedavi maliyetlerinde hasta başına 2800 ila 5900 dolar kazanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir (8, 11).

ERAS protokolü, kolorektal cerrahi için preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olmak üzere 24 başlıktan oluşur.

2.2.1. Preoperatif Komponentler

2.2.1.1. Hasta Eğitimi

Preoperatif dönemde hastaların doğru ve eksiksiz bilgiler ile aydınlatılması ile anestezi ve ameliyatla ilgili tecrübesine ait endişe ve postoperatif dönemde oluşabilecek ağrısı azaltılabilir.

Hasta ve yakınları/bakıcılar, içerisinde bir cerrah, anestezi uzmanı ve en önemlisi bir hemşire ya da yardımcı sağlık personelinin bulunduğu bir multidisipliner ekip ile buluşmalı ve bilgilendirilmelidir (12).

2.2.1.2. Preoperatif Optimizasyon

2.2.1.2.1 Risk Değerlendirme

Yaygın olarak kalp hastalığı, akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, hipertansiyon, diyabet, anemi ve malnütrisyon gibi sistemik hastalıkların düzeltilmesi ve aşırı alkol ve sigara kullanımının kesilmesi gibi adımları kapsar. Bu

bölüm, esas olarak hastanın kontrolünde olan alkol ve sigara kullanımını hedef alır (2).

2.2.1.2.2. Sigara Kullanımı

Sigara içen hastalarda, intraoperatif ve postoperatif komplikasyon riski artmaktadır. Solunum ve yara yeri komplikasyonlarını azaltmak için, optimum 4-8 hafta sigara kullanımının bırakılması gerekli görülmektedir (13). Mevcut bilgiler ışığında meta analizler düzeyinde bile, 4 haftadan kısa süreli sigara bırakmanın postoperatif solunumsal komplikasyon riskini azaltıp azaltmadığı açık değildir (2).

2.2.1.2.3. Alkol Kullanımı

Gözlemsel çalışmalar alkol kullanımının, postoperatif morbiditeyi arttırdığını göstermektedir (14). Günlük 2'li alkol gruplarının kullanımının (%40'lık alkol içeren 50 ml içecek, %13 alkol oranlı 150 ml şarap, %4 alkol oranlı bira veya alkol karışımı içecekler) postoperatif enfeksiyon oranını arttırırken, ölüm oranını artırmaz. Preoperatif 4 hafta önce kesilmesi önerilir (15). Nüks ve yoksunluk semptom profilaksisinde, farmakolojik stratejiyi de içeren yoğun preoperatif alkol bırakma girişimleri, postoperatif komplikasyon oranını önemli ölçüde azaltır (16).

2.2.1.3. Prehabilitasyon

Preoperatif dönemde hastanın fiziksel durumun kötü olması, ciddi postoperatif komplikasyonlar ve uzun süreli sakatlık için bir risk faktörüdür.

Prehabilitasyon, hastalığın tanı süresi ile akut tedavinin başlangıcı (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) arasında gerçekleşen ve temel fonksiyonel seviyeyi belirleyen, bozuklukları tanımlayan fiziksel, beslenme ve psikolojik değerlendirmeleri içeren bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Postoperatif süreçte oluşabilecek komplikasyonların görülme sıklığını ve/veya ciddiyetini azaltmak için fiziksel ve psikolojik sağlığı koruma amaçlı müdahaleleri de içermektedir (17).

Protein takviyesi ve gevşeme stratejileri ile birlikte aerobik ve direnç egzersizlerini içeren multimodal yapıllı prehabilitasyon protokollerini kullanan bir

randomize kontrollü çalışmada, ameliyat sonrası devam eden fonksiyonel kapasite düzeyleri ile ameliyat öncesi fizyolojik rezerv üzerinde olumlu etki gösterilmiştir. Bu çalışmada, multimodal prehabilitasyon programını alan hastaların %80'inden fazlası, 8 haftaya kadar fonksiyonel kapasitesinin temel değerlerine geri döndüğü, buna karşılık, prehabilitasyon almayan hastaların sadece %40'ının temel değerlere geri döndüğü gösterilmiştir (18). Bir diğer randomize kontrollü çalışmaya göre de, 4 haftalık bir prehabilitasyon programı ile postoperatif tıbbi komplikasyonlarda %51 azalma gösterilmiş, bu sayede preoperatif aerobik kapasitedeki artış ile komplikasyonlardaki azalma arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (19).

2.2.1.4. Preoperatif Beslenme Bakımı

Preoperatif malnütrisyon, artmış postoperatif morbidite ve mortalitenin yanı sıra gastrointestinal kanser cerrahisinde kötü onkolojik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Preoperatif beslenme durumunun doğru olarak nasıl değerlendirileceği konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, Beslenme Riski Tarama Skoru (NRS2002) kullanılarak belirlenen risk, artan komplikasyonla ilişkilendirilmiştir (20).

Serum albümin konsantrasyonunun morbidite ve mortalite açısından bir risk faktörü olduğu iki çalışmada öne sürülmüştür (21). Kullanılmakta olan Subjective Global Assessment (SGA), Patient Generated Subjective Global Assessment (PGSGA) ve Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) gibi malnütrisyon değerlendirme skalalarında elde edilen düşük puanlar, büyük abdominal cerrahi sonrası hem morbidite hem de mortalite ile ilişkilendirilip, beslenme taramasında referans standart olarak kabul edilmiştir (22).

Kilo kaybı %5-10 veya daha fazla olan hastalarda komplikasyon riski artar. Kötü beslenmiş hastalarda, oral beslenme takviyesi (veya belirtildiğinde ek parenteral beslenme), preoperatif 7-10 gün önce başlanması ile komplikasyonların ve anastomoz sızıntılarının prevalansında azalma izlenmiştir (23).

2.2.1.5. Anemi Yönetimi

Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi tanımı, erkekler için <130 g/L ve kadınlar için <120 g/L hemoglobin (Hb) derişimidir, ancak son zamanlarda demir eksikliği

yoksa, Hb<130 g/L ise kadınların anemik olarak kabul edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (24). Hb değeri 120 g/L'den az olan kadınların %25'inde demir eksikliği vardır (25).

Ameliyat planlanan hastalarda anemiye neden olarak akut veya kronik kan kaybı; B12 vitamini veya folat eksikliği; cerrahi nedenleriyle ilişkili veya ilgisi olmayan kronik hastalık anemisi veya bunların bir kombinasyonu sayılabilir (25). Kan ürünlerinin perioperatif olarak verilmesi, komplikasyon riskinin yanı sıra kolorektal kanserli hastalarda hayatta kalma üzerinde uzun vadeli bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (26). Önemli perioperatif kan kaybı, kan ürünlerinin transfer edilip edilmeyeceği sorusuna yol açabilir.

Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği, hastalarına komorbiditeleri ve cerrahi tipine bağlı olarak bireyselleştirilen perioperatif süre boyunca en az 60-100 g/L Hb konsantrasyonunun muhafaza edilmesini önermektedir. Kalp, böbrek ve akciğer problemleri olan hastalarda, hemogloblin değerindeki düşüş daha yüksek risk oluşturur ve komplikasyonlardan kaçınmak için hedef Hb değeri 80 g/l üzerinde olmalıdır.

Serum ferritin konsantrasyonu <30 µg/L olması , mutlak demir eksikliğinin tespitinde kullanılan en hassas ve spesifik testtir. C-reaktif protein >5 mg/l ve veya transferin sat < %20, serum ferritin konsantrasyonunun <100µg/l olması da demir eksikliğinin göstergesidir (24).

Demir infüzyonunun zamanlaması ve sayısı ameliyatın aciliyetine bağlıdır; tek veya bölünmüş dozlarda 1-1.5 g demir, genellikle demir depolarını normale döndürür. Retikülositoz, uygulamadan 3-5 gün sonra ortaya çıkar. Eritropoietin ilavesi önerilmez. Oral demir tedavisi ucuz ve kolay uygulanır ama kötü tolere edilir. Kolorektal cerrahi hastalarının çoğu, kronik hastalık veya devam eden kan kaybı nedeniyle oral demire cevap vermeyeceğinden intravenöz demir infüzyonu bu grupta uygulanabilir (2).

2.2.1.6. Bulantı -Kusmanın Önlenmesi

Şiddetli bulantı kusma, dehidratasyon, yeterli besin alımında azalmaya neden olup nasogastrik tüpün yerleştirilmesini gerektirebilir. Bu durum, postoperatif intravenöz sıvı alımını artırarak, hastanede kalış süresini uzatıp ve sağlık masraflarını arttırır.

Postoperatif bulantı kusma (POBK), hastaların %30'unda kusma, %50'sinde bulantı gelişmesi ile hastaların %80'ini etkiler (27). POBK multifaktöriyel olup, genellikle hastayla, anestezi ve cerrahi ile ilgili risk faktörleri olarak ayrılır. POBK öyküsü olan veya taşıt tutma öyküsü olan ve sigara içmeyen olgular, kadın cinsiyet, özellikle risk altındadır (28).

Volatil anestezi gazlar, azot oksit ve opioid kullanımı, POBK riskini önemli ölçüde artırır (29). Bazı çalışmalar, karbonhidrat yüklemesinin POBK'yi de azaltabileceğini öne sürmektedir (30).

POBK tahmininde, Koivuranta skoru ve Apfel'in basitleştirilmiş skoru en yaygın kullanılan testlerdir (31). 1-2 risk faktörüne sahip hastalar ideal olarak birinci basamak antiemetikler kullanarak iki ilaçlı bir kombinasyon profilaksisi almalıdır. Kolorektal cerrahi geçiren >2 risk faktörleri olan hastalar, 2-3 antiemetik almalıdır (2).

Antiemetik ilaç gruplarında Dopamin (D2) antagonistleri, serotonin (5HT3) antagonistleri ve kortikosteroidler (örneğin; deksametazon) yer alır. 5199 olgu içeren bir çalışmada, bu ilaç sınıfları ayrı ayrı verildiğinde, yaklaşık %25'lik risk azalması saptandığı bildirilmiştir (32). Antiemetik ilaçların multimodal kullanımı POBK'yi daha da azaltmaktadır.

1350 hastalık bir çalışmada 8 mg'lık tek bir deksametazon dozu, 24 saatte POBK'yi düşürüp, 72 saatlik antiemetik ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (33).

POBK da ikinci basamak ilaçlar antihistaminikler (örneğin promethazin), antikolinergikler (örneğin skopolamin) ve metoklopramid gibi Dopamin antagonistler kullanılabilir. Ancak sedasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme ve diskinezi gibi ortak yan etkiler nedeni ile kullanımı sınırlıdır (2).

Son zamanlarda yapılan metaanalizler, pregabalin ve gabapentin kullanımının bulantı ve kusmayı önemli ölçüde azalttığını, bununla birlikte, görsel bozulma (pregabalin) ve sedasyon riskini (gabapentin ve pregabalin) önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (34, 35).

Ayrıca incelenen 2364 hastanın metaanalizinde i.v. parasetamol gibi profilaktik analjezik ajan kullanımı, ağrıda azalma olması nedeni bulantı görülme sıklığını azaltmıştır (36). Müzik terapisi, aromaterapi, akupunktur, hipnoz ve gevşeme teknikleri, POBK'yi azaltmak için kullanılan diğer alternatif tedavilerdir (37).

2.2.1.7. Preanestezi Medikasyon

Psikolojik stres, perioperatif analjezik gereksinimlerini ve ameliyat sonrası komplikasyon oranlarını artırır. Preoperatif eğitim gibi iletişim stratejileri, hasta endişesini azaltabilmektedir. Benzodiazepinler, opioidler veya beta blokerler gibi anksiyolitik preanestezi ilaçların, yan etki nedeni ile kullanımı sınırlıdır (38). Özellikle, tek doz uygulama sonrasında benzodiazepinler, psikomotor ve bilişsel bozulmaya neden olabilir. Amerikan Geriatri Derneği, bu nedenle >65 yaş olan bireylerde benzodiazepinlerin kullanımı sınırlandırılmalı önerisinde bulunmaktadır (39). Yüksek dereceli kanıt kalitesine sahip bir meta-analiz, melatonin (tabletler ya da dilaltı) plaseboya kıyasla, çok az yan etki ile preoperatif etkili anksiyoliz sağladığı; düşük dereceli kanıt düzeyi ile melatoninin midazolam ile eşit derecede postoperatif anksiyoliz sağladığını öne sürmüştür (40).

Preanestezi medikasyon, multimodal olmalıdır. Parasetamol, bir NSAID ve bir gabapentinoid ilaçtan oluşabilir. Bu ilaçların kullanımı doza ve yaşa bağımlı olmalıdır. Pregabalinin opioidlerle sinerjistik etkileri nedeni, sedasyon, baş dönmesi

dahil ve periferik ödem gibi yan etkilerden kaçınmak için, gabapentinoid dozu, tek ve en düşük preoperatif dozla sınırlandırılmalıdır. Yaşlı hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ajanların dozu ayarlanmalı ve dikkatli kullanılmalıdır (41).

2.2.1.8. Antimikrobiyal Profilaksi ve Cilt Temizliği

2014 yılında yayınlanan bir Cochrane incelemesinde, kolorektal cerrahi öncesi oral veya i.v. antibiyotik profilaksisinin zorunlu kullanımının, cerrahi alan enfeksiyonlarının %39'dan %13'e düşürülmesiyle desteklendiği vurgulanmıştır. Standart oral veya intravenöz antibiyotikler aerobik ve anaerobik bakterileri kapsayan metronidazol ile birlikte bir sefalosporin içerir. İntravenöz antibiyotik profilaksisi insizyondan 60 dakika önce uygulanmalıdır (42). Ameliyattan genellikle 18–24 saat önce verilen oral antibiyotikler kolon lümeninde fırsatçı patojenlerin inhibe edilmesinin yanı sıra gastrointestinal mikrobiyotayı bozar.

ABD’de yapılan büyük veri tabanlı çalışmalardan elde edilen veriler, mekanik barsak hazırlığı olan oral ve sistemik antibiyotik alan hastalarda, yalnızca mekanik bağırsak hazırlığı olan sistemik antibiyotik alan hastalara kıyasla cerrahi alan enfeksiyonunun anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir (43).

Preoperatif dönemde klorheksidin gibi alkol bazlı solüsyonlar ile yapılan antiseptiden sonra cerrahi alan enfeksiyonu insidansı daha düşük saptanmıştır (44). Antiseptik duş, rutin tıraş ve yapışkan bantların kullanımı ile ilgili kanıtlar ise yetersizdir (2).

2.2.1.9. Bağırsak Temizliği

Kolon ve rektum cerrahisinde uygulanmış olan önceki ERAS rehberlerinde, kolonik cerrahide mekanik bağırsak temizliğinden (MBP) kaçınılması gerektiği, ancak rektal cerrahide avantajlı olabileceği üzerinde durulmuştur. Mekanik bağırsak hazırlığı yapılan hastalar, 2 litreye kadar toplam vücut suyunu kaybedebilir. MBP’den kaçınılarak, preoperatif dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarından korunmuş olunur (45).

2.2.1.10. Preoperatif Sıvı Elektrolit Tedavisi

Hastanın anestezi odasına mümkün olduğu kadar euvolemiye yakın bir durumda ulaşması ve preoperatif sıvı ve elektrolit bozukluğunun düzenlenmesi gerekir. Uzun süreli preoperatif açlıktan kaçınma, anestezi indüksiyonundan 2 saat önce berrak sıvıların (karbonhidratlı içecekler dahil) sağlanması ve mekanik bağırsak hazırlığının önlenmesi, preoperatif sıvı ve elektrolit eksikliğinin görülme sıklığını azaltmaya ve sıvı gereksinimlerini azaltmaya yardımcı olur. Bununla birlikte, MBP yapılan hastalara oral sıvı verilse bile, sıvı ve elektrolit düzensizlikleri oluşabilir. Bu nedenle, bu hastalarda uygun intravenöz sıvı tedavisi yapılmalıdır (46).

2.2.1.11. Preoperatif Açlık ve Karbonhidrat Yükleme

Birçok RKÇ, genel anestezi, rejyonel anestezi, sedasyon ve analjezi gerektiren işlemlerden önce alkollü olmayan berrak sıvıların 2 saate kadar, hafif bir öğünün ise 6 saate öncesine kadar güvenli şekilde verilebileceğini göstermiştir (47).

Oral karbonhidratların preoperatif uygulanması ile (karmaşık CHO-maltodekstrin, %12.5, 285 mOsm/kg, preop akşam 800 ml ve anestezi indüksiyonundan 2-3 saat önce 400 ml), gece açlığı ve ameliyatın neden olduğu katabolik tepkinin azaldığı gösterilmiştir (48).

RKÇ'lerde CHO'nun preoperatif refahı arttırdığı, postoperatif insülin direncini ve protein parçalanmasını azalttığı, yağsız vücut kitlesi ve kas gücünü daha iyi koruduğu, kalp üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (49). CHO'lar dahil oral sıvılar, gecikmiş gastrik boşalma veya gastrointestinal motilite bozukluğu olan ve acil cerrahi müdahale geçiren hastalarda güvenli bir şekilde uygulanamaz. CHO'nun diyabetli hastalarda kullanımı içinse öneri bulunmamaktadır (2).

2.2.2. İntraoperatif Komponentler

2.2.2.1. Standart Anestezi Protokolü

Benzodiazepinlerden kaçınılması ve non-opioid kısa etkili genel anestezi ajanlarının kullanılması, minimal artık etkisiyle postoperatif dönemde hızlı uyanmayı sağlar. Anestezi indüksiyonunda propofole ek olarak opioid gerekli olduğunda, kısa

etkili opioidler olan fentanil, alfentanil, sufentanil veya remifentanil kullanılırsa, anestezi sonunda artık etkiler en aza indirilmiş olur.

Dünyanın çoğu yerinde, genel anestezi altındaki entübe hastalara, oksijenle zenginleştirilmiş hava ile sevofluran veya desfluran gibi kısa etkili inhalasyon ajanının kullanımı standart uygulamadır (50). Nitröz oksitin, bağırsak üzerindeki geciktirici etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır (51).

Yüksek riskli hastalarda anestezi altında serebral fonksiyonların *Bispektral İndeks* (BIS) kullanarak takibi ve değerin 40 ile 60 arasında tutulması ile hastalarda postoperatif deliryum ve bilişsel işlev bozukluğu riski azaltmış olunur (52).

Laparoskopik ve robotik cerrahide yüksek karın içi basınç, kalp fonksiyonlarını bozup, ventilasyonu engelleyebilir ve böbrek kan akışını azaltır. Bu nedenle karın içi basıncın 10-12 mmHg altında tutulması önerilir (53).

2.2.2.2. İntraoperatif Sıvı Elektrolit Tedavisi

İntravenöz sıvı tedavisinin amacı, intravasküler hacmi, kardiyak outputu ve doku perfüzyonunu korurken, sıvı elektrolit yüklenmesinden kaçınmaktır. Hastalara homestazi koruma amaçlı 1-4 ml/kg/saat oranında kristaloid solüsyon verilir. Sıvılar, hipovolemiyi düzeltmek ve intravasküler hacmi iyileştirmek için kullanılır. Çalışmalarda, hedefe yönelik sıvı tedavisi ile morbidite, hastanede kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve feçesin pasaj süresinde önemli bir azalma izlenirken; mortalite ve paralitik ileus açısından bir fark görülmemiştir. Tüm hastalara hedefe yönelik sıvı tedavisi gerekmebilir, bu nedenle yüksek riskli hastalar veya yüksek riskli prosedürler geçiren hastalar tercih edilmelidir (54).

Arteriyel hipotansiyon, i.v. sıvı bolusları ile stroke volüm düzeltilemediğinde vazopressörlerle tedavi edilmelidir (stroke volüm <%10). Yeterli oksijen dağılımını sağlamak için kardiyak kontraktilesi düşük olan hastalarda (kalp indeksi <2.5 L/dk) inotropolar kullanılmalıdır (55).

2.2.2.3. Hipotermiden Kaçınma

Genel ve nöroaksiyel anestezi, vazokonstriksiyonu ve titremeyi azaltıp, termoregülasyonu etkileyerek ısı üretiminde azalma ile ısı kaybına neden olur. Bir meta-analizde, vücut sıcaklığı ortalama 35.6 °C olan hafif perioperatif hipoterminin, kan kaybı oranını %16 ve kan transfüzyon oranını %22 arttırdığı gösterilmiştir (56). Hipoterminin diğer etkileri ise, vazokonstriksiyon, afterload da artış, miyokardiyal iskemi ve kardiyak aritmiler, splanknik kan akışında azalma ve azalmış ilaç biyotransformasyonudur. Isı ölçümünde çeşitli yöntemler kullanılır. 10-20cm arasına yerleştirilmiş prob ile nazofarengeal ölçüm bunlardan biridir (57).

Vücut ısını korumak için anestetik gazların ısıtılması ve nemlendirilmesi, IV ve irrigasyon sıvılarının ısıtılması ve basınçlı hava ısıtmalı battaniyelerin ve cihazların kullanımının dahil olduğu birçok yöntem vardır. Ek olarak, hasta aktif ısınma başlamadan önce ortam sıcaklığı en az 21°C olmalıdır. Laparoskopik cerrahide açık cerrahiye kıyasla ısı kaybı azdır, ancak insuflasyon için kullanılan soğuk ve kuru karbondioksit nedeniyle hipotermi oluşabilir. Sıcak ve nemlendirilmiş CO2 kullanılması önerilmektedir (58).

2.2.2.4. Cerrahi Yaklaşım

Kolon ve rektal rezeksiyon operasyonları açısından minimal invaziv cerrahi (MIS) birçok ülkede bakım standardı haline gelmiştir. Kolorektal kanser cerrahisinde laparoskopik ve açık cerrahinin karşılaştırıldığı çalışmalarda iyileşme, hastanede kalış süresi, kan kaybı ve komplikasyonlar açısından laparoskopi lehine bulunmuştur (59).

Laparoskopik ile robotik cerrahiyi karşılaştıran çalışmalarda ise, sağkalım açısından fark yoktur (60). Kolon ve rektum kanserine minimal invaziv yaklaşım, gelişmiş ve daha hızlı iyileşme, genel komplikasyonları azaltma, insizyon fıtığı dahil olmak üzere yara ile ilgili komplikasyonları azaltma ve daha az adezyon gelişmesi nedeni ile önerilmektedir (2).

2.2.2.5. Periton Boşluğu ve Pelvisin Drenajı

Rektal cerrahi sonrası pelvik boşlukta veya rektal ya da kolonik cerrahi sonrası periton boşluğunda dren kullanılması, kan veya seröz vasıfta sıvıyı boşaltmak veya önlemek ve anastomoz kaçağını önlemek veya tespit etmek için tarihsel olarak desteklenmiştir. 1803 hastayı içeren 11 RKÇ'nin yeni bir sistematik derlemesi ve meta analizi, pelvik ve peritoneal drenlerin anastomoz sızıntısını (klinik veya radyolojik), mortaliteyi, yara yeri enfeksiyonunu ve yeniden ameliyat oranını azaltmadığı sonucuna varmıştır (61).

2.2.3. Postoperatif Komponentler

2.2.3.1. Nazogastrik Sonda Uygulaması

Nazogastrik sonda, postoperatif dönemde gastrik distansiyon ve kusmayı azaltmak amacıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, yeni veriler NGS'nin (nazogastrik sonda) rutin kullanımının birçok olumsuz etkisinin olduğunu göstermektedir. 5000 hastayla yapılan 33 çalışmanın Cochrane meta-analizinde abdominal cerrahi geçiren hastalarda NGS'den kaçınıldığında, bağırsak fonksiyonunun erken döndüğü ve farengolarenjit, pulmoner komplikasyonların azaldığı doğrulanmıştır (62). Diğer bir RKÇ, NGS uygulanmayan hastaların oral beslenme tolerasyonunun iyi olduğunu, NGS uygulananlarda ise oral alımın gereksiz yere geciktirildiğini öne sürmüştür. NGS uygulanmaması ile erken oral beslenme sağladığı, hastanede yatış süresini ve toplam postoperatif komplikasyonları anlamlı derecede azalttığı ancak; anastomoz kaçağında, yara yeri enfeksiyonu veya mortalite açısından anlamlı fark olmadığı belirtildi (63).

Endotrakeal entübasyondan önce yüz maskesi ile ventilasyon sırasında mideye girebilecek havayı boşaltmak dışında kolorektal ameliyatlarda rutin NGS uygulamasından kaçınılmalıdır. Orogastrik tüp bu amaç için yeterli olacaktır. NGS yanlışlıkla gastrik hasarı önlemek için laparoskopik durumlarda tavsiye edilir. Cerrahi sırasında yerleştirilirse de, NGS hasta uyandırılmadan önce çıkarılmalıdır (2).

2.2.3.2. Postoperatif Ağrı Kontrolü

Kolorektal cerrahide artan iyileşme sonuçları, yeterli postoperatif analjezi ile ağrı kontrolü sağlanması ile ilişkilidir. Kolorektal cerrahide opioid kullanımı önlenmeli ve gerektiğinde (açık ameliyatta) epidural analjezi ile birlikte multimodal analjezi uygulanmalıdır. Bu multimodal strateji, intraoperatif döneme dahil edilmeli ve postoperatif süreklilik göstermelidir. Ağrı yönetimine multimodal bir yaklaşım kullanımı ile çoklu ilaç kullanımını azaltılıp, ilaç yan etkisinden korunmuş olunur. Parasetamol bu stratejinin temel ve kolayca uygulanabilir basamağıdır (64).

NSAIDs, multimodal analjezi için hayati ve anahtar opioid koruyucu bir bileşendir. Bununla birlikte, NSAIDs'lerin artmış anastomoz kaçağı insidansı ile ilişkili olup olmadığı konusunda tartışmalar mevcuttur (65).

Cerrahlar kanama konusunda endişe duyuyorsa, trombosit agregasyonunu etkilemeyen COX2 ilaçlar kullanılabilir. Çeşitli çalışmalar, lidokain infüzyonu, deksmedetomidin gibi α_2 -agonistleri, ketamin, magnezyum sülfat, yüksek doz steroidler veya gabapentinoidler gibi sistemik katkılarla opioid koruyucu teknikleri araştırmıştır (66). Lidokain ve deksmedetomidin infüzyonlarının kolorektal cerrahide postoperatif ağrıyı plaseboya göre azalttığı bildirilmiştir (67). Lokal anesteziklerin postoperatif ağrıyı plaseboya göre azaltmıştır, ancak sınırlı veri bulunmaktadır (68).

2.2.3.2.1. Epidural Blok

Ameliyat öncesi ve sonrasında başlayan nöro-endokrin ve katabolik cevabı minimuma indirmek için epidural bloğun başarılı bir yöntem olduğu bilinmektedir (69). Bu sayede, cerrahi stres yanıtı olan insülin direnci de azalmaktadır. Epidural blokajın, postoperatif protein yıkımını en aza indirdiği de gösterilmiştir (70).

Açık kolorektal cerrahi geçiren hastalarda torasik epidural analjezi (TEA) (T7-T10) altın standarttır (71). Perineal ağrının (S1-S3 dermatomları) TEA tarafından kontrol edilmediği abdominal perineal rezeksiyon yapılan hastalarda, tamamlayıcı analjezi gereklidir. Lomber epidural blokaj, cerrahi insizyonu kapsayan

üst duyuşal blok yetersizliği, sempatik liflerin blokajı olmaması ve alt ekstremite motor bloğu ve idrar retansiyonu riski nedeniyle önerilmez (69).

Laparoskopik kolorektal cerrahi geçiren hastalarda, epidural blokaj ile analjezik etkide benzerlik gösterilmemiştir; hatta minimal invaziv cerrahi geçiren hastalarda hastane yatış süresini arttırabileceği belirtilmiştir (72). Aslında, intravenöz lidokain, spinal analjezi gibi alternatif yardımcı analjezik teknikler, abdominal gövde blokları, intraperitoneal lokal anestezi veya lokal anesteziklerin sürekli infüzyonu, TEA ile elde edilenlere benzer, ancak sadece sistemik opioidlerin sağladıklarından daha iyi analjezi sağladığını göstermiştir (73-75).

Laparoskopik kolorektal cerrahi uygulanan hastalarda TEA'yı intravenöz lidokain ile karşılaştıran bir RKÇ'nin sonuçları, rektal ekstraksiyon ve anastomoz 8-10cm Pfannenstiel insizyonu ile yapıldığı için rektal cerrahi sonrası ilk 48 saatte TEA'nın hala avantajlı olabileceğini göstermiştir (76). Lokal anestezi ve lipofilik opioid karışımının sürekli epidural infüzyonu, yalnız lokal anestezi veya opioidlerden daha iyi analjezi sağlar (71). Segmental analjezi geliştirmek ve bazı opioidlerin yan etkilerini azaltmak için klonidin (77) veya epinefrin (1.5-5 µg/ml) (78) gibi adjuvanlar eklenebilir.

Lipofilik opioidler yerine epidural morfin ile lokal anestezi içeren karışım kullanımı ile, uzun orta hat insizyonu olan hastalarda daha iyi analjezik etki sağlanabilir. Önleyici analjezik etkisi nedeniyle, TEA cerrahi öncesi başlatılmalı ve intraoperatif ve postoperatif dönemde 48-72 s boyunca devam etmelidir (79).

Birkaç meta-analiz, TEA'nın kolorektal cerrahi sonrası bağırsak fonksiyonunun iyileşmesini hızlandırdığını ve solunum ve kardiyovasküler komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte, postoperatif arteriyel hipotansiyon ve idrar retansiyonu riski daha yüksek bulunmuştur (80-82).

Bazı yeni kanıtlar ayrıca, TEA'nın laparoskopik kolorektal cerrahi geçiren hastalarda hastanın taburcu olmasını etkilemediğini, hatta geciktirdiğini göstermektedir (83, 84).

2.2.3.2.2. Spinal Anestezi / Analjezi (Genel Anesteziye ek olarak)

Laparoskopik Kolorektal Cerrahi

Spinal anestezinin hızlı etki süresi ve düşük komplikasyon riski vardır (85). ERAS protokolünde opioid tüketimi en aza indirilerek, laparoskopik kolorektal cerrahi sonrası hızlı iyileşmeyi kolaylaştırmak için kullanılmıştır (86). Epidural anestezi ile karşılaştırıldığında, hasta daha erken mobilize edilebilir ve sürekli TEA tarafından indüklenen sempatik blok nedeniyle hipotansiyon ve aşırı sıvı riski daha düşüktür (72). Yüksek spinal bloğu önlemek için, %0,5 bupivakain ve uzun etkili opioid (diamorfin veya morfin) gibi lokal anesteziik kombinasyonu, genellikle <2,0 ml şekilde kullanılmalıdır (87).

Uzun etkili bir opioid ilavesi, motor bloğun ortadan kalkmasından sonra postoperatif dönemde hastaları harekete geçirme kabiliyeti ile ameliyat sonrası altı katına kadar morfin gereksinimlerini azaltma avantajına sahiptir (88). İntratekal opioid kullanımındaki temel sorun, gecikmiş solunum depresyonudur. Yaygın klinik doz uygulamanın en altındadır: 300–500 mcg diamorfin veya 100-150 µg morfin.

2.2.3.2.3. Lidokain İnfüzyonu

Kolorektal cerrahide opioid kullanımını ve mide bulantısını azaltma amacı ile kullanılmaktadır (89). Yayınlanmış dozaj verilen bolusa (0-1,5 mg/kg) bağlı olarak 1,5-3 mg/kg/saat arasında değişmektedir (90). Toksisite, plazma konsantrasyonu ile ilgili olup, nadir görülür; ancak postoperatif dönemde takip edilmesi önemlidir (91). Sürekli EKG izlenmesi tavsiye edilir, kulak çınlaması, bulanık görme, baş dönmesi, dilde paraestezi ve periyodik karıncalanma gibi lokal anesteziik toksisite semptomlarının farkında olunmalıdır. Hem açık hem de laparoskopik kolorektal cerrahide kullanılır. Analjezik etkinin infüzyonun kendisinden daha uzun sürdüğü ameliyat sonrası 12 ila 24 saat arasında devam ettiği belirtilmiştir (90).

Bazı çalışmalarda kolorektal cerrahi geçiren hastalarda hastanede gecikmenin başlıca nedenlerinden biri olan postoperatif ileus insidansında azalma olduğu, bunun opioid kullanımında azalmaya bağlı olup olmadığı veya bağırsakta doğrudan yarar sağlayan başka bir eylem olup olmadığı veya antienflamatuar bir etki olup olmadığı henüz açık değildir (90).

2.2.3.2.4. Abdominal Duvar Bloğu

Karın duvarı bloklarına olan ilgi, multimodal analjezinin bir parçası olarak artmıştır. Transversus abdominis plane (TAP) blokları, en yaygın çalışılanlardır. Ön karın duvarına yapılan TAP blok T10'dan L1'e kadar analjezik etki sağlar ve kolorektal cerrahide opioid kullanımını azaltır (92). TAP blokları, yalnızca umblikus ve altının analjezisini sağlarken, üst karın analjezisi için subkostal ve rektus blokları eklenmelidir.

Karın bloklarının dezavantajı, kısa etki süreli olmasıdır. TAP bloklarında kullanılan bupivakain ve ropivakain, genellikle 8-10 saat yarılanma ömrüne sahiptir (93). TAP blokta lipozomal bupivakain, spesifik bir sinir bloğu için değil, internaloblik ve transversus abdominis kasları arasındaki muskülofasiyel alan için kullanımı önerilmiştir (94).

2.2.3.3. Tromboproflaksi

Perioperatif bakımda eski veriler, tromboprofilaksi olmadan kolorektal cerrahi geçiren hastalarda, %30 oranında asemptomatik derin ven trombozu (DVT) izlendiğini göstermiştir (95). Risk faktörleri arasında ülseratif kolit, ileri malignite (Evre III- IV), hiperkoagülabilité, steroid kullanımı, ileri yaş ve obezite gösterilmiştir (96). Hastalar, DVT proflaksisi açısından hastanede yatış sırasında veya operasyon sonrası mobilize edilmeye kadar farmakolojik tedavi verilme dahi, kompresyon çorapları ve/veya aralıklı pnömotik kompresyon (ICP) ile elde edilen mekanik tromboprofilaksiden fayda görürler (97).

Farmakolojik tromboproflaksi ajanları olan düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) veya unfraksiyone heparinin kullanımının, semptomatik VTE insidansını

ve kanama komplikasyonları riski çok düşük olan cerrahilerde mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (98). ICP'nin farmakolojik profilaksi ile birlikte kullanılması, tek başına ICP'ye kıyasla pulmoner emboli (PE) ve DVT insidansını azaltmıştır (99). Dört RKÇ'nin Cochrane meta analizine dayanarak (98), önceki ERAS önerileri ve diğer kılavuzlar (NICE, NHMR), karın veya pelviste büyük kanser ameliyatı geçiren hastalar için tromboproflaksiyi 28 gün boyunca önermektedir. Bu sayede, taburcu olduktan sonra, semptomatik VTE, DVT ve PE sıklığının çok düşük olduğu bildirilmiştir (96, 98, 99).

2.2.3.4. Postoperatif Sıvı Elektrolit Tedavisi

Kolorektal ameliyat geçiren hastaların çoğunda, operasyon gününden sonra intravenöz sıvı tedavisi genellikle gerekli değildir. Ameliyattan sonra uyanık ve mide bulantısız olduğunda hastalar, oral alıma teşvik edilmeli ve oral diyet genellikle ameliyattan sonraki 4 saat içinde başlanılmalıdır (100).

Oral sıvı alımı tolere edilirse, intravenöz sıvı uygulaması mümkün olan en kısa sürede kesilmeli, yalnızca klinik endikasyonlar varsa yeniden başlatılmalıdır. Bu gibi durumlarda ve cerrahi kayıp yokluğunda, fizyolojik bakım sıvılarına, belirtildiğinde, 1 mmol/kg/gün e kadar potasyum takviyeleri ile günde 70-100 mmol/gün den fazla olmayan sodyum takviyesi yapılmalıdır (101). Epidural analjezi sağlanan hastalarda, normovolemi sağlanmasına rağmen, hipotansif eğilim mevcut ise, sıvı boluslarından ziyade vazopressör ajanlarla tedavi edilmelidir (102).

Perioperatif dönemde hastaların sıfıra yakın sıvı dengesinde tutulması önemlidir; hem sıvı eksikliği hem de 2,5 L'ye kadar olan aşırı yük, artmış postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresinde uzama şeklinde olumsuz etkilere neden olabilir (103, 104). Fizyolojik çalışmalarda büyük miktarda i.v. salinin hiperkloremik asidoz, interstisyel sıvı yüklenmesi, renal hemodinamik bozulma sonucu renal kan akışındaki ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile idrarda su ve sodyum atılımına neden olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (105, 106).

Postoperatif 48 saatte, yalnızca idrar çıkışı ve oliguri hipovolemi göstergeleri değildir; çünkü postoperatif metabolik stres yanıtı ile böbrek vazokonstriksiyonu sonucunda, tuz ve su tutulmasına yol açar (107). Hasta klinik olarak hipovolemi belirtileri göstermiyorsa (örneğin taşikardi, hipotansiyon, terleme, konfüzyon ve kapiller dönüşün azalması) 4 saatten fazla idrar çıkışının ortalaması alınmalıdır (108, 109).

2.2.3.5. Üriner Kateter

Peroperatif dönemde üriner kateterizasyon, idrar retansiyonunun önlenmesi ve idrar çıkışının izlenmesi amacı ile kullanılır. Kateterizasyon, doğrudan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve postoperatif mobilizasyonu engellemesi nedeniyle kısıtlı kullanılmalıdır. Büyük bir gözlemsel çalışma (n=513), erken kateter çıkarmayı içeren ERAS protokolü içinde kolorektal cerrahi geçiren hastalarda retansiyon oranının %14 gibi düşük olduğunu doğrulamaktadır (110). Bu çalışma, erkek cinsiyetini ve postoperatif epidural analjeziyi, retansiyonun bağımsız belirleyicileri olarak vurgulamıştır.

Oliguri, idrar çıkışı <400 ml/gün veya yetişkinlerde <0.2 ml/kg/saat olarak tanımlanır (111). Perioperatif dönemde ise, idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat olarak tanımlanır ve bu hedefe ulaşmak için ilave sıvı verilir. Yakın tarihli bir RKÇ, peroperatif dönemde <0.2 ml/kg/saat'lik hedefin yönlendirdiği sıvı tedavisinin güvenli olmadığını, aynı zamanda <0.5 ml/kg/saat standart hedefle karşılaştırıldığında, önemli miktarda intravenöz sıvıyı da koruduğunu göstermiştir (109). Bu nedenle, idrar çıkışının saatlik olarak ölçülmesi, artık kendi başına mesane kateterizasyonu için bir gösterge değildir.

Pelvik cerrahi geçiren hastalar, özellikle postoperatif idrar retansiyonu riski altındadır. 1990'larda yapılan bir RKÇ, proktektomiden sonra transüretral kateterin 1. günde ve 5. günde çıkarıldığında, %25'e karşılık %10'luk retansiyon oranına gerilediğini bildirmiştir (112). Kompleks pelvik rekonstrüktif cerrahi uygulanan vakalarda, mesane kateterizasyonu uzun süreli gerekebilir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, postoperatif kateterizasyon süresinin 5 günü aştığında, suprapubik

tüp veya temiz aralıklı kateterizasyona geçilmesinin daha güvenli alternatifler olduğunu doğrulamıştır (113).

2.2.3.6. İleusun Önlenmesi

Ameliyat sonrası hastalarda ileusun önlenmesi, hastanede yatış süresinin uzaması ve artmış maliyet nedeni ile ERAS protokollerinin temel hedefidir. Opioid kullanımını kısıtlayan multimodal analjezi tekniklerinin uygulanması, minimal invaziv cerrahi uygulanması, rutin nazogastrik sonda yerleşimini engellemek ve hedefe yönelik sıvı tedavisi ile sıvı dengesini koruma sayesinde, postoperatif dönemde ileusun süresini sınırlandırılacaktır (114).

Kan-beyin bariyerini geçmeyen, periferik etki eden μ -opioid reseptörü (PAM-OR) antagonistleri (alvimopan, metilnaltrekson, nalokson ve naloxegol) analjezik etki tersine çevrilmeden opioid kaynaklı bağırsak fonksiyon bozukluğunu iyileştirebilir. Bu ajanlardan ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı olan alvimopan, postoperatif ileusun önlenmesinde en etkili ilaçtır (2).

Yakın zamanda yayınlanmış, randomize edilmiş, plasebo-kontrollü, alvimopanın majör abdominal cerrahiye takiben postoperatif ileus süresini azaltmadaki etkinliğini değerlendiren derlemede, çalışmaların altısı alvimopan uygulaması ile bir azalma bulmuş, ancak ikisi çalışma grupları arasındaki fark görülmediğini bildirmiştir (115).

Çok sayıda RKÇ, postoperatif dönemde sakız çiğnemenin postoperatif ileus süresini azaltmadaki etkinliğini değerlendirdiğinde, sakız çiğnemenin ileus süresinde hafif azalmalar ile ilişkili olabileceği sonucuna varmış; ancak kanıtların büyük ölçüde küçük ve kalitesiz çalışmalarla sınırlı olduğunu belirtmiştir (116).

Son zamanlarda, ERAS protokolleri uygulanan abdominal cerrahi geçiren hastalarda postoperatif sakız çiğnemenin etkilerini değerlendiren büyük ölçekli çok merkezli bir RKÇ’de, sakız çiğnemenin postoperatif barsak hareketi, postoperatif hastanede kalış süresi veya postoperatif komplikasyonların insidansı üzerinde hiçbir

etkisinin olmadığı; bu nedenle ileus süresini azaltmada sakız çiğnemesinin etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir (117).

Laksatifler ve kahve gibi ajanlar postoperatif ileus süresinin azaltma amaçlı test edilmiştir. Prospektif kontrollü çalışmalarda, kolorektal cerrahi geçiren hastalarda oral bisakodil uygulaması ile histerektomi geçiren hastalarda, oral magnezyum oksit uygulaması ile gastrektomi uygulanan hastalarda, oral daikenchuto (geleneksel bir Japon bitkisel ilaç) uygulaması ile hastalarda ileus süresinde azalma izlenmiştir (118-120). Diğer bir RKÇ, laparoskopik sol kolektomi uygulanan hastalarda, kafeinsiz kahve uygulananların postoperatif ileus endekslerinde, kafeinli kahveye kıyasla daha fazla azalma olduğunu ortaya koydu (121).

2.2.3.7. Postoperatif Glisemik Kontrol

elektif cerrahi sonrası birkaç hafta devam eden insülin direnci veya pseudodiyabet cerrahi travmaya sekonder gelişen fizyolojik yanıttır. Glukoz düzeyinde artış, glukozu bağımlı beyaz kan hücreleri ve beyin gibi dokulardan, ozmotik olarak sıvının vasküler boşluğa kaymasına neden olur.

Elektif cerrahide, insülin direncinin gelişmesi önlenabilir. İnsülin direncini ortadan kaldırmada, ERAS protokollerinden oral preoperatif karbonhidrat tedavisi, laparoskopik cerrahi ve torasik epidural analjezi gibi uygulamalar yer alır. Yakın zamandaki büyük bir RKÇ, preoperatif karbonhidrat verilmesinin postoperatif insülin ihtiyacını azalttığını göstermiştir (49). Bazı gözlemsel çalışmalar, özellikle preoperatif hemoglobin A1c artışı olan hastalarda hipergliseminin postoperatif dönemde prevalansının devam ettiğini ortaya koymuştur (122).

2.2.3.8. Postoperatif Beslenme

Majör cerrahi sonrası normal oral diyetle başlamada gecikme ile artmış komplikasyon oranı ve iyileşmede gecikme izlenmiştir (123). Erken oral diyetin, kolorektal anastomozu olmayan hastalarda ameliyattan 4 saat sonra güvenli olduğu gösterilmiştir (124). Bazı raporlar, kolorektal cerrahi sonrası berrak sıvı diyet yerine düşük kalorili diyetin, daha az mide bulantısına neden olduğunu, postoperatif ileusun

önlenmesi ile bağırsak fonksiyonu koruduğunu ve daha kısa hastanede kalış süresini ve postoperatif morbiditeyi azalttığını göstermiştir (125).

Spontan besin alımı nadiren 1200–1500 kcal/gün değerini aşmaktadır (123). Enerji ve protein gereksinimlerine ulaşmak için ek oral besin takviyelerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (126). Cerrahi stres, hem T hücre fonksiyonunu hem de yara iyileşmesini bozan akut arginin tükenmesine neden olur (127). Bu nedenle, enteral beslenmeye L arginine, L-glutamine, Ω -3 yağ asitleri ve nükleotitler gibi immünomodülatör takviyesi ile (immün beslenme) bağışıklık ve enflamatuvar yanıtları olumlu yönde değiştirdiği ve ameliyat sonrası infektif komplikasyonların azalmasına ve daha kısa hastane yatış süresine yol açtığı düşünülmektedir (128).

Son dönem perioperatif beslenmeyle ilgili ESPEN kılavuzunda birçok RKÇ ve meta-analizin kapsamlı bir derlemesi sunuldu ve majör kanser ameliyatı geçirmiş olan malnütrisyonlu hastalara perioperatif veya en azından postoperatif immünonutrisyon beslenmenin verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (129).

2.2.3.9. Erken Mobilizasyon

Abdominal cerrahi sonrası erken mobilizasyon, perioperatif bakımın önemli bir parçasıdır. Uzun süreli yatak istirahati, pulmoner komplikasyon, iskelet kası azalması, tromboembolik olaylar ve insülin direncine neden olur.

Erken mobilizasyon yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda çalışılmıştır. Yatak başında oturmak, ayakta durmak ya da basmak gibi temel manevralar ile mobilizasyon ile kısa süreli cerrahi yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve taburculukta daha iyi fonksiyonel kapasite sağladığı bildirilmiştir (130). Erken mobilizasyonun başarısızlığı, ağrının yetersiz kontrol edilmesi, intravenöz sıvı alımının devam etmesi, uzun süreli kalıcı üriner kateter, hasta motivasyonu ve var olan komorbiditelere bağlıdır.

2.3. KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Kognisyon, dikkat (odaklanma, yön değiştirme, bölünme ya da belli bir görev sırasında ya da uyarana karşı dikkati sürdürme), yönetici işlevler (planlama, düşünceleri organize etme, başlatma, inhibisyon/bastırma, duygusal kontrol), görsel algısal yetenek (görsel inceleme, çizme, kurgulama), hafıza (görsel ve işitsel bilgileri geri çağırma ve hatırlama), dil (sözel anlatım/ekspresif ve dili algılama/reseptif), praksis (alet kullanma, giyinme, oturma- yürüme güçlükleri), gnosis (nesneleri tanıma) gibi birçok alanı içeren bir konsepttir.

2.3.1. Kognitif Bozukluklar

Kognitif fonksiyonlar günlük yaşam için gerekli zihinsel süreçleri içerir ve zekâ ile karıştırılmamalıdır. Bilişsel işlev bozukluğu bu nedenle bu süreçlerin bozulmasıdır (131).

Ameliyat sonrası nörolojik sonuçları belirlemek için birçok klinik test ve biyobelirteç kullanılmaktadır (Tablo 1). Bunların dışında kalan ve görüntüleme yöntemlerini içeren teknikler de mevcuttur (Tablo 2). Ramlawi ve ark. (132) ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için kullanılan testlerin genellikle klinik amaçlı değil, araştırma amaçlı olarak uygulandığını, ayrıca uzun sürdüğünü ve pratik olmadığını belirtmişlerdir. Yazarlar diğer taraftan beyin dışındaki organlara ait belirteçlerin güvenilir olmadığını, bunun nedeninin ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu patofizyolojisinin kesin olarak bilinmemesinin olduğunu savunmuşlardır.

Tablo 1. Nörolojik Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan Biyobelirteçler

• S100b • Nöron spesifik enolaz, • Tau proteini, • Metalloproteinaz • Ubikuitin C • Terminal hidroksilaz-L1 • İnterlökin-18 • Kreatin kinaz BB izoenzimiş	• NMDA reseptör antikorları • Nitrik oksit ürünleri • Aktivin A • Parvalbumin • Trombomodülin • Glial fibriler asidik protein • Yağ asidi bağlayan protein
---	--

Tablo 2. Nörolojik Sonuçların Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi	• Transkraniyel Doppler • Epiaortik Ultrasonografi • Transözefageal Ultrasonografi
Nörolojik Görüntüleme	• Bilgisayarlı Tomografi • Manyetik Rezonans Görüntüleme • Pozitron Emisyon Tomografisi
Elektrofizyolojik Yöntemler	• Elektroensefalografi • Somatosensöryal Uyarılmış Potansiyeller

Nörokognitif bozukluklar DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V) 'e göre 4 sınıfa ayrılır; demans, deliryum, amnestik bozukluklar ve diğer nörokognitif bozukluklardır.

2.3.1.1. Demans

Başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede yıkılması şeklinde tanımlanmaktadır. Kişide, başta bellek bozulurken dikkat, lisan, görsel–alansal (vizyospasyel) beceriler, algılama, problem çözme gibi fonksiyonlar da bozulur. Tabloya kişilik değişiklikleri, davranış ve psikiyatrik semptomlar (hezeyanlar, hallusinasyonlar, duygulanım bozuklukları vs.) eklenir.

Nöropsikiyatrik bozukluklar, demans bozukluklarının ortak belirtileridir. Alzheimer hastalığına (AD) sanrılar, ajitasyon, anksiyete ve kişilik değişimleri eşlik eder; frontotemporal demanslara apati, öfori, sinirlilik ve disinhibisyon ve vasküler demans ile apati, sinirlilik ve labilite neden olur (133).

Nöropsikiyatrik bozukluklar, bilişsel değişikliklerden önce ortaya çıkan ve beyin hastalığının başlangıcını haber veren demans bozukluklarının ortaya çıkış belirtileridir (134). Demans ilerledikçe, nöropsikiyatrik bulgular değişir, bu süreç boyunca yeni müdahalelerin yeniden değerlendirilmesini ve uygulanmasını gerektirir.

Yaşlı insanlardaki bilişsel bozulma, bir zamanlar senil demans olarak adlandırılırdı, şimdi çoğu durumda Alzheimer hastalığına uygun patolojik özelliklere sahip olan heterojen bir durum olarak bilinmektedir.

Bilişsel bozulmanın diğer daha az yaygın nedenleri arasında, tanımı ve ayrımı tartışmalı olmaya devam eden vasküler demans, hem Alzheimer hastalığı hem de vasküler demansın özellikleri ile birlikte karışık demans; frontotemporal demans, Lewy cisimli demans ve diğerleridir. Az sayıda erken başlangıç olmasına rağmen, özellikle kalıtsal Alzheimer hastalığı ve frontotemporal demans vakaları genetik mutasyonlardan kaynaklanmakta olup, çoğu sporadik demans vakasının nedeni halen bilinmemektedir (134).

2.3.1.2. Deliryum

Deliryum, birden başlayıp, genellikle bir aydan daha az süren global kognitif yıkımla birlikte; dikkat, uyku-uyanıklık ve psikomotor davranışta bozuklukla belirli, organik bir beyin sendromudur. Deliryum, hastanede yatan hastalarda çok sık görülen bir sorundur. Hastanede yatan yaşlılarda yaklaşık %30-50 oranında görülmektedir, bu da hastanede yatan tüm hastaların %10'una denk gelir. Deliryum morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır, topluma maliyeti çok fazladır.

Bucht ve ark. (135) literatürü gözden geçirmiş ve hastanede cerrahi servislerinde yatan hastaların yaklaşık %15'inin herhangi bir zamanda deliryumu olduğunu ve oranın evde bakılan hastalarda daha da yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yaş, deliryum için en sık tanımlanan risk faktörüdür. Demanslı hastalar deliryum için yüksek riske sahiptir.

Deliryum tanısı konmuş yaşlıların yaklaşık %95'inde organik etiyolojik faktörler ortaya konabilir. Olguların %5-20'sinde neden ortaya konamaz. Bazı araştırmacılar deliryum ve demansın bir arada olabileceğini bildirirler.

DSM- IV-TR'de deliryum şöyle tanımlanmıştır:

A-Dikkati bir konu üzerinde odaklanma, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile giden bilinç bozukluğu olması (yani çevrede olup, bitenin farkında olma düzeyinin azalması),

B-Daha önceden var olan, yerleşik ya da gelişen demans ile açıklanamayan algı bozukluğunun ortaya çıkması ya da bilişsel değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu gibi) olması,

C-Bozukluğun kısa bir süre içinde gelişmesi (genellikle saatler ya da günler içinde) ve gidiş içinde dalgalanma eğilimi özelliği taşıması,

D-Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen verilerde bu bozukluğun genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğuna ilişkin kanıtların olması.

Etiyolojik faktörler ise Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. Yaşlılarda Demansa Neden Olan Faktörler

İlaçlar		
• Diüretikler • Hipnotik – Sedatifler • Analjezikler	• Antihistaminikler • Antiparkinson ilaçlar • Digital glikozidleri	• Simetidin • Antidepresanlar • Nöroleptikler
Alkol İntoksikasyonu ve Alkolden Kesilme		
• Deliryum tremens		
Kardiyovasküler Hastalıklar		
• Konjenital kalp yetmezliği, • Miyokard infarktüsü • Kardiyak aritmi • Aort stenozu,	• Hipertansif ensefalopatiler • Ortostatik hipotansiyon • Subakut bakteriyel endokardit	
Enfeksiyon Hastalıkları ve İlişkili Durumlar		
• Pnömoni, • İdrar yolu enfeksiyonları • Menenjit,	• Kolesistit • Septisemi	
Metabolik Ensefalopatiler		
• Elektrolit ve sıvı dengesizliği • Karaciğer yetmezliği • Böbrek yetmezliği • Solunum yetmezliği	• Diyabet ve diğer endokrin hastalıklar • B hipovitaminozu • Hipotermi, • Sıcak çarpması	
Serebrovasküler Hastalıklar		
• Geçici iskemik nöbetler • Stroke • Kronik subdural hematoma	• Vaskülitler • Serebral ve ekstrakraniyel neoplazm	
Travma ve İlişkili Durumlar		
• Kafa travması • Yanıklar	• Cerrahi girişimler • Kalça fraktörü	

2.3.1.3. Amnestik Bozukluklar

Genel tıbbi bir duruma ya da madde kullanımının süregelen etkilerine bağlı olarak, yeni bilgileri öğrenme ya da önceden öğrenilmiş bilgileri anımsama yetisinde bozulma ile kendini gösteren bellek bozukluğu ile karakterize tablodur. Öğrenmede önemli role sahip hipokampus ve diensafelik yapıların fokal hasarı görülür. Amnestik bozukluk sınıflandırılması şöyledir:

1. Wernicke Ensefalopatisi
2. Korsakoff Sendromu
3. Geçici Global Amnezi
4. Kafa Travması

Wernicke Ensefalopatisi: Tiamin eksikliğine bağlı akut veya subakut başlangıçlı bir ensefalopatik tablodur. Nistagmus, oftalmopleji, ataksi (genellikle ilk belirti), konfüzyon, periferel nöropati izlenir (136).

Korsakoff sendromu: Wernicke ensefalopatisini takiben gelişen kalıcı amnestik bozukluktur. En sık, uzun süre alkol kullanan ve beslenme bozukluğu olanlarda görülür. Gebeliğe bağlı kusmalarda da görülebilir. Erkeklerde daha sık izlenir. Hastaların çoğu 30-70 yaşları arasındır. Mamiller cisim gibi diensefalik yapılar ve hipokampus sorumlu tutulur (137).

Geçici global amnezi: Yeni ve/veya geçmişteki olaylara yönelik ani bellek kaybıyla karakterize bir amnestik sendromdur. Bilinçlilik düzeyinde bozulma yoktur. Amnezi anterograd niteliktedir (sınırlı düzeyde retrograd amnezi olabilir). Hastalar şaşkın, yer ve zaman yönelimleri bozulmuştur. Uyanıklık, motor, duyuşal ve refleks işlevleri korunmuştur (138).

Kafa travması: Kafa travması sonrası hem anterograd hem de retrograd amnezi gelişebilir. Saatler ve günler içinde düzelebileceği gibi, yıllarca da sürebilir. Anterograd amnezinin süresi arttıkça, prognoz kötüleşir (139).

2.3.1.4. Diğer Kognitif Bozukluklar-Postoperatif Kognitif Bozukluk (POKB)

Postoperatif dönemde, beyindeki nöronal hasarın ilk belirtisi yüksek kortikal fonksiyonlarında azalma, hafıza ve bilişsel işlemlerin gerilemesi şeklindedir. Kognitif değişiklikler genellikle geçicidir, birkaç günde normale döner. Ancak bazı vakalarda anestezi sonrası haftalarca sürebilir, hatta kalıcı olabilir, daha ileri bozuklukların öncüsü olabilir.

POKB, her yaşdaki hastaları etkileyebilecek geçici bir rahatsızlıktır. Krenk ve ark. (140) POKB 'nin herhangi bir yaşta ortaya çıkabileceğini, ancak daha uzun süre dayanma eğiliminde olduklarını ve günlük yaşantılarını ve 60 yaşın üzerindeki

hastalarda daha ciddi olarak işe geri dönüşlerini etkileme eğiliminde olduklarını belirtmişlerdir.

Tanımlayıcı çalışmalara göre, POKB olasılığı, özel hasta gruplarında, örneğin koroner ateroskleroz veya önceden mevcut subklinik demans hastalarında daha yüksektir (141).

Postoperatif dönemde akut bilişsel bozulma evresinin adı DSM-5'e göre postoperatif deliryumdur (POD). Deliryum; hiperaktif, hipoaktif veya karışık gibi aktivite süresi ve süresine göre de sınıflandırılır. POD'lu hastalarda, bilişsel bozulma kronikleştiğinde, postoperatif kognitif bozukluk adını alır. POKB, 1-2 gün gibi kısa delirium süresi olan hastaların %32'sinde; daha uzun deliryumlu hastaların ise % 55'inde gelişir (142).

2.3.1.4.1. POKB İçin Genetik ve Biyolojik Markerlar

Apolipoprotein E ϵ -4 (Apo E) aleli olan bireylerin, beyin hasarı ve inme sonrası bilişsel ve nörolojik sonuçlarının daha kötü olduğu bilinmektedir (143).

Apo E, Alzheimer'in yaygın formları için ana genetik duyarlılık odağıdır ve beyindeki Apo E'nin çok işlevli rolü, Alzheimer'in sporadik formları ile ilişkili proteinler de dahil olmak üzere, çeşitli beyin proteinleriyle ($A\beta$ ve τ gibi) etkileşimlerdeki izoforma özgü farklılıkları ortaya çıkarır (144).

Yapılan çalışmalarda, santral sinir sistemindeki patolojik durumlarda nöroinflamasyona ve nörodejenerasyona aracılık etmede interleukin 18 (IL-18) çok önemli bir rol olduğunu vurgulanmıştır (145). IL-18 sitokin öncül gen polimorfizim bozukluğu olan hastalarda dolaşımdaki (Alzheimerde önemli rolü olan) serum amiloid peptit düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (146). Genel anestezi beyin gen ekspresyonunda en az postoperatif 72 saat boyunca süren değişikliklere neden olmaktadır (147).

Deliryumlu hastalarda kolinesteraz aktivitesindeki azalma, yüksek C-reaktif protein ve IL-6 seviyeleri ile korele bulunmuştur (148). Artmış monosit kemotaktik

protein 1, prokalsitonin, insan lökosit antijeni-DR, CD68, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 ve antiinflamatuvar IL-1 reseptör antagonisti, TNF α düzeyi POKB riskinde artışla koreledir (149).

Hiperkortisoleminin bilişsel işlevi bozduğu bilinmektedir (150).

2.3.1.4.2. Santral Kolinergik Sistem

Merkezi kolinergik sistem bilinç, hafıza ve öğrenmeyi düzenlemeyi içeren bir nörotransmitter sistemi olarak tanımlanmıştır.

Nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR'ler), bir a ve b alt birimlerinden oluşan pentamerik yapı ile karakterize edilen, ligand kapılı katyon kanallarının bir ailesidir.

Farklı reseptör alt tiplerinin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, ağrı duyarlılığı, analjezi, anksiyete ve nöroprotection patogenezinde çeşitli şekillerde rol oynaması muhtemeldir (151).

Muskarinik asetilkolin reseptörleri (mAChR'ler) metabolik fonksiyonlara aracılık eden ligand kapılı K⁺ kanallarının ailesidir. Birincil yapılarına ve transmembran katyon akımını inhibe etme aktivasyonunun özelliğine göre beş farklı alt tipte (M1 – M5) sınıflandırılabilirler.

Hem nAChR'ler, hem de mAChR'ler, ikinci haberciler üreten katyon kanalını ve transmembran iyonik akısını oluşturan G proteinine bağlanır. Agonistler tarafından reseptör bağlanması, stres ile aktive olan spesifik tirozin kinazlar, fokal adezyon kinaz (FAK), MAPK, ekstra hücrel sinyalle düzenlenmiş kinazlar (ERK'ler) ve c-Jun N-terminal kinazlar (JNK'ler) gibi çeşitli sitoplazmik ve nükleer faktörlerin aktivasyonuna neden olur (152).

2.3.1.4.3. Amiloid Beta Peptidin Kolinergic Sisteme Etkisi: Anesteziklerin Rolü

İn vitro nükleer manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları, çeşitli anesteziklerin amiloid beta peptid maddesinin oligomerizasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Amiloid beta peptidin kontrolsüz üretimi, oligomerizasyon ve birikimi sonucu oluşan amiloid plaklar, Alzheimer hastalığının gelişimindeki temel basamaklardır. Amiloid beta peptid merkezi sinir sisteminde doğal olarak bulunmakta ve yaşlıda doku konsantrasyonu artmaktadır. Bazı genel anestezikleri yaşlı hastada uygulamanın amiloid beta peptid oligomerizasyon ve birikiminde bozulmaya neden olduğu ve POKB riskini arttırdığı düşünülmektedir (153).

Amiloid beta peptit ve nAChRs arasında direkt ilişki gösterilmiştir. Uygun konsantrasyonda amiloid beta peptit asetilkolin, sentez ve salınımının çeşitli aşamalarında akut olarak negatif etkiler göstermektedir. Amiloid nörotoksitesinde, nöronal nAChRs önemli hedeflerden biridir. Düşük konsantrasyonda amiloid beta peptit verildiğinde, hücrelerin nikotinik reseptör bağlanma noktalarında belirgin azalma, uzun süreli maruz kalındığında ise kolinergic hücre toksisitesi ortaya çıkmaktadır. Yaş bu etkileri ağırlaştırmaktadır (154).

Anesteziklerin santral kolinergic sisteme etkisi ajana göre değişmektedir. İzofluranın klinik konsantrasyonları, amiloid prokürsör proteinin işlenmesini değiştirmekte ve amiloid beta peptit üretimini arttırmaktadır (155). Desfluran da benzer etki göstermekle beraber, bu üretim artışı sadece hipoksi varlığında olmaktadır (156). Propofol ve tiopentalde bu etki ortaya çıkmamaktadır. Bu bulgular Alzheimer hastalığında ve POKB riski yüksek yaşlıda anestezik kullanımı açısından dikkate alınmalıdır.

İn vitro çalışmalarda klinik konsantrasyonlarda desfluran ve izofluranın amiloid beta peptit proteininin yığılmasını sağladığını göstermiştir. Aşırı dozda propofolün de peptidin yapısını monomerik formdan oligomerik forma değiştirdiği, mikroaggregasyon yaptığı gösterilmiştir (157).

2.3.1.4.4. Kolinerjik Sistem ve Anestezikler

Kolinerjik muskarinik M1 reseptörlerinin aktivasyonu, amiloid beta peptit metabolizmasında ve τ -proteinini'nin fosforilasyonunda rol oynamaktadır (158).

M1 reseptör selektif agonistleri amiloid prekürsör proteinini non-amiloidojenik ürünlere dönüştürmektedir. Bu M1 reseptörlerinin dual etkili olduğunu ve Alzheimer hastalığını sürecini değiştirebileceğini düşündürmektedir (159). Santral nAChRs ve mAChRs agonistleri kognitif performansta, öğrenme ve hafızada olumlu etki gösterirken, antagonistler bozulmaya neden olmaktadır (160).

Anestezik ajanlar kolinerjik sistemi etkilemektedir. Volatil anestezikler ve ketamin nAChR'lerin potent inhibitörüdür. Desfluran selektif olarak M1 reseptörlerini bağlamakta, düşük konsantrasyonda sinyali arttırmakta, yüksek dozda ise deprese etmektedir. Sevofluran, doza bağlı olarak M1 ve M3 sinyalizasyonunu deprese etmektedir. İsofluran ise sadece M3 ile etkileşmektedir (152).

Barbituratlar, mAChR'lerin güçlü kompetitif antagonistidir; propofol supraklinik dozlarda nAChRs ve mAChRs üzerine etki göstermektedir. Opiodler (morfin, fentanil) nAChRs ve mAChRs sinyalizasyonunu deprese etmektedir. Remifentanil kolinerjik sinapslarda asetilkolin salınımını değiştirmemektedir (154).

Antikolinesterazlar ve nöromusküler blokerler, ilacın karakteristiğine ve serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonuna bağlı olarak kolinerjik transmisyonla değişken etki göstermektedir. Fizostigmin M1 reseptörlerini, neostigmin M3'leri, pridostigmin ise her iki reseptörü aktive etmektedir (161).

Beyinde propofolün etkisi sonucu kolinerjik disfonksiyon potansiyeli gelişebilir (162). Dolayısı ile santral kolinerjik transmisyonu inhibe eden anestezikler POKB'nin olası patogenezi etkileyebilir. Genel anestezide kullanılan ajanları moleküler büyüklük açısından şöyle sıralayabiliriz: halotan>isofluran>sevofluran>propofol>tiopental> diazepam. Nükleer manyetik rezonans spektroskopik çalışmalar, küçük molekülli anesteziklerin, amiloid beta peptit oligomerizasyonunu yani

aggregasyonunu kolaylaştırdığını ortaya koymuştur. Büyük moleküllü anesteziklerde bu olay izlenmemiş (163, 164).

2.3.1.4.5. POKB için Risk Faktörleri

Tablo 4’te risk faktörleri hastaya bağlı anesteziye bağlı ve operasyona bağlı olmak üzere 3 başlıkta sıralanmıştır (165).

Tablo 4. POKB İçin Risk Faktörleri

Hasta İlişkili Risk Faktörleri	
• Serebrovasküler hastalık öyküsü • Kardiyovasküler hastalık öyküsü • Preoperatif bilişsel bozukluk • Geçirilmiş POKB	• Düşük eğitim seviyesi • Alkol kullanım öyküsü • Medikasyon • APO E polimorfizmi
Cerrahi İlişkili Faktörler	
• Perioperatif komplikasyonlar ○ Hiperglisemi ○ Hipotermi, hipotansiyon ○ Hemostaz bozuklukları ○ İnflamasyon, ○ Anemi, çoklu transfüzyon	• Cerrahi tipi ve süresi • İkincil cerrahi
Anestezi İlişkili Risk Faktörleri	
• Bozulmuş homeostazis • Hipoksi • Uzun etkili medikasyon	• Hipoperfüzyon • Organ iskemisi • Kötü ağrı kontrolü

Anestezinin bilişsel işlev üzerine etkisi kullanılan belirli ajanların farmakodinamik ve kinetiğine bağlıdır.

Kline ve ark. (166) Alzheimer hastalığının gelişimi ve seyri üzerine yaptıkları bir çalışmada, cerrahinin demansın seyrini etkileyip etkilemediğini araştırdılar. Ameliyattan 5-9 ay sonra MRI taramalarında, hastaların serebral gri madde oranı daha düşük, hipokampusta atrofik değişiklikler ve lateral ventriküller daha büyük olarak izlendi. Ameliyat sonrası bilişsel işlev özellikle ameliyat öncesi hafif, subklinik bilişsel bozukluğu olan hastalarda bozulmuş olduğunu bildirdiler.

Alkol bağımlılığı ve endişeli, bunalımlı bir bazal ruh hali POKB için daha fazla risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Düşük bir eğitim seviyesi POKB için bir

başka risk faktörüdür (167). Genetik predispozan faktörlerin de olduğu tahmin edilmektedir (168).

Minimal invaziv cerrahi yöntemlerin kullanımıyla POKB insidansı ve ciddiyetinde olası bir azalma hakkında sistematik bir çalışma yapılmamıştır. Bu yöntemlerin POKB'ye neden olma olasılığı, daha az doku travması içererek daha az postoperatif inflamatuvar yanıt ortaya çıkarması nedeniyle daha düşük olabilir (169).

Klinik bir çalışmada, midazolam ile premedike edilmiş propofol ve remifentanil ile 1-2 saat genel anestezi uygulaması yapılmış hastalarda ameliyattan bir gün sonra ölçülebilir hafıza bozukluğu bulunmuştur (170).

Kardiyovasküler, solunum, hepatik ve böbrek yetmezliği, beyin performansı bozukluğu ile ilişkilidir. POKB gelişmemesi nedeniyle intraop doku oksijenizasyonunun normal sınırlarda tutulması gerekir (171).

Homestaz sağlanamaması sonucu bilişsel bozukluk gelişir. İntraoperatif dönemde sıvı, elektrolit ve glisemik denge sağlanmalıdır. Yetersiz glisemik kontrolün bilişsel işlevi bozduğu çalışmalarda açıkça gösterilmiştir (172).

Koroner hastalara ilişkin gözlemsel bir çalışmada, diyabetik olmayan hastalarda 200 mg/dL'nin üzerindeki intraoperatif hipergliseminin ameliyattan altı hafta sonra anlamlı derecede bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (173).

Kardiyak cerrahi sonrası ise kognitif bozukluk %70-90 sıklıkta görülmektedir. Kardiyopulmoner bypass (cerrahi travma, mikroembolizasyon, sıcaklık değişiklikleri, kullanılan ortalama kan basıncı, juguler bulb oksijen satürasyonunda değişiklikler) en önemli neden olarak düşünülmektedir. Ayrıca koroner arter greftlemesi de bağımsız faktör olarak kabul edilmektedir (165).

Uluslararası Postoperatif Bilişsel İşlev Bozukluğu Çalışması 1(ISPOKB 1), POKB görülme sıklığının 1 haftada %25,8 3 ay sonra %9,9 olduğunu belirtmiştir (174).

2.3.2. Kognitif Bozukluk Değerlendirme Testleri

Bu tür birçok test geliştirilmişse de, uluslararası literatürde en fazla adı geçen ve yurdumuzda da yaygın olarak kullanılanların başında Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE), Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC), Kısa Mental Durum Testi (STMS) sayılabilir.

2.3.2.1 Mini Mental Durum Muayenesi

En yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiş, kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliğin nicel bir ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (175). Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir (örn., standardize MMSE5 [SMMSE], modifiye MMSE6 [MMMSE veya 3MS]). SMMSE, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar. Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi Güngen ve arkadaşları tarafından Türkçe standardizasyonu da yapılmış, aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyon mevcuttur (176). Bu çalışmada SMMSE'nin duyarlılığı 0.91, özgüllüğü 0.95 gibi çok yüksek bulunmuşsa da, bu yüksek rakamlar çalışmada normal ve demansın tanımlanmasındaki metod ile ilintili olabilir.

Toplam 30 puan (30 en iyi), 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt, 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Genel olarak dil maddelerinin çok kolay, 100'den geriye 7'şer çıkartmayla (7'lik dizi) değerlendirilen dikkat maddelerinin çok zor olduğu söylenebilir. 30-24 arası normal, 23-18 arası hafif kognitif bozukluk, 17-0 arası şiddetli kognitif bozukluk olarak değerlendirilir. Skor ≤ 23 ise kognitif yetersizliği gösterir. MMT'te 2 veya daha fazla puan düşmesi kognitif bozukluğu işaret eder (175).

2.3.2.2. Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi - BOMC

Blessed ve arkadaşlarının 1968 yılındaki yayınları 10, bir yandan o zamanki senil demansın aslında Alzheimer hastalığından başka bir şey olmadığına tescili yolundaki delillerin ilkinin oluştururken, diğer yandan da demansın klinik ölçütleriyle nöropatolojik değişiklikleri ilişkilendiren çalışmaların da ilkidir. Blessed tarafından geliştirilen Blessed Demans Ölçeği (BDS) 2 kısımdan oluşur. Pratikte anılan biçimiyle “sol taraf” olan Blessed Demans Derecelendirme Ölçeği (BDRS) davranışsal ölçek iken, “sağ taraf” Blessed Enformasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BIMC) bir kognitif tarama testidir. Her ikisi de modifiye edilerek kısaltılmış ve pratik kullanıma daha fazla uygun hale getirilmiştir. BDRS modifikasyonundan işlevsel ölçekler başlığı altında söz edilecektir. Katzman ve arkadaşları tarafından modifiye edilen BIMC uygulaması 5 dakika kadar süren 6 maddeden (BIMC 26 maddedir) oluşur ve Blessed Oryantasyon-Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC) adını alır (177). BIMC’deki toplam 28 puana (28 en kötü) ulaşmak için her maddedeki hata sayıları belirlenmiş ağırlıklı katsayılar ile çarpılır. İki zaman oryantasyonu maddesinden sonra (yıl ve ay), 5 unsurluk bir hayali isim-soyad ve adres bellek maddesi olarak ezberletilir. Gecikme süresi içine yine bir zaman oryantasyonu (günün saati) ve iki dikkat maddesi (20’den geriye 1’er sayma ve ayları geriye sayma) yerleştirildikten sonra adres serbest hatırlamayla puanlanır.

2.3.2.3 Kısa Mental Durum Testi

Yaşlılık ve demans alanında çalışmalar yapan Dr. Emre Kökmen tarafından geliştirilen kısa ve kullanışlı kognitif tarama aracıdır (178). Bellek ve dikkat yanı sıra, soyutlama, planlama, hesaplama, semantik bellek, gibi kognitif alanlara da yer vermesiyle (38 en kötü olmak üzere toplam 38 puan), örneğin, erken Alzheimer hastalığında, önceki iki tarama testine göre daha avantajlı olabilir. Dezavantaj olarak ise dil maddelerine yer verilmemiştir.

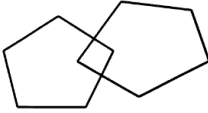
2.3.2.4. Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Kognitif – ADAS-Cog

ADAS-Cog kognitif ve non-kognitif olmak üzere 2 alt bölümden oluşan Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği’nin kognitif alt bölümüdür. Rosen ve ark. (179) 1984 yılında geliştirilmesinden beri özellikle ilaç çalışmalarında kognitif

sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla seçilen ölçek olmaktadır. Bellek, oryantasyon, dil ve praksiyi kapsayan testte toplam 11 maddede azami 70 (70 en kötü) puana ulaşılır. Zaman (yaklaşık 45 dakika sürer) ve donanım gereksinimiyle günlük klinik pratikten çok araştırma çalışmaları için uygunsu da özelleşmiş bellek kliniklerinde ilk amaç için de kullanımı düşünülebilir.



Ek 1. Standardize Mini Mental Test

Yönelim (Toplam puan 10)	Puan
Hangi yıl içindeyiz?	
Hangi mevsimdeyiz?	
Hangi aydayız?	
Bugün ayın kaçı?	
Hangi gündeyiz?	
Hangi ülkede yaşıyoruz?	
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	
Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)	
Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayınız. (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır, her doğru kelime 1 puan)	
Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)	
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan.) (100, 93, 86, 79, 72, 65)	
Hatırlama (Toplam puan 3)	
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyiniz. (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	
Lisan (Toplam puan 9)	
Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (Saat, kalem) (Her nesne 1 puan, 20 saniye içerisinde cevaplanır.)	
Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum." (1 Puan)	
Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve lütfen yere bırakın." (Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan)	
Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (1 puan)	
Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan)	
Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (1 puan) 	

Ek 2. Blessed Oryantasyon, Bellek, Konsantrasyon Testi – BOMC (28 Puan)

	Hata	Puan	Ağırlık
Hangi yıldayız?	1		4
Hangi aydayız?	1		3
Söyleyeceğim adresi aklınızda tutunuz. Emine Keskin, Fırın Sokak, No:42, Bartın			
Şu anda saat yaklaşık kaçtır? (1 saat içinde)	1		3
Yirmiden geriye doğru birer birer sayınız.	2		2
Ayları geriye doğru sayınız.	2		2
Daha önce söylediğim adresi tekrarlayınız.	5		2

Ek 3. Kısa Mental Durum Muaynesi (38 Puan)

Oryantasyon	İsim adres şehir semt bina gün ay yıl	8
Dikkat	Sayıları sıralama 2-9-6-8-3	7
Hızlı tekrar	İlişigi olmayan 4 kelime tekrarı	4
Hesaplama	5x13, 65-7	4
Kopyalama	Benzerlik içeren kelime tekrarı Muz/portakal, masa/sandalye	3
Bilgi	Duvar saatindeki saati çizmek örn: 11:20	2
Güncel bilgi	Ülkenin ilk başkanı	2
Hatırlama	İlişkisi olmayan 4 kelimenin tekrarı	4

Ek 4. Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Kognitif, ADAS-Cog (70 Puan)

Konuşma, dil kabiliyetleri	0-10 puan
Konuşulanı anlama	0-5 puan
Verilen kelimeleri hatırlama	0-5 puan
Kelime bulmada güçlük	0-5 puan
Emirlere uyabilme	0-5 puan
İsimlendirme: Eşya, parmak	0-5 puan
Konstrüksiyonel yetenekler; çizim,	0-5 puan
Praksi	0-5 puan
Oryantasyon	0-8 puan
Kelime hatırlama	0-5 puan
Kelime tanıma	0-12 puan

Hastalara 24 kelimelik bir liste gösterilir. Daha sonra 10 dakikalık bir görüşme yapılarak sorulan sorulara yanıt, konuşma ve dil anlama değerlendirilir. Puanın artması kognitif bozukluğun ciddiyetine işaret eder.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'unun 17.01.2017 tarih ve 587 sayılı kararı ile etik açıdan onaylanmıştır. Çalışmaya 17 Ocak 2017-17 Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemiz ameliyathanesinde, ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) protokolleri çerçevesinde perioperatif bakım ve tedavi planı yapılan, kolorektal cerrahi operasyonu geçirecek ve çalışmaya katılmayı onamı imzalayarak kabul eden olguların dahil edilmesi planlanmıştır. Bu protokoller çerçevesinde gerçekleştirilen tüm uygulamalar kayıt altına alınmıştır. Operasyon kararı verilen hastaların bilgilendirme amacıyla gerçekleştirilen preoperatif servis viziti esnasında, MMT (Mini Mental Test) ile kognitif fonksiyonları değerlendirilmiş, aynı uygulama postoperatif erken dönem (postoperatif 3.saat, 1.gün) ve geç dönemde (postoperatif 7.gün ve 1 ay sonra) de yapılmıştır.

Preoperatif değerlendirme ve hedefler;

1. Preoperatif Bilgilendirme ve Danışmanlık: Hastalara özel zaman ayrılarak preoperatif danışmanlık verilmiştir. MMT uygulanmıştır (Ek 1).
2. Preoperatif Optimizasyon: Sigara ve alkol tüketimi eğer varsa ameliyattan 4 hafta önce kesilmesi sağlanmış ve ameliyat öncesinde anemi varlığı araştırılıp eğer mevcutsa demir tedavi protokolü uygulanmıştır.
3. Preoperatif Açlık ve Karbonhidrat Tedavisi: Berrak sıvılara anestezi indüksiyonundan iki saat öncesine kadar, katı gıdalara ise altı saat öncesine kadar izin verilmiştir.

İntraoperatif anestezi yönetiminde hedefler ve uygulamalar;

1. Anestezi Protokolü: Hastanın hızlı derlenmesi için kısa etkili anestezi ajanlarının kullanımı planlanmış ve postoperatif pulmoner komplikasyonları azaltmak için akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi, PEEP 4-6 cm H₂O ile tidal volüm 5-7 ml/kg olacak şekilde uygulanmıştır. Eğer uygulanmışsa nazogastrik tüp hastanın operasyonun tamamlanmasından önce çekilmesi hedeflenmiştir. İntraoperatif hipotermi önlenmesi amacıyla, hastalar intraoperatif dönemde ısı monitörizasyonu

sağlanarak, aktif olarak ısıtılmış ve normoterminin devamı sağlanmıştır. Perioperatif sıvı yönetiminde hastaların operasyondan önceki gece saatlik sıvı idamesi intravenöz yoldan sağlanarak övoleminin koruması hedeflenmiştir. Büyük kan kaybının (<7ml/kg) veya SIRS yanıtının olduğu yüksek riskli hastalar ile majör açık batın cerrahilerinde, perioperatif dönemde kişiye özel sıvı tedavisinin kolay takibi ve optimal oksijen transportunun sağlanması için gelişmiş hemodinamik monitörizasyonun kullanılması sağlanmıştır.

Postoperatif dönemde hedefler;

1. Analjezi ihtiyacının olup olmadığı, yeterli analjezinin sağlanması amacı ile verilen analjezi ve uygulama şekli kayıt edildi. POBK önlenmesi amaçlı 2'li 3'lü antiemetik ajanların kullanılması sağlandı. Hastaların ilk oral beslenme zamanı, ilk mobilizasyon saati, kan şekeri ölçümü, hastaneden kalış süresi kayıt edildi.

Olgulara postoperatif 3.saat, 1. gün, 7. gün MMT uygulanarak kayıt altına alınmıştır. Olgular 1 ay sonra davet edilecek MMT tekrarlanarak kayıt altına alınmıştır.

18 yaş altı çocuklar, acil koşullarda operasyona alınan olgular ve elektif kolorektal ameliyatlara ek olarak diğer bir organı ilgilendiren operasyon planı olan olgular, mental fonksiyon bozukluğu ve diğer bozuklukları (Alzheimer, Parkinson vb.) olan olgular ile onam veremeyecek olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma 1 Ocak 2017 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği'nde, ERAS protokolleri çerçevesinde kolorektal cerrahi geçiren toplam 51 olgu ile gerçekleştirilmiştir.

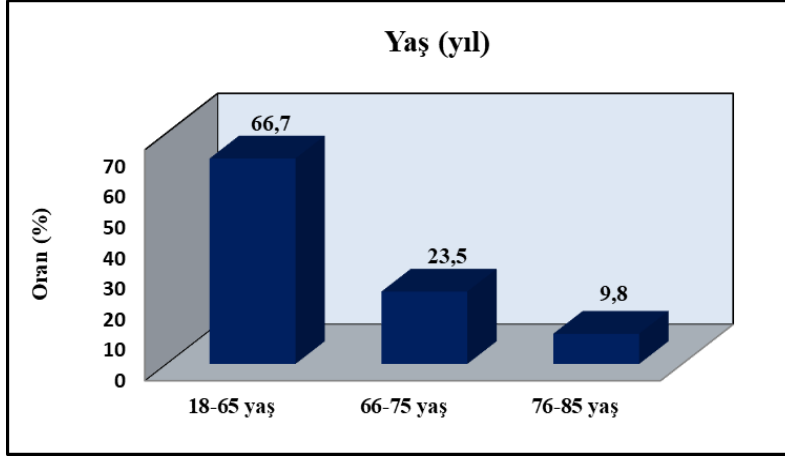
Olguların %58,8'i (n=30) erkek, %41,2'si (n=21) kadındır; %66,7'si (n=34) 18-65 yaşında, %23,5'i (n=12) 66-75 yaşında ve %9,8'i (n=5) 76-85 yaşındadır (Tablo 6, Şekil 1, Şekil 2).

VKİ düzeyleri incelendiğinde; %58,8 (n=30) normal, %29,4 (n=15) fazla kilolu ve %11,8 (n=6) obez olgu olduğu görülmüştür (Tablo 6, Şekil 3).

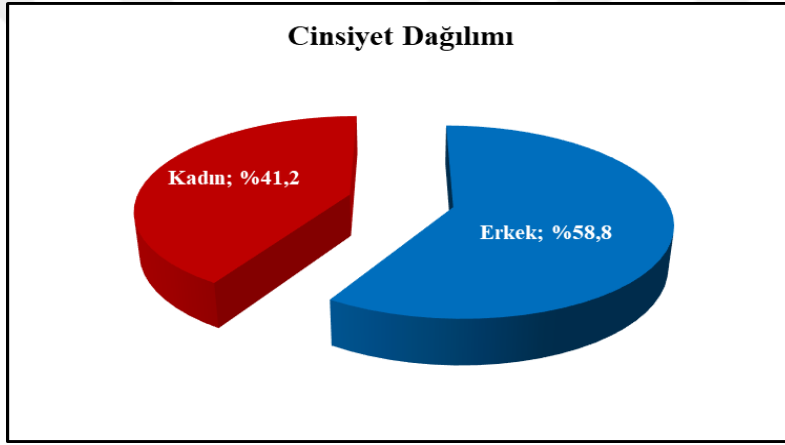
Tablo 6. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	18-65 yaş	34 (66,7)
	66-75 yaş	12 (23,5)
	76-85 yaş	5 (9,8)
Cinsiyet	Erkek	30 (58,8)
	Kadın	21 (41,2)
VKİ (kg/m²)	Normal (18,5-24,9)	30 (58,8)
	Fazla kilolu (25-29,9)	15 (29,4)
	Obez (30-34,9)	6 (11,8)

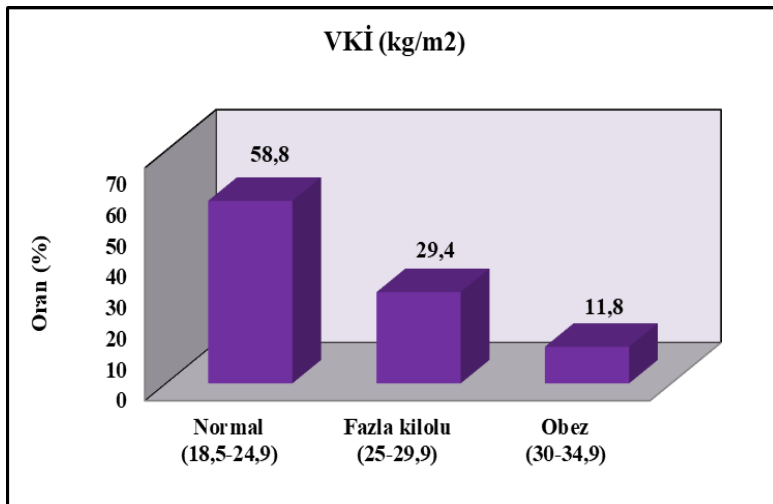
VKİ: Vücut Kitle İndeksi



Şekil 1. Yaş Dağılımı



Şekil 2. Cinsiyet Dağılımı



Şekil 3. VKİ düzeylerinin dağılımı

Olguların ASA skorları 1 ile 3 arasında değişmekte olup, ortalama 2 ± 1 'dir; %45,1'inin (n=23) skoru I, %41,2'sinin (n=21) II ve %13,7'sinin (n=7) III'tür (Tablo 7, Şekil 4).

Hematokrit ölçümleri 29 ile 43 arasında değişmekte olup, ortalama $35,33\pm3,47$ 'dir. Olguların %86,3'ünde (n=44) koagülopati ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu izlenmezken, %13,7'sinde (n=7) karaciğer fonksiyon testleri artmış olarak izlenmiştir (Tablo 7).

Olguların %51,0'ine (n=26) tekli, %41,2'sine (n=21) ikili, %7,8'ine (n=4) üçlü veya daha fazla antiemetrik uygulama yapılmıştır (Tablo 7).

Perioperatif analjezi yöntemleri incelendiğinde; %76,5 (n=39) oranında intravenöz infüzyon/hasta kontrollü analjezi yöntemi izlenmişken, olguların %9,8'inde (n=5) epidural aralıklı uygulama ve %13,7'sinde (n=7) rejyonel blok uygulamaları yapılmıştır (Tablo 7).

Hastaların ilk oral alım zamanı 4 ile 24 saat arasında değişmekte olup, ortalama $11,00\pm5,84$ saat; ilk mobilizasyon zamanı 6 ile 48 saat arasında değişmekte olup, ortalama $16,12\pm10,57$ saattir (Tablo 7).

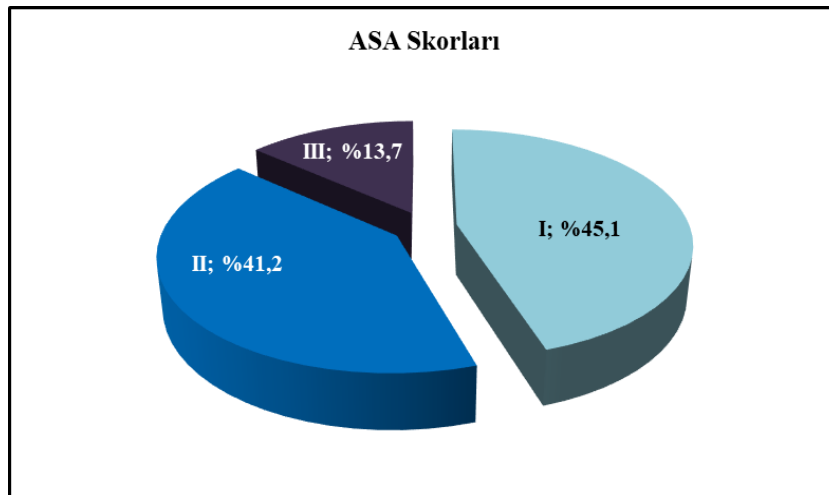
Hasların hastanede yatış süreleri 4 ile 17 gün arasında değişmekte olup, ortalama $9,14\pm3,13$ gün; yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri 0 ile 10 gün arasında değişmekte olup, ortalama $0,78\pm1,64$ gündür (Tablo 7).

Olguların %52,9'unda (n=27) komplikasyon oluşmazken, %7,8'inde (n=4) hiperglisemi, %19,6'sında (n=10) kardiyak komplikasyonlar, %5,9'unda (n=3) respiratuar komplikasyonlar ve %11,8'inde (n=6) postoperatif bulantı kusma gözlenmiştir; bir olgu ise yaşamını yitirmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Klinik Özelliklere İlişkin Dağılımlar

		n (%)
ASA skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-3 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	2±1
	I	23 (45,1)
	II	21 (41,2)
	III	7 (13,7)
Hematokrit (%)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	29-43 (35)
	<i>Ort±Ss</i>	35,33±3,47
KCFT + Koagülopati	Normal	44 (86,3)
	Bozulmuş	7 (13,7)
Antiemetik uygulama	Tekli	26 (51,0)
	İkili	21 (41,2)
	Üçlü veya daha fazla	4 (7,8)
Perioperatif analjezi yöntemi	İV infüzyon/ PCa	39 (76,5)
	Epidural aralıklı uygulama	5 (9,8)
	Rejyonel blok-tap	7 (13,7)
İlk oral alım zamanı (saat)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-24 (10)
	<i>Ort±Ss</i>	11,00±5,84
İlk mobilizasyon zamanı (saat)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-48 (12)
	<i>Ort±Ss</i>	16,12±10,57
Yatış süresi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-17 (8)
	<i>Ort±Ss</i>	9,14±3,13
YBÜ yatış süresi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-10 (0)
	<i>Ort±Ss</i>	0,78±1,64
Postoperatif komplikasyon	Yok	27 (52,9)
	Hiperglisemi	4 (7,8)
	Kardiyak	10 (19,6)
	Respiratuar	3 (5,9)
	Bulantı	6 (11,8)
	Ölüm	1 (2,0)

ASA: American Society of Anesthesiologists, YBÜ: Yoğunbakım Ünitesi, KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi, TAP: Transvers Abdominal Plane, PCA: Patient Controlled Analgesia, İV: İntravenöz.



Şekil 4. ASA Skorlarının Dağılımı

Preoperatif dönemden postoperatif 30.güne kadar geçen sürede MMT ölçümlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılığın hangi dönemden (preoperatif, postoperatif erken/geç dönem) kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; preoperatif döneme göre, postoperatif 3.saat ($p=0,001$) ve 24.saat ($p=0,001$) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Postoperatif 3.saat ölçümlerine göre, 24.saat ($p=0,001$), 7.gün ($p=0,001$) ve 30.gün ($p=0,001$) ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Postoperatif 24. saat ölçümlerine göre, 7.gün ($p=0,004$) ve 30.gün ($p=0,001$) ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8, Şekil 5).

Preoperatif ve postoperatif 30.gün MMT ölçümlerinin farkları alındığında; %76,0 ($n=38$) oranında geç dönemde düzelme olduğu, %24,0 ($n=12$) oranında ise düzelme olmadığı görülmüştür. Postoperatif erken dönem (3.saat ve 24.saat) ile postoperatif geç dönem (7.gün, 30.gün) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$., $p<0,001$., $p<0,001$., $p<0,004$., $p<0,001$.)postoperatif 7.gün ile 30. gün karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,005$). Yaşamını yitiren bir olgunun MMT ölçümleri olmadığından gruplama 50 kişi üzerinden yapılmıştır (Tablo 8, Şekil 5).

Tablo 8. MMT Ölçümlerinin Değerlendirmesi

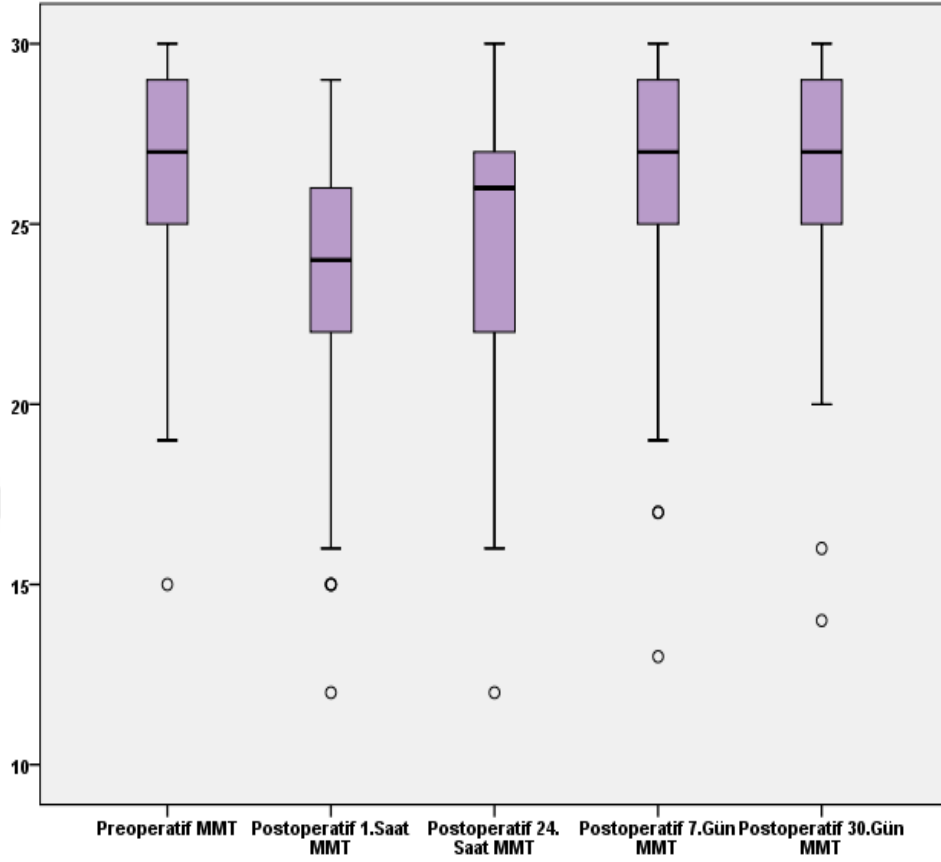
	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
¹ Preoperatif	15-30 (27)	26,37±3,12
² Postoperatif 3.saat	12-29 (24)	23,48±3,91
³ Postoperatif 24.saat	12-30 (26)	24,74±3,85
⁴ Postoperatif 7.gün	13-30 (27)	25,88±3,76
⁵ Postoperatif 30.gün	14-30 (27)	26,20±3,64
^a <i>p</i>	0,001**	
^b <i>p</i> (1-2)	0,001**	
^b <i>p</i> (1-3)	0,001**	
^b <i>p</i> (1-4)	0,666	
^b <i>p</i> (1-5)	1,000	
^b <i>p</i> (2-3)	0,001**	
^b <i>p</i> (2-4)	0,001**	
^b <i>p</i> (2-5)	0,001**	
^b <i>p</i> (3-4)	0,004**	
^b <i>p</i> (3-5)	0,001**	
^b <i>p</i> (4-5)	1,000	

^aFriedman Test

^bBonferroni-Dunn Test

** $p<0,01$

MMT: Mini Mental Test



Şekil 5. MMT Ölçümlerinin Dağılımı

Yaşa ve cinsiyete göre postoperatif dönemde bozulmuş kognitif fonksiyonlarda düzelme durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 9).

VKİ düzeyine göre postoperatif dönemde bozulmuş kognitif fonksiyonlarda düzelme durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,021$; $p<0,05$). Normal kilolu olgularda düzelme oranı obez olgulardan yüksek bulunmuştur (Tablo 9, Şekil 6).

Tablo 9. Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Postoperatif Dönemde Bozulmuş Kognitif Fonksiyonlarda Düzelleme Durumunun Değerlendirilmesi

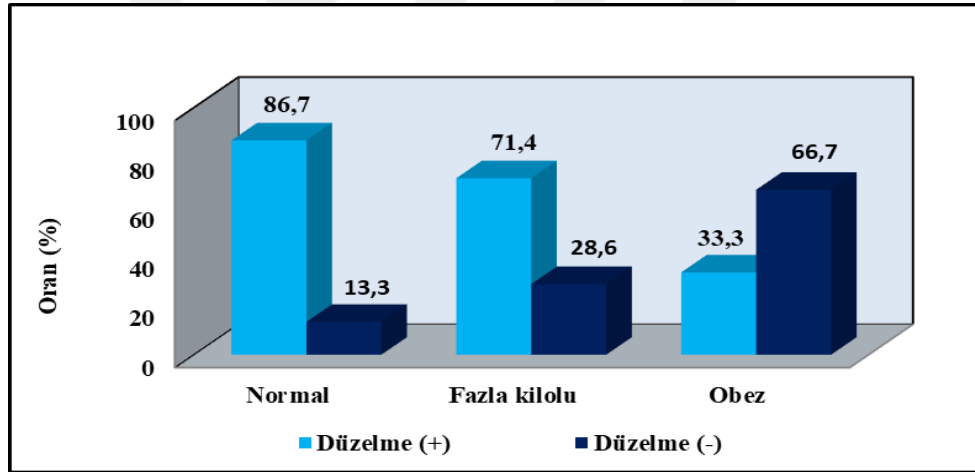
		Postoperatif Bozulmuş Kognitif Fonksiyonlarda Düzelleme (+) (n=38)	Postoperatif Bozulmuş Kognitif Fonksiyonlarda Düzelleme (-) (n=12)	p
Yaş (yıl)	18-65 yaş	27 (81,8)	6 (18,2)	^c 0,311
	66-75 yaş	8 (66,7)	4 (33,3)	
	76-85 yaş	3 (60,0)	2 (40,0)	
Cinsiyet	Erkek	23 (79,3)	6 (20,7)	^d 0,520
	Kadın	15 (71,4)	6 (28,6)	
VKİ (kg/m ²)	Normal	26 (86,7)	4 (13,3)	^c 0,021*
	Fazla kilolu	10 (71,4)	4 (28,6)	
	Obez	2 (33,3)	4 (66,7)	

^cFisherFreemanHalton Test

^dPearsonChi-Square Test

*p<0,05

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



Şekil 6. VKİ Düzeyine Göre Postoperatif Dönemde Bozulmuş Kognitif Fonksiyonların Düzelleme Durumunun Dağılımı

Postoperatif erken dönemde kognitif fonksiyonları bozulmuş olguların kognitif fonksiyonlarında düzelleme olan ve olmayanların ASA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve düzelleme olan grubun ASA skorları düşük bulunmuştur (p=0,043; p<0,05) (Tablo 10, Şekil 7).

Postoperatif erken dönemde kognitif fonksiyonları bozulmuş olguların kognitif fonksiyonlarında düzelleme olan ve olmayan olguların ilk oral alım zamanları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,001$; $p<0,01$); düzelme olan grupta oral alımının daha erken olduğu gözlenmiştir (Tablo 10, Şekil 8).

Postoperatif erken dönemde kognitif fonksiyonları bozulmuş olguların kognitif fonksiyonlarında düzelme olan ve olmayan olguların mobilizasyon zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,009$; $p<0,01$); düzelme olan grupta mobilizasyonun daha erken olduğu gözlenmiştir (Tablo 10, Şekil 9).

Gruplara göre yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 10).

Gruplara göre yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup ($p=0,002$; $p<0,01$); düzelme olan grubun yatış süreleri daha kısadır (Tablo 10).

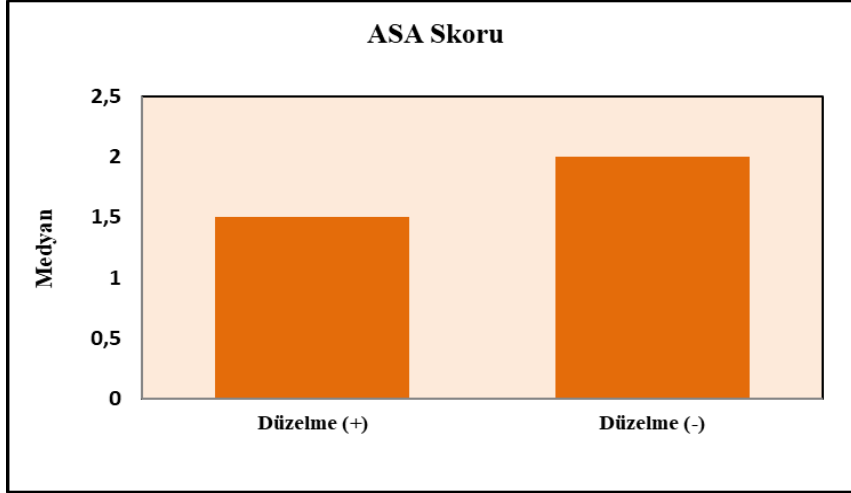
Tablo 10. Klinik Özelliklerine Göre Postoperatif Dönemde Bozulmuş Kognitif Fonksiyonlarda Düzelme Durumunun Değerlendirilmesi

		Postoperatif Bozulmuş Kognitif Fonksiyonlarda Düzelme (+) (n=38)	Postoperatif Bozulmuş Kognitif Fonksiyonlarda Düzelme (-) (n=12)	^e p
ASA skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-3 (1,5)	1-3 (2)	0,043*
	<i>Ort±Ss</i>	1,58±0,64	2,08±0,79	
	I	19 (86,4)	3 (13,6)	
	II	16 (76,2)	5 (23,8)	
	III	3 (42,9)	4 (57,1)	
İlk oral alım zamanı (saat)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-24 (8)	10-24 (18)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	8,89±3,62	17,67±6,65	
İlk mobilizasyon zamanı (saat)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-48 (12)	8-48 (24)	0,009**
	<i>Ort±Ss</i>	13,79±8,56	23,50±13,16	
Yatış süresi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-17 (8)	6-14 (9,5)	0,498
	<i>Ort±Ss</i>	8,97±3,29	9,58±2,78	
YBÜ yatış süresi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-3 (0)	0-2 (2)	0,002**
	<i>Ort±Ss</i>	0,37±0,88	1,33±0,98	

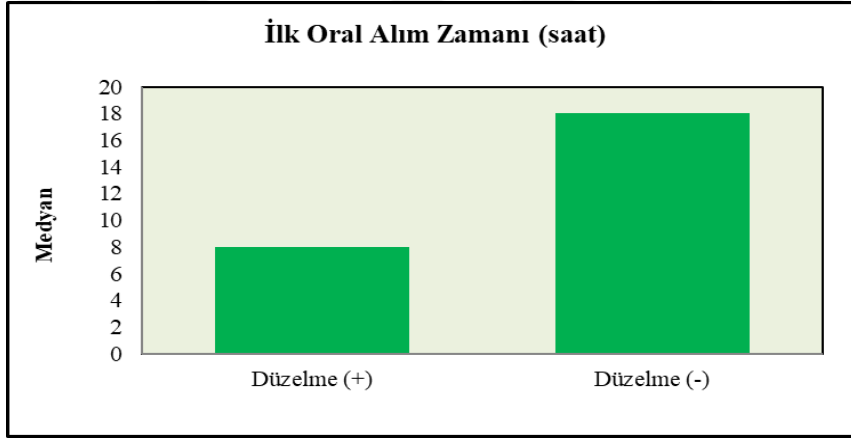
^eMannWhitney U Test

* $p<0,05$

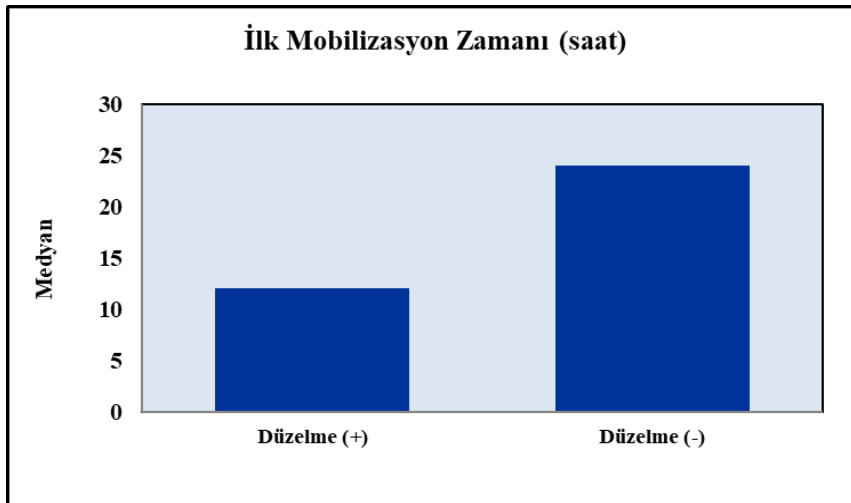
** $p<0,01$



Şekil 7. Kognitif Fonksiyonlarda Düzelme Olan ve Olmayan Olguların ASA Skorlarının Dağılımı



Şekil 8. Kognitif Fonksiyonlarda Düzelme Olan ve Olmayan Olguların İlk Oral Alım Zaman Dağılımı



Şekil 9. Kognitif Fonksiyonlarda Düzelme Olan ve Olmayan Olguların İlk Mobilizasyon Zaman Dağılımı

4.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin incelenmesinde Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Ameliyat sonrasında gelişen kognitif fonksiyonlarda azalma, diğer nörolojik komplikasyonlar gibi (örneğin deliryum) üzerinde uzlaşmış bir tanımı ya da tanı kriterleri olan klinik bir durum değildir. POKB, her yaş grubunda görülebilen multifaktöriyel bir durumdur. POKB tanısı için nöropsikolojik testler kullanılmaktadır. Fakat üzerinde uzlaşılan ve ‘altın standart’ olarak adlandırılacak bir test yoktur.

Kolorektal kanser nedeniyle elektif majör karın ameliyatı geçiren yaşlı hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. İleri yaş, kognitif bozukluk açısından ana risk faktörü olduğundan, POKB için risk altındaki hastalar belirlenmelidir. POKB vakaların yaklaşık %30-40' ında önlenabilir olduğu bilinmektedir. Minimal invaziv cerrahi teknikler, daha düşük postoperatif deliryum oranları ile ilişkilidir. Deliryum açık ameliyattan sonra daha sık gözlemlendiğinden, kolorektal cerrahi yaklaşıma (laparoskopik veya açık cerrahi) ilişkin kararlar alınmalıdır (180).

Uluslararası literatürde en fazla adı geçen ve yurdumuzda da yaygın olarak kullanılan Mini Mental test hastalara uygulanmıştır. Çalışmamızda ERAS protokolü uygulanan hastalarda preoperatif dönemde postoperatif ise 3.saat, 24.saat, 7. Gün ve 30. Gün şeklinde MMT tekrarlanarak, erken ve geç dönemde kognitif fonksiyonlarda izlenecek değişimleri araştırmak amaçlandı.

Kolorektal cerrahiden köken alarak gelişmeye devam etmekte olan ERAS protokollerinin uygulandığı hastalarda postoperatif erken ve geç dönem kognitif fonksiyonların değerlendirildiği çalışma literatürde bulunmamakta olup, bu çalışma bir ilk olma özelliğindedir.

Karın ameliyatı geçiren hastalarda postoperatif deliryumun araştırılması yaşlılık, yüksek malign neoplazm oranı, nispeten uzun ameliyat süresi, preoperatif bozulmuş elektrolit dengesi, eşlik eden diabetes mellitus gibi hastalık gibi çoklu risk faktörleri nedeniyle önemlidir. Bu nedenledir ki; abdominal cerrahi yapılan

hastalarda postoperatif kognitif bozukluk oranları %17'den 32,39 ile %51 arasında değişmektedir. Kolorektal cerrahi sonrası hastaların rutin ameliyat sonrası bakımı için klinik kılavuzlar, nadiren iyileşmenin erken evresinde veya sonrasında kognitif bozukluk için düzenli değerlendirmeyi içermektedir. Bu nedenle, hastalar gerekli olan en güvenli ve uygun bakımı almamaktadırlar. Deliryum, sepsis, miyokard enfarktüsü ve akut metabolik bozukluklar gibi ciddi fizyolojik sorunların bir göstergesi olduğundan, altta yatan koşullar muhtemelen zamanında tespit edilememektedir (181).

Elde edilen verilere göre MMT uygulanma zamanına bağlı olarak kognitif değerlerde bozulma ve süre arttıkça POKB insidansının azaldığı görüldü. Bu sonuç, Knipp ve ark. (182) POKB'nin taburculukta %56 ve üçüncü ayda %23 olduğunu belirttikleri çalışma ile paralellik göstermektedir.

Tuman ve ark. (183) kardiyopulmoner bypass ile koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda yaş artışı ile POKB insidansı artışı ile pozitif paralellik gösteren bir ilişki olduğunu ve <65 yaş olanlarda %0,9, 65-74 yaş arasında %3,6 , >75 yaş olanlarda %8,9 sıklığında POKB görüldüğünü belirtmiştir. Çalışmamızda ERAS uygulanan hastalarda yaş değeri, POKB açısından farklılık göstermemiştir.

BMI düşük olan hastalarda, yüksek olan hastalara göre kognitif fonksiyonun daha iyi korunduğunu bulduk. Marry ve ark. 'nın (184) yaptığı bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı ile kognitif fonksiyonlardaki değişimi inceledikleri hastalarda cerrahi sonrası 12 haftada iyileşen bazal bilişsel bozukluk sonucu ile benzer bulunmuştur.

Young ve ark. (185) erken mobilizasyonun yaşlı hastalarda deliryum gelişiminin önlenmesinde etkili faktörler arasında olduğunu belirtmiştir. Biz de ERAS protokolü uygulanan hastaların postoperatif erken mobilize edilmesi ile kognitif fonksiyon üzerine olumlu katkısı olduğunu bulduk.

ERAS protokolü uyguladığımız hastalarda ASA değeri düşük olanların

kognitif değerlerinin daha iyi korunduğunu bulduk. Radtke ve ark. (186) yaptıkları çalışmada sistemik hastalığı olan hastaların % 37.4 'ünün ameliyattan 7 gün sonra kognitif fonksiyonlarının etkilendiğini göstererek, artan komorbiditenin risk faktörü olduğunu doğrulamıştır.

Erken oral alım postoperatif katabolik süreci yavaşlatığı komplikasyon gelişimini azaltabileceği bildirilmiştir (9). Çalışmamızda ERAS uygulanan hastalarımızda erken oral alımın desteklenmesi ile kognitif fonksiyonlar arasında paralellik izlendi.

Ely ve ark. (187) yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada, hastaların %80'inde mevcut hastalıklar kontrol altına alınsa dahi hastanede yatışın deliryum benzeri kognitif bozulmaya neden olduğuna dikkat çekmişlerdir. Biz de çalışmamızda, yoğun bakımda tedavi süresi kısa olan hastaların, kognitif değerlerinin daha iyi korunabildiğini gördük.

Franko ve ark. (188) eşitli postoperatif komplikasyonlar nedenli gelişen hastanede kalış sresindeki uzamanın kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceğini çalışmalarında göstermişlerdir. Hastanede kalış süresi ile kognitif fonksiyon arasında ise bizim çalışmamızda ilişki bulunmamıştır.

Günümüzde artan sağlık masrafları nedeni ile, hem klinik sonuçları iyileştiren hem de maliyetleri düşüren stratejiler giderek daha cazip hale gelmektedir. Çünkü maliyet, verimliliğin önemli bir göstergesidir. Bir müdahalenin hastane kalitesini iyileştirmesine etkisini değerlendirirken maliyet önemli bir ölçüdür. Kolonda yapılan işlemler, özellikle yüksek morbiditeye neden olması nedenli kaynak tüketiminde ve genel maliyetlerde önemli ölçüde artışa neden olur. ERAS, cerrahi stres yanıtını azaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak ve sonuçları iyileştirmek için tüm perioperatif aşamalarda birden fazla kanıta dayalı müdahaleyi birleştiren multidisipliner bakım yollarıdır. Kolorektal cerrahide, ERAS'ı geleneksel perioperatif bakımla karşılaştıran ilk randomize çalışmaların meta-analizleri, genel hastanede kalış süresinde ve postoperatif morbiditede azalma olduğunu bildirmiştir (189). Bu nedenle kognitif

fonksiyonlar üzerinde yaptığımız bu çalışma ile elde ettiğimiz veriler sonucu, kognitif fonksiyonları koruma amaçlı yapılacak müdahaleler ile tedavi protokolleri uygulanması halinde, hastaların hastanede kalış süreleri kısaltmakta morbidite ve mortalite oranları azalmakta olup, günümüzde artış gösteren hastane maliyetlerini düşürmesi açısından etkili bir yol sunulmuş olacaktır.



6. SONUÇ

Çalışma; kolorektal cerrahi yapılacak 50 hastaya ERAS protokollerini uygulayarak, postoperatif erken ve geç dönem kognitif fonksiyonlardaki değişimin belirlenmesini amacı ile gerçekleştirilmiştir. Kognitif değerlendirme preoperatif dönemde, postoperatif ise 3. Saat 24. Saat 7. Gün ve 30, günde MMT ile yapılmıştır.

ERAS protokolü uyguladığımız hastalarımızda komplikasyon gelişme riski aza indirilerek postoperatif kognitif fonksiyonun korunduğu; ASA, BMI , yoğunbakım ünitesinde kalış süresine göre değişimler izlenebileceği sonucuna vardık.

ERAS protokolü uygulaması ile hastalarda komplikasyon oranı anlamlı oranda gerilemekte olup, erken taburculuk sayesinde maliyet etkin hale gelmektedir. Multidisipliner bir çalışma gerektiren bu protokolün daha sık ve yaygın olarak kullanılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Lemini R, Spaulding AC, Naessens JM, Li Z, Merchea A, Crook JE, et al. ERAS protocol validation in a propensity-matched cohort of patients undergoing colorectal surgery. *International journal of colorectal disease*. 2018;33(11):1543-50.
2. Gustafsson U, Scott M, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations: 2018. *World journal of surgery* 2019. p. 659-95.
3. Bokey E, Chapuis P, Fung C, Hughes W, Koorey S, Brewer D, et al. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Diseases of the colon & rectum*. 1995;38(5):480-7.
4. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(9).
5. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher N, Kehlet H. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007;51(3):331-40.
6. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*. 2003;362(9399):1921-8.
7. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Annals of surgery*. 2007;245(6):867.
8. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA surgery*. 2017;152(3):292-8.
9. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British journal of anaesthesia*. 1997;78(5):606-17.
10. Fearon K, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong C, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical nutrition*. 2005;24(3):466-77.
11. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition*. 2010;29(4):434-40.
12. Aasa A, Hovbäck M, Berterö CM. The importance of preoperative information for patient participation in colorectal surgery care. *Journal of Clinical Nursing*. 2013;22(11-12):1604-12.
13. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2012;59(3):268-79.
14. Kork F, Neumann T, Spies C. Perioperative management of patients with alcohol, tobacco and drug dependency. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2010;23(3):384-90.
15. Shabanzadeh DM, Sørensen LT. Alcohol consumption increases post-operative infection but not mortality: a systematic review and meta-analysis. *Surgical infections*. 2015;16(6):657-68.
16. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(7).
17. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and

psychological health outcomes. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2013;92(8):715-27.

18. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, et al. Prehabilitation versus REHABILITATIONA randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2014;121(5):937-47.

19. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Annals of surgery*. 2018;267(1):50-6.

20. Schwegler I, Von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *British journal of surgery*. 2010;97(1):92-7.

21. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Archives of surgery*. 1999;134(1):36-42.

22. Faramarzi E, Mahdavi R, Mohammad-Zadeh M, Nasirimotlagh B. Validation of nutritional risk index method against patient-generated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2013;25(5):544.

23. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang T-L, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World journal of surgery*. 2006;30(8):1592-604.

24. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(8):1972.

25. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-47.

26. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2012;256(2):235-44.

27. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;118(1):85-113.

28. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim C-A, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1999;91(3):693-.

29. Apfel CC, Philip BK, Cakmakaya OS, Shilling A, Shi Y-Y, Leslie JB, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2012;117(3):475-86.

30. Singh BN, Dahiya D, Bagaria D, Saini V, Kaman L, Kaje V, et al. Effects of preoperative carbohydrates drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2015;29(11):3267-72.

31. Kappen T, Vergouwe Y, Van Wolfswinkel L, Kalkman C, Moons K, Van Klei W. Impact of adding therapeutic recommendations to risk assessments from a prediction model for postoperative nausea and vomiting. *British journal of anaesthesia*. 2014;114(2):252-60.

32. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *New England journal of medicine*. 2004;350(24):2441-51.

33. Collaborators DT, Collaborative WMR. Dexamethasone versus standard treatment for postoperative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomised controlled trial (DREAMS Trial). *bmj*. 2017;357:j1455.
34. Grant MC, Betz M, Hulse M, Zorrilla-Vaca A, Hobson D, Wick E, et al. The effect of preoperative pregabalin on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;123(5):1100-7.
35. Grant MC, Lee H, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The effect of preoperative gabapentin on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;122(4):976-85.
36. Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *PAIN®*. 2013;154(5):677-89.
37. Stoicea N, Gan TJ, Joseph N, Uribe A, Pandya J, Dalal R, et al. Alternative therapies for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Frontiers in medicine*. 2015;2:87.
38. Kassie GM, Nguyen TA, Ellett LMK, Pratt NL, Roughead EE. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):298.
39. Campanelli CM. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616.
40. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre-and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
41. Mishriky B, Waldron N, Habib A. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 2014;114(1):10-31.
42. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(5).
43. Chen M, Song X, Chen L-z, Lin Z-d, Zhang X-l. Comparing mechanical bowel preparation with both oral and systemic antibiotics versus mechanical bowel preparation and systemic antibiotics alone for the prevention of surgical site infection after elective colorectal surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2016;59(1):70-8.
44. Darouiche RO, Wall Jr MJ, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine–alcohol versus povidone–iodine for surgical-site antisepsis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(1):18-26.
45. Sanders G, Mercer S, Saeb-Parsey K, Akhavani M, Hosie K, Lambert A. Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. *British journal of surgery*. 2001;88(10):1363-5.
46. Toneva GD, Deierhoi RJ, Morris M, Richman J, Cannon JA, Altom LK, et al. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(4):756-62.
47. Committee ASoA. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*. 2011;114(3):495.
48. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(3):429-38.
49. Gianotti L, Biffi R, Sandini M, Marrelli D, Vignali A, Caccialanza R, et al. Preoperative oral carbohydrate load versus placebo in major elective abdominal surgery (PROCY): a randomized, placebo-controlled, multicenter, phase III trial. *Annals of surgery*. 2018;267(4):623-30.

50. Martin D, Grocott M. Oxygen therapy and anaesthesia: too much of a good thing? *Anaesthesia*. 2015;70(5):522-7.
51. Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *The Lancet*. 2014;384(9952):1446-54.
52. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2013;25(1):33-42.
53. Sodha S, Nazarian S, Adshead JM, Vasdev N, Mohan-S G. Effect of pneumoperitoneum on renal function and physiology in patients undergoing robotic renal surgery. *Current urology*. 2015;9(1):1-4.
54. Thiele RH, Raghunathan K, Brudney C, Lobo DN, Martin D, Senagore A, et al. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on perioperative fluid management within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery. *Perioperative Medicine*. 2016;5(1):24.
55. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C, et al. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal-directed haemodynamic management in noncardiac surgery. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(4):1227-41.
56. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008;108(1):71-7.
57. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *The Lancet*. 2016;387(10038):2655-64.
58. Dean M, Ramsay R, Heriot A, Mackay J, Hiscock R, Lynch AC. Warmed, humidified CO2 insufflation benefits intraoperative core temperature during laparoscopic surgery: A meta-analysis. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2017;10(2):128-36.
59. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The lancet*. 2005;365(9472):1718-26.
60. Lim DR, Bae SU, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, et al. Long-term oncological outcomes of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision of mid–low rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Surgical endoscopy*. 2017;31(4):1728-37.
61. Zhang H-Y, Zhao C-L, Xie J, Ye Y-W, Sun J-F, Ding Z-H, et al. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2016;31(5):951-60.
62. Verma R, Nelson RL. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3).
63. Zhang K, Cheng S, Zhu Q, Han Z. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: A meta-analysis of safety and efficacy. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi= Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2017;20(9):1060-6.
64. ERAS CG. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Annals of surgery*. 2015;261(6):1153.
65. Hultberg DK, Angenete E, Lydrup M-L, Rutegård J, Matthiessen P, Rutegård M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(10):1908-14.

66. Carmichael JC, Keller DS, Baldini G, Bordeianou L, Weiss E, Lee L, et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2017;60(8):761-84.
67. Ge D-J, Qi B, Tang G, Li J-Y. Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia and recovery in patients after abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized clinical trial. *Scientific reports*. 2016;6:21514.
68. Hamilton TW, Athanassoglou V, Mellon S, Strickland LH, Trivella M, Murray D, et al. Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(2).
69. Carli F, Kehlet H, Baldini G, Steel A, McRae K, Slinger P, et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. 2011.
70. Carli F, Halliday D. Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997;86(5):1033-40.
71. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan Jr JA, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama*. 2003;290(18):2455-63.
72. Hübner M, Blanc C, Roulin D, Winiker M, Gander S, Demartines N. Randomized clinical trial on epidural versus patient-controlled analgesia for laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery pathway. *Annals of surgery*. 2015;261(4):648-53.
73. Fares KM, Mohamed SA-E, Abd El-Rahman AM, Mohamed AA, Amin AT. Efficacy and safety of intraperitoneal dexmedetomidine with bupivacaine in laparoscopic colorectal cancer surgery, a randomized trial. *Pain Medicine*. 2015;16(6):1186-94.
74. Frustran N, Dalmau A, Ferreres E, Camprubí I, Sanzol R, Redondo S, et al. Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: a double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2015;17(4):342-50.
75. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(7).
76. Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. 2011.
77. Peršec J, Peršec Z, Buković D, Husedžinović I, Buković N, Pavelić L. Effects of clonidine preemptive analgesia on acute postoperative pain in abdominal surgery. *Collegium antropologicum*. 2007;31(4):1071-5.
78. Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;94(6):1598-605.
79. Ong CK-S, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;100(3):757-73.
80. Khan SA, Khokhar HA, Nasr A, Carton E, El-Masry S. Effect of epidural analgesia on bowel function in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*. 2013;27(7):2581-91.
81. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Archives of surgery*. 2008;143(10):990-9.

82. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of surgery*. 2014;259(6):1056-67.
83. Halabi WJ, Kang CY, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ, et al. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes. *JAMA surgery*. 2014;149(2):130-6.
84. Liu H, Hu X, Duan X, Wu J. Thoracic epidural analgesia (TEA) vs. patient controlled analgesia (PCA) in laparoscopic colectomy: a meta-analysis. 2014.
85. Cook T, Counsell D, Wildsmith J. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(2):179-90.
86. Levy BF, Scott MJ, Fawcett WJ, Rockall TA. 23-hour-stay laparoscopic colectomy. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009;52(7):1239-43.
87. Day A, Smith R, Scott M, Fawcett W, Rockall T. Randomized clinical trial investigating the stress response from two different methods of analgesia after laparoscopic colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2015;102(12):1473-9.
88. Stevens M, De Nes L, Hollmann M. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery (*Br J Surg* 2011; 98: 1068–1078). *British journal of surgery*. 2011;98(12):1805-.
89. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(7).
90. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2017;126(4):729-37.
91. Khan JS, Yousuf M, Victor JC, Sharma A, Siddiqui N. An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta-analysis. *Journal of clinical anesthesia*. 2016;28:95-104.
92. Tran T, Ivanusic J, Hebbard P, Barrington M. Determination of spread of injectate after ultrasound-guided transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *British journal of anaesthesia*. 2008;102(1):123-7.
93. Stokes AL, Adhikary SD, Quintili A, Puleo FJ, Choi CS, Hollenbeak CS, et al. Liposomal bupivacaine use in transversus abdominis plane blocks reduces pain and postoperative intravenous opioid requirement after colorectal surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2017;60(2):170-7.
94. Gadsden J, Ayad S, Gonzales JJ, Mehta J, Boublik J, Hutchins J. Evolution of transversus abdominis plane infiltration techniques for postsurgical analgesia following abdominal surgeries. *Local and regional anesthesia*. 2015;8:113.
95. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Annals of surgery*. 2001;233(3):438.
96. Iannuzzi JC, Aquina CT, Rickles AS, Hensley BJ, Probst CP, Noyes K, et al. Risk factors for postdischarge venothromboembolism after colorectal resection. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2016;59(3):224-9.
97. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(12).
98. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(1).

99. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(9).
100. Zhuang C-L, Ye X-Z, Zhang C-J, Dong Q-T, Chen B-C, Yu Z. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Digestive surgery*. 2013;30(3):225-32.
101. Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2013;347:f7073.
102. Holte K, Foss NB, Svensén C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2004;100(2):281-6.
103. Lobo DN. Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw. *LWW*; 2009.
104. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, et al. Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes: a hospital registry study. *Annals of surgery*. 2018;267(6):1084-92.
105. Hansen PB, Jensen BL, Skøtt O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension*. 1998;32(6):1066-70.
106. Fiona R, WILLIAMS RN, ROWLANDS BJ, ALLISON SP. (Ab) normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clinical science*. 2003;104(1):17-24.
107. Myles PS, Andrews S, Nicholson J, Lobo DN, Mythen M. Contemporary approaches to perioperative IV fluid therapy. *World journal of surgery*. 2017;41(10):2457-63.
108. Egal M, de Geus HR, van Bommel J, Groeneveld AJ. Targeting oliguria reversal in perioperative restrictive fluid management does not influence the occurrence of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2016;33(6):425-35.
109. Puckett JR, Pickering JW, Palmer SC, McCall JL, Kluger MT, De Zoysa J, et al. Low versus standard urine output targets in patients undergoing major abdominal surgery. *Annals of surgery*. 2017;265(5):874-81.
110. Grass F, Sliker J, Frauche P, Solà J, Blanc C, Demartines N, et al. Postoperative urinary retention in colorectal surgery within an enhanced recovery pathway. *Journal of Surgical Research*. 2017;207:70-6.
111. Klahr S, Miller SB. Acute oliguria. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(10):671-5.
112. Benoist S, Panis Y, Denet C, Mauvais F, Mariani P, Valleur P. Optimal duration of urinary drainage after rectal resection: a randomized controlled trial. *Surgery*. 1999;125(2):135-41.
113. Han CS, Kim S, Radadia KD, Zhao PT, Elsamra SE, Olweny EO, et al. Comparison of urinary tract infection rates associated with transurethral catheterization, suprapubic tube and clean intermittent catheterization in the postoperative setting: a network meta-analysis. *The Journal of urology*. 2017;198(6):1353-8.
114. Gustafsson U, Scott M, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World journal of surgery*. 2013;37(2):259-84.
115. Schwenk ES, Grant AE, Torjman MC, McNulty SE, Baratta JL, Viscusi ER. The efficacy of peripheral opioid antagonists in opioid-induced constipation and postoperative ileus: a systematic review of the literature. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2017;42(6):767-77.

116. Short V, Herbert G, Perry R, Atkinson C, Ness AR, Penfold C, et al. Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(2).
117. de Leede E, van Leersum N, Kroon H, van Weel V, van der Sijp J, Bonsing B, et al. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery. *British Journal of Surgery*. 2018;105(7):820-8.
118. Hansen CT, Sørensen M, Møller C, Ottesen B, Kehlet H. Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(4):311. e1-. e7.
119. Yoshikawa K, Shimada M, Wakabayashi G, Ishida K, Kaiho T, Kitagawa Y, et al. Effect of Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, after total gastrectomy for gastric cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):571-8.
120. Zingg U, Miskovic D, Pasternak I, Meyer P, Hamel C, Metzger U. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *International journal of colorectal disease*. 2008;23(12):1175-83.
121. Dulskas A, Klimovskij M, Vitkauskiene M, Samalavicius NE. Effect of coffee on the length of postoperative ileus after elective laparoscopic left-sided colectomy: a randomized, prospective single-center study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(11):1064-9.
122. Gustafsson U, Thorell A, Soop M, Ljungqvist O, Nygren J. Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*. 2009;96(11):1358-64.
123. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(3):569.
124. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Archives of surgery*. 2011;146(5):571-7.
125. Lau C, Phillips E, Bresee C, Fleshner P. Early use of low residue diet is superior to clear liquid diet after elective colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2014;260(4):641-9.
126. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'connor O, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *British Journal of Surgery*. 2004;91(8):983-90.
127. Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Séverac H, Ochoa JB. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World journal of surgical oncology*. 2012;10(1):136.
128. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *British Journal of surgery*. 2011;98(1):37-48.
129. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition*. 2017;36(3):623-50.
130. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10052):1377-88.
131. Rasmussen L. Defining postoperative cognitive dysfunction. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 1998;15(6):761-4.

132. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Annals of surgery*. 2006;244(4):593.
133. Cummings JL, Benson DF. *Dementia: a clinical approach*. 2: Boston, MA: Heinemann-Butterworths; 1992.
134. Lesser I, Miller B, Boone K, Hill-Gutierrez E, Mena I. Psychosis as the first manifestation of degenerative dementia. *Bull Clin Neurosci*. 1989;54:59-63.
135. Bucht G, Gustafson Y, Sandberg O. Epidemiology of delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1999;10(5):315-8.
136. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1986;49(4):341-5.
137. Kopelman MD. The korsakoff syndrome. *The British Journal of Psychiatry*. 1995;166(2):154-73.
138. Kehaya S, Güldiken B, Doğru Y. Geçici Global Amneziyi Taklit Eden Hiponatremi.
139. KESKEN S, AKARSU D. Kafa Travmaları Sonrası Gelişen Mental Bozukluklar.
140. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54(8):951-6.
141. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, et al. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Annals of neurology*. 2008;63(5):581-90.
142. Rudolph J, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein J, Rasmussen L, Crosby G, et al. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*. 2008;63(9):941-7.
143. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PS, Pericak-Vance MA, Joo S, et al. Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(8):1467-.
144. Raja PV, Blumenthal JA, Doraiswamy PM. Cognitive deficits following coronary artery bypass grafting: prevalence, prognosis, and therapeutic strategies. *CNS spectrums*. 2004;9(10):763-72.
145. Felderhoff-Mueser U, Schmidt OI, Oberholzer A, Bühner C, Stahel PF. IL-18: a key player in neuroinflammation and neurodegeneration? *Trends in neurosciences*. 2005;28(9):487-93.
146. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(2):447S-55S.
147. Laalou F, Carre A, Forestier C, Sellal F, Langeron O, Pain L. Pathophysiology of post-operative cognitive dysfunction: current hypotheses. *Journal de chirurgie*. 2008;145(4):323-30.
148. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):669-75.
149. van Munster BC, Zwinderman AH, de Rooij SE. Genetic variations in the interleukin-6 and interleukin-8 genes and the interleukin-6 receptor gene in delirium. *Rejuvenation research*. 2011;14(4):425-8.
150. O'Brien JT. The 'glucocorticoid cascade' hypothesis in man: prolonged stress may cause permanent brain damage. *The British Journal of Psychiatry*. 1997;170(3):199-201.
151. Fodale V, Santamaria L. Drugs of anesthesia, central nicotinic receptors and post-operative cognitive dysfunction. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2003;47(9):1180-.

152. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Medical hypotheses*. 2005;65(5):972-82.
153. Palotás M, Palotás A, Bjelik A, Pákási M, Hugyecz M, Janka Z, et al. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. *Neurochemical research*. 2005;30(8):1021-6.
154. Fodale V, Schifilliti D, Pratico C, Santamaria L. Remifentanyl and the brain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(3):319-26.
155. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P, Culley DJ, Crosby G, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid β protein levels. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006;104(5):988-94.
156. Zhang B, Dong Y, Zhang G, Moir RD, Xia W, Yue Y, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid β -protein levels under hypoxic conditions. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(18):11866-75.
157. Mandal PK, Pettegrew JW. A β peptide interactions with isoflurane, propofol, thiopental and combined thiopental with halothane: A NMR study. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2008;1778(11):2633-9.
158. Lenzken SC, Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Schettini G, Racchi M. Nicotinic component of galantamine in the regulation of amyloid precursor protein processing. *Chemico-biological interactions*. 2007;165(2):138-45.
159. Culley DJ, Crosby G. The inhibition of central nicotinic nACh receptors is the possible cause of prolonged cognitive impairment after anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(4):1207.
160. Qiu Y, Wu X-J, Chen H-Z. Simultaneous changes in secretory amyloid precursor protein and β -amyloid peptide release from rat hippocampus by activation of muscarinic receptors. *Neuroscience letters*. 2003;352(1):41-4.
161. Yoon M, Choi J, Jeong S. Antinociception of intrathecal cholinesterase inhibitors and cholinergic receptors in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(9):1079-84.
162. Laalou F-Z, de Vasconcelos AP, Oberling P, Jeltsch H, Cassel J-C, Pain L. Involvement of the basal cholinergic forebrain in the mediation of general (propofol) anesthesia. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008;108(5):888-96.
163. Mandal PK, Fodale V. Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid β -peptide oligomerization: An NMR study. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;379(3):716-20.
164. Mandal PK, Fodale V. Smaller molecular-sized anaesthetics oligomerize A β peptide simulating Alzheimer's disease: a relevant issue. *LWW*; 2009.
165. Jungwirth B, Zieglgansberger W, Kochs E, Rammes G. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2009;9(14):1568-79.
166. Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M, et al. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2012;116(3):603-12.
167. Ancelin M-L, De Roquefeuil G, Ledésert B, Bonnel F, Cheminal J-C, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(4):360-6.
168. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2012;29(9):409-22.

169. Gameiro M, Eichler W, Schwandner O, Bouchard R, Schön J, Schmucker P, et al. Patient mood and neuropsychological outcome after laparoscopic and conventional colectomy. *Surgical innovation*. 2008;15(3):171-8.
170. Dressler I, Fritzsche T, Cortina K, Pragst F, Spies C, Rundshagen I. Psychomotor dysfunction after remifentanyl/propofol anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*. 2007;24(4):347-54.
171. Lin R, Zhang F, Xue Q, Yu B. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD. *The Journal of arthroplasty*. 2013;28(3):494-7.
172. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(5):1467-73.
173. Reijmer YD, van den Berg E, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Kappelle LJ, et al. Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: the Hoorn Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(8):1426-33.
174. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*. 1998;351(9106):857-61.
175. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
176. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan› s› nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81.
177. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *The American journal of psychiatry*. 1983.
178. Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, Tangalos E, Ivnik RC. The short test of mental status: correlations with standardized psychometric testing. *Archives of neurology*. 1991;48(7):725-8.
179. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. 1984.
180. Raats JW, van Eijdsen WA, Crolla RM, Steyerberg EW, van der Laan L. Risk factors and outcomes for postoperative delirium after major surgery in elderly patients. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136071.
181. Mangnall LT, Gallagher R, Stein-Parbury J. Postoperative delirium after colorectal surgery in older patients. *American journal of critical care*. 2011;20(1):45-55.
182. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Thielmann M, Löscher C, et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(3):872-9.
183. Tuman K, McCarthy R, Najafi H, Ivankovich A. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;104(6):1510-7.
184. Spitznagel MB, Alosco M, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R, et al. Cognitive function predicts 24-month weight loss success after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2013;9(5):765-70.
185. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *Bmj*. 2007;334(7598):842-6.
186. Radtke F, Franck M, Herbig T, Papkalla N, Kleinwaechter R, Kork F, et al. Incidence and risk factors for cognitive dysfunction in patients with severe systemic disease. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(2):612-20.

187. Ely E, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive care medicine*. 2001;27(12):1892-900.
188. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*. 2001;42(1):68-73.
189. Lee L, Li C, Landry T, Latimer E, Carli F, Fried GM, et al. A systematic review of economic evaluations of enhanced recovery pathways for colorectal surgery. *Annals of Surgery*. 2014;259(4):670-6.



ÖZGEÇMİŞ

Dr. Nagihan DURAN YAKAR

İletişim: drnagihanyakar@gmail.com

- 1987 Amasya’da doğdum.
- 1993-2001 Sinop Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu’nda eğitim
- 2001-2005 Sinop Anadolu Lisesi’nde eğitim
- 2005-2011 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitim
- 2011-2013 Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis ve Sakarya 112
Komuta Kontrol Merkezi- Pratisyen Hekim
- 2014- Halen Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği- Asistan Hekim