

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**GERİATRİK ÜROLOJİK ONKOLOJİK CERRAHİLERDE
POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON VE BEYİN HASARI
BİYOBELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ŞENTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem SAVRAN KARADENİZ

İstanbul 2021

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**GERİATRİK ÜROLOJİK ONKOLOJİK CERRAHİLERDE
POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON VE BEYİN HASARI
BİYOBELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ŞENTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem SAVRAN KARADENİZ

İstanbul 2021

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje numarası: 36422

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince Anesteziyoloji, Reanimasyon ve Algoloji konusundaki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zerrin Sungur'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan hep çok mutlu olduğum, tezimin her aşamasında sabır, destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Meltem Savran Karadeniz'e;

Eğitimim süresince öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Ali Emre Çamcı, Prof. Dr. Nüzhet Mert Şentürk, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Prof. Dr. Mukkadder Orhan Sungur, Doç. Dr. Ahmet Kemalettin Koltka, Doç. Dr. Mehmet İlke Büget, Doç. Dr. Aysu Şalvız, Doç. Dr. Meltem Savran Karadeniz, Doç. Dr. Achmet Ali, Doç. Dr. Demet Altun Bingöl, Doç. Dr. Günseli Orhun, Yard. Doç. Dr. Hacer Ayşen Yavru, Yard. Doç. Dr. Halil Çetingök'e;

Uzmanlık eğitimim döneminde emekli olan Anabilim Dalı eski başkanları Prof. Dr. Lütfi Telci ve Prof. Dr. Kamil Mehmet Tuğrul'a, emekli olan Prof. Dr. Kamil Pembeci, Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Prof. Dr. Özkan Akıncı ve Yard. Doç. Dr. Süleyman Küçükay'a;

Bu zorlu asistanlık sürecinde bana destek olan ve üzerimde emeği bulunan her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim tüm uzmanlarımıza; tüm asistan arkadaşlarıma, her sorunumuzda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterliği ekibimize; birlikte çalıştığım değerli hemşire, anestezi teknikeri ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her zor anımda yanımda olan değerli annem Fazilet Şentürk'e, değerli babam Seven Şentürk'e, değerli ablam Esra Şentürk'e, asistanlığım ve tez sürecimin tamamında desteğini arkamda hissettiğim değerli eşim Merve Şentürk'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre Şentürk

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	1
KISALTMALAR DİZİNİ.....	4
TABLolar DİZİNİ	5
ÖZET	7
SUMMARY	8
I. GİRİŞ	10
II. GENEL BİLGİLER.....	12
A. KIRILGANLIK SENDROMU	12
1. Kırılğanlık Sendromunun Epidemiyolojisi ve Sonuçları.....	13
2. Kırılğanlık Sendromunun Tanısı	14
B. YAŞLANMAYA BAĞLI FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE ANESTEZİ UYGULAMALARINA ETKİSİ.....	17
1. Santral Sinir Sistemi	19
2. Kardiyovasküler Sistem.....	19
3. Solunum Sistemi	19
4. Gastrointestinal Sistem	21
5. Üriner Sistem	21
6. Endokrin Sistem.....	21
C. YAŞLI HASTALARDA PERİOPERATİF BAKIM	22
1. Preoperatif Değerlendirme.....	22
2. İntraoperatif Yönetim	25
3. Postoperatif Bakım	30
D. POSTOPERATİF NÖROKOGNİTİF BOZUKLUKLAR	33
1. Postoperatif Deliryum.....	33
2. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon	41
III. GEREÇ VE YÖNTEM	48
A. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	48
B. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME	48
C. ANESTEZİ YÖNETİMİ.....	49

D. REJYONEL SEREBRAL OKSİJENASYON.....	50
E. KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	51
F. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF SONUÇLAR.....	51
G. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE ANALİZİ.....	52
1. ELİSA yöntemi	52
2. ELISA Protokolü	54
3. Assay Prosedürü	55
H. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	56
IV. BULGULAR.....	57
1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	57
2. İNFLAMATUAR VE BEYİN HASARI BİYOBELİRTEÇLERİ.....	62
3. SEREBRAL OKSİJENASYON.....	65
4. POSTOPERATİF SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR	66
5. ADDENBROOKE KOGNİTİF MUAYENESİ SONUÇLARI	69
V. TARTIŞMA.....	71
VI. SONUÇ.....	80
VII. KAYNAKÇA	81
VIII. EK-1	93

KISALTMALAR DİZİNİ

POKD: Postoperatif kognitif disfonksiyon

POD: Postoperatif deliryum

ACE-R: Addenbrooke kognitif muayenesi revize versiyonu – Addenbrooke cognitive examination-revised

CAM: Konfüzyon değerlendirme metodu – Confusion assessment method

NSE: Nörön spesifik enolaz

IL-6: İnterlökin 6

HMGB-1: High mobility group box protein-1

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

POKD1: Hastane taburculuğunda (veya postoperatif 1. haftada) POKD

POKD3: Postoperatif 3. ayda POKD

NIRS: Near-infrared spektroskopi

CFS: Klinik kırılgnlık skalası – Clinical frailty scale

ASA: Amerikan Anestezistler Birliğı – American Society of Anesthesiologist

RASS: Richmond ajitasyon sedasyon skalası

HKB: Hafif kognitif bozukluk

rSpO₂: Rejyonel serebral oksijen satürasyonu

NYHA: New York Kalp Birliğı – New York Heart Association

AUC: Eğri altındaki alan – Area under curve

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Şekil tablosu ögesi bulunamadı.Tablo 1: 30 bileşenli Kırılganlık İndeksi

Tablo 2: Klinik Kırılganlık Skalası

Tablo 3: Charlson komorbidite indeksi

Tablo 4: Fried kırılganlık Fenotipi

Tablo 5: Yaşlanmaya bağlı meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve anestezi uygulamalarında dikkat edilmesi gereken klinik sonuçları

Tablo 6: Amerikan Cerrahlar Koleji'nin geriatrik hastaların preoperatif değerlendirilmesinde rutin anamnez ve fizik muayenenin ardından önerdiği optimal değerlendirmenin bileşenleri

Tablo 7: Yaşlı hastalarda postoperatif bakım için kontrol listesi

Tablo 8: Postoperatif Deliryum ile ilişkili Predispozan Faktörler

Tablo 9: Postoperatif Deliryum ile ilişkili Tetikleyici Faktörler

Tablo 10 : Richmond ajitasyon sedasyon skalası

Tablo 11 : Konfüzyon değerlendirme metodu

Tablo 12 : Postoperatif deliryumun önlenmesine yönelik öneriler

Tablo 13 : Perioperatif Süreçte Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Gelişme Riskini Etkileyen Faktörler

Tablo 14: Hastaların temel ve klinik özellikleri

Tablo 15: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3.ayda POKD gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri

Tablo 16: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri

Tablo 17: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3. ayda POKD gelişen ve gelişmeyen hastaların preoperatif ve postoperatif biyobelirteçlerinin sonuçları

Tablo 18: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların preoperatif ve postoperatif biyobelirteçlerinin sonuçları

Tablo 19: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3.ayda POKD gelişen ve gelişmeyen serebral oksijenasyon parametreleri

Tablo 20: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen serebral oksijenasyon parametreleri

Tablo 21: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3.ayda POKD gelişen ve gelişmeyen hastalarda görülen intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar

Tablo 22: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen hastalarda görülen intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar

Tablo 23: Preoperatif, postoperatif 1. Hafta ve postoperatif 3. Ayda Addenbrooke kognitif muayenesinin karşılaştırılması



ÖZET

Amaç: Geriatrik hastalarda, majör ürolojik onkolojik cerrahilerde postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) ve postoperatif deliryum (POD) ile, proinflamatuvar ve nöronal hasar biyobelirteçlerinin ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Sekonder amaçlarımız rejyonel serebral oksijen saturasyonları ve postoperatif komplikasyonlarla postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının ilişkisini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Etik kurul onayının alınmasının ardından (2019/1555) ve onamı alınan primer ürolojik malignite tanısıyla majör abdominal cerrahi planlanan 60 yaş üzeri hastalar bu prospektif gözlemsel çalışmaya dahil edildi. POKD tanısı için preoperatif 1. gün, postoperatif 1. hafta ve 3. ayda Addenbrooke Kognitif Muayenesi (ACE-R) uygulandı. Postoperatif test puanlarının preoperatif teste göre değişimlerinden, bir kontrol grubunun öğrenme etkisi çıkarılarak $z > 1,96$ olan hastalara POKD tanısı konuldu. POD tanısında Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM) kullanıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif S-100 β , NSE, IL-6 ve HMGB-1 serum seviyelerinin ELISA yöntemiyle belirlenmesi için, hastalardan kan örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 7'si kadın (%13), 47'si erkekti (%87). Hastaların ortalama yaşı $73,7 \pm 7,1$ 'di. Ameliyattan 1 hafta sonra POKD (POKD1) 17 (%31,5) hastada, ameliyattan 3 ay sonra POKD (POKD3) 12 (%22) hastada ve POD 12 (%22) hastada gelişti. Preoperatif IL-6 ($p < 0,01$), preoperatif S-100 β ($p < 0,01$), postoperatif IL-6 ($p = 0,01$) ve postoperatif S-100 β ($p = 0,03$) serum seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek bulundu. Preoperatif IL-6 ($p = 0,01$) ve preoperatif S-100 β ($p = 0,03$) serum seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek bulundu. Preoperatif NSE ($p = 0,04$) serum seviyeleri POD gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek bulundu.

Sonuç: Geriatrik majör ürolojik onkolojik cerrahilerde, proinflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olan IL-6, nöronal hasar biyobelirteçlerinden S-100 kısa ve uzun dönem POKD ile; nöronal hasar biyobelirteçlerinden NSE ise POD ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, cerrahi travmanın sistemik inflamasyona neden olduğu ve daha sonra nöronal aktivitede fonksiyonel bir bozulmaya neden olarak POCD ve POD'a yol açtığı fikrini desteklemektedir.

SUMMARY

Objective: We aimed to evaluate the relationship between proinflammatory and neuronal damage biomarkers in geriatric patients, with postoperative cognitive dysfunction (POCD) and postoperative delirium (POD) in major urologic oncologic surgeries. Our secondary aims are to examine the relationship between regional cerebral oxygen saturations and postoperative complications and postoperative cognitive dysfunction.

Materials and methods: Patients over 60 years of age who were scheduled for major abdominal surgery with the diagnosis of primary urological malignancy after the approval of the ethics committee (2019/1555) were included in this prospective observational study. Addenbrooke Cognitive Examination (ACE-R) was performed on the preoperative 1st day, postoperative 1st week, and 3rd month for the diagnosis of POCD. Patients with $z > 1.96$ were diagnosed with POCD by subtracting the learning effect of a control group from the changes in the postoperative test scores compared to the preoperative test. Confusion Evaluation Method (CAM) was used in the diagnosis of POD. Blood samples were taken from the patients to determine the preoperative and postoperative serum levels of S-100 β , NSE, IL-6 and HMGB-1 by ELISA method.

Results: Of the patients included in the study, 7 (13%) were female and 47 (87%) were male. The mean age of the patients was 73.7 ± 7.1 years. POCD was observed in 17 (31.5%) patients after postoperative first week and in 12 (22%) patients three months after the operation. POD was observed in 12 (22%) patients. Preoperative IL-6 ($p < 0.01$), preoperative S-100 β ($p < 0.01$), postoperative IL-6 ($p = 0.01$), and postoperative S-100 β ($p = 0.03$) serum levels were found to be significantly higher in POCD1 patients than non-POCD1 patients. Preoperative IL-6 ($p = 0.01$) and preoperative S-100 β ($p = 0.03$) serum levels were found to be significantly higher in POCD3 patients than non-POCD3. Preoperative NSE ($p = 0.04$) serum levels were found to be significantly higher in POD patients than non-POD.

Conclusion: In geriatric major urological oncological surgeries, IL-6, which is an indicator of proinflammatory activity, and S-100, which is a neuronal damage biomarker, are associated with short- and long-term POCD; NSE, one of the neuronal damage biomarkers, was found to be associated with POD. These results support the idea that surgical trauma causes systemic

inflammation which then causes a functional disruption in neural activity, leading to POCD and POD.



I. GİRİŞ

Postoperatif nörokognitif komplikasyonlar hem dalgalı hem de tipik olarak geçici olan postoperatif deliryum (POD) ve daha uzun süreli seyretme potansiyeline sahip postoperatif kognitif disfonksiyondan (POKD) oluşmaktadır. POD bilinç bozukluğu, dikkati sürdürme yeteneğinde azalma ve hafıza bozukluğu ile karakterize akut mental durum değişikliğidir. (1) En basit tanımıyla POKD ise cerrahi sonrasındaki kognitif performansın cerrahi öncesine göre düşük olmasıdır. Bu farklılık yürütücü işlev, dikkat, sözel bellek, psikomotor hız ve görsel-uzaysal soyutlama gibi yüksek kortikal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik testlerle ölçülür. (2)

POD kalp dışı cerrahilerden sonra yaşlı erişkin hastaların %5 ila 52'sinde ortaya çıkan yaygın bir postoperatif komplikasyondur. (3) Yaşlılarda POKD insidansının cerrahiden 1 hafta sonra %9-54 arasında olduğu, 3 ay sonra ise %10-17 olduğu bildirilmiştir. (4) Bu durum operasyondan 1 yıl sonraya kadar görülebildiği gibi (insidans %3) kalıcı ve geri dönüşümsüz olabilir. (4) Deliryum ise kayıtsızlık ve apatiden, ajite ve hiperaktif mental durum değişiklikleri olarak postoperatif 5. güne kadar başlayabilir ve hastane taburculuğu sonrasında aylarca devam edebilir. (5) Sonuç olarak geriatric hastalarda hem POKD hem de POD uzamış hastane yatışı, artmış maliyet, engellilik, morbidite ve mortalite ile ilişkili istenmeyen bir süreçtir. (1)

Tüm solid tümörlerin yaklaşık üçte ikisine 65 yaş üzerindeki hastalarda tanı konulmaktadır. Böbrek, mesane, prostat kanserleri gibi ürolojik malignitelerin insidans zirveleri 60-80 yaşlarındadır ve sırasıyla ikinci, altıncı ve dokuzuncu sırada en yaygın kanserleri oluşturmaktadırlar. (6, 7) İleri yaş, onkolojik cerrahi ve majör cerrahiler POKD açısından önemli risk faktörleridir. (1)

Patofizyolojileri tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, nöroinflamasyon ve nöronal hasar her iki klinik sendromun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Hem POKD'un hem de POD'un artmış proinflamatuvar araçlarla ve nöronal hasar belirteçleriyle ilişkili oldukları gösterilmiştir. (8) S-100, nöron spesifik enolaz (NSE), interlekin-6 (IL-6) ve high mobility group box protein 1 (HMGB-1) hem POD hem de POKD gelişimiyle ilişkili bulunmuşlardır. (8-11) Yaptığımız araştırmalar sonucu majör ürolojik onkolojik cerrahilerde

hem POD ve POKD açısından yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmadığı gibi, hem de bu biyobelirteçlerin PNK ile ilişkisi gösteren çalışmaya rastlamadık

Bu prospektif gözlemsel çalışmadaki amacımız geriatrik majör ürolojik onkolojik cerrahilerde POKD ve POD'un S-100, NSE, HMGB-1 ve IL-6 ile ilişkili olup olmadığını incelemektir. Primer çıktımız preoperatif ve postoperatif periferik kandaki S-100, NSE, HMGB-1, IL-6 düzeyleri ve preoperatif, postoperatif ilk hafta ve postoperatif 3. aydaki nöropsikolojik test sonuçlarıdır. Sekonder çıktılarımız ise intraoperatif near-infrared spektroskopi (NIRS) monitörizasyonları ve postoperatif komplikasyonlardır.



II. GENEL BİLGİLER

Sağlık alanında yaşanan gelişmeler ile hayat standartlarının iyileşmesine bağlı artan yaşam beklentisi ve doğurganlık oranının azalması ülkemizde yaşlı nüfus oranının giderek artmasıyla sonuçlanmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun verileri 1990 yılından günümüze kadar 65 yaş üstü nüfusun sayısal olarak 3 kattan daha fazla arttığını ve toplam nüfustaki oranının %4,3'ten %9,5' çıktığını göstermektedir.¹ Ayrıca genel nüfusa kıyasla cerrahi hasta popülasyonu daha hızlı yaşlanmaktadır. Majör cerrahi uygulanan hastaların yarısından fazlasının 65 yaşın üzerinde olduğu ve bu hastalarda morbidite ile mortalite hızlarının 2-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. (12) Gelecek yıllarda daha da hızlanması beklenen bu demografik değişim sürecine bağlı artan talebin güvenli bir şekilde karşılanabilmesi için bu riskli grubun kırılma sendromu, postoperatif deliryum (POD) ve postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) gibi postoperatif nörokognitif bozukluklar (NKB) ve diğer özgün problemlerine yönelik bireyselleştirilmiş stratejilerin uygulanması gereklidir.

A. KIRILGANLIK SENDROMU

Farklı bilim dalları tarafından oldukça fazla sayıda tanım ve teoriyle açıklanmaya çalışılmış olan yaşlanma, en genel tanımıyla; fizyolojik, psikolojik, sosyal, kültürel ve diğer insanı ilgilendiren tüm boyutlarda işlevselliğin azalmasıdır. Biyolojik açıdan yaşlanma, zaman içerisinde biriken hücresel, moleküler ve fonksiyonel hasarlara bağlı fizyolojik kapasitenin azalması ve fiziksel streslere uygun yanıt kabiliyetinin azalmasıyla sonuçlanan organ sistem değişiklikleri ve artmış hastalık riski olarak tanımlanır. (13) Bu tanım doğumdan itibaren geçen süreyle ifade edilen kronolojik yaştan farklı olarak, genel kabul görmüş bir tanımlı olmayan biyolojik yaş ile ilişkilidir.

¹ İstatistiklerle Yaşlılar, 2020. Yayın tarihi: 18.03.2020. Erişim tarihi: 11.08.2020. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten>

Perioperatif tıpta yaşlanma biyolojik tanımı ile değerlendirilmelidir. Perioperatif süreç açısından biyolojik yaş bir örnek ile anlaşılabilir. Her biri 70 yaşında erkek ve kontrollü hipertansiyon dışında eşlik eden sistemik hastalığı olmayan iki cerrahi hastasından; bir tanesi fonksiyonel olarak oldukça atletik iken, diğeri fiziksel, sosyal ve fonksiyonel olarak bağımlı olabilir. İkinci hastadaki bağımlılığın nedeninden bağımsız olarak kronolojik yaşının birinci hastayla aynı olmasına rağmen biyolojik açıdan daha yaşlı olduğu söylenebilir. Biyolojik olarak yaşlı olan ikinci hasta kırılğan, içinde bulunduğu durum ise kırılğanlık sendromu olarak ifade edilebilir.

İlerleyen yaşla birlikte postoperatif mortalite üssel olarak, postoperatif morbidite ise doğrusal olarak artış gösterir. Yaşlı hastalarda genç hastalara göre artmış olmasına rağmen perioperatif mortalite oranı %2,3 ve perioperatif majör komplikasyon görülme oranı ise %28'dir. (14) Bu oranlar oldukça riskli bir hasta grubunu işaret ediyor olsa da her cerrahi yaşlı hastada morbidite ve mortalite gelişmiyor olması araştırmacıları bu riskli yaşlı hasta grubunun içerisinde diğerlerinden daha fazla komplikasyon riski altında olan bir alt grubun tanımlanmasına yönlendirmiştir. Artmış perioperatif komplikasyon riskiyle karşı karşıya olan bu alt grup kırılğanlık sendromuyla ifade edilmektedir. (12) Her bireyde ilerleyen yaşla birlikte fizyolojik kapasite azalır, fiziksel streslere yanıt kabiliyeti azalır ve postoperatif komplikasyon riski artar. Ancak bu yaşa bağlı değişiklikler ve artmış perioperatif riskler her bireyde ve bireyler arasında doğrusal ve tutarlı olarak gerçekleşmez. Sonuç olarak fizyolojik kapasitede ve fiziksel streslere yanıt kabiliyetindeki azalmanın ve postoperatif komplikasyon riskindeki artmanın yaşla beklenen düzeyle açıklanamayan hastalar kırılğan hastalar olarak tanımlanabilir. (15)

1. Kırılğanlık Sendromunun Epidemiyolojisi ve Sonuçları

Kırılğanlık sendromu uluslararası kabul edilmiş bir tanımı ve tanı kriterleri olmayan, oldukça çok sayıda tanısal ölçeğin varlığı nedeniyle kafa karışıklıklarına yol açan ve yaşlı hastalara ait artmış perioperatif komplikasyon riski ile ilişkili bir alt grubu temsil eden çok boyutlu bir sendromdur. Genel hasta popülasyonunda kırılğanlık sendromunun prevalansı artan yaşla birlikte üssel olarak artar. 65 yaşında %10'nun altında olan kırılğanlık prevalansı 85 yaş üzerindeki hastaların yarısından fazlasında görülmektedir. (16) Cerrahi hastalarda ise farklı

özgüllük ve duyarlılığa sahip olan farklı ölçekler benzer hasta gruplarında %10-40 gibi geniş aralıktaki prevalansların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. (17, 18) Aynı ölçekle değerlendirilmek şartıyla kırılgnlık sendromunun prevalansı majör acil operasyonlarda, majör elektif operasyonlara göre 8 kat daha fazla görölmektedir. (19, 20) Onkolojik olmayan cerrahi nedeniyle operasyona hazırlanan hastaların %30'unda kırılgnlık sendromu görölürken, onkolojik cerrahi nedeniyle operasyon hazırlığı yapılan hastaların %50'sinde kırılgnlık sendromu görölmektedir. (21, 22) Uygulanması planlanan cerrahi de kırılgnlık prevalansında etkili olur. Örneğın, kırılgnlık sendromu ürolojik onkolojik cerrahilerdeki prevalansı radikal prostatektomilerde %0,9, parsiyel nefrektomilerde %2,2, radikal nefrektomilerde %7,2, nefroüretrektomilerde %6,1 ve radikal sistektomilerde %5,2 olarak bulunmuştur. (23) Göröldüğü gibi, prostatektomi adaylarının kırılgnlık sendromu prevalansı sistektomi adaylarının prevalansına göre çok daha düşüktür. Tipik olarak prostatektomi sadece beklenen hayatta kalma süresi uzun olan kişilerde uygulanması nedeniyle, cerrahi girişime uygun prostatektomi adaylarının semptom yükü sistektomi adaylarının semptom yüküne göre oldukça azdır. (12)

Genç ve sağlıklı bireylerde bile ciddi fizyolojik strese neden olan cerrahinin yaşlı ve kırılgn hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olması beklenen bir durumdur. Yaşlı hastalar arasında kırılgnlık varlığı postoperatif majör morbidite ve mortaliteyi en az iki kat arttırmaktadır. (24, 25) Geleneksel olarak cerrahi başarı kısa döneme ait ve klinisyen bazlı sonuçlarla değerlendirilmekteyken, son yıllarda uzun döneme ait ve hasta merkezli sonuçlara olan ilgi artmaktadır. (26) Kırılgnlık hasta merkezli sonuçlar açısından değerlendirildiğinde; kırılgn hastalarda kırılgn olmayan hastalara göre postoperatif dönemde yeni gelişen engelliliğın 2 kat daha fazla olduğı, daha önce evde yaşadıkları halde postoperatif dönemde bakım evinde yaşama ihtiyacının 5 kat daha fazla olduğı ve postoperatif dönemde hayat kalitelerinin daha fazla etkilendiğı gösterilmiştir. (17) Ayrıca kaynak kullanımının bir ölçüsü olan hastane yatış süresi ve maliyet kırılgn hastalarda %15-60 kadar daha fazla olmaktadır. (17, 27, 28)

2. Kırılgnlık Sendromunun Tanısı

Perioperatif klinisyenler yaşlı cerrahi hastaların postoperatif sonuçlarını iyileştirmek ve cerrahi başarıyı arttırmak için kanıta dayalı kılavızlar tarafından önerildiğı şekliyle preoperatif

kırılgnlık sendromu varlığını rutin olarak değerdendirmelidir. (29, 30) Fakat klinik pratikteki zaman baskısı nedeniyle kırılgnlık sendromu yaşlı hastaların rutin preoperatif değerdendirilmesinde yeterince yer almamaktadır. (31) Kırılgnlık değerdendirmesinin rutinleşmesinin önündeki bir diğerd engel ise tanı ölçekleriyle ilgilidir. Araştırmalarda kırılgnlık sendromunun tanısında kullanılmak üzere tanımlanmış olan 50'nin üzerindeki kırılgnlık ölçeğinin var olmasının yarattığı kafa karışıklığı ve bazı ölçeklerde gerekli olan özel ekipman, mental değerdendirme veya fonksiyonel değerdendirme kırılgnlık değerdendirmesinin rutin preoperatif değerdendirmenin içerisinde yer almasının önündeki engellerdir. (32) Çok boyutlu bir sendrom olan kırılgnlık; kronik hastalıkları, ilaç kullanımını, kötü alışkanları, beslenme durumunu, fiziksel performansı, fonksiyonel durumu, sosyal durumu, mental durumu ve daha oldukça fazla bileşeni içerisinde barındırır.

Kırılgnlık İndeksi	Anemi	Albümin	Sodyum	Düşük vücut kitle indeksi
	Peptik ülser hastalığı	Periferik damar hastalığı	Böbrek hastalığı	Romatizmal hastalık
	Diabetes mellitus	Kognitif bozukluk	Alkol	Düşme öyküsü
	Bağımlılık: Giyinme	Bağımlılık: Beslenme	Bağımlılık: Alışveriş	Kilo kaybı
	Obstrüktif uyku apnesi	Serebrovasküler hastalık	Kanser	Koroner arter hastalığı
	Sigara	Görme bozukluğu	İşitme bozukluğu	
	Kalp yetmezliği	İnsülin kullanımı	Karaciğer hastalığı	Çoklu ilaç kullanımı
	Çoklu sistemik hastalık	Depresyon	Uygunsuz ilaç kullanımı	

Tablo 1: 30 bileşenli Kırılgnlık İndeksi.

a) İlk Dakika İzlenimi

Bir kırılgnlık ölçeği olarak “İlk dakika izlenimi”nde yaşlı cerrahi hastası ilk defa görüldüğünde, “Bu hasta planlanan cerrahi için yeterince dinç mi değil mi?” sorusunun cevabı

aranır. Bu ölçek hastaları sadece kırılğan ve kırılğan değil olarak sınıflandırır. Bu değerlendirmeye göre, elektif vasküler cerrahi hastalarının preoperatif kayıtlarının retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada dinç olmayan hastalarda dinç olan hastalara göre 4 yıllık mortalitenin 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. (33)

b) Kırılğanlık İndeksi ve Klinik Kırılğanlık Skalası

“İlk dakika izlenimi”nin aksine “Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması [Canadian Study of Health and Aging (CSHA)]” 70 bileşenden oluşan çok boyutlu değerlendirme özelliğine sahip olan CSHA kırılğanlık indeksini tanımlamıştır. Bu ölçekte her bir bileşen 0 ile 1 arasında puanlanır. Hastada mevcut olan bileşenin şiddetine göre 0, 0,33, 0,67, 1 şeklindeki veya 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1 şeklindeki puanlamalar da tercih edilebilir. Sonuç olarak 10 bileşende problem yaşayan hastanın kırılğanlık durumu 10/70 olarak ifade edilir. Kırılğanlık indeksi, özellikle en az 30 değişken dahil edildiğinde mortalite, bakım evine taburculuk ve kötüleşen sağlık durumu riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. **Tablo 1** 30 bileşenden oluşan Kırılğanlık İndeksini göstermektedir. (34, 35) Oldukça çok sayıda bileşenden oluşan CSHA kırılğanlık indeksinin rutin uygulamaya yerleşmesinin zor olması nedeniyle CSHA klinik kırılğanlık skalası (CFS) geliştirilmiştir. En sık kullanılan ölçeklerden biri olan CFS; hastaların egzersiz kapasiteleri, eşlik eden sistemik hastalıkları, semptomları ve fiziksel bağımlılık derecelerine göre; çok dinç hastadan son dönem hastaya kadar 9 kategoride sınıflandırır. (**Tablo 2**) Çalışmalar CFS’nin, CSHA kırılğanlık indeksi ile yüksek oranda korele olduğunu gösterilmiştir. (34)

c) Charlson Komorbidite İndeksi

Boylamsal çalışmalara dahil edilen hastalar için tek başına veya kombine halde mortalite riskini değiştirebilecek eşlik eden sistemik hastalıklar için prognozu öngören bir sınıflama oluşturmak amacıyla 1987 yılında Charlson komorbidite indeksi (CCI) geliştirilmiştir. **Tablo 3**’te gösterilen CCI’de yer alan her sistemik hastalık belirli bir puan alır. Ayrıca 50 yaş ve üzeri her on yıl için 1 puan ve en fazla 4 puan eklenir. Sonuçta elde edilen toplam puan ile 10 yıllık yaşam beklentisi hesaplanır. (36) Akut koroner sendromu nedeniyle hastaneye yatan hastalarda ve postoperatif mortalitenin tahmininde CCI’nin geçerli olduğu gösterilmiştir. (37, 38)

Diğer kırılgnlık ölçeklerinden Fried kırılgnlık indeksi ve Edmonton Kırılgnlık Skalası **Tablo 4'te** gösterilmiştir. (39)

1 Çok Dinç – Güçlü, aktif, enerjik ve genellikle düzenli olarak egzersiz yapan
2 İyi – Aktif hastalık semptomları olmayan ancak kategori 1'den daha az formda olan kişiler.
3 İyi Kontrollü – Tıbbi sorunları iyi kontrol edilen ancak rutin yürüyüşün ötesinde düzenli olarak aktif olmayan kişiler.
4 Duyarlı – Günlük işlerde başkalarına bağımlı olmamakla birlikte, genellikle hastalığa bağlı semptomları aktivitelerini sınırlar. Gün içerisinde yorulmaktan şikâyet ederler.
5 Hafif Derecede Kırılgn – Bu insanlarda daha belirgin bir yavaşlama vardır ve yüksek dereceli gündelik işlerde yardıma ihtiyaç duyarlar. Alışveriş, tek başına dışarıda yürüme, yemek hazırlama ve ev işleri etkilenmiştir.
6 Orta Derecede Kırılgn – Tüm dış faaliyetlerde ve evin idaresinde yardıma ihtiyaç duyan kişilerdir. Merdivenleri inip çıkmak ve banyo yapmak için yardıma ihtiyaçları vardır. Giyinme konusunda bağımlılıkları daha azdır.
7 Şiddetli Kırılgn – Herhangi bir nedenle (fiziksel veya bilişsel) kişisel bakıma tamamen bağımlıdırlar. Buna rağmen yüksek ölüm riski altında değillerdir. (~ 6 ay içinde).
8 Çok Şiddetli Kırılgn – Tamamen bağımlı, yaşamının sonuna yaklaşıyor. Tipik olarak, küçük bir hastalıktan bile kurtulamazlar.
9. Ölümcül Hasta- Yaşam beklentisi <6 ay olan, fakat kırılgn olmayan kişiler için geçerlidir.

Tablo 2: Klinik Kırılgnlık Skalası.

B. YAŞLANMAYA BAĞLI FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE ANESTEZİ UYGULAMALARINA ETKİSİ

Yaşlanma genel fizyolojik rezervin azalmasına yol açan sistemik değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler bir bireyde yaş ile doğrusal değildir. Bireylerarası da paralellik göstermez. Bireyin kırılgn olup olmaması veya kırılgnlığının derecesi bu değişikliklerin ölçüsü olarak kabul edilebilir. Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler her organ sistemi için tartışılacaktır. Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler tablo 5'te özetlenmiştir. (40)

Miyokart enfarktüsü	1	Hemipleji	2
Konjestif kalp yetmezliği		Orta veya şiddetli böbrek hastalığı	
Periferik arter hastalığı		Uç organ hasarı olan diyabet	
Serebrovasküler hastalık		Solid tümör	
Demans		Lösemi	
Kronik akciğer hastalığı		Lenfoma	3
Son organ hasarı olmayan diyabet		Orta veya şiddetli karaciğer hastalığı	
Peptik ülser hastalığı		Metastatik solid tümör	6
Hafif karaciğer hastalığı		AIDS	
Bağ dokusu hastalığı		Yaş	*

Tablo 3: Charlson komorbidite indeksi. * Ayrıca 50 yaş ve üzeri her on yıl için 1 puan ve en fazla 4 puan eklenir. AIDS: Acquired Immune Deficiency Virus (Kazanılmış İmmün Yetmezlik Virüsü)

Fried Kırılgenlik Fenotipi *	Edmonton Kırılgen Ölçeği **
- Kilo kaybı: Son bir yılda istemsiz >4,5 kilogram - Kavrama gücü: Dinamometre ile el kavrama gücü (cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre) - Fiziksel dayanıklılık/enerji: Geriatrik depresyon skalası - Yavaşlık: 4,5 metre yürüme süresi (saniye) - Düşük fiziksel aktivite: Minnesota serbest zaman aktivite ölçeği	- Kognitif durum: Saat çizme testi - Genel sağlık durumu: Son bir yılda hastaneye yatış sayısı - Fonksiyonel bağımlılık: Yardım gerektiren günlük yaşam aktivitelerinin sayısı - Sosyal destek: Güvenilir sosyal yardım varlığı - İlaç kullanımı: Çoklu ilaç kullanımı - İlaç kullanımı: Reçeteli ilaçları almayı unutmak - Beslenme: İstenmeyen kilo kaybı - Ruh hali: Üzüntü veya depresyon hissi - İnkontinans: İdrar kaçırma varlığı - Fonksiyonel performans: Zamanlanmış kalk ve yürü testi

Tablo 4: *Fried kırılgenlik Fenotipi: 2> kriter kırılgenlik sendromu, 1 ve 2 kriter kırılgenlik öncesi sendrom olarak değerlendirilir. **Edmonton kırılgenlik ölçeği: Her biri farklı puan değerinde olan bileşenlerden toplamda 17 puan verilir. Hastalar kırılgenlik sendromu tanısı konulmasına ek olarak hafif, orta ve şiddetli kırılgenlik olarak derecelendirilir.

1. Santral Sinir Sistemi

Beyin hacmi ve ağırlığı 40 yaşından sonra her 10 yılda %5 azalır. Gelişen beyin atrofisiyle birlikte hafıza ve diğer kognitif bileşenlerin kapasitesinde azalma yaşanır. Dopamin seviyesinin azalması kognitif ve motor performansı etkiler, monoamin oksidaz enziminin artması antioksidan kapasiteyi aşan serbest radikal üretilmesine neden olur. (41) Kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması ile santral sinir sistemine serbestçe geçmeye başlayan inflamatuvar araçlar nöroinflamasyona neden olur ve kognitif değişiklik gelişmesine katkıda bulunur. (42) Mikrovasküler deformiteler ve arterioskleroz da vasküler rezistansın artmasına ve perfüzyon basıncının azalmasına neden olur. (43) Vasküler değişikliklerin de nörokognitif kapasitenin azalmasında önemli rolü bulunmaktadır. Sonuç olarak yaşlı hastalarda postoperatif delirium ve postoperatif kognitif disfonksiyon genç hastalara göre daha fazla görülür. (44)

2. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistemdeki yaşlanmaya bağlı değişiklikler öncelikle kollajen ve elastin gibi bağ dokusu elemanlarındaki değişikliklerle başlar. Arter, ven ve miyokardın sertleşmesine neden olan bu bağ dokusu değişiklikleri yüksek kan basıncı, düşük diyastol-sonu hacmi, düşük atım hacmi, düşük kardiyak debi, miyokard hipertrofisi ve azalmış koroner kan akım hızının nedenidir. (45-47) Yüksek ard yük ve miyokard hipertrofisi miyokard kontraksiyonunu uzatarak diyastolik dolumun kısalmasına neden olur. Yaşla birlikte diastolik kalp yetmezliğine duyarlılık artmaktadır. (45, 46) Venöz sertleşme ön yükün yeterince sağlanamamasına neden olur. Dolaşımdaki norepinefrin düzeyi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu artar. Beta reseptörlerin katekolaminlere kronotropi ve inotropi yanıtı bozulur. Bozulan baroreseptör yanıtı kardiyak debinin normal düzeyde tutulma kabiliyetini bozar. (45) Azalmış nitrik oksit düzeyi, artmış serbest oksijen radikalleri ve endotel disfonksiyonu mikrodolaşımda akımın bozulmasına ve organ yetmezliği riskinin artmasına neden olur. (47) Anestezi uygulamaları sırasında daha fazla hipotansiyona ve kan basıncı dalgalanmalarına eğilim oluşur.

3. Solunum Sistemi

Akciğerde elastik liflerin sayısının ve çapraz bağlantılarının azalması elastik geri çekilme kuvvetinin azalmasına ve giderek akciğer hacminin küçülmesine neden olur. Hava boşluklarının zamanla genişlemesi fonksiyonel amfizem ile sonuçlanır. (48, 49) İnterkostal kas, eklem, kosta ve vertebralarda meydana gelen yapısal değişiklikler göğüs duvarı kompliyansını

	Fizyolojik Değişiklik	Klinik Sonuçlar
Kardiyovasküler Sistem	Azalmış sempatik yanıt. Azalmış venöz kompliyans, Azalmış ön yük Bozulmuş baroreseptör yanıtı Diyastolik disfonksiyon. Azalmış arteryel ve kardiyak kompliyans Endotel disfonksiyonu	Kararsız kan basıncı. Hipotansiyona yatkınlık. Hacim aşırı yüklenmesine karşı duyarlılık. Yetersiz kardiyak ile kardiyak fonksiyonlarda abartılı düşüş dolgu. Miyokardiyal hipertrofi, azalmış koroner kan akımı. Yüksek kan basıncı, düşük kardiyak debi. Mikrovasküler dolaşımda bozulma, organ yetmezliği riski
Solunum Sistemi	Artmış pulmoner arter basıncı. Hipoksi ve hiperkarbiye yanıtta azalma. Azalmış kas kütlesi ve akciğer elastikiyeti. Azalmış öksürük refleksi ve özefagus motilitesi. Dinamik ve statik akciğer hacim ve kapasiteleri azalır. Alveolar difüzyon yüzey alanı azalır.	Artmış alveolo-arteryel gradyent Hiperkarbi ve hipoksemiye duyarlılık. Artık anestezi etkilere karşı duyarlılık. Solunum hızı ve solunum işi artar. Ölü boşluk ventilasyonu artar. Aspirasyon riski.
Sinir Sistemi	Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması. Nörotransmitter düzeylerinde azalma. Beyinde atrofi Mikrovasküler deformiteler, arterioskleroz	Postoperatif deliryum ve postoperatif kognitif disfonksiyon riskinde artış.
Endokrin Sistem	Bozulmuş glukoz toleransı. Azalmış östrojen düzeyi	Artmış intraoperatif hiperglisemi. Kardiyovasküler olay riski artar, vazomotor instabilite.
Hepatik Ve Renal Sistem	Azalmış böbrek kütlesi. Karaciğer/böbrek sistemi Değişen ilaç metabolizması.	Akut böbrek hasarına duyarlı. Azaltılmış ilaç klirensi.
Termoregülasyon	Azalmış kas kütlesi. Azalmış vasküler reaktivite.	Artan hipotermi riski.

Tablo 5: Yaşlanmaya bağlı meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve anestezi uygulamalarında dikkat edilmesi gereken klinik sonuçları.

azaltır. İnterkostal kas kitlesinde azalma solunum kuvvetinde azalmaya neden olur. FRC, RV, VC ve FEV1 gibi statik ve dinamik akciğer hacim ve kapasiteleri zamanla azalır. V/Q uyumsuzlukları, alveolar yüzey alanında azalmaya bağlı difüzyon kapasitesinde azalma ve atelektazi eğilimi arteriyel oksijenasyonun azalmasıyla sonuçlanır. Yaşlı hastalarda solunum kuvveti azaldığı için tidal volüm düşük ve solunum hızı yüksektir. (48, 50) Hipoksi ve hiperkarbiye solunum cevabı azalmıştır. Yaşlı hastalar üst hava yolu obstrüksiyonlarına ve öksürme, yutkunma gibi koruyucu reflekslerinin azalmasına bağlı pulmoner aspirasyona daha yatkın hale gelirler. Sonuç olarak yaşlı hastalar postoperatif pulmoner komplikasyonlara genç hastalara göre daha duyarlıdırlar. (48)

4. Gastrointestinal Sistem

Standart bir yutma sonrasında özefagus kasılmalarının amplitüdü ve sayısında azalma ve düzensiz kasılmaların sayısında bir artış görülür. Mide boşalması gecikmiştir ve gastrik asit sekresyonu azalır. İnce barsak mukozal yüzeyinde hafif bir azalma görülebilir. (51) Karaciğer hacmi %40'a kadar azalabilir. Hepatik kan akımında düşüş ve ilaçları metabolize etme kapasitesinde mikrozomal enzimlerin azalmasına bağlı ilaç reaksiyonlarına duyarlı hale gelirler. (52, 53)

5. Üriner Sistem

Kreatinin klirensi ve glomerüler filtrasyon hızı yaşla orantılı bir şekilde azalır. (54) Bu durum yaşlı hastalarda kronik böbrek hastalığı insidansını ve akut streslerde akut böbrek hasarı riskini arttırır. (55) Sodyum bozukluklarına yanıt yavaşlamıştır. Böbreğin idrarı maksimum seyreltme ve konsantre etme yeteneğinde azalma görülür. (54, 55) Sodyum dışında diğer tüm iyonların da tübüler epitelde taşınmasında genel olarak bir bozulma meydana gelir. Böbrek kan akımında yaş ile orantılı bir azalma volüm durumuna olan yanıtlılığı ve otoregülasyonu bozar. (54) Böbrek tarafından değişmeden atılan ilaçların klirensinde bir azalma ilaç yüksek dozlarıyla sonuçlanabilir. Yaşlı hastaların anestezi yönetiminde bu gerekli olmayan bir anestezi derinliğiyle sonuçlanabilir. (55)

6. Endokrin Sistem

Yaşla birlikte hem endokrin organların üretiminde azalma hem de hormonların periferik etkilerinde azalma görülür. T3 ve T4 bu durum için en iyi örnektir. Yaşlanmayla birlikte

hormonal veya hormonal olmayan sirkadiyen ritimler de bozulur. (56) Beta hücrelerinin insülin üretiminde azalma, insülin direnci, karın yağ kitlesinde artış ve yağsız vücut kitlesinde azalma glukoz metabolizmanın bozulmasına ve perioperatif dönemde kötü glisemik kontrol riski altında bırakır. (57) Kadınlarda östradiol düzeyleri düşük, FSH düzeyleri yüksektir ve LH düzeyleri değişmez. Östradiol düzeylerinin azalması kardiyovasküler olay riskine, iskelet kası kaybına, vazomotor instabiliteye, psikolojik semptomlara ve östradiol duyarlı dokularda atrofiye neden olur. Erkeklerde seks hormonu bağlayıcı globin seviyeleri artar ve testosteron düzeyleri azalır. Fakat bu değişikliklerin fizyolojik sonuçları belirsizdir. (56)

Mekanizma ne olursa olsun, yaşlanma her büyük organ sisteminin fizyolojisini etkiler. Daha da önemlisi, tüm bu değişikliklerin geriatrik bir hastanın perioperatif seyri üzerinde büyük etkileri olabilir ve anestezi sağlayıcıların bu değişiklikleri ve geriatrik hastalarının yönetimini nasıl etkileyeceğini anlamaları gerekir.

C. YAŞLI HASTALARDA PERİOPERATİF BAKIM

1. Preoperatif Değerlendirme

Yaşlı hastalarda preoperatif değerlendirmenin iki önemli amacı vardır. Birincisi, risk sınıflandırılması yapılmasıyla hasta, hasta yakını ve klinisyenlerin ameliyat olmanın veya olmamanın yararları ve riskleri hakkında bilgi sahibi olmalarının sağlanmasıdır. İkincisi ise, değiştirilebilir risk faktörlerinin tespit edilmesi ve optimizasyonu ile cerrahi sonuçlarının iyileştirilmesidir.

Amerikan Cerrahlar Koleji'nin geriatrik hastaların preoperatif değerlendirilmesinde rutin anamnez ve fizik muayenenin ardından önerdiği optimal değerlendirmenin bileşenleri **tablo 6**'da verilmiştir. (29)

a) Kognitif Değerlendirme

Hastada bilinen bir kognitif disfonksiyon anamnezi yoksa Mini-Cog© uygulanmalıdır. Mini-Cog© skoru 3/5 altında olan veya hasta yakınları veya hasta bakıcılarından alınan güvenilir bir anamneze göre kognitif fonksiyon kaybı olduğu düşünülen hastaların kognitif fonksiyonlar açısından ileri incelenmesi gereklidir. Preoperatif değerlendirmenin ilk adımının kognitif değerlendirme olması preoperatif değerlendirmenin diğer aşamalarının uyumu açısından, bazal kognitif fonksiyonların bilinmesi postoperatif kognitif fonksiyonların tanısı

açısından önemlidir. (29) Mini-Cog© üç kelime hatırlama testi (her kelime hatırlama 1 puan) ve saat çizme testinden (0 veya 2 puan) oluşmaktadır. Testten başarıyla yarılmanın şartı; 3 kelimenin tamamını hatırlamak veya en az bir kelime hatırlayarak saati doğru çizmektir. (58)

b) Depresyon

Preoperatif depresyon taramasında Hasta Sağlığı Anketi-2 uygulanabilir. Bu anket iki sorudan oluşmaktadır. Herhangi bir soruya evet yanıtı verildiğinde depresyon taraması pozitif kabul edilir ve ileri inceleme için geriatrist ve psikiyatrist tarafından değerlendirme gerekliliğini gösterir. Sorular son bir yıl içerisinde en az 2 hafta süren üzgün, hüznü, depresif veya moralsiz hissettiğiniz zamanlar olup olmadığını ve yine aynı süre içerisinde normalde sizin için önemli olan şeyleri umursamadığınız veya genellikle zevk aldığınız şeylerden zevk almadığınız zamanlar olup olmadığının sorulmasını içerir. (59)

c) Alkol ve Madde Bağımlılığı

Alkol ve madde bağımlılığı olan hastalar CAGE anketi [cut-down, annoying, guilty, eye-opener (azaltmak, sinirlenmek, suçluluk, göz açar açmaz)] ile değerlendirilmelidir. Dört sorundan oluşan anket bağımlık konusunda kullanımı azaltma ihtiyacı hissetmek, bağımlılık nedeniyle eleştirilmeye sinirlenmek, suçluluk duygusu ve sabah uyanır uyanmaz ihtiyaç duymak durumlarından herhangi birinin varlığında bağımlılık tedavisi için ertelenebilecek cerrahiler ertelenmeli, yoksunluk semptomlarının tedavisi ve detoksifikasyon için madde bağımlılık uzmanına yönlendirilmelidir. Onkolojik cerrahiler gibi ertelenmesi mümkün olmayan cerrahilerde yoksunluk semptomlarının tedavisi sağlanmalıdır. (60)

d) Kardiyopulmoner Değerlendirme

Tüm hastalar, kalp dışı cerrahi için Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) algoritmasına göre perioperatif kardiyak risk açısından değerlendirilmelidir. (61) Tüm hastalar postoperatif pulmoner komplikasyon risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve komplikasyonları önlemek için gerekli stratejiler uygulanmalıdır. Amerikan Cerrahlar Koleji postoperatif pulmoner komplikasyonların önlenmesinde kontrolsüz obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların solunum fonksiyon testlerine göre optimizasyonlarının sağlanmasını, sigara bırakılmasını ve yoğun solunum kası egzersizleri uygulanmasını önermektedir. Rutin akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri ancak seçilmiş hastalara uygulanmalıdır. (29)

- Hastanın kognitif kapasitesinin ve cerrahiye anlama kapasitesinin değerlendirilmesi
- Hastanın depresyon açısından taranması
- Postoperatif deliryum gelişmesi açısından risk faktörlerinin taranması
- Alkol veya diğer madde bağımlılık ve kötüye kullanımlarının değerlendirilmesi
- Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği Kalp dışı cerrahi geçiren hastalar için algoritmayla preoperatif kardiyak değerlendirme
- Postoperatif pulmoner komplikasyonların gelişmesi açısından risk faktörlerinin tanımlanması ve optimizasyonu
- Fonksiyonel durumun ve düşme öykülerinin tanımlanması
- Bazal kırılabilirlik skorlarının belirlenmesi
- Beslenme durumunun tanımlanması ve beslenme açısından riskli hastalarda gerekli girişimlerin uygulanması
- Kullanılan ilaçların öyküsünün alınması, yaşa ve organ fonksiyonlarına uygun olarak doz ayarlanması ve çoklu ilaç kullanımının takip edilmesi
- Muhtemel tedavi sonuçlarına göre hastanın beklentilerinin ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi
- Hasta ailesinin ve çevresinin sosyal destek durumlarının belirlenmesi
- Uygun preoperatif tanısal testlerin belirlenmesi

Tablo 6: Amerikan Cerrahlar Koleji'nin geriatrik hastaların preoperatif değerlendirilmesinde rutin anamnez ve fizik muayenenin ardından önerdiği optimal değerlendirmenin bileşenleri.

e) Fonksiyonel Durum

Tüm hastalar günlük aktivitelerinde yeterlilikleri açısından değerlendirilmelidir. Hastaların koltuk veya yataktan kalkıp kalkamadıkları ve banyo yapma, yemek yeme, alışveriş yapma, giyinme gibi günlük aktiviteleri yerine getirip getiremedikleri sorulmalıdır. Bu aktivitelerin herhangi birine hayır yanıtı veren hastaların günlük aktiviteleri daha detaylı sorgulanmalı ve gerekli hastalara fizyoterapi uygulanmalıdır. (62) Hastaların görme, işitme gibi duyuşal problemleri ve yutma bozuklukları belgelenmelidir. Hastane yatışı sırasında hastaların yardımcı araçlarını kullanmaları teşvik edilmelidir. Rutin anamnez içerisinde mutlaka düşme öyküsü sorgulanmalı ve yürüme değerlendirilmesi fizik muayene içerisinde yer almalıdır.

Yürüme değerlendirmesinde 3 metre yürüme testi yapılabilir. Hasta bir sandalyeye oturur, 3 metre yürüdükten sonra geri dönerek tekrar sandalyeye oturur. Hastanın bu işleri 15 saniyenin altında tamamlaması beklenir. Uzamış test sonucu durumunda veya son bir yıl içerisinde düşme öyküsü olan hastalarda daha detaylı yürüme testleri uygulanmalıdır. (63)

f) Beslenme Durumu

Yaşlı hastalar beslenme durumu açısından genç hastalara göre daha yüksek risk altındadırlar. Beslenme durumunun taramasında vücut kitle indeksi, albümin ve prealbümin düzeyleri kullanılmalı ve istemsiz kilo kaybı mutlaka sorgulanmalıdır. Vücut kitle indeksi 18,5 kg/m²'nin altında olan, albümin düzeyleri 3 mg/dl'nin altında olan ve son 6 ay içerisinde ağırlığının %10-15'ni kaydeden hastalar malnütrisyon açısından yüksek risklidirler. Bu yüksek riskli gruptaki hastaların diyetisyen tarafından değerlendirilmesi sağlanmalıdır. (29)

g) İlaç Durumu

Hastaların kullandıkları tüm ilaçlar belgelenmeli, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları varlığında ilaç dozları ayarlanmalıdır. Çoklu ilaç kullanımı olan hastaların tedavileri yeniden değerlendirilmeli; organ fonksiyonlarına, muhtemel ilaç etkileşimlerine göre tedavi düzenlenmeli ve gerekli olmayan ilaçlar kesilmelidir. Postoperatif deliryum riski altında olan hastalarda gerekli olmadıkça benzodiazepinler ve antikolinergik etkili ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. (29, 64)

2. İntraoperatif Yönetim

Erken preoperatif dönem açlık süresinden itibaren başlamakta olup; venöz tromboemboli ve antibiyotik profilaksisini içermektedir. Katı gıdalar için gerekli olan açlık süresi 6 saat ve berrak sıvılar için gerekli olan açlık süresi ise 2 saat olarak hesaplanmalıdır. Berrak sıvılar su ve posasız meyve sularını içermektedir. (65) Operasyondan 2 saat öncesine kadar karbonhidrat içeren berrak sıvıların tüketilmesi cerrahi strese bağlı nöroendokrin cevabı azalmakta ve postoperatif sonuçları iyileştirmektedir. (66) Antibiyotik profilaksisi ile azalmış cerrahi yara yeri enfeksiyonu ilişkisi tartışmasızdır. Antibiyotik ve doz seçimi hastanın eşlik eden sistemik hastalıklarına ve uygulanan girişme göre uygun olarak ayarlanmalıdır. Yaşlı hastalar genç hastalara göre daha fazla tromboembolik olayla karşılaşma riski altındadırlar. Kanama ve tromboembolik olayların riski göz önünde bulundurularak uygulanan girişim ve hasta durumuna göre venöz tromboemboli profilaksisi veya tedavisi verilmelidir. Erken

preoperatif dönemde hastanın var olan sistemik hastalıklarında ilerlemeye neden olabilecek veya kesilmesi halinde yoksunluk sendromuna neden olabilecek ilaçların operasyondan 2 saat öncesine kadar az su ile alınması sağlanmalıdır. (40)

a) Anestezi Yöntemi Seçimi ve Analjezi

Tüm anestezi yöntemlerinin; genel, rejyonel, intravenöz veya inhalasyon anestezisinin yaşlı hastaların kardiyopulmoner, kardiyovasküler ve nörolojik sistemleri üzerinde önemli fizyolojik değişikliklere neden olduğu akıldaki tutulmalıdır. Bugüne kadar yaşlı hastalarda postoperatif sonuçlar açısından üstünlük sağlayan herhangi bir anestezi yöntemi gösterilememiştir. Anestezi yöntemine yine hastanın eşlik eden sistemik hastalıkları, uygulanması planlanan cerrahi işlem ve hastanın tercihlerine göre anestezi ve cerrah tarafından birlikte karar verilmelidir. (67)

Rejyonel anestezi yöntemleri nöraksiyel blok veya periferik sinir blokları şeklinde primer anestezi yöntemi olarak veya genel anestezi ile kombine şekilde intraoperatif ve postoperatif analjezi yöntemi olarak uygulanabilir. Cerrahi kılavuzlar yaşlı hastalarda uygun anestezi ve analjezi yöntemi ve dozunun seçiminde yaşlı hastaların anesteziklere karşı artmış olan duyarlılıklarının, değişmiş olan fizyolojilerinin ve kırılganlıklarının göz önünde bulundurulmasını önermektedir. (68) Hastanın mevcut durumuna, eşlik eden sistemik hastalıklarına ve planlanan cerrahiye göre uygun olmayan anestezi ve analjezi yöntemlerinden kaçınılmalıdır. Kılavuzlar, neden oldukları solunumsal komplikasyonlar, sedasyon ve bulantı-kusma gibi komplikasyonlar nedeniyle postoperatif opioid kullanımını azaltmak için önceden belirlenmiş olan dozda parasetamol verilmesini veya rejyonel analjezi tekniklerinin kullanılmasını önermektedir. (68) Rejyonel anestezi yöntemlerinin özellikle epidural analjezi yöntemlerinin optimal ağrı kontrolü, opioid tüketiminin azaltılması, yoğun bakım ihtiyacını azaltması ve tromboembolik olayların insidansını azaltması nedeniyle ortopedik kalça kırıklarında, alt ekstremitte revaskülarizasyon cerrahilerinde, kalça ve diz artroplastilerinde kullanılması önerilmektedir. Genel anesteziyle birlikte kombine şekilde uygulanan epidural analjezi veya ultrasonografinin anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaya başlanmasıyla birlikte periferik sinir blokları ağrı kontrolü ve opioid tüketimini azaltmaları açısından yarar sağlayabilir. (40) Ciddi kırılan hastalarda ve mümkün olan cerrahilerde periferik sinir blokları klinisyenlerin öncelikle tercih ettiği anestezi yöntemi olabilir. Burada amaç genel anestezi ve nöraksiyel anesteziye bağlı risklerden kaçınmaktır. Ciddi kırılan hastalarda periferik sinir

bloklarının avantajları literatürde olgu sunumları şeklinde bahsedilmiştir ve daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. (69)

Genel anesteziyle birlikte epidural analjezi ve periferik sinir bloklarının kullanılması opioidlere bağlı analjezi yöntemlerine göre daha iyi ağrı skorları, daha az sedasyon düzeyi, endotrakeal entübasyon süresinin kısalması, gastrointestinal fonksiyonların daha iyi korunması ve genel kardiyovasküler problemlerin azalmasıyla sonuçlanmaktadır. (40) Özellikle torakotomi ve majör abdominal cerrahilerde genel anesteziyle birlikte kombine uygulanan epidural analjezi ile bu avantajlar ortaya çıkmaktadır. Epidural analjezinin torakotomiye bağlı kronik ağrının önlenmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Akciğer fonksiyonlarının önemli derecede etkilendiği toraks cerrahilerinde, laparoskopik cerrahilerde ve üst batin cerrahilerinde epidural analjezi postoperatif ağrı kontrolüyle erken mobilizasyonun ve solunum fizyoterapisine yeterli uyumun sağlanmasında etkilidir. (40) Son yıllarda bir santral blok sayılan paravertebral blok da torakoabdominal cerrahilerde opioid ihtiyacını azalması nedeniyle tercih edilmektedir. (70) Kanama bozuklukları, anti-agregan kullanımı veya antikoagülan ilaç kullanımı nedeniyle nöraksiyel ve paravertebral blokların uygulanmasının kontraendike olduğu hastalarda vaka serileri düzeyinde periferik sinir blokları uygulanmıştır. Bu tür durumlarda kâr zarar durumuna göre hasta ve cerrah ile iletişim halinde anestezi yöntemi belirlenmelidir. (71)

Lokal anestezi ile ağrı yönetimi dışında multimodal analjezi ve preemptif analjezi yöntemleri tercih edilmelidir. Preemptif analjezi henüz ortada ağrılı uyaran yok iken analjezik yöntemlerin uygulanmasıdır. İster genel anestezi ile kombine veya isterse de primer anestezi yöntemi olarak uygulansın, preoperatif rejonel anestezi ve analjezi yöntemleri preemptif analjezinin en başarılı örneğidir. (72)

Yaşlı hastalarda her cerrahi tipine göre belirlenmiş ağrı protokollerinin uygulanması hasta memnuniyetini ve hasta uyumunu arttırmaktadır. Ancak yine de tüm bu protokoller hastaya göre bireyselleştirilmelidir; kronik ağrı varlığı, böbrek, karaciğer ve akciğer fonksiyonları hesap edilerek kullanılmalıdır. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) yaşlı hastalarda daha dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle proton pompa inhibitörleriyle birlikte, renal yan etkileri nedeniyle böbrek fonksiyonları takip edilerek ve en düşük dozda titre edilerek uygulanabilirler. Farmakolojik yöntemler dışında hasta pozisyonlaması, masaj ve akupunktur gibi yöntemler de analjezi yönetiminde akılda tutulması gereken yöntemlerdir. (68)

b) Postoperatif Bulantı ve Kusma

Erken postoperatif dönemde bulantı-kusma (PONV) en sık rastlanan komplikasyonlardan biridir. PONV hasta memnuniyetini azaltır, uyanma odasında kalma süresinin arttırır ve ayaktan cerrahilerde plansız yatışlarla sonuçlanır. (73) PONV risk faktörleri; kadın cinsiyet, sigara kullanmamak veya 50 yaşın altında olmaktır. Yaşlı hastalarda risk faktörlerinden bir tanesi ortadan kalkmış olmasına rağmen artmış postoperatif pulmoner aspirasyon riski nedeniyle PONV özellikle önemli hale gelmektedir. (74) Anestezi veya cerrahi ile ilişkili risk faktörleri ise inhalasyon anestezikleri, nitroz oksit, opioid ve uzun süren cerrahilerdir. Yaşlı hastalarda anti-emetik olarak serotonin antagonistleri tercih edilmelidir. Yaşlı hastalarda PONV tedavisinde POD açısından riskli olmaları nedeniyle kortikosteroidlerden ve metoklopramid kullanımından kaçınılmalıdır. (68)

c) Perioperatif Hipotermi

Yaşlı hastalarda intraoperatif ve erken postoperatif dönemde hipotermi ile oldukça sık karşılaşılır. Perioperatif hipotermi postoperatif deliryum, kardiyak disfonksiyon, uzamış hastane yatışı ve yara yeri enfeksiyonu ile ilişkilidir. Hipoterminin geliştiğinde düzeltilmesi zor ve kötü sonuçlarla ilişkili bir komplikasyon olması nedeniyle intraoperatif ve erken postoperatif dönemde ısı monitörizasyonu uygulanmalı ve ısıtıcı yatak ve diğer aktif ısıtma yöntemleri kullanılmalıdır. (75)

d) Monitörizasyon

Monitörize anestezi bakımı veya sedasyon dahil tüm anestezi uygulamalarında Amerikan Anesteziyologlar Birliği'nin (ASA) monitörizasyon standartları sağlanmalıdır.² Yaşlı hastalarda artmış perioperatif morbidite ve mortalite riski nedeniyle diğer ileri monitörizasyon yöntemleri hastanın durumuna ve cerrahi gerekliliklere göre tercih edilebilir.

İntraoperatif hipotansiyonun kabul edilmiş bir tanımı olmamasına rağmen intraarteryel kan basıncı monitörizasyonu yaşlı, kırılğan hastalarda anestezi indüksiyonu öncesinde sağlanmalıdır. Her kalp tepe atımında kan basıncının ölçülmesi yaşlı hastaların indüksiyonu sırasında oldukça sık karşılaşılan hipotansiyonun, anestezi düzeyinin uygun titrasyonunun

² Standards for Basic Anesthetic Monitoring. Committee on Standards and Practice Parameters. Son Onaylanma Tarihi: 13 Aralık 2020 (son değişiklik: 20 Ekim 2010) (ilk onay: 21 Ekim 1986). <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>. Erişim tarihi: 29 Ağustos 2021.

sağlanarak önlenmesine veya geliştiğinde de gerçek zamanlı fark edilerek önlenmesini sağlar. Büyük miktarda sıvı veya kan kaybı beklenen veya organ rezeksiyonu yapılan cerrahilerde gerçek zamanlı kan basıncı monitörizasyonu hipotansiyon epizotlarının daha kısa kalmasını ve sıklığının azalmasını sağlamaktadır. İndüksiyon sırasındaki kısa süreli hipotansiyon epizotlarının dahi postoperatif kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (76)

Santral venöz basınç monitörizasyonu ve doppler ile kardiyak debi monitörizasyonu kompliansı azalmış damar yapıları ve ventriküle sahip yaşlı hastalarda güvenilirliklerini kaybetmektedirler. Kılavuzlar özefagus doppler bazlı kardiyak debi monitörizasyonunu majör cerrahilerde ve komorbid hastalığı olanlarda önermektedir, ancak yaşlı hastalarda kanıt düzeyi yeterli değildir. (40)

Serebral oksijenasyonun monitörizasyonu serebral postoperatif kognitif disfonksiyon ve postoperatif deliryumun önlenmesi açısından intraoperatif düşünülmesi gereken monitörlerdendir. Fakat son yıllarda NIRS ile takip edilen serebral oksijen desatürasyonunun postoperatif nörokognitif komplikasyonlarla ilişkili olmadığı kanısı güçlenmektedir. (77)

Bispektral indeks (BIS) ve entropinin yaşlı hastalar gibi anestezi ilaç dozlarının azaltılması gereken hastalarda kullanılması önerilmektedir. (78) Araştırmalar çalışmalarda anestezi indüksiyonu sırasında propofolün klinisyenler tarafından gerekli olan dozlardan daha yüksek kullanıldığı ve anestezi yüksek dozları nedeniyle perioperatif hipotansiyon ile sık karşılaşıldığı gösterilmiştir. (79) Bispektral indeks monitörizasyonu mümkün olmadığında inhalasyon anestezi idamesi mutlaka yaşa göre ayarlanmış minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değerleriyle takip edilmelidir. Düşük MAC, hipotansiyon ve düşük BIS değerleri uzamış hastane yatışı ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (80) Periferik sinir monitörizasyonu, pek çok ilacın farmakodinamik ve farmakokineğinde farklılıklar ortaya çıkan yaşlı hastalarda, kas gevşemesinin derinliğinin, idamesinin ve sonlanmasının takibinde kullanılmalıdır.

e) Sıvı Yönetimi

Geriatrik cerrahi hastasının bakımında azalmış fizyolojik rezerv ile ilişkili etkileri önlemek için intravenöz sıvıların uygun kullanımı önemlidir. Genel olarak, sıvı yüklenmesine neden olabilen sabit hacimli stratejiler yerine daha kısıtlayıcı veya hedefe yönelik stratejiler tercih edilmelidir. Ancak yaşlı hastaların sıvı yönetimiyle ilişkili olarak restriktif stratejinin en

uygun tanımının ve bu yöntemin hipovolemiye de neden olmadan en iyi hangi monitör ile takip edilmesi gerektiği konusunda netlik yoktur. (76)

3. Postoperatif Bakım

Yaşlı hastalarda postoperatif bakım ile ilgili özellikli konulara ait kontrol listesi **tablo 7**'de özetlenmiştir. (40)

a) Pulmoner komplikasyonların önlenmesi

Yaşlı erişkin hastalar, atelektazi, nozokomiyal pnömoni ve akut solunum yetmezliği dahil olmak üzere postoperatif pulmoner komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu tür komplikasyonlar postoperatif uzun dönem mortalite riskini artırır. Ayrıca ileri yaş eşlik eden sistemik hastalara yük için düzeltme yapıldıktan sonra postoperatif pnömoni gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. (81) Yaşlı hastalarda sigarayı bırakma ve solunum kası egzersizleri gibi hayat tarzı değişiklikleri yerleşmiş olan davranış kalıpları nedeniyle oldukça zor olabilir. Yaşlı hastalarda pulmoner komplikasyonları önlemek için kullanılabilecek birkaç postoperatif strateji vardır. Pulmoner aspirasyonun önlenmesi için disfaji semptom ve bulguları değerlendirilmeli, yatak başının kaldırılması sağlanmalı, mümkünse öğünler için yatak dışına çıkılmalı, yemek sırasında ve yemekten sonraki 1 saat boyunca dik pozisyonda oturulmalıdır. (40)

b) Düşme riski ve önlenmesi

Düşmeler yaşlı erişkinlerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastanede yatan hastalarda her yıl 700.000 ila 1.000.000 düşme olgusu gerçekleşmektedir. Bir retrospektif çalışma, hastanede yatan cerrahi hastaların %1,5'inde postoperatif düşmeyle karşılaşıldığını ve düşen hastaların yaş ortalamasının 64 olduğunu göstermiştir. Düşmeler genellikle çok farklı etkenlerin birleşimi sonucunda meydana geldiği için çok yönlü bir değerlendirme gerektirir. (82) Bozulmuş zihinsel durum, dehidrasyon, sık tuvalete gitme, düşme öyküsü, yürüme bozuklukları, kullanılan ilaçlar ve görme bozukluklarıdır. Düşmeye yönelik genel önlemlere ek olarak risk faktörlerine yönelik stratejiler uygulanmalıdır. (83)

c) Postoperatif beslenme

Hastanede yatan yaşlı hastalarda malnütrisyon hastaların %38'inde görülmektedir. Postoperatif malnütrisyonu bağlı ortaya çıkan kötü sonuçlar klinik uygulamaları postoperatif erken enteral beslenmenin başlanması yönünde değiştirmiştir. Fakat erken enteral beslenmenin

yararlarını gösteren çalışmalara genellikle yaşlı hastalar dahil edilmedikleri için, bu yaş grubunda erken beslenmenin yararları kesin değildir. (40) Her yaşlı hasta aspirasyon riski, yeterli beslenme, yeterli sıvı alımı ve yutma fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir. Malnütrisyon riski altında olan hastalara oral diyet destekleri verilmelidir. (84)

d) Üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi

İdrar yolu enfeksiyonları, tüm hastane enfeksiyonlarının %32-40'ına karşılık gelen en yaygın postoperatif komplikasyonlar arasındadır. (85) Yaşlı hastalarda özellikle hareketsizlik o idrar yolu enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. İdrarını tutamayan hastalarda, idrar kültürü alınması için ve epidural analjezide rutin olarak mesane kateteri yerleştirilmesi endikasyonu bulunmamaktadır. İdrar yolu enfeksiyonunu önlemek için mesane kateterlerinin yerleştirilmesinden önce, sırasında ve sonrasında stratejiler uygulamalıdır. Yaşlı bir hastada mesane kateteri bulunuyorsa günlük bakım yapılmalı, endikasyonu sorgulanmalı ve belgelenmelidir. Endikasyon ortadan kalktığında mesane kateteri çekilmelidir. (86)

Postoperatif deliryum ve postoperatif kognitif disfonksiyon	Ağrı kontrolü
	Fiziksel şartların uygun hale getirilmesi (kaliteli uyku koşulları, kısıtlamalardan kaçınma, yakın aile bireyleri)
	Görme ve işitme cihazlarının kullanılması
	Kateter ve drenlerin erken dönemde çekilmesi
	Yoksunluk belirtilerinin takip edilmesi
	Psikoaktif ilaçlardan kaçınılması
	Yaşlı hastalara uygun olmayan ilaçlardan kaçınılması (Beer kriterleri)
Akut ağrı	Kurumsal tedavi protokollerinin güvenli ve etkili kullanılması için sürekli eğitim sağlanması
	Multimodal ve bireysel ağrı kontrolü
	Dikkatli doz titrasyonu
Pulmoner komplikasyonlar	Solnum fizyoterapisi
	İnsentif spirometre kullanılması
	Pulmoner aspirasyon önlemleri
Düşme riski	Evrensel düşme önlemleri
	Görme ve işitme cihazlarının kullanılması
	Tuvalet ihtiyacının planlanması
	Deliryumun uygun tedavisi
	Erken mobilizasyon
	Yardımcı yürüme cihazları
Yeterli beslenme	Oral beslenmeye mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır.
	Takma dişlerin kullanımı sağlanmalıdır
	Gerekliyse diyet takviyeleri kullanılabilir.
İdrar yolu enfeksiyonunun önlenmesi	Üriner kateterin günlük olarak belgelenmesi
	Üriner kateter bakımı
Fonksiyonel kayıp	Multidisipliner değerlendirme
	Erken mobilizasyon
	Ailenin sürece dahil edilmesi
	Beslenme desteği
	Kısıtlamalardan kaçınma
Bası yaraları	Basınç, sürtünme ve nem en aza indirilmeli
	Yeterli beslenme
	Yara bakımı

Tablo 7: Yaşlı hastalarda postoperatif bakım için kontrol listesi.

D. POSTOPERATİF NÖROKOGNİTİF BOZUKLUKLAR

Postoperatif nörokognitif bozukluklar postoperatif deliryum ve postoperatif kognitif disfonksiyon olmak üzere iki klinik tablodan oluşmaktadır.

1. Postoperatif Deliryum

Deliryum farkındalıkta azalma ve dikkat bozukluğuyla karakteriz akut ve dalgalı mental durum değişikliğidir. (87) Postoperatif deliryum anesteziden derlenmenin ardından postoperatif 5. güne kadar başlayabilir ve hastane taburculuğuna kadar hatta taburculuktan sonra da aylarca devam edebilir. (88) Postoperatif deliryum daha sıklıkla yaşlı hastalara ait bir postoperatif komplikasyondur. Deliryum postoperatif kognitif disfonksiyon, hastane yatışında uzama, fonksiyonel kayıplar, engellilik, hayat kalitesinde azalma, maliyetin artması, majör morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan bir organik beyin sendromudur. (5)

Deliryum üç farklı motor aktivite kliniğiyle karşımıza çıkmaktadır; hipoaktif, hiperaktif ve mikst tip deliryum. Hipoaktif deliryum dikkat ve farkındalıkta azalma, konuşma ve diğer aktivitelerde azalma ve apati ile karakterizdir. Hiperaktif deliryum ise konuşma ve diğer vücut aktivitelerinde kontrolsüz ve potansiyel olarak zararlı aktiviteler ile karakterizedir. Yaşlı hastalarda deliryum hem genel hem de cerrahi hasta gruplarında daha sıklıkla hipoaktif deliryum olarak seyreder. Hiperaktif deliryumun pozitif semptomlarla ve potansiyel olarak zararlı davranışlarla seyretmesi nedeniyle tanısında zorluk yaşanmaz. Bu nedenle hem tanısal hem de tedavi anlamında gerekli olan işlemlerin hızlıca yapılmasına olanak sağlar. Hipoaktif deliryumun tanısı ise kolaylıkla atlanabilir. Yaşlı hastalarda hipoaktif deliryum tanısının atlanmaması için tanısal ölçeklerin uygulanması şarttır. Yaşlı hastalarda daha sık görülen hipoaktif deliryum tanısındaki zorluklar nedeniyle tedavinin gecikmesi veya verilememesi daha kötü prognozla seyretmesine yol açar. (89)

a) Deliryum İnsidansı

Postoperatif deliryum insidansı, ameliyatın tipine ve çalışılan popülasyona bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak cerrahi hasta popülasyonunda deliryum insidansı yaklaşık %37 ile %46 olarak bulunmuştur. Yaşlı hastalarda POD insidansı koroner arter baypas greftleme (CABG) uygulanan hastalarda %25 ile %32; kardiyotomi (kalp kapak replasmanı) yapılan

hastalarda %50 ila %67; jinekolojik malignite operasyonu geçiren hastalarda %20; abdominal anevrizma onarımı yapılan hastalarda %33; omurga cerrahisi geçiren hastalarda %12,5; bilateral diz protezi yapılan hastalarda %41; ve elektif kalça veya diz replasmanı yapılan hastalarda %25, femur boyun kırığı onarımı yapılan hastalarda %65 olarak bulunmuştur. (90) Ürolojik cerrahilerde POD insidansı da cerrahi tipine ve hastalara ait risk faktörlerine göre değişmektedir. Ürolojik cerrahilerin tamamı ele alındığında 65 yaş üzerindeki hastalarda POD insidansı %1,7 ila %46,97 olarak bulunmuştur. (91) Majör açık ürolojik operasyonlarda POD insidansı; nefrektomi ve nefroüretrektomi hastalarında en yüksektir (%30), bunu parsiyel nefrektomi (%10) ve radikal prostatektomi (%10) takip ederken, radikal sistektomide POD insidansı %10-29 olarak bildirilmiştir. (92)

b) Postoperatif Deliryum Risk Faktörleri

Postoperatif deliryum hazırlayıcı ve hızlandırıcı risk faktörleri arasındaki etkileşimler sonucunda ortaya çıkan bir komplikasyon olduğu kabul edilmiştir. Hazırlayıcı faktörler kliniğin ortaya çıkmasında daha önemli etkiye sahip olan risk faktörleri olup hastanın hızlandırıcı risk faktörlerine karşı direnç düzeyini belirler. (93) Örneğin; yaşlı bir hastada sadece tek bir hızlandırıcı risk faktörü POD gelişmesine neden olabilir. Ancak daha genç hastalarda daha fazla hızlandırıcı risk faktörüne rağmen deliryum kliniği ortaya çıkmayabilir. POD gelişmesinde rol oynayan predispozan ve tetikleyici faktörler **Tablo 8 ve 9**'da gösterilmiştir. (94)

Genel	İleri yaş	Çoklu Komorbiditeler	Şiddetli hastalık
	Düşük fonksiyonel rezerv	Engellilik	Kurumda yaşamak
	Alkol veya uyuşturucu kullanımı	Kırılganlık	Vücut kitle indeksi
Nöropsikolojik	Bilişsel bozukluk	Demans	Yapısal hastalık
	Depresyon	Sınırlı bilişsel rezerv	Geçmiş deliryum
	Geçirilmiş SVO		
Kardiyovasküler	Hipertansiyon	Kalp yetmezliği	İskemik kalp hastalığı
Solunum	KOAH	Obstrüktif uyku apnesi	Sigara
Gastrointestinal	Diabetes mellitus	Yetersiz beslenme	Hipoalbuminemi
Renal/Hematolojik	Kronik böbrek hastalığı	Biyokimya anormallikleri	Preoperatif anemi

Tablo 8: Postoperatif Deliryum ile İlişkili Predispozan Faktörler. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. SVO: Serebrovasküler olay.

Yaşlanma, kırılabilirliğin artması ve fizyolojik rezervin azalmasıyla sonuçlanan biyolojik parametrelerde ve işlevsellikte meydana gelen sürekli değişiklikleri içerir. Predispozan risk faktörleri arasında yer alan kronik çoklu sistemik hastalıklar, kognitif bozukluklar, kırılabilirlik, fonksiyonel kayıplar, engellilik, fiziksel bağımlılık, sosyal bağımlılık ve duyuşsal bozukluklar yaşlanmayla ilgili özel problemlerdir. POD'e olan duyarlılık yaşla birlikte bu risk faktörlerinin bir bileşiminden oluşmaktadır.

İntraoperatif Yönler	Postoperatif Sorunlar	İlaç Maruziyeti
Cerrahi tipi	Anemi	Benzodiazepinler
Operasyon süresi	Ağrı	Difenhidramin
Cerrahi yaklaşım	Uyku bozuklukları	Skopolamin
Kardiyopulmoner baypas	Böbrek yetmezliği	Ketamin
Transfüzyon	Atrial fibrilasyon	Meperidin
Kan basıncı	Enfeksiyon	Morfin
Glisemik kontrol	Hipoksemi	Zolpidem
Anestezi ve sedasyon düzeyi	Mekanik ventilasyon	Histamin reseptör antagonistleri

Tablo 9: Postoperatif Deliryum ile İlişkili Tetikleyici Faktörler.

Ciddi anksiyete ve yetersiz ağrı kontrolü POD açısından önemli risk faktörleri olmalarına rağmen, tedavilerinde kullanılan benzodiazepinler ve opioidler de POD'a neden olabilirler. Alkol bağımlılığı olan hastalar ve ciddi anksiyetesi olan hastalar dışında premedikasyonda benzodiazepin kullanımından kaçınılmalıdır. (5) Sedasyon, bulantı, kusma ve solunum depresyonu gibi yan etkileri sebebiyle de opioid analjeziklerin kullanılması gerekiyorsa mümkün olan en az dozda titre edilerek kullanılması gereklidir. (94)

Postoperatif komplikasyonlar, yoğun bakım yatış süresi ve hastane yatış süresi gibi sonuçlar POD ile yakın ilişki içerisinde. Postoperatif solunumsal komplikasyonlardan pnömoni gelişen hastalarda hem hipoksemi hem de enfeksiyona bağlı olarak artmış olan sitokin yanıtı POD'a neden olabilir. Tersine POD gelişen bir hastanın postoperatif solunumsal egzersizlere uyumsuzluğu ateletazi ve diğer solunumsal komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. (95)

c) Delirium Patofizyolojisi

Deliriumun patofizyolojisi yapılan oldukça çok sayıda çalışmaya rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Oldukça farklı heterojen etiyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve oldukça farklı klinik tablolarla seyreden bir sendromun tek bir mekanizmayla açıklanması da mümkün olmayabilir. Deliriumun patofizyolojisinde özellikle iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi, kronik stresin sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi ve yaşa bağlı olarak meydana gelen kan beyin bariyeri disfonksiyonu sonucunda gelişen nöroinflamasyondur. İkincisi ise, özellikle asetilkolin olmak üzere nörotransmitter dengesizlikleridir. (94)

Bu iki patofizyolojik açıklamanın önemi POD gelişmesini önlemek için uygulanması gereken stratejiler açısından önemlidir. Henrich Kehlet'in 1990'larda ortaya koymuş olduğu "stresiz cerrahi ve anestezi" fikrinden yola çıkılarak oluşturulan "Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme (ERAS)" protokolleri cerrahiye bağlı oluşan nöroendokrin stres ve sitokin yanıtlarını azaltarak iyileşme üzerinde olumlu etkileri olan kanıta dayalı paket uygulamalardır. (96) Kolorektal cerrahilerde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada ERAS protokolleri uygulanan grupta POD insidansının %12,9'dan %3,4'e düştüğü gösterilmiştir. (97) Sonuç olarak, patofizyolojisinde nöroinflamasyon yer alan bir komplikasyonu önlemek için uygulanması gerekenler arasında sitokin yanıtını azaltıcı stratejilerin yer almaması düşünülemez. Antikolinergik ilaçlar anestezi uygulamalarında premedikasyonda ve bradikardinin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Atropin ve skopolamin gibi santral etkilere sahip olan antikolinergik ilaçların POD'a neden olduğu genel kabul görmüş bir gerçektir. Ancak antikolinergik etkilere sahip olan antiemetik, antihistaminik ve antispasmodik ilaçların da orta veya yüksek antikolinergik etkilerinin olduğu ve riskli hastalarda kaçınılmasının gerekli olduğu hatırlanmalıdır. (98)

d) Postoperatif Delirium Tanısı

Postoperatif ilk saatlerde sedasyon düzeyinin değerlendirmesi POD tanısının ilk aşamasını oluşturur. Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası (RASS) derlenme odasında sedasyon düzeyinin belirlenmesinde kullanılması önerilen sık olarak kullanılan skalalardan birisidir (**Tablo 10**). (5, 99) Uygulanması 20 saniyeden kısa süren, farklı sağlık çalışanları

tarafından güvenilirlikle uygulanabilen ve hastaların sözlü, fiziksel uyarılara verdikleri yanıtla belirlenen puanlar kümesine sahiptir. RASS 3 adımlık bir sırayla uygulanır. İlk aşama hastanın sadece gözlenmesini içerir; uyanık, tedirgin veya huzursuz olan hastalar 0 ile +4 arasında puan alır. Eğer hasta uyanık değilse hastaya ismiyle seslenilir, gözünü açması ve uygulayıcıya bakması istenir. 10 saniye üzerinde göz teması kuran hasta -1, 10 saniyenin altında göz teması kuran hasta -2 ve göz teması kuramayan fakat hareket yanıtı veren hasta -3 puan alır. Sesli uyarıya rağmen hareket yanıtı olmayan hastanın sternum bölgesine bastırılarak veya omuzlarından silkelenerek fiziksel uyarı verilir. Hareket yanıtı veren hasta -4 puan, hareket yanıtı vermeyen hasta ise -5 puan alır. RASS değerlendirmesine göre en az -3 puan alan hastanın (göz teması kurmaz, sözel uyarana hareket ve göz açma yanıtı vardır) deliryum değerlendirmesi için uygun olduğu kabul edilir. Hastaların bu değerlendirmeden aldığı pozitif veya negatif puanlara göre hipoaktif veya hiperaktif deliryum tiplmesi de yapılabilir.

4	Saldırgan	Personel için tehlikeli
3	Çok Ajite	Kateter ve tüpleri çekiyor
2	Ajite	Amaçsız hareketler
1	Huzursuz	Endişeli, hareketler ajite değil
0	Sakin	
-1	Uykulu	10 saniyeden fazla göz teması
-2	Hafif sedasyon	10 saniyeden az göz teması
-3	Orta sedasyon	Seslenmekle hareket var ancak göz teması yok
-4	Derin sedasyon	Seslenmekle hareket yok, fiziksel uyarılarla hareket var
-5	Yanıtsız	Seslenmek veya fiziksel uyarılarla hareket yok

Tablo 10 : Richmond ajitasyon sedasyon skalası.

Uyanma odasında deliryum tanısında en sık kullanılan ve en güvenilir ölçekler Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM) (**Tablo 11**) ve Hemşirelik Deliryum Tarama Skalasıdır (Nu-DESC). (5, 100) Konfüzyon Değerlendirme Metodu 4 kriteri içeren bir

algoritmadır. Mental durumda akut veya dalgalı değişiklik ve dikkatsizlik kriterlerinin yanında dezorganize düşünme veya bilinç düzeyinde bozukluk kriterlerinden birinin sağlanması durumunda deliryum tanısı konabilir. Bu metodun deliryum tanısındaki duyarlılığı %94-100, özgüllüğü %90-95 ve gözlemciler arası güvenilirliği %81-100'dir. Ancak tecrübesiz sağlık personeli tarafından uygulandığında duyarlılığı azalmaktadır. Konfüzyon Değerlendirme Metodu öğrenilmesi ve uygulanması kolay bir ölçek olarak psikiyatrist olmayan klinisyenlere hızlı ve doğru bir şekilde deliryum tanısını koyma olanağı sağlar. (101)

Derlenme odasında deliryum tanısı için kullanılabilecek bir diğer test ise Nu-DESC'tir. Bu skalada oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranış, halüsinasyon ve psikomotor retardasyon olmak üzere 5 kriter değerlendirilir. Her bir kriter için 0, 1 veya 2 puan verilir ve toplamda ≥ 2 puan alan hastalarda deliryumun olduğu kabul edilir. Bu yöntemin deliryum tanısındaki duyarlılığı %32-95, özgüllüğü ise %87'dir. (5)

e) Postoperatif Deliryum Tedavisi

Postoperatif deliryum tedavisinin en önemli parçası önlenmesine yönelik stratejilerin uygulanmasıdır. Bu yüzden tedavi yaşı bir hastaya cerrahi tanı konulmasının ardından başlar. **Tablo 12** Perioperatif Kalite Girişim Grubunun POD'un önlenmesine yönelik önerilerini göstermektedir. (102)

Deliryum hemen her zaman altta yatan bir patolojiye bağlı olarak gelişir. Postoperatif deliryumun patofizyolojisinde ön planda cerrahi stres ve inflamatuvar yanıt yer alır. Ancak derlenme sürecinde gelişen akut mental durum değişikliklerinin sepsis, kanama, hipoksi ve hipoperfüzyon gibi diğer komplikasyonlarla da ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

Risk faktörlerinin ve önleyici tedbirlerin yeniden gözden geçirilmesi POD'da farmakolojik olmayan tedavi yöntemleridir. Postoperatif deliryumun farmakolojik tedavisi ise ilaç seçimi, ilaçların etkinliği ve güvenlilikleri açısından hala tartışmalıdır. Güçlü delilleri olmasa da haloperidol, olanzapin, ketiapin gibi antipsikotikler POD tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardır. (103) Avrupa Anestezi Derneği (ESA) POD tedavisinde düşük doz haloperidol ve atipik antipsikotiklerin kullanılmasını önermektedir. (5) Tipik bir antipsikotik olan haloperidol ekstrapiramidal yan etkilere ve elektrokardiyografide (EKG) Q-T aralığının uzamasına neden olabilir. Ekstrapiramidal yan etkileri daha az olan risperidon, olanzapin ve

ketiabinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda yapılan çok sayıda çalışmada umut veren sonuçlar elde edilmiştir. Yoğun bakımda sedasyon, deliryum profilaksisi ve tedavisi amacıyla kullanımı giderek artan bir α_2 agonist olan deksmedetomidinin deliryum tedavisindeki rolünün aydınlatılması için daha geniş ve iyi planlanmış çalışmaların yapılması gereklidir. (104)

1. Mental durum bazalinde değişiklik var mı? VEYA Son 24 saatte mental durumda dalgalanma var mı?	Yoksa deliryum yoktur, varsa 2. basamağa geçilir
2. Dikkat Sıraladığım harflerde "A" dediğimde elimi sık SAVEAHAART Hata: "A" denildiğinde sık mama veya başka harf denildiğinde sıkma	0-2 hata varsa deliryum yoktur, >2 hata varsa 3. basamağa geçilir
3. Bilinç bozukluk düzeyi Mevcut RASS düzeyleri	RASS=0 ise 4. basamağa geçilir, RASS≠0 ise deliryum vardır
4. Dezorganize düşünce Taş suda yüzer mi? Denizde balık olur mu? Bir kilo, iki kilodan ağır mıdır? ivi akmak için eki kullanılır mı? Komut: "Gösterdiğim kadar parmak kaldır" (2 parmak) "şimdi öbür elinle yap" (Gstermeyin)	0-1 hata varsa deliryum yoktur, >1 hata varsa deliryum vardır

Tablo 11 : Konfüzyon değerlendirme metodu. RASS: Richmond ajitasyon sedasyon skalası.

Ulusal dernekler ve kurumlar tarafından, postoperatif deliryumun insidansını ve sonuçlarını azaltmak için stratejilerin geliştirilmesi
Preoperatif hazırlık sürecinde, postoperatif deliryum açısından yüksek risk taşıyan cerrahi hastaları belirlenmesi.
Postoperatif deliryum açısından yüksek riskli olarak tanımlanan cerrahi hastalarının riskler konusunda bilgilendirilmesi.
Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda postoperatif deliryumun tanısı olarak değerlendirilmesi açısından ulusal dernekler ve kurumlar tarafından stratejilerin geliştirilmesi.
Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda postoperatif deliryumun önlenmesi için çok bileşenli farmakolojik olmayan yöntemlerin kullanılması.
Yaşlı ve yüksek riskli cerrahi hastalarda postoperatif deliryumla ilişkili olduğu bilinen ilaç kullanımının en aza indirilmesi.
Genel anestezi uygulanan yüksek riskli ve yaşlı hastalarda postoperatif deliryum riskini azaltmak için EEG monitörizasyonunun önerilmesine dair yeterli kanıt yoktur.
Postoperatif deliryum riskini azaltmak için kullanılabilecek belirli bir anestezi ilaç veya dozu açısından yeterli kanıt yoktur.
Postoperatif deliryum riskini azaltmak için rejyonel anestezi ve analjezi tekniklerini önermek için yeterli kanıt yoktur.
Postoperatif deliryum riskini azaltmak için etkili bir postoperatif ağrı kontrolü uygulanmalıdır.
Postoperatif deliryum profilaksisinde kullanılabilecek herhangi bir ilaç için yeterli kanıt yoktur.
Postoperatif mekanik ventilasyon gereken hastalarda postoperatif deliryum riskini azaltmak için deksmedetomidin ile sedasyon içeren YBÜ protokollerinin kullanılması önerilmektedir.

Tablo 12 : Postoperatif deliryumun önlenmesine yönelik öneriler. EEG: elektroensefalografi, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

2. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

“Anestezinin yaşlı insanlar üzerindeki olumsuz serebral etkileri” başlığıyla 1955’te Lancet’te yayınlanan bir makale ile postoperatif dönemde görülen kognitif fonksiyon bozuklukları tıp literatürüne girmiştir. (105) Anestezi uygulamaları ve cerrahi yöntemlerde yaşanan tüm gelişmelere rağmen POKD, özellikle yaşlı hastalarda düşük hayat kalitesi, iş gücü kaybı, engellilik, erken emeklilik, fiziksel-sosyal bağımlılık ve erken mortalite ile sonuçlanabilen mali yükü yüksek bir sendromdur. (106)

a) Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Tanısı ve Nöropsikolojik Testler

En basit tanımıyla POKD nöropsikolojik testlerle ölçülen kognitif performansın postoperatif dönemde operasyon öncesine göre düşük olmasıdır. Postoperatif kognitif disfonksiyon normal kognitif fonksiyon ile demans arasında yer alan hafif kognitif bozukluk (HKB) olarak değerlendirilir. Bu sendromun objektif tanısının konulabilmesi için perioperatif süreçte birkaç kez yapılması gereken testlerin, önemli zaman almaları nedeniyle klinik pratikte her hastaya uygulanmaları mümkün değildir. Hafıza, öğrenme, dil, dikkat ve diğer mental yetenekleri değerlendiren bu testler, HKB tanısında farklı özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. (107)

Nöropsikolojik testlerden Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA), Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) ve Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) genel kognitif performansı değerlendirmek amacıyla sık kullanılan testler arasındadır. Demans taramasında kullanılan MMSE, hafif kognitif bozukluk tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü yetersiz olduğundan POKD değerlendirilmesinde tercih edilmemelidir. (108) ACE-R hastanın dikkat-oryantasyon, hafıza, sözel akıcılık, dil ve görsel-uzamsal becerilerini değerlendiren 5 bölüm ve 26 maddeden oluşmaktadır. Test ortalama 15-20 dakika sürede tamamlanabilmektedir. Test sonucunda alınabilecek en yüksek puan 100’dür. ACE-R hafif kognitif bozukluk tanısında 82 eşik değeri için %93 duyarlılık ve %100 özgüllüğe, 88 eşik değeri için ise %100 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahiptir. (109) MoCA da benzer bilişsel fonksiyonları ortalama 10 dakikada değerlendirmemizi sağlar. Alınabilecek en yüksek puanın 30 olduğu testte HKB için eşik değeri %90 duyarlılık ve %87 özgüllük ile 26 puandır. (110)

POKD tanısında fikir birliği sağlanamamış birkaç konu vardır. Bunlardan ilki altın standart olarak kabul edilebilecek bir nöropsikolojik testin bulunmamasıdır. Klinisyen değerlendirmek istediği kognitif bileşene göre uygun olan testi araştırma veya klinik

uygulamalarında tercih edebilir. İkinci sorun demans ve HKB tanısında belirlenmiş eşik değerleri bulunmasına rağmen, postoperatif kognitif disfonksiyon için tanısal eşik değerlerinin bulunmamasıdır. Kognitif performans kayıplarının ne kadarının POKD için tanı koydurucu olduğu veya ne kadarının kabul edilebilir sınırlarda bulunduğu belirsizdir.

Bu belirsizliği gidermek amacıyla araştırmalarda farklı yöntemler kullanılmıştır. Preoperatif nöropsikolojik testlerde edilen puanların postoperatif dönemde belirlenmiş bir oranda (örneğin %20) azalmasıyla hastalarda POKD geliştiği söylenebilir. Daha uygun bir yöntem ise z skorunun kullanılmasıdır. Bu yöntemde çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif nöropsikolojik testlerde elde ettiği puanların standart sapması (SD) hesaplanır. Postoperatif testlerde alınan puanlarda preoperatif testlere göre bu SD'nin katları (-1'den -2 ye) kadar matematiksel fark meydana geldiğinde hastalarda POKD geliştiği söylenir. (111)

POKD tanısını tartışmalı hale getiren üçüncü konu tekrarlanan test uygulamalarıdır. Aynı testlerin tekrarlı uygulanması, hastanın kognitif fonksiyonlarında gerileme olsa bile, öğrenme etkisi nedeniyle beklenenden daha yüksek puan almasına yol açabilir. Bunun için önerilen istatistiksel metot güvenilir değişim aralığıdır (RCI). (2) RCI benzer yaş, cinsiyet ve hastalıklara sahip cerrahi geçirmemiş hastalardan oluşan bir kontrol grubuna aynı testi, aynı zaman aralıklarıyla uygulanmasını gerektirir. Kontrol grubunda belirlenen öğrenme etkisi, istatistiksel hesaplamalarla vaka grubundan çıkarılır. RCI tekrarlayan testlere bağlı öğrenme etkisini ortadan kaldırmak için kullanılabilecek en güvenilir istatistiksel yöntemdir. (2, 112)

Perioperatif kognitif performansın değerlendirilmesindeki dördüncü tartışmalı konu ise nöropsikolojik testlerin zamanlamasıdır. Öncelikle POKD'un tanısı için postoperatif dönemde uygulanacak ilk test cerrahinin akut etkilerinin ortadan kalkmasının ardından yapılmalıdır. (2) Erken postoperatif dönemde hastaların üzerinde bulunan kateterlerin veya operasyon bölgesine yerleştirilmiş drenlerin varlığı nöropsikolojik testlerin sonuçlarını etkileyebilir. Ağrının en yoğun olduğu erken postoperatif dönemde yapılan testlerin sonuçları negatif yönde etkilenebilir. Bu nedenle postoperatif en erken kognitif değerlendirme hastanın taburculuğu sırasında yapılmalıdır.

b) Postoperatif Kognitif Disfonksiyon İnsidansı ve Risk Faktörleri

Yaş grubu, cerrahi tipi, uygulanan nöropsikolojik testler, testlerin zamanlaması ve tanı için kullanılan yöntemlere göre POKD insidansı değişmektedir. 60 yaş üstü hastalarda, kardiyak

dışı cerrahilerde POKD insidansı postoperatif 1. haftada %26, postoperatif 3. ayda ise %10 olarak bulunmuştur. (113) Kardiyak cerrahilerde POKD insidansı operasyondan birkaç hafta sonra %30-80, 3-6 ay sonra ise %10-60'tır. (114) Yaşlılık önemli bir risk faktörü olsa da taburculuk sırasında daha genç hastalarda %36,6'ya kadar POKD insidansı bildirilmiştir. (115)

Perioperatif tıp ve multidisipliner yaklaşım konseptinin gelişmesiyle birlikte klinisyenler, postoperatif kardiyopulmoner komplikasyonların önlenmesi amacıyla cerrahi hastaları değerlendirerek yandaş hastalıklarını optimize etmektedirler. Yaşlı cerrahi hastalarında kognitif fonksiyonlar da bu bakış açısıyla değerlendirilmelidir. İdeal klinik yaklaşım hastaların operasyon öncesi bazal kognitif performansının tespiti için nöropsikolojik testlerin uygulanması, riskli hastaların tespit edilmesi, riskli hasta grubuna özel stratejilerin uygulanması ve önlemlere rağmen POKD gelişen hastalara rehabilitasyon uygulanmasıdır. Nöropsikolojik testlerin rutin pratikte her hastaya uygulanması mümkün değildir. Ancak risk faktörlerinden oluşturulan kriterlerle, iyi seçilmiş hastalara nöropsikolojik testlerin uygulanması iş gücünü optimum düzeyde koruyarak komplikasyonların önlenmesi açısından yarar sağlayabilir. Risk faktörleri; modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen şeklinde sınıflanabileceği gibi, cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasındaki etkenler olarak da ifade edilebilir. Duyarlı hastaların belirlenmesinin ardından modifiye edilebilir risk faktörlerinin optimize edilebilmesi ve perioperatif sürecin herhangi bir döneminde hangi risk faktörüyle karşılaşılacağına bilinmesi açısından her iki sınıflama da önemlidir. Ayrıca hasta, cerrahi veya anestezi ile ilişki risk faktörleri olarak da sınıflama yapılabilir. İleri yaş, düşük eğitim düzeyi, serebrovasküler hastalık öyküsü, demans veya hafif kognitif bozukluk, düşük fonksiyonel kapasite, alkol ve madde kullanımı öyküsü preoperatif modifiye edilemeyen risk faktörleridir. **Tablo 13**'te belirtilen diğer risk faktörleri potansiyel olarak kısmen veya tamamen modifiye edilebilir risk faktörleridir. (2, 110, 113)

Aslında elektif cerrahilerde kardiyopulmoner komplikasyonların önlenmesi için kronik hastalıkların optimizasyonu kılavuzlarda belirtildiği şekliyle pek çok köklü klinikte rutin olarak bir şekilde uygulanmaktadır. Postoperatif kognitif disfonksiyon kendisine eşlik eden postoperatif komplikasyonlarla birlikte değerlendirildiğinde kronik hastalıkların optimizasyonunun önemi görülebilir. Diyabet, sigara kullanımı ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri postoperatif pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyonları arttırmaları ve hastane yatış sürelerini uzatmaları nedeniyle POKD gelişmesinde sekonder olarak da etkili olabilir.

Malignite tanısı olan bir hastada operasyon nedeninden bağımsız olarak malnütrisyon, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları veya anemi bulunabilir. Bu hastaların operasyon öncesinde beslenme durumu olabildiğince düzeltilmeli ve demir eksikliği tedavi edilmelidir. Atrial fibrilasyon tanısı olan bir hastanın preoperatif antikoagülasyon tedavisinin düzenlenmesi ve kalp hızı kontrolünün sağlanması serebral embolik komplikasyonların önüne geçecektir. Yaşlı ve kronik hastalarda postoperatif komplikasyonların önlenmesi amacıyla yapılan uygulamalar POKD gelişmesinin önüne geçilmesi açısından da yararlıdır.

Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
İleri yaş	Anestezi tipi	Yetersiz ağrı kontrolü
Düşük eğitim düzeyi	Cerrahi tipi	Postoperatif enfeksiyonlar
Serebrovasküler hastalık öyküsü	Anestezi süresi	Benzodiazepinler
Demans veya hafif kognitif bozukluk	Yüksek veya düşük seyreden BIS	Malnütrisyon
Düşük fonksiyonel kapasite	1000mL'den fazla kanama	Postoperatif deliryum
KontROLSÜZ diyabet	Hipotansiyon	Hastane yatış süresi
Sıvı elektrolit bozuklukları	Hipoksemi	İmmobilizasyon
Metabolik sendrom	Hipokapni	Antikolinergik ilaçlar
Sigara Kullanımı	Hiperglisemi	

Tablo 13 : Perioperatif Süreçte Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Gelişme Riskini Etkileyen Faktörler. BIS: Bispektral indeks.

c) Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Patofizyolojisi ve Önlenmesi

Postoperatif kognitif disfonksiyon patofizyolojisini aydınlatmak üzere yapılan çalışmalarda öncelikli olarak serebral hipoksi ve hipotansiyon üzerinde durulmuştur. Ancak hipoksik ve hipotansif süreçler yaşanmadan da POKD gelişebildiği görülmüştür. (112) Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişmesi açısından anestezi ajanlarının herhangi birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. (2) Son yıllarda perioperatif dönemde gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın POKD patofizyolojisinde önemli rol oynadığını gösteren oldukça çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Cerrahiye bağlı gelişen inflamatuvar ve nöroendokrin yanıtın

baskılanmasını sağlayan stratejiler erken iyileşmeyi desteklediği gibi kognitif fonksiyon kayıplarının önlenmesine de katkı sağlamaktadır. (116)

Son yıllarda cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme (ERAS) protokollerinin cerrahi tiplerine özgün olarak geliştirilmesiyle birlikte postoperatif komplikasyonların sıklığı azalmış ve hastane yatış süreleri kısalmıştır. (117) Stres yanıtını azaltmaya yönelik bu yaklaşımların, gastrointestinal sistem ve diğer organ fonksiyonları üzerindeki yararları görülerek diğer cerrahi tiplerine adapte edilmiştir. (114, 118) Postoperatif sonuçlardaki bu iyileşmenin kognitif performansın korunması açısından yararlı olacağı aşikardır. Ancak ERAS protokollerinin anestezi ve cerrahiye bağlı gelişen kognitif performans kayıplarını önleyici etkilerini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Postoperatif kognitif disfonksiyon patofizyolojisini aydınlatmak amacıyla yapılan çalışmalarda beyin hasarı ve inflamasyon biyobelirteçleri de değerlendirilmiştir. Bu hastalarda S-100 β , nöron spesifik enolaz (NSE), glial fibriller asidik protein (GFAP) ve Tau proteini gibi beyin hasarı biyobelirteçlerinin yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interkökin-6 (IL-6) serum düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür. Beyin hasarı ve inflamasyon biyobelirteçlerinin birlikte yükselmesi birbirleriyle ilişkili olduklarını göstermektedir. Postoperatif kognitif disfonksiyonu önlemek için risk faktörü yönetimine ek olarak, erken iyileşmeyi destekleyen ve stres yanıtını baskılayan stratejilerin multidisipliner yaklaşımla uygulanması gerektiği söylenebilir.

Erken iyileşmenin bir parçası olarak kronik hastalıkların optimize edilmesinin yanında, fiziksel kapasiteyi arttırmak için operasyondan 6-8 hafta önce başlamak üzere rehabilitasyon uygulanması ve sosyopsikolojik destek sağlanması preoperatif hazırlığın bir parçası olmalıdır. Rehabilitasyon inspiryum kas egzersizlerini, basit aktivitelerin yerine getirilmesini, beslenme desteğini ve anksiyete düzeyini azaltan eğitimleri içerir. Bu yaklaşım postoperatif komplikasyonların azaltılmasını sağlamaktadır. (119) Deprese, fiziksel olarak bağımlı ve yaşlı bir hasta; cerrahi gerektiren bir kanser tanısı aldığında, ona rehberlik edilmesi erken iyileşmeyi desteklemekte, hasta uyumunu ve ağrı kontrolünü arttırmaktadır. (120) Preoperatif dönemde nöropsikolojik testlerin yapılması, rehabilitasyon ve ERAS protokollerinin uygulanması rutin işlemlerde yavaşlamaya neden olsa da cerrahi başarıyı arttırmaktadır.

Cerrahi yöntem olarak mümkün olan en az invazif yöntemin tercih edilmesi postoperatif ağrı skorlarını azaltmakta, iyileşmeyi hızlandırmakta ve komplikasyonları azaltmaktadır. (121) Minimal invazif cerrahi yöntemlerinin tercih edilmesi, cerrahi stres yanıtını azaltarak kognitif fonksiyonların korunmasında yararlı olabilir. Örneğin açık aort cerrahilerinde, endovasküler aort cerrahilerine göre ortaya çıkan daha fazla sistemik inflamatuvar yanıtın artmış postoperatif morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (122)

Rejyonel serebral oksijen satürasyonu (rScO₂) 650-1100nm dalga boyundaki yakın kızılötesi ışınları kullanan near-infrared spektroskopi (NIRS) yöntemiyle ölçülebilmektedir. NIRS yakın kızılötesi spektrumunda yer alan ışığın dokulardan geçerken oksihemoglobin ve deoksihemoglobin gibi kromoforlar tarafından uğradığı absorpsiyon miktarının ölçüldüğü bir tekniktir. (123) Işığın dokular tarafında absorbe edilmesi kromoforların konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kromoforların konsantrasyon oranlarının karşılaştırılabilmesi için iki farklı dalga boyunun kullanılması ve bu dalga boylarına ait farklı absorpsiyon miktarlarının ölçülmesi gerekmektedir. Yaygın olarak oksihemoglobin için 700 nm, deoksihemoglobin için 850 nm dalga boyundaki ışıklar kullanılmakta ve bunların absorpsiyon oranı ölçülerek rejyonel serebral oksijen satürasyonu bulunmaktadır. (124) NIRS genel anestezi altında karotis endarterektomi operasyonlarında ve kardiyopulmoner bypass gerekli olan açık kalp ameliyatlarında standart bir monitör olarak kullanılmaktadır. Fakat, kardiyak ve kardiyak dışı cerrahilerde yapılan çalışmalarda, NIRS ile ölçülen rejyonel serebral oksijen satürasyonlarındaki düşüklük ve POKD arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. (77, 125)

Kısa etkili opioidlerle dengeli bir anestezi yönetimi de POKD’u önleyici stratejiler arasında yer almaktadır. (114) Nöraksiyel yöntemlerin POKD’u önlemesi açısından genel anesteziye üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak mümkün olan cerrahilerde nöraksiyel ve periferik blokların analjezi yöntemi olarak tercih edilmesi yeterli ağrı kontrolü sayesinde erken mobilizasyonu ve erken enteral beslenmeyi desteklemektedir. (126) Endotrakeal entübasyon uygulanan olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin uygulanmasıyla postoperatif pulmoner komplikasyonların sıklığı azalmaktadır. (127) Erken iyileşmeyi destekleyen bu yaklaşımlar POKD’dan korunmak amacıyla da uygulanmalıdır.

Hedefe yönelik sıvı tedavisi riskli hastalardaki karaciğer, akciğer ve barsak rezeksiyonlarında organ fonksiyonlarının korunması açısından tercih edilebilir. İzotonik sodyum klorür yerine dengeli elektrolit içeren sıvıları kullanarak metabolik asidoz ve

hiperkloremiden kaçınmak gereklidir. (120) İntraoperatif ve erken postoperatif dönemde normoterminin korunması ısıtıcı araçlarla sağlanmalıdır. Nazogastrik tüp takmaktan olabildiğince kaçınarak veya takılan nazogastrik tüpü en erken zamanda çekerek enteral beslenmeyi desteklemek gereklidir. Epidural ve periferik blok kataterleri postoperatif ikinci günde çekilmelidir. Hastanın erken mobilizasyonu ve sosyal çevresiyle olan eski ilişkilerini sağlaması desteklenmelidir. (114)

Sonuç olarak; POKD özellikle yaşlı hastalarda sık görülen bir komplikasyon olarak önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Tanısı için uygulanan nöropsikolojik testlerin klinik pratikte yapılmasına ve yorumlanmasına ait güçlükler bulunmaktadır. Ancak düşük hayat kalitesi, iş gücü kaybı, engellilik, erken emeklilik, fiziksel-sosyal bağımlılık ve erken mortalite gibi sonuçların önlenmesi açısından perioperatif dönemde uygulanmaları önem taşımaktadır. Özellikle risk grubunda oldukları belirlenmiş hastalara nöropsikolojik testlerin yapılması POKD'nun önlenmesinde başlangıç noktasıdır. Egzersiz, beslenme ve sosyopsikolojik destekleri içeren hasta bazlı prehabilitasyon programları belirlenmeli ve riskli hastalarda uygulanmalıdır. Kronik hastalıkların ve risk faktörlerinin modifiye edilmesi postoperatif komplikasyonları azaltarak kognitif performansın korunmasında yarar sağlamaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıtı azalttığı kanıtlanmış erken iyileşmeyi destekleyen stratejiler uygulanmalıdır. Postoperatif komplikasyonları azaltan bu stratejilerin POKD üzerindeki olumlu etkilerinin gösterilebilmesi için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

A. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu gözlemsel kohort çalışması İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (2019/1555) alındıktan sonra 15/01/2020 – 15/05/2021 tarihleri arasında Üroloji kliniğinde operasyon planlanan hastaların onamları alınarak gerçekleştirildi. Bu çalışma Clinicaltrials.gov adresinde 8 Nisan 2021 tarihinde onaylanmıştır. (NCT04837391) Çalışmaya;

- 60 yaş ve üzerinde olan,
- Primer ürolojik malignite tanısıyla radikal prostatektomi, radikal sistektomi, radikal nefrektomi, nefroüretrektomi veya parsiyel nefrektomi planlanan hastalar dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- Onam vermeyen hastalar,
- Ciddi duyma ve görme problemi olan hastalar,
- Nörolojik ve psikiyatrik hastalıkları bulunanlar,
- Nöropsikolojik testleri uygulanmasına engel olabilecek ortak dil bulunamayan hastalar,
- Okuma yazma bilmeyen hastalar olarak planlanmıştır.

B. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Hastalarla ilk görüşme planlanan cerrahiden bir gün önce gerçekleştirildi ve hastalara çalışma hakkında geniş bilgi verilerek dahil olmayı kabul eden hastaların onamı alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; planlanan operasyona ait bilgileri, demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, eğitim süresi), eşlik eden sistemik hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiyopulmoner hastalıklar), geçmiş operasyon öyküleri (cerrahi süreleri, cerrahi tipi ve toplam cerrahi işlem sayısı), kullandıkları ilaçlar (polifarmasi: ≥ 5 ilaç), geçmiş primer malignite ve kemoterapi öyküleri, sigara alışkanlıkları (paket/yıl), Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel durum sınıflaması, Charlson komorbidite indeksi (CCI) (38), New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıflaması, klinik kırılgenlik skalası (CFS) (34) (egzersiz alışkanlıkları, bağımlılık derecesi ve medikal problemler), ürolojik malignite tanısı alma durumları (acil bir komplikasyon sonucu; kanama, hematoma, renal yetmezlik, üriner enfeksiyon) verileri sorgulanarak kayıt altına alındı.

Bu detaylı anamnezin ardından Addenbroke Kognitif Muayenesi'nin (ACE-R) Türk toplumuna adapte edilmiş şekli hastalara uygulandı. Kognitif değerlendirmeler sessiz ve dış uyaranların sonuçları etkilemeyeceği belirlenmiş sabit bir odada uygulandı. (128)

C. ANESTEZİ YÖNETİMİ

Operasyon günü, hastalara premedikasyon uygulanmadı. Anestezi indüksiyonu öncesinde hastalara standart ASA monitörleri ve iki adet serebral oksimetre yetişkin sensörünün (INVOST™ Cerebral/Somatic Oximetry Adult Sensors) frontal bölgeye yerleştirilmesiyle NIRS yöntemiyle rejyonel serebral oksijenasyon monitörizasyonu (rScO₂) uygulandı. Monitörizasyonun ardından bir dakika sonra okunan değer bazal rScO₂ olarak ayarlandı (INVOST™ 5100C Cerebral/Somatic Oximeter). Tüm hastalardan bir kuru tüp kan örneği alındı.

Monitörizasyonun tamamlanmasının ardından hastalara %100 O₂ ile tidal sonu oksijen konsantrasyonu (etO₂) > %90 olana kadar preoksijenasyon uygulandı. Preoksijenasyon sırasında etO₂ > %90'a ulaşamayan hastalarda 5. dakikada preoksijenasyon sonlandırılarak anestezi indüksiyonuna başlandı. 2mcg/kg fentanil, 2mg/kg propofol, 0,1 mg/kg veküronyum ile yapılan anestezi indüksiyonunun ardından hastalar orotrakeal entübe edildiler. Anestezi idamesi sevofluran (0,8-1 MAC), remifentanil infüzyonu (0.1 mcg/kg/dk) ile sağlandı. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejileriyle ventilasyon ayarları yapıldıktan sonra hastalara sol radyal arter kanülasyonu yapılarak invazif kan basıncı monitörizasyonu sağlandı. Ardından santral

venöz oksijen satürasyonu takip edilmesi için sol internal juguler vene santral venöz kateter takıldı.

Hastaların intraoperatif idame sıvı tedavisi 4 ml/kg/saat Laktatlı Ringer (RL) olarak düzenlendi. Ortalama arter basıncı (MAP) <65mmHg olduğunda 250 ml RL bolus olarak uygulandı. En fazla 2 uygulanan RL bolusunun ardından MAP <65mmHg olması halinde 0,03 mcg/kg/dk dozundan noradrenalin infüzyonu başlandı. Noradrenalin dozu 0,01 mcg/kg/dk arttırma ve azalmayla titre edilerek MAP>65mmHg olması hedeflendi. İntraoperatif noradrenalin gereksinimi olan hastalar kayıt altına alındı. Noradrenalin dozu 0,15 mcg/kg/dk olmasına rağmen MAP> 65mmHg altında kalan hastalara 250 ml bolus RL verildi. İdame ve bolus sıvı tedavilerine ek olarak kaybedilen kan hacmi eşit hacimdeki %6 Hidroksietil Nişasta (HES) ile replase edildi. En fazla 1000 cc %6 HES kullanıldı. İntraoperatif transfüzyon protokolü gereğiyle, hastalardan 2 saat aralıklı olarak arteryel ve santral venöz kan gazı takipleri yapıldı. Hemogloblin (HGB)<10gr/dl ise; santral venöz oksijen satürasyonu (SvO₂) <%70 veya laktat>2mmol/L olduğunda eritrosit transfüzyonu uygulandı. Hgb<8gr/dl olduğunda ise diğer parametrelere bakılmaksızın eritrosit transfüzyonu uygulandı. Operasyon sonunda tüm hastalardan bir kuru tüp kan örneği alındı.

D. REJYONEL SEREBRAL OKSİJENASYON

Rejyonel serebral oksimetri verileri, ameliyat sırasında hastanın alnına bilateral olarak yerleştirilen kendinden yapışkanlı sensörler (INVOS™ Cerebral/Somatic Oximetry Adult Sensors) ile toplandı. Sensörler bir serebral oksijenasyon monitörüne (INVOS™ 5100C Cerebral/Somatic Oximeter) bağlandı. Preoksijenasyon ve anestezi indüksiyonu öncesinde monitörizasyondan bir dakika sonra okunan değerler bazal rScO₂ olarak kabul edilerek monitörde olay olarak işaretlendi. Veri analizleri INVOS Analytics Tool Version 1.2. ile gerçekleştirildi. Tüm hastaların, üç rScO₂ eşiğine göre (%10 fark, %20 fark ve mutlak %50) eğrinin altındaki alan (AUC) yazılımdan elde edildi. AUC dk x % birimiyle ifade edildi. AUC10 bazal rScO₂'nin %10 altındaki eşiğinin AUC'si, AUC20 bazal rScO₂'nin %20 altındaki eşiğinin AUC'si ve AUC50 ise mutlak %50> rScO₂ eşiğinin AUC'si olarak ifade edildi. Her hastanın tüm cerrahi boyunca ortalama, minimum ve maksimum rScO₂ değerleri yazılımdan elde edildi.

E. KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm hastaların kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Addenbrooke Kognitif Muayenesinin (ACE-R) Türk toplumuna adapte edilmiş formu uygulandı. ACE-R toplamda üç defa olmak üzere preoperatif, postoperatif hastane taburculuğunda (hastane yatışı uzayan hastalarda postoperatif 8. günde uygulandı) ve postoperatif 3. ayda (postoperatif 75-105 gün) uygulandı. Hastane taburculuğunda (veya postoperatif 1. haftada) POKD gelişen hastalar POKD1, postoperatif 3. ayda POKD gelişen hastalar POKD3 olarak ifade edildi. Bir kontrol grubunun ortalama öğrenme etkisi, preoperatif değişikliklere dayalı olarak bireysel z-skorumları hesaplanmadan önce çıkarıldı. Kontrol grubuna ait standart sapma (SD) değerleriyle bireysel skorumları hesaplandı. z-skorum>1.96 olan hastalarda POKD geliştiği kabul edildi.

Postoperatif deliryum tanısında Richmond ajitasyon-sedasyon skalası (RAAS) (99) ve Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM) kullanıldı. RASS $\geq$ -3 olan hastalarda CAM (5) uygulandı.

F. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF SONUÇLAR

İntraoperatif veriler olarak; operasyon süresi, noradrenalin ihtiyacı ve transfüzyon ihtiyacı kayıt altına alındı. Postoperatif verilerden YBÜ ihtiyacı, YBÜ yatış süresi, hastane yatış süresi ve postoperatif transfüzyon ihtiyacı kayıt altına alındı. 3. ayda yapılan kognitif değerlendirme süresine kadar hastalar postoperatif komplikasyonlar açısından Clavien-Dindo sınıflamasına göre takip edildi. Hastalar Clavien-Dindo sınıflamasına göre; grade 0: komplikasyon yok, grade 1 ve 2: minör komplikasyon ve grade 3-4-5: majör komplikasyon olarak kaydedildi. (129)

G. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE ANALİZİ

İzlem süresince iki kez (preoperatif ve postoperatif) olmak üzere hastalardan bir kuru tüp kan örneği alındı. Bu örnekler İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Bölümü'ne gönderildi ve örneklerden serum ayrıldı. Serum örneklerinden;

- Human İnterlökin-6 (Human IL-6)
- High Mobility Group Box 1 (HMGB-1 Protein)
- Human Nöron Spesifik Enolaz (h-NSE)
- S100 β moleküllerinin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

1. ELİSA yöntemi

a) Serum

5cc'lik kuru tüplere alınan kan 3500 RPM de santrifüj edilerek 2 cc'lik mikrosantrifüj tüplerinde -80°C'de saklandı.

b) Human İnterlökin-6 (Human IL-6)

IL-6 serum düzey tayini için 6,25-200 pg/ml ölçüm aralığına sahip olan Human IL-6 ELISA kiti kullanılmıştır (Diacclone Company).

(i) Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti- human IL-6 kaplanmış. Standart ve örnekler içinde bulunan human IL-6 kuyucuklar içinde bulunan anti-human IL-6'e bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG- HRP ilave edilir ve bunlar anti- human IL-6 antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda human IL-6- IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asit ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de ölçülür. Standart bir eğri anti-human IL-6 standart solüsyonundan hazırlanır ve human IL-6 serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

c) High Mobility Group Box 1 (HMGB-1)

HMGB-1 serum düzey tayini için 20-320 μ g/ml ölçüm aralığına sahip olan HMGB-1 ELISA kiti kullanılmıştır (Abbkine).

(i) Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti- HMGB-1 kaplanmıştır. Standart ve örnekler içinde bulunan HMGB-1 kuyucuklar içinde bulunan anti- HMGB-1'e bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG- HRP ilave edilir ve bunlar anti- HMGB-1 antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda HMGB-1- IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asit ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de ölçülür. Standart bir eğri anti- HMGB-1 standart solüsyonundan hazırlanır ve HMGB-1 serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

d) human Nöron Spesifik Enolaz (h-NSE)

NSE serum düzey tayini için 7-135 ng/ml ölçüm aralığına sahip olan human-NSE ELISA kiti kullanılmıştır (Labor Diagnostika Nord).

(i) Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti-h-NSE kaplanmıştır. Standart ve örnekler içinde bulunan h-NSE kuyucuklar içinde bulunan anti- h-NSE 'a bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG- HRP ilave edilir ve bunlar anti- h-NSE antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda h-NSE-IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asit ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de ölçülür. Standart bir eğri anti- h-NSE standart solüsyonundan hazırlanır ve h-NSE serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

e) S100 β

S100 β serum düzey tayini için 10-320 pg/ml ölçüm aralığına sahip olan human-S100 ELISA kiti kullanılmıştır (BioVendor Research).

(i) Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti-S100 β kaplanmıştır. Standart ve örnekler içinde bulunan S100 β kuyucuklar içinde bulunan anti-S100 β 'ye bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG- HRP ilave edilir ve bunlar anti- S100 β antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda S100 β - IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asit ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de

ölçülür. Standart bir eğri anti- S100 β standart solüsyonundan hazırlanır ve S100 β serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

2. ELISA Protokolü

a) Prosedür

-80° C'den çıkarılan örnekler önce -20° C'ye daha sonra +4° C'ye alınarak serumların kademeli olarak çözünmesi sağlandı.

b) Solüsyonların hazırlanması

(i) Yıkama Tamponu

30 X yıkama solüsyonu distile su ile 1 X olacak şekilde dilue edilir ve yıkama aşamalarında bu solüsyon kullanılır. Hazırlanan yıkama tamponu +2 ile +25 derece arasında 30 gün saklanabilir.

(ii) Analiz Tamponu

5 ml konsantre analiz tamponu (20 X) 100 ml ye distile su ile tamamlanır. Hazırlanan analiz tamponu 2-8 derece arasında 30 gün saklanabilir.

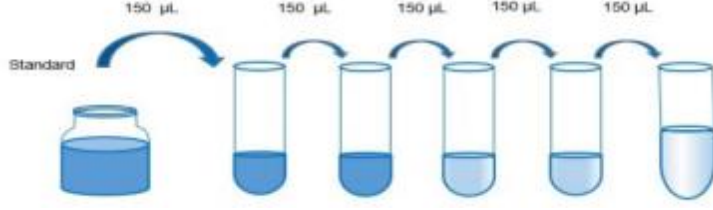
(iii) Biotin konjugat

60 mikrolitre konsantre biotin konjugat (100 X) 6 ml ye analiz tampon ile tamamlanır. Hazırlanan biotin konjugat 30 dakika içinde kullanılması gerekir.

(iv) Avidin-HRP

60 mikrolitre konsantre avidin-HRP solüsyonu (200 X) 12 ml ye analiz tampon ile tamamlanır. Hazırlanan Yazım alanları gerektiği kadar uzatılabilir avidin-HRP 30 dakika içinde kullanılması gerekir.

v- Human İnterlökin-6 (Human IL-6), High Mobility Group Box 1 (HGMB-1 protein), h - Nöron Spesifik Enolaz (h-NSE), S100 β standartları oluşturulur. Distile su eklenilmesi ile Human İnterlökin-6 (Human IL-6), High Mobility Group Box 1 (HGMB-1 protein), h-Nöron Spesifik Enolaz (h-NSE), S100 β standartı oluşturulur. Sulandırma miktarları standart şişelerin üzerinde etiketlerde belirtilmiştir. Oluşturulan standartların konsantrasyonu 1000 pg/ml'dir. Standartlar oluşturulduktan hemen sonra kullanılmalı ve depolanmamalıdır.



Her tüpe 150 µl Standart Diluent eklendikten sonra; stok standart tüpünden 150 ul seri dilüsyon ile görseldeki gibi dağıtılır. Her aşamadan önce pipetaj yapılarak eşit dağılması sağlanır.

(v)-Kontroller

Liyofilize kontrol içine 800 mikrolitre distile su eklenmesi ile oluşturulur. Kontroller -20 °C de saklanır.

(vi)- Renk veren solüsyonların eklenmesi: Mavi renk, yeşil renk, kırmızı renk

- **Sulandırma**

Standart ve örnek dilüsyonu eklemekten önce mavi boya uygun dilüsyonda (1:250) eklenir.

- **Biotin konjugat**

Konsantre Biotin konjugatı sulandırmadan önce son konjugat dilüsyonu için 60 mikrolitre yeşil boya 6 ml analiz tampon içine eklenir.

- **Avidin -HRP**

Konsantre avidin- HRP oluşturmada önce 48 mikrolitre kırmızı boya 12 ml analiz tampon içine eklenir.

3. Assay Prosedürü

1. Çalışmaya başlamadan önce tüm gerekli reaktifler hazırlanır.
2. Hazırlanan standart tüplerinden belirlenen kuyulara 50 µL standart eklenir.
3. Örneklerin test edileceği kuyulara 40 µL sample diluent eklenir. Aynı kuyulara 10 µL örnek eklenir. Blank olarak belirlenen kuyu boş bırakılır.
4. Plate bir sealer ile kapatılarak ve 37 ° C'de 45 dakika inkübe edilir.
5. İnkubasyon sonrasında tüm kuyulardaki örnekler aspire edilir. 250 µL yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkama yapılır. 5. yıkama sonrasında plate bir filtre kâğıdı üzerine ters çevirilerek kalan yıkama solüsyonundan arındırılır.

6. Blank kuyusu dışındaki tüm kuyulara 50 µL HRP-Konjugat saptama antikoru eklenir.
7. Plate yeni bir sealer ile kapatıldı ve 37 ° C'de 30 dakika inkübe edilir.
8. Yıkama işlemini 5. adımdaki gibi beş kez tekrarlanır.
9. Her kuyuya 50 µL kromojen A çözeltisi ve arkasından 50 µL bir kromojen B çözeltisi eklenir. Hafifçe karıştırılır ve 15 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edilir. Bu aşamada ışıktan korunur.
10. İnkubasyon sonrası her kuyuya 50 µL Stop Solution eklenir. Kuyulardaki rengin maviden sarıya değişimi gözlemlenir.
11. Optik Yoğunluğu (O.D.), 450 nm'de Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Scientific™) kullanarak okuma yapılır.

H. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G*Power 3.1.9.7 programı kullanılmıştır. Yapılmış çalışmaları göz önünde bulundurursak ve $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ kabul edilirse serum h-NSE seviyelerinin kognitif disfonksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki farkının gösterilebilmesi için 15 POKD gelişen hastanın gerekli olduğu hesaplanmıştır. (129) POKD'nun 60 yaş üstü hastalardaki insidansı %41,4 olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle POKD gelişmeyen hastalarla birlikte çalışmamız için 38 hasta gereklidir. Takiplerimizde %20'ye kadar olabilecek kayıpları da göz önünde bulundurarak çalışmamıza 46 hastayı dahil etmeyi planladık.

Kategorik veriler vaka sayısı ve yüzdesi olarak ifade edildi ve ki kare testiyle karşılaştırıldı. Sayısal verilerin dağılımı basıklık (kurtosis) ve çarpıklık (skewness) değerleri hesaplanarak değerlendirildi. Normal dağılıma sahip olan veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi; bağımlı ve bağımsız örneklem t testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma sahip olmayan veriler median (25 persantil – 75 persantil) olarak ifade edildi; Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Bu gözlemsel kohort çalışmasına 15/01/2020 – 15/05/2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde radikal prostatektomi, radikal sistektomi, nefroüretrektomi, parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi planlanan 60 yaş üzerindeki hastalardan 65 tanesi çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 4 tanesi çalışmaya dahil olmayı kabul etmedi. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan 2 tanesi dil problemi nedeniyle, 1 hasta ciddi görme kusur nedeniyle, 1 hasta okuma yazma bilmemesi nedeniyle, 2 hasta nörolojik hastalıkları nedeniyle ve 1 hasta 3. ayda yapılması gereken nöropsikolojik testlerinin yapılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma toplamda 54 hastayla tamamlandı.

1. DEMOGRAFİK VERİLER

	Hasta sayısı ve yüzdesi (n=54)
Kadın	7 (%13)
Erkek	47 (%87)
Eğitim süresi ≥ 8 yıl	16 (%29,6)
Radikal prostatektomi	19 (%35,2)
Radikal sistektomi	9 (%16,7)
Nefroüretrektomi	4 (%7,4)
Parsiyel nefrektomi	14 (%25,9)
Radikal nefrektomi	8 (%14,8)
ASA 1	4 (%7,4)
ASA 2	26 (%48,1)
ASA 3	24 (%44,4)
Charlson komorbidite indeksi	26 (%48,1)
CFS Fit	34 (%63)
CFS Kırılğan	20 (%37)

Tablo 14: Hastaların temel ve klinik özellikleri. ASA: Amerikan Anestezistler Birliği sınıflaması, NYHA: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması, CFS: Klinik kırılğanlık skalası.

Hastaların temel ve klinik özellikleri **Tablo 14**'te gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 7'si kadın (%13), 47'si erkekti (%87). Hastaların ortalama yaşı $73,7 \pm 7,1$ 'di. POKD1 17 (%31,5) hastada, POKD3 12 (%22) hastada ve POD 12 (%22) hastada gelişti. POD gelişen hastaların yaş ortalaması POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($77,83 \pm 7,57$; $73,62 \pm 6,65$; $p=0,02$). POKD1, POKD3 ve POD gelişen ve gelişmeyen hastaların diğer yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). POD gelişen hastaların toplam eğitim süreleri POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha kısaydı. ($8 \pm 4,65$ yıl; $4,83 \pm 1,34$ yıl; $p<0,001$). POKD1 ve POKD3 gelişen ve gelişmeyen hastaların eğitim süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. POKD1, POKD3 ve POD gelişen hastaların demografik verileri **Tablo 15** ve **Tablo 16**'da özetlenmiştir.

POKD1 radikal prostatektomi yapılan hastalarda nefroüretrektomi ve radikal nefrektomi uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha azdı. (radikal prostatektomi: %10,5; nefroüretrektomi: %75; $p=0,02$; radikal nefrektomi: %62,5 $p=0,04$). POKD3 radikal prostatektomi uygulanan hastalarda radikal nefrektomi uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı azdı. (radikal prostatektomi: %10,5; radikal nefrektomi: %50; $p=0,04$). POD gelişen ve gelişmeyen hastalarda uygulanan cerrahiler açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. ($p>0,05$). (**Tablo 15-16**)

Hastalık skorlamalarından CCİ ve CFS POKD1 gelişen ve gelişmeyen hastalarda istatistiksel olarak farklı değildi. POKD1 gelişen 11 (%64,7) hasta ASA3, 5 (%29,4) hasta ASA 2 ve 1 (%5,9) hasta ASA 1 hastalardı ($p=0,12$). ASA 3 hastalarda ASA2 olan hastalara göre POKD1 daha fazla gelişmiştir ($p=0,04$). NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre, sınıf 2 olan hastalarda sınıf 1 olan hastalara göre POKD1 istatistiksel olarak anlamlı daha fazla gelişti. [11 (%45,8); 6 (%20); $p=0,04$]. POKD3 gelişen 9 (%75) hasta ASA3, 2 (%16,7) hasta ASA 2 ve 1 hasta (%8,3) ASA1 hastalardı ($p=0,04$). Post hoc analizine göre ASA 3 hastalarda ASA2 olan hastalara göre POKD3 daha fazla gelişmiştir ($p=0,01$). NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre, sınıf 2 olan hastalarda sınıf 1 olan hastalara göre POKD3 istatistiksel olarak anlamlı daha fazla gelişti. [9 (%75); 3 (%25); $p=0,02$]. CFS'na göre kırılğan hastalarda fit olan hastalara göre POKD3 anlamlı olarak daha fazla gelişti [10 (%83,3); 2 (%16,7); $p<0,01$]. CCİ POKD gelişen ve gelişmeyen hastalarda farklı değildi ($p>0,05$). CFS'na göre kırılğan hastalarda fit olan hastalara göre POD anlamlı olarak daha fazla gelişti [8 (%66,7); 4 (%33,3);

$p=0,04$]. ASA, NYHA fonksiyonel kapasite sınıflaması ve CCI POD gelişen ve gelişmeyen hastalarda istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi ($p>0,05$). **(Tablo 15-16)**

Eşlik eden sistemik hastalıklar, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, polifarmasi ve geçmiş cerrahi özellikleri açısından POKD1 gelişen ve gelişmeyen hastalar istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre KOAH [4 (%9,5); 5 (%41,7); $p=0,02$], polifarmasi [10 (%23,8); 7 (%58,3); 0,04], geçirilmiş MI öyküsü [6 (%14,3); 6 (%50,0); $p=0,02$], ve geçirilmiş majör cerrahi öyküsü [6 (%14,3); 7 (%58,3); $p<0,01$] istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı. POD gelişen hastalar POD gelişmeyen hastalara göre eşlik eden sistemik hastalıklar, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı ve polifarmasi açısından birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre geçmiş primer malignite öyküsü [6 (%50); 5 (%11,9); $p=0,01$], geçirilmiş toplam cerrahi süresi > 2 saat olması [12 (%100); 28 (%66,7); $p=0,02$] ve geçirilmiş çoklu operasyon öyküsü [8 (%66,7); 12 (%28,6); $p=0,04$] istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı. **(Tablo 15-16)**

	Postoperatif 1. haftada POKD			Postoperatif 3. ayda POKD		
	yok n=37	var n=17	p	yok n=42	var n=12	p
Yaş (yıl)	74,84± 7,10	71,47 ± 6,83	0,11	73,88 ± 6,77	73,42 ± 8,60	0,84
Kadın	4 (%10,80)	3 (%17,60)	0,67	6 (%14,30)	1 (%8,30)	1
Erkek	33 (%89,20)	14 (%82,40)		36 (%85,70)	11 (%91,70)	
Eğitim süresi (yıl)	6,43 ± 3,69	9,18 ± 5,13	0,06	7,38 ± 4,42	7 ± 4,22	0,79
Radikal prostatektomi	17 (%45,90)	2 (%11,80)	0,03*	17 (%40,50)	2 (%16,70)	0,28
Radikal sistektomi	6 (%16,20)	3 (%17,60)		7 (%16,70)	2 (%16,70)	
Nefroureterektomi	1 (%2,70)	3 (%17,60)		3 (%7,10)	1 (%8,30)	
Parsiyel nefrektomi	10 (%27,00)	4 (%23,50)		11 (%26,20)	3 (%25,00)	
Radikal nefrektomi	3 (%8,10)	5 (%29,40)		4 (%9,50)	4 (%33,30)	
ASA 1	3 (%8,10)	1 (%5,90)	0,12	3 (%7,10)	1 (%8,30)	0,04*
ASA 2	21 (%56,80)	5 (%29,40)		24 (%57,10)	2 (%16,70)	
ASA 3	13 (%35,10)	11 (%64,70)		15 (%35,70)	9 (%75,00)	
NYHA sınıf 1	24 (%64,90)	6 (%35,30)	0,04*	27 (%64,30)	3 (%25,00)	0,02
NYHA sınıf 2	13 (%35,10)	11 (%64,70)		15 (%35,70)	9 (%75,00)	
Charlson komorbidite indeksi	18 (%48,60)	8 (%47,10)	0,91	18 (%42,90)	8 (%66,70)	0,15
CFS Fit	26 (%70,30)	8 (%47,10)	0,1	32 (%76,20)	2 (%16,70)	<0,001*
CFS kırılğan	11 (%29,70)	9 (%52,90)		10 (%23,80)	10 (%83,30)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	28,7 ± 3,96	30,24 ± 5,72	0,26	29,23 ± 4,48	29,04 ± 5,14	0,9
Hipertansiyon	27 (%73,00)	12 (%70,60)	1	29 (%69,00)	10 (%83,30)	0,47
Diyabet	10 (%27,00)	2 (%11,80)	0,3	10 (%23,80)	2 (%16,70)	0,71
Kardiyak hastalık	13 (%35,10)	6 (%35,30)	0,99	13 (%31,00)	6 (%50,00)	0,31
Geçirilmiş MI öyküsü	8 (%21,60)	4 (%23,50)	1	6 (%14,30)	6 (%50,00)	0,02*
Kalp yetmezliği	4 (%10,80)	2 (%11,80)	1	3 (%7,10)	3 (%25,00)	0,12
Koroner arter hastalığı	10 (%27,00)	6 (%35,30)	0,54	10 (%23,80)	6 (%50,00)	0,15
Akciğer hastalığı	11 (%29,70)	6 (%35,30)	0,68	11 (%26,20)	6 (%50,00)	0,16
KOAH	7 (%18,90)	2 (%11,80)	0,7	4 (%9,50)	5 (%41,70)	0,02*
Polifarmasi> 3	11 (%29,70)	6 (%35,30)	0,68	10 (%23,80)	7 (%58,30)	0,04*
Sigara	26 (%70,30)	10 (%58,80)	0,41	27 (%64,30)	9 (%75,00)	0,73
Geçmiş malignite	5 (%13,50)	6 (%35,30)	0,08	6 (%14,30)	5 (%41,70)	0,053
Geçmiş operasyon>2saat	25 (%67,60)	15 (%88,20)	0,18	29 (%69,00)	11 (%91,70)	0,15
Geçmiş majör cerrahi	6 (%16,20)	7 (%41,20)	0,08	6 (%14,30)	7 (%58,30)	<0,01*
Geçmiş çoklu operasyon> 2	9 (%24,30)	11 (%64,70)	<0,01*	13 (%31,00)	7 (%58,30)	0,10

Tablo 15: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3.ayda POKD gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri. POKD: Postoperatif kognitif disfonksiyon, ASA: Amerikan Anestezistler Birliği sınıflaması, NYHA: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması, CFS: Klinik kırılğanlık indeksi, MI: Miyokart enfarktüsü, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Kategorik veriler hasta sayısı ve yüzdesiyle ifade edildi, ki kare ile karşılaştırıldı. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi ve bağımsız gruplar t testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

	POD		
	yok n=42	var n=12	p
Yaş (yıl)	72,62 ± 6,65	77,83 ± 7,57	0,02*
Kadın	4 (%9,50)	3 (%25,00)	0,18
Erkek	38 (%90,50)	9 (%75,00)	
Eğitim süresi (yıl)	8 ± 4,65	4,83 ± 1,34	<0,001*
Radikal prostatektomi	17 (%40,50)	2 (%16,70)	0,27
Radikal sistektomi	7 (%16,70)	2 (%16,70)	
Nefroüretrektomi	2 (%4,80)	2 (%16,70)	
Parsiyel nefrektomi	9 (%21,40)	5 (%41,70)	
Radikal nefrektomi	7 (%16,70)	1 (%8,30)	
ASA 1	4 (%9,50)	0	0,38
ASA 2	21 (%50,00)	5 (%41,70)	
ASA 3	17 (%40,50)	7 (%58,30)	
NYHA sınıf 1	25 (%59,50)	5 (%41,70)	0,27
NYHA sınıf 2	17 (%40,50)	7 (%58,30)	
Charlson komorbidite indeksi	19 (%45,20)	7 (%58,30)	0,42
CFS Fit	30 (%71,40)	4 (%33,30)	0,04*
CFS kırılğan	12 (%28,60)	8 (%66,70)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	28,77 ± 4,37	30,63 ± 5,22	0,22
Hipertansiyon	31 (%73,80)	8 (%66,70)	0,72
Diyabet	9 (%21,40)	3 (%25,00)	1
Kardiyak hastalık	13 (%31,00)	6 (%50,00)	0,31
Geçirilmiş MI öyküsü	8 (%19,00)	4 (%33,30)	0,43
Kalp yetmezliği	4 (%9,50)	2 (%16,70)	0,60
Koroner arter hastalığı	11 (%26,20)	5 (%41,70)	0,31
Akciğer hastalığı	12 (%28,60)	5 (%41,70)	0,49
KOAH	6 (%14,30)	3 (%25,00)	0,40
Polifarmasi> 3	12 (%28,60)	5 (%41,70)	0,49
Sigara	27 (%64,30)	9 (%75,00)	0,73
Geçmiş malignite	5 (%11,90)	6 (%50,00)	0,01*
Geçmiş operasyon>2saat	28 (%66,70)	12 (%100,00)	0,02*
Geçmiş majör cerrahi	8 (%19,00)	5 (%41,70)	0,13
Geçmiş çoklu operasyon> 2	12 (%28,60)	8 (%66,70)	0,04*

Tablo 16: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri. POD: Postoperatif deliryum, ASA: Amerikan Anestezistler Birliği sınıflaması, NYHA: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması, CFS: Klinik kırılğanlık indeksi, MI: Miyokart enfarktüsü, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Kategorik veriler hasta sayısı ve yüzdesiyle ifade edildi, ki kare ve Fischer exact test ile karşılaştırıldı. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi ve bağımsız gruplar t testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

2. İNFLAMATUAR VE BEYİN HASARI BİYOBELİRTEÇLERİ

Preoperatif HMGB-1 seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. ($46,51 \pm 12,21 \mu\text{g/L}$; $45,15 \pm 11,88 \mu\text{g/L}$; $p=0,71$). Preoperatif IL-6 seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. [$17,13$ ($15,48-19,47$) pg/ml ; $20,83$ ($18,41-21,75$) pg/ml ; $p<0,01$]. Preoperatif NSE seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. [$3,78$ ($3,66-3,93$) ng/ml ; $3,71$ ($3,57-4,95$) ng/ml]; $p=0,76$]. Preoperatif S100 seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. ($58,61 \pm 18,06 \text{ pg/ml}$; $78,83 \pm 17,85 \text{ pg/ml}$; $p<0,01$). Postoperatif HMGB-1 seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. ($42,75 \pm 10,89 \mu\text{g/L}$; $43,24 \pm 10,76 \mu\text{g/L}$; $p=0,88$). Postoperatif IL-6 seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. ($20,42 \pm 5,55 \text{ pg/ml}$; $25,79 \pm 7,54 \text{ pg/ml}$; $p=0,01$). Postoperatif NSE seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. [$3,87$ ($3,72-4,24$) ng/ml ; $3,94$ ($3,72-4,05$) ng/ml ; $p=0,80$]. Postoperatif S100 seviyeleri POKD1 gelişen hastalarda POKD1 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi. ($78,21 \pm 29,90 \text{ pg/ml}$; $99,38 \pm 33,13 \text{ pg/ml}$; $p=0,03$). **(Tablo 17)**

Preoperatif HMGB-1 seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. ($45,61 \pm 11,35 \mu\text{g/L}$; $47,63 \pm 14,74 \mu\text{g/L}$; $p=0,64$). Preoperatif IL-6 seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. [$17,75$ ($15,99-20,14$) pg/ml ; $21,39$ ($18,33-30,24$) pg/ml ; $p=0,01$]. Preoperatif NSE seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. $3,78$ ($3,65-3,94$) ng/ml ; $3,67$ ($3,50-4,12$) ng/ml ; $p=0,77$. Preoperatif S100 seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. ($63,44 \pm 20,48 \text{ pg/ml}$; $81,49 \pm 28,87 \text{ pg/ml}$; $p=0,03$). Postoperatif HMGB-1 seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. ($42,78 \pm 9,71 \mu\text{g/L}$; $43,48 \pm 14,61 \mu\text{g/L}$; $p=0,86$). Postoperatif IL-6 seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. ($21,82 \pm 6,59 \text{ pg/ml}$; $24,26 \pm 7,43 \text{ pg/ml}$; $p=0,31$). Postoperatif NSE seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel

olarak farklı değildi. [3,90 (3,75-4,23) ng/ml; 3,79 (3,59-4,01) ng/ml; p=0,49]. Postoperatif S100 seviyeleri POKD3 gelişen hastalarda POKD3 gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. (83,86±31,96 pg/ml; 91,97±34,91 pg/ml; p=0,50). **(Tablo 17)**

Preoperatif HMGB-1 seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. (46,21±10,88µ/L; 45,01±18,30µ/L; p=0,81). Preoperatif IL-6 seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. [46,21±10,88 pg/ml; 45,01±18,30 pg/ml; p=0,81]. Preoperatif NSE seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. [18 (16,21-20,83) ng/ml; 20,3 (18,95-30,25) ng/ml; p=0,12]. Preoperatif S100 seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. (66,54±23,94 pg/ml; 68,93±18,99 pg/ml; p=0,80). Postoperatif HMGB-1 seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. (42,91±9,69µ/L; 43,00±16,65µ/L; p=0,98). Postoperatif IL-6 seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. (22,04±6,99 pg/ml; 23,99±5,35 pg/ml; p=0,49). Postoperatif NSE seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. [3,88 (3,72-4,23) ng/ml; 4,01 (3,54-4,15) ng/ml; p=0,98]. Postoperatif S100 seviyeleri POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. (85,73±33,11 pg/ml; 83,64±29,54 pg/ml; p=0,88). **(Tablo 18)**

		Postoperatif 1. haftada POKD			Postoperatif 3.ayda POKD		
		yok n=37	var n=17	p	yok n=12	var n=42	p
PREOP	HMGB-1 (ug/L)	46,51 ± 12,21	45,15 ± 11,88	0,71	45,61 ± 11,35	47,63 ± 14,74	0,64
	IL-6 (pg/ml)	17,13 (15,48-19,47)	20,83 (18,41-21,75)	<0,01*	17,75(15,99-20,14)	21,39(18,33-30,24)	0,01*
	NSE (ng/ml)	3,78 (3,66-3,93)	3,71 (3,57-4,95)	0,76	3,78(3,65-3,94)	3,67(3,50-4,12)	0,77
	S100β (pg/ml)	58,61 ± 18,06	78,83 ± 17,85	<0,01*	63,44 ± 20,48	81,49 ± 28,87	0,03*
POSTOP	HMGB-1 (ug/L)	42,75 ± 10,89	43,24 ± 10,76	0,88	42,78 ± 9,71	43,48 ± 14,61	0,86
	IL-6 (pg/ml)	20,42 ± 5,55	25,79 ± 7,54	0,01*	21,82 ± 6,59	24,26 ± 7,43	0,31
	NSE (ng/ml)	3,87 (3,72-4,24)	3,94 (3,72-4,05)	0,8	3,90(3,75-4,23)	3,79(3,59-4,01)	0,49
	S100β (pg/ml)	78,21 ± 29,90	99,38 ± 33,13	0,03*	83,86 ± 31,96	91,97 ± 34,91	0,5

Tablo 17: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3. ayda POKD gelişen ve gelişmeyen hastaların preoperatif ve postoperatif biyobelirteçlerinin sonuçları. POKD: Postoperatif kognitif disfonksiyon, PREOP: Preoperatif, POSTOP: Postoperatif, HMGB-1: High mobility group box protein-1, IL-6: İnterlökin-6, NSE: Nöron spesifik enolaz. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi ve bağımsız gruplar t testi ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan veriler median (25 persentil-75 persentil) olarak ifade edildi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

		POD		
		yok n= 42	var n=12	p
PREOP	HMGB-1 (ug/L)	46,21 ± 10,88	45,01 ± 18,30	0,81
	IL-6 (pg/ml)	18(16,21-20,83)	20,3(18,95-30,25)	0,12
	NSE (ng/ml)	3,74(3,62-3,93)	4,01(3,7-5,12)	0,04*
	S100β (pg/ml)	66,54 ± 23,94	68,93 ± 18,99	0,804
POSTOP	HMGB-1 (ug/L)	42,91 ± 9,69	43 ± 16,65	0,984
	IL-6 (pg/ml)	22,04 ± 6,99	23,99 ± 5,35	0,488
	NSE (ng/ml)	3,88(3,72-4,23)	4,01(3,54-4,15)	0,98
	S100β (pg/ml)	85,73 ± 33,11	83,64 ± 29,54	0,876

Tablo 18: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların preoperatif ve postoperatif biyobelirteçlerinin sonuçları. POD: Postoperatif deliryum, PREOP: Preoperatif, POSTOP: Postoperatif, HMGB-1: High mobility group box protein-1, IL-6: İnterlökin-6, NSE: Nöron spesifik enolaz. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi ve bağımsız gruplar t testi ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan veriler median (25 persentil-75 persentil) olarak ifade edildi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3. SEREBRAL OKSİJENASYON

Serebral oksijenasyon parametrelerinden bazal rScO₂, maksimum rScO₂, minimum rScO₂, ortalama rScO₂, AUC10, AUC20 ve AUC50 değerleri POKD1 gelişen ve gelişmeyen hastalarda; POKD3 gelişen ve gelişmeyen hastalarda istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,05). Serebral oksijenasyon parametrelerinden sadece AUC10 POD gelişen hastalarda POD gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulundu. [545,5 (175,5 - 1386,5); 121 (3-394); p=0,02] (Tablo 19-20)

	Postoperatif 1. haftada POKD			Postoperatif 3. ayda POKD		
	yok n=37	var n=17	p	yok n=42	yok n=12	p
AUC %50 [n(%)]	8 (%21,62)	6 (%35,29)	0,33	12 (%28,57)	2 (%16,67)	0,71
AUC %10 [n(%)]	14 (%37,84)	4 (%23,53)	0,3	14 (%33,33)	4 (%33,33)	1
AUC %20 [n(%)]	13 (%35,14)	4 (%23,53)	0,39	13 (%30,95)	4 (%33,33)	1
Bazal rScO₂	66 (61-72)	69 (63-74)	0,51	67,5 (60-73)	67 (63,5-74)	0,74
Ortalama rScO₂	63 (59-68)	66 (60-74)	0,23	63 (59-70)	64,5 (58-73)	0,92
En küçük rScO₂	51 (47-56)	51 (46-59)	0,85	51 (47-57)	50,5 (46,5-59,5)	0,91
En büyük rScO₂	83 (76-88)	88 (78-94)	0,22	83,5 (76-89)	89 (79,5-94)	0,2
AUC 50 (dakika*%)	0 (0-10)	1 (0-49)	0,39	0 (0-40)	0,5 (0-4)	0,98
AUC 10 (dakika*%)	178 (14-403)	161 (3-276)	0,96	144 (6-402)	227 (80-1226)	0,33
AUC 20 (dakika*%)	0 (0-57)	1 (0-5)	0,82	0 (0-21)	1,5 (0-175,5)	0,57

Tablo 19: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3.ayda POKD gelişen ve gelişmeyen serebral oksijenasyon parametreleri. POKD: Postoperatif kognitif disfonksiyon, AUC: Eğri altında kalan alan, rScO₂: Rejyonel serebral oksijen saturasyonu. Kategorik veriler hasta sayısı ve yüzdesiyle ifade edildi, ki kare ve Fischer exact test ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan veriler veriler median (25 persentil-75 persentil) olarak ifade edildi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

	POD		
	yok n=42	var n=12	p
AUC %50 [n(%)]	9 (%21,00)	5 (%42,00)	0,26
AUC %10 [n(%)]	11 (%26,00)	7 (%58,00)	0,08
AUC %20 [n(%)]	11 (%26,00)	6 (%50,00)	0,16
Bazal rScO ₂	67,5 (60-73)	69 (63,5-75)	0,47
Ortalama rScO ₂	64,5 (60-72)	62 (57-64)	0,17
En küçük rScO ₂	52 (47-57)	49,5 (43-51,5)	0,12
En büyük rScO ₂	84 (76-90)	83,5 (78,5-95)	0,53
AUC 50 (dakika*%)	0 (0-10)	6 (0-65,5)	0,1
AUC 10 (dakika*%)	121 (3-394)	545,5 (175,5-1386,5)	0,02*
AUC 20 (dakika*%)	0 (0-10)	6 (0-110)	0,37

Tablo 20: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen serebral oksijenasyon parametreleri. POD: Postoperatif deliryum, AUC: Eğri altında kalan alan, rScO₂: Rejyonel serebral oksijen satürasyonu. Kategorik veriler hasta sayısı ve yüzdesiyle ifade edildi, ki kare ve Fischer exact test ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan veriler median (25 persentil-75 persentil) olarak ifade edildi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. POSTOPERATİF SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR

Çalışmamızdaki hastalar Clavien-Dindo cerrahi komplikasyon sınıflamasına göre postoperatif majör komplikasyon gelişenler, postoperatif minör komplikasyon gelişenler ve komplikasyon gelişmeyenler olmak üzere 3 kategoride değerlendirilmiştir. Postoperatif majör komplikasyon gelişme riski POKD1 ve POKD3 gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olarak bulundu. [POKD1: 8 (%47,1); 7 (%18,9); p=0,049; POKD3: 8 (%66,7); 7 (%16,7); p<0,01]. Postoperatif minör komplikasyon riskine göre postoperatif majör komplikasyon gelişme riski ise POD gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olarak bulundu [POD: 6 (%66,7); 9 (%27,3); p=0,049]. Diğer komplikasyon kategorileri arasında istatistiksel anlamlılık elde edilemedi. (p>0,05) Postoperatif kardiyak, solunumsal, renal, gastrointestinal komplikasyonların ve postoperatif kanama riskinin postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkisi çalışmamızda gösterilememiştir (p>0,05). (**Tablo 21-22**)

	Postoperatif 1. haftada POKD			Postoperatif 3. ayda POKD		
	yok n=37	var n=17	p	n=42	n=12	p
İntraoperatif transfüzyon ihtiyacı	4 (%10,81)	4 (%23,53)	0,24	6 (%14,29)	2 (%16,67)	1
İntraoperatif noradrenalin ihtiyacı	22 (%59,46)	8 (%47,06)	0,39	23 (%54,76)	7 (%58,33)	0,83
Operasyon süresi (dakika)	273 (209-358)	272 (210-332)	0,63	278,5 (210-358)	238 (174-304,5)	0,09
Komplikasyon yok	9 (%24,32)	3 (%17,65)	0,09	9 (%21,43)	3 (%25,00)	<0,01*
Minör komplikasyonlar	21 (%56,80)	6 (%35,30)		26 (%61,90)	1 (%8,33)	
Majör komplikasyonlar	7 (%18,90)	8 (%47,10)		7 (%16,67)	8 (%66,67)	
Kardiyak komplikasyonlar	11 (%29,73)	7 (%41,18)	0,41	11 (%26,19)	7 (%58,33)	0,08
Solunumsal komplikasyonlar	14 (%37,84)	5 (%29,41)	0,55	14 (%33,33)	5 (%41,67)	0,73
Renal komplikasyonlar	6 (%16,22)	2 (%11,76)	1	6 (%14,29)	2 (%16,67)	1
Kanama-hematom	8 (%21,62)	6 (%35,29)	0,33	9 (%21,43)	5 (%41,67)	0,26
Gastrointestinal komplikasyonlar	4 (%10,81)	2 (%11,76)	1	5 (%11,90)	1 (%8,33)	1
Reoperasyon	3 (%8,11)	3 (%17,65)	0,37	4 (%9,52)	2 (%16,67)	0,6
Hastane yatış süresi (gün)	6 (5-8)	7 (5-9)	0,4	7 (5-8)	6,5 (4,5-10,5)	0,97
Postoperatif YBÜ ihtiyacı (n)	17 (%45,95)	10 (%58,82)	0,38	18 (%42,86)	9 (%75,00)	0,049*
YBÜ yatış süresi (gün)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,59	0(0-1)	1(0,5-1)	0,03*

Tablo 21: Postoperatif 1. haftada ve postoperatif 3.ayda POKD gelişen ve gelişmeyen hastalarda görülen intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar. POKD: Postoperatif kognitif disfonksiyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi. Kategorik veriler hasta sayısı ve yüzdesiyle ifade edildi, ki kare ve Fischer exact test ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan veriler veriler median (25 persentil-75 persentil) olarak ifade edildi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

	POD		
	yok n=42	var n=12	p
İntraoperatif transfüzyon ihtiyacı	7 (%16,67)	1 (%8,33)	0,67
İntraoperatif noradrenalin	24 (%57,14)	6 (%50,00)	0,66
Operasyon süresi (dakika)	263 (209-343)	315 (210-336,5)	0,88
Komplikasyon yok	9 (%21,43)	3 (%25,00)	0,09
Minör komplikasyonlar	24 (%57,14)	3 (%25,00)	
Majör komplikasyonlar	9 (%21,43)	6 (%50,00)	
Kardiyak komplikasyonlar	11 (%26,19)	7 (%58,33)	0,08
Solunumsal komplikasyonlar	15 (%35,71)	4 (%33,33)	1
Renal komplikasyonlar	6 (%14,29)	2 (%16,67)	1
Kanama-hematom	11 (%26,19)	3 (%25,00)	1
Gastrointestinal komplikasyonlar	4 (%9,52)	2 (%16,67)	0,6
Reoperasyon	5 (%11,90)	1 (%8,33)	1
Hastane yatış süresi	7 (5-8)	6,5 (5-9)	0,87
Postoperatif YBÜ ihtiyacı (n)	19 (%45,24)	8 (%66,67)	0,19
YBÜ yatış süresi	0 (0-1)	1 (0-2)	0,053

Tablo 22: Postoperatif deliryum gelişen ve gelişmeyen hastalarda görülen intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar. POD: Postoperatif deliryum, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi. Kategorik veriler hasta sayısı ve yüzdesiyle ifade edildi, ki kare ve Fischer exact test ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan veriler veriler median (25 persentil-75 persentil) olarak ifade edildi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Postoperatif YBÜ’nde takip edilme ihtiyacı olan hastalarda POKD3 gelişme riskinin serviste takip edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğunu bulduk. [9 (%75); 18 (%42,8); $p=0,049$]. Postoperatif YBÜ’nde takip edilen hastalarda POKD1 ve POD gelişme riski arasında istatistiksel anlamlılık elde edilemedi. YBÜ yatış süresi POKD3 gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulundu. [1 (0,5-1); 0 (0-1); $p=0,03$]. YBÜ yatış süresiyle POKD1 ve POD arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. ($p>0,05$). Diğer postoperatif sonuçlardan; reoperasyon, intraoperatif transfüzyon ihtiyacı, intraoperatif noradrenalin ihtiyacı, operasyon süresi ve hastane yatış süreleri POKD1, POKD3 ve POD gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). **(Tablo 21-22)**

Clavien-Dindo sınıflamasına göre; POKD3 ve POD gelişen hastalarda görülen kardiyak komplikasyonlar, gelişmeyen hastalarda görülenlere göre daha yüksek Clavien-Dindo derecesinde yer almaktaydı. [POD: 1 (0-4); 0 (0-5); $p=0,04$; POKD3: 2 (0-5); 0 (0-4)]. Diğer komplikasyonların dereceleri POKD1, POKD3 ve POD gelişen ve gelişmeyen hastalarda birbirinden farklı değildi. ($p>0,05$).

5. ADDENBROOKE KOGNİTİF MUAYENESİ SONUÇLARI

Postoperatif 1. haftada uygulanan Addenbroke kognitif muayenesinin sonuçlarında preoperatif uygulananlara göre dikkat ve oryantasyon ($16,83\pm1,66$; $16,39\pm2,1$; $p=0,01$), akıcılık ($6,96\pm2,82$; $5,8\pm3,1$; $p=0,01$), görsel ve uzamsal becerilerde ($12,98\pm1,85$; $12,31\pm2,05$; $p=0,01$) ve toplam skorlarda ($71,2\pm9,83$; $68,48$; $p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Postoperatif 3. ayda uygulanan Addenbroke kognitif muayenesinin sonuçlarında preoperatif uygulananlara göre sadece görsel ve uzamsal becerilerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($12,98\pm1,85$; $12,87\pm2,1$; $p=0,04$). Diğer kognitif bileşenlerden dikkat ve oryantasyon, bellek, akıcılık, dil ve toplam skorlarda postoperatif 3. ayda preoperatif test skorlarına göre istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Postoperatif 3. ayda uygulanan Addenbroke kognitif muayenesinin sonuçlarında postoperatif 1. haftada uygulananların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). **(Tablo 23)**

Preoperatif- 1. hafta			
DİKKAT	16,83±1,66	16,39±2,10	0,01*
BELLEK	13,56±4,32	13,02±4,70	0,28
AKICILIK	6,96±2,82	5,80±3,06	0,01*
DİL	20,87±4,40	20,96±4,63	0,83
GÖRSEL	12,98±1,85	12,31±2,05	0,01*
TOPLAM	71,20±9,83	68,48±10,06	<0,01*
Preoperatif- 3.ay			
DİKKAT	16,83±1,66	16,39±2,26	1,00
BELLEK	13,56±4,32	12,94±4,64	0,91
AKICILIK	6,96±2,82	6,81±3,12	0,07
DİL	20,87±4,40	20,78±4,78	0,74
GÖRSEL	12,98±1,85	12,87±2,10	0,04*
TOPLAM	71,20±9,83	69,80±13,00	0,25
1. hafta- 3.ay			
DİKKAT	16,39±2,10	16,39±2,26	0,06
BELLEK	13,02±4,70	12,94±4,64	0,28
AKICILIK	5,80±3,06	6,81±3,12	0,76
DİL	20,96±4,63	20,78±4,78	0,84
GÖRSEL	12,31±2,05	12,87±2,10	0,60
TOPLAM	68,48±10,06	69,80±13,00	0,14

Tablo 23: Preoperatif, postoperatif 1. Hafta ve postoperatif 3. Ayda Addenbrooke kognitif muayenesinin karşılaştırılması. Parametrik veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi ve bağımlı gruplar t testi ile karşılaştırıldı. * p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

V. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre yaşlı hastalarda majör ürolojik onkolojik cerrahilerde hem preoperatif hem de postoperatif yüksek serum IL-6 ve S100 seviyelerinin postoperatif 1. haftada POKD gelişmesiyle, sadece preoperatif yüksek serum IL-6 ve S100 seviyelerinin postoperatif 3. ayda POKD gelişmesiyle ve preoperatif yüksek serum NSE seviyelerinin postoperatif ilk saatlerde POD gelişmesiyle ilişkili olduğunu gösterdik. Çalışmamızın sekonder çıktılarından olan Clavien-Dindo cerrahi komplikasyon sınıflamasına göre postoperatif majör komplikasyonların kısa ve uzun dönem POKD ve POD ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Fakat diğer sekonder çıktımız olan serebral oksijenasyon parametreleri POKD ve POD ile ilişkili bulunamamıştır.

“POD ve POKD birbirinden farklı bozukluklar mıdır, yoksa postoperatif nörokognitif fonksiyon bozukluğunun iki farklı kliniği midir?” sorusuna henüz kesin yanıt verilememiştir. Bazı kaynaklar iki kliniği akut ve kronik nörokognitif bozukluklar olarak tanımlamakta, bazıları ise dikkat dışında tamamen farklı kognitif bileşenleri ilgilendiren iki farklı klinik tanı olduklarını savunmaktadırlar. (130) Birbirinden farklı iki bozukluk olarak tanımlasak bile; risk faktörleri, patofizyolojik açıklamaları ve sonuçları itibariyle oldukça ortak yönleri bulunmaktadır. Sonuç olarak her iki klinik, özellikle yaşlı hastalarda daha sık görülen, postoperatif nöroinflamasyonun önemli rol oynadığı ve düşük hayat kalitesi, iş gücü kaybı, engellilik, erken emeklilik, fiziksel-sosyal bağımlılık, artmış maliyet ve erken mortalite ilişkili birer postoperatif komplikasyonlardır. (106)

POD insidansı, yaşlı erişkin cerrahi hastalarında %20-45 olarak bildirilirken, POKD insidansı kalp cerrahisi sonrası operasyondan birkaç hafta sonra %30-80 ve 3-6 ay sonra %10-60 olarak bildirilmektedir. (131) Çok merkezli ve uluslararası bir POKD çalışmasında kalp dışı majör cerrahilerde operasyondan 1 hafta sonra POKD insidansı %26 operasyondan 3 ay sonra %10 olarak bulunmuştur. (132) Fakat ameliyattan 1 hafta sonra %72'ye ve 6 ay sonra ise %30'a varan POKD insidansı bildiren araştırmalar bulunmaktadır. (133) Çalışmamızda literatürde yer alan verilere uygun şekilde POD insidansı %22, POKD insidansı operasyondan bir hafta sonra %30 ve operasyondan 3 ay sonra %22 olarak bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda ileri yaş hem POKD hem de POD için bağımsız risk faktörü iken bizim çalışmamızda sadece POD için bir risk faktörü olarak görülmektedir. (134, 135) Araştırmalarda postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilgili hasta ile ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanan durumlar; diyabet, kardiyak hastalıklar, ciddi KOAH, geçirilmiş cerrahi öyküsü, geçirilmiş primer malignite öyküsü ve polifarmasidir. (90, 136-139) Çalışmamızdaki hastalarda çoklu operasyon öyküsü erken dönem POKD ile, geçirilmiş majör cerrahi ve malignite öyküsü uzun dönem POKD ile ve geçirilmiş malignite ve geçmiş çoklu cerrahi öyküsü ise POD ile ilişkili bulunmuşlardır. Ayrıca geçirilmiş MI öyküsü, KOAH ve polifarmasinin uzun dönem POKD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yaşlı hastalarda postoperatif kognitif komplikasyonların gelişmesinde izole bir sistemik hastalığın değerlendirilmesi preoperatif risk faktörlerinin tanımlanması ve optimizasyonu açısından önem taşımaktadır. Fakat cerrahi hastalarında eşlik eden sistemik hastalıkların şiddetini de hesaba katarak kümülatif bir şekilde genel sağlık durumunu değerlendiren klinik kırılabilirlik skalası gibi skorların postoperatif kognitif fonksiyonların ön görülmesi açısından daha önemli olduğunu düşünüyoruz. Örneğin; risk faktörleri bir izole hastalık yönünde değerlendirildiğinde hafif diyastolik disfonksiyonu olan yaşlı bir hasta ile ciddi ventriküler fibrilasyon riski olması nedeniyle ICD implantasyonu yapılmış olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %20'nin altında olan hastaları aynı kategoride değerlendirmektedir. Fakat semptom durumu ve bağımlılık derecesi de değerlendirmeye alındığında en azından ikinci hastanın ilk hastaya göre daha kırılabilir olduğu söylenecektir. Beşinci vital bulgu olarak kabul edilen fonksiyonel durum, eşlik eden sistemik hastalıklar ve bulgularının şiddeti gibi 70 farklı bileşenden oluşan kırılabilirlik indeksinden yola çıkarak ortaya konulmuş olan klinik kırılabilirlik indeksinin postoperatif kısa ve uzun dönem kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (140, 141) Klinik kırılabilirlik indeksiyle tanımladığımız kırılabilirliğin erken dönem POKD gelişmesinde etkili olmadığını, ancak POD ve uzun dönem POKD gelişmesinde etkili olduğunu gördük. Araştırmalarda postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkileri değerlendirilen diğer sınıflama sistemlerinden; yüksek ASA sınıfının postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu, fakat yüksek Charlson komorbidite indeksi ve yüksek NYHA fonksiyonel sınıfının ise postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. (142) Benzer şekilde yüksek Charlson komorbidite indeksi olan hastalarımızda postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının riskinde artış olmadığını

gördük. Çalışmamızda ASA 3 hastalarda ASA 2 hastalara göre ve NYHA fonksiyonel sınıflamasına sınıf 2 olan hastalarda sınıf 1 olan hastalara göre erken ve uzun dönem POKD riskinin arttığını fakat POD riskinin artmadığını bulduk. ASA 1 hasta sayımızın 4 (%8) olması nedeniyle, bu sınıftaki azalmış riskin ortaya çıkmadığını düşünüyoruz.

Önemli sayıda sistematik inceleme postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının risk faktörlerinden bahsederken intraoperatif risk faktörlerinin en başında cerrahi tipinden bahseder. (115) Operasyonun yerine göre intratorasik cerrahilerde, abdominal cerrahilerde, ortopedik cerrahilerde ve beyin cerrahilerinde; operasyon endikasyonuna göre onkolojik cerrahiler ve acil cerrahilerde; operasyonun oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt durumuna göre majör cerrahilerde minimal invazif yöntemlere göre POKD ve POD riski artmıştır. (5, 90, 143, 144) Ürolojik cerrahilerde ise POD insidansı %1-47 arasındadır. (91) Bir prospektif gözlemsel çalışma majör ürolojik cerrahilerde POD insidansını nefroüretrektomi ve radikal nefrektomilerde %30, parsiyel nefrektomi, radikal sistektomi ve radikal prostatektomilerde ise %10 olarak bulmuştur. (7) Majör ürolojik onkolojik cerrahilerde POD risk faktörlerinin belirlenmesini amaçlayan 700 hastaneye ait verilerin tarandığı fakat dahil edilen hastalarda yaş sınırlaması yapılmamış olan bir kapsamlı retrospektif çalışmada POD insidansı %2,7 olarak bulunmuş, en yüksek POD insidansı %11 ile radikal sistektomiden sonra görülmüştür. Ayrıca bu çalışma majör ürolojik onkolojik cerrahilerin artmış deliryum riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. (145) Nefrektomi operasyonlarında POKD ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yine farklı çalışmalarda POKD insidansı açık radikal prostatektomilerde %22, açık radikal sistektomilerde ise %26,1 olarak bulunmuştur. (146, 147) Beş farklı cerrahi grubunda diğerlerine kıyasla az sayıdaki örneklem sayısı ile yapılan çalışmamızda POKD ve POD'un cerrahiler arasındaki dağılımı literatürdeki verilerle uyumlu değildir. Hastalarımızın geçirdiği nefroüretrektomi (%75) ve radikal nefrektomi (%62) operasyonları, radikal prostatektomi (%10) operasyonuna göre artmış erken dönem POKD riskiyle ve radikal nefrektomi (%50) operasyonu, radikal prostatektomi (%10) operasyonlarına göre artmış geç dönem POKD riskiyle ilişkili olarak bulundu. Artmış POD riskiyle ilişkili olan bir majör ürolojik onkolojik cerrahi gösterilememiştir.

POD ve POKD'un birbiriyle ilişkili birer sendrom olup olmadıkları kesinleşmemiştir ve benzer patofizyolojik mekanizmalarla açıklanan çok boyutlu bu iki sendromun tek bir mekanizmaya dayandırılması mümkün değildir. Bu iki sendromun açıklanmasında kullanılan

en önemli teoriler sırasıyla nöroinflamasyon ve serebral hipoksidir. (4, 148) Bu bakış açısıyla nöroinflamasyon ve serebral hipoksiyle sonuçlanan postoperatif komplikasyonların da akılda tutulması gereklidir.

Cerrahi travmanın nöroendokrin ve inflamatuvar cevabı başlattığı kabul edilmiş bir gerçektir. Yaşlı hastalarda cerrahi travmaya yanıt olarak ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinlerin bozulmuş kan beyin bariyerinden santral sinir sistemine geçmesi sonucunda oluşan nöroinflamasyonun postoperatif kognitif fonksiyon bozuklarını açıklayan en iyi teori olduğu kabul edilmektedir. (4, 149) Proinflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 ve IL-8 hem POKD hem de POD'la ilişkilendirilmiştir. (130) Cerrahi travmaya yanıt olarak, yaralanma bölgesindeki hasarlı hücreler, hasarla ilişkili moleküler modeller (damage-associated molecular patterns-DAMPs) olarak bilinen küçük biyomolekülleri serbest bırakır. Bu biyomoleküllerden bir tanesi olan High mobility group box 1 protein (HMGB-1) periferik kana salındığında monositler üzerinde yer alan reseptörlerine bağlanarak proinflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarır. Salgılanan proinflamatuvar sitokinler pozitif geri-bildirim ile HMGB-1'in periferik kana daha fazla salınmasına yol açar. Periferik kanda seviyeleri artan proinflamatuvar sitokinler kan beyin bariyerinin fonksiyonlarını bozarak santral sinir sisteminde inflamasyona yol açarlar. Proinflamatuvar sitokinler, hipokampüste nörotransmitter regülasyonunda bozulmaya ve sitotoksik nöronal hasara neden olarak postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının gelişmesinde rol oynarlar. (4) Nöron hasarı sonucunda, astroglial proteinlerden S100 β ve glial fibriller asidik protein; nöronal proteinler nöron spesifik enolaz, nörofilamanlar ve tau proteinlerinin seviyeleri hem periferik serumda hem de beyin omurilik sıvısında artar. (150) Sonuç olarak bu moleküller cerrahi travmayı takiben gelişen nöroinflamasyonun ve oluşturduğu nöronal hasarın ölçülmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabilirler. Üstelik S100 bir nöron hasarı biyobelirteci olarak nöroinflamasyonda aktif rol oynadığı ve serum seviyelerinin serum IL-6 seviyeleriyle pozitif korele olduğu gösterilmiştir. (4)

Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları ve serum biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda oldukça kafa karıştırıcı ve birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Gözlemsel çalışmaların derlendiği bir meta-analizde POKD gelişen hastalarda preoperatif serum NSE ve postoperatif serum IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu; POD gelişen hastalarda ise hem preoperatif hem de postoperatif serum IL-6 seviyelerinin ve serum postoperatif S-100 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. (151) Bu meta-analize göre

POKD gelişen hastaların serum profili POD gelişen hastalarımızinkiyile, POD gelişen hastaların serum profili de POKD gelişen hastalarımızinkiyile uyumlu görünmektedir. Başka bir meta-analizde ise çalışmamızın verilerine uygun şekilde POKD gelişen hastalarda POKD gelişmeyen hastalara göre IL-6 ve S-100 serum seviyelerinin arttığı fakat NSE seviyelerinin farklı olmadığı gösterilmiştir. (152) Bir vaka-kontrol çalışmasında preoperatif yüksek serum IL-6 seviyelerinin POD için bağımsız risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. (153) Koroner arter bypass greftleme cerrahilerinde yapılan bir prospektif gözlemsel çalışmada POKD gelişen hastalarda serum S-100 seviyelerinin yüksek, fakat NSE seviyelerinin farklı olmadığı ve her iki biyobelirteçin de POD'la korele olmadığı görülmüştür. (154) Koroner arter bypass greftleme cerrahilerindeki başka bir çalışma perioperatif dönemde NSE serum seviyelerindeki artışın POD'la ilişkili olduğunu göstermiştir. (155) Transüretal prostat rezeksiyonu yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada preoperatif serum S-100 seviyelerinin POKD gelişen hastalarda POKD gelişmeyen hastalara göre yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışma serum S-100 ve NSE seviyelerinin mini-mental test skorlarıyla negatif korele olduklarını fakat birbirleriyle korele olmadıklarını ortaya koyulmuştur. (11) Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili biyobelirteç çalışmaları cerrahi ve anestezi sonucunda meydana gelen değişiklikleri inceledikleri için preoperatif serum biyobelirteçlerinin daha geri planda raporlandıkları görülmektedir. (155) Bu konudaki daha önemli diğer bir problem oldukça farklı hatta birbiriyle çelişen sonuçların ortaya çıkmış olmasıdır. POKD ile ilişkileri gösterilmiş iki biyobelirteç olan S-100 ve NSE'nin en az iki çalışmada birbirleriyle korele olmadığı görülmüştür. (11, 154) Santral sinir sisteminde her bir kognitif bileşen farklı anatomik ve fizyolojik özellikler gösteren farklı bir kortikal alana karşılık gelmektedir. (2) Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının POD veya farklı kognitif bileşenlerin etkilendiği POKD gibi oldukça heterojen klinik tablolar şeklinde ortaya çıkıyor olması bu sonuçların ortaya çıkmasında etkili olabilir. Ayrıca geç dönemde ortaya çıkan POD tanılarının araştırma koşullarında bile atlanmış olması ve POKD tanısına yönelik sorunların bu kafa karıştırıcı sonuçlarda rol oynadığı düşünülmektedir. (156)

HMGB-1 nükleozom yapısının stabilizasyonunda ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde hayati rolü olan bir nükleer proteindir. Daha önce HMGB1 sepsis, akut akciğer hasarı ve cerrahi strese önemli bir inflamatuvar aracı olarak tanımlanmıştır. (157, 158) Hayvan deneylerinde, artmış HMGB1 ekspresyonunun kognitif fonksiyon kaybıyla ilişkili

olduğu gösterilmiştir. Sepsis sağ kalımlarında yapılan bir çalışmada kognitif fonksiyon kaybının artmış HMGB-1 seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve anti -HMGB-1 antikorlarının uygulanmasıyla bu kayıpların geriye döndürülebileceğini gösterilmiştir. (159) Başka bir hayvan deneyinde, HMGB-1 uygulamasının hafıza üzerinde negatif etkisinin olduğu HMGB-1 nötralize edici antikör uygulandığında negatif etkinin ortadan kalktığını ve inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. (160) Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları ve HMGB-1 ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Yaşlı gastrointestinal cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada operasyondan bir gün ve üç gün sonraki serum HMGB-1'nin POKD gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Operasyon üç gün sonraki serum değeri ise POKD için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. (9) Çalışmamızda POKD gelişen ve gelişmeyen hastalarda HMGB-1 serum seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Alzheimer hastalığı en iyi tanımlanmış ve en sık görülen demans şeklidir. Hafif kognitif bozuklukla giden subklinik fazından itibaren hastalığın klinik fazına kadar serumda HMGB-1, IL-6, ve S100 seviyelerinin sağlıklı hastalara göre yüksek oldukları gösterilmiştir. (161-165) Fakat Patofizyolojik özellikleri itibariyle Alzheimer hastalığına oldukça benzeyen postoperatif nörokognitif bozukluklar, anestezi ve cerrahinin demans gelişme riskiyle ilişkili olup olmadıkları sorusunu ortaya çıkarmıştır. Fakat bu amaçla yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Cerrahiye bağlı ortaya çıkan sitokin yanıtı ve nöronal hasar biyobelirteçlerinin postoperatif artmış seviyeleri cerrahiye kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirmektedir. Fakat farklı bir görüş ise postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarındaki postoperatif ifadesinin bir neden sonuç ilişkisini değil sadece bozukluğun geliştiği zamanı ifade etmek için kullanılması gerektiğini savunmaktadır. (166) Eşlik eden sistemik hastalıkları fazla olan yaşlı hastalarda preklinik demans olarak tarif edebileceğimiz hafif kognitif bozukluk sık görülmektedir. Bu hastaların çeşitli nedenlerle ameliyat olma ihtimalleri de diğer hastalara göre daha yüksektir ve birkaç ay süren zorlu bir perioperatif süreç sonundaki kognitif kapasiteleri öncesine göre daha düşük olabilir. Fakat bu kognitif fonksiyon kaybının perioperatif süreçle mi yoksa zaten cerrahi işlem görmeseler bile zaten progresyonda olan hafif kognitif bozukluğun doğal bir sürecinin mi sonucunun ayırt edilmesi oldukça zordur.

Addenbrooke kognitif muayenesinin Türk toplumuna adapte edilmiş forumunun 11 yıl altı eğitim gören kişilerde hafif kognitif bozukluk ve demans için kanıtlanmış kesme değeri

yoktur. 11 yıl üzeri eğitim görmüş olan erkek hastalarda hafif kognitif bozukluk için kesme değeri 88, demans için kesme değeri 73 olarak bulunmuştur. (167) Çalışmamızdaki hastaların preoperatif Addenbrooke kognitif muayenelerinin ortalama skoru 71,2 ve erken dönemde POKD gelişen hastalarımızın eğitim düzeyi ortalaması 9,1 yıl olarak bulunmuştur. Bu düşük eğitim düzeyinde geçerli kesme değerleri bulunmamasına rağmen, 11 yıl üzeri eğitim görmüş olan hastalardaki demans kesme değerinin de altında sonuçlar alınmış olması hastalarımızdaki yüksek hafif kognitif bozukluk oranına işaret edebilir. Hafif kognitif bozukluk bulunan hastaların serum biyobelirteçlerinin normal kognitif fonksiyonlara sahip olan hastalara göre yüksek olması, erken dönemde POKD gelişen hastalarımızdaki yüksek preoperatif S-100 ve IL-6 seviyelerinin nedeni olabilir.

Yakın kızılötesi spektrumdaki ışığın (near infrared-NIR) kemik ve kas dahil dokulara nüfuz ettiğini ve belirli kromoforların bu spektrumdaki ışığı absorbe ettiğinin gösterilmesinin ardından, Ferrari ve ark. oksihemoglobin (920 nm) ve toplam hemoglobinin (760 nm) tepe absorpsiyonuna özgü dalga boyunda yayılan ışığın insanlarda beyin oksijenasyonunu ölçmek için kullanılabileceğini göstermişlerdir. (168) Bu bulgularından ardından yakın kızıl-ötesi spektroskopisi (NIRS) yöntemine dayalı serebral oksijenasyon ölçümleri yetişkin ve pediatrik kalp cerrahilerinde giderek popülerlik kazanmaktadır. Yaşlı hastalar diyabet gibi eşlik eden sistemik hastalıkları nedeniyle zaten normal fonksiyon göremeyen bir serebral vasküler yatağa sahiptirler. Rejyonel hipoperfüzyon ve doku hipoksisi nöroinflamasyon ve perioperatif serebral hasarın gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. (169, 170) Geçmiş çalışmalarda, beyin oksijenasyonunun altına yapıştırılan NIRS sensörleriyle invazif bir işleme gerek olmadan ölçülebileceği ve NIRS ile ölçülen serebral oksijenasyonu arttırmayı hedefleyen yaklaşımların genel perfüzyonu artmasının bir sonucu olarak POKD, serebral hasar ve diğer organ hasarında azalma sağlanabileceği düşünülmüştür. (171, 172) Fakat çalışmaların sonuçlarına göre NIRS'nin klinik yararları konusu belirsizliğini korumuştur.

Randomize kontrollü çalışmaların incelendiği bir meta-analizde NIRS ile ölçülen rejyonel serebral oksijen saturasyonunun POKD ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir. (169) En az iki meta-analizin sonuçlarına göre intraoperatif serebral oksimetri monitörizasyonunun POKD'da azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bu iki analizde incelenen çalışmalardaki ciddi heterojenite vurgulanmış ve randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekli olduğuna dikkat çekilmiştir. (173, 174) Düşük intraoperatif rejyonel

serebral oksijenasyonunun POKD ile ilişkisini gösteren bir prospektif randomize çalışmada düşük POD oranı nedeniyle, aktif NIRS monitörizasyonunun deliryum riski üzerindeki etkisi gösterilememiştir. (175) Biz de çalışmamızda rejyonel serebral oksijen satürasyonu kesme noktalarını mutlak %50, bazalden %20 düşme ve bazalden %10 düşme olarak belirledik. Sadece POD gelişen hastalarımızda AUC10 (dk*%) bileşeninin POD gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu bulduk. Diğer parametrelerde postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili bir farklılık ortaya çıkmamıştır.

Postoperatif komplikasyonlar postoperatif kognitif fonksiyonların durumu ile ilişki içerisindedir. Teorik olarak yetersiz oksijen sunumuna ve nöroinflamasyona neden olan her durum postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğunun sebebi olabilir. Kognitif fonksiyonlar ve diğer sistemik komplikasyonların ilişkisini postoperatif pnömoni ve POD örneğiyle açıklanabilir. Postoperatif pnömoni geçiren bir hasta hem hipoksemi ve uyardığı nöroinflamasyon nedeniyle, hem de enfeksiyona bir yanıt olarak gelişen proinflamatuvar yanıtla bağlı olarak POD riski altındadır. Bu hastada POD gelişirse solunum fizyoterapisine uyum ortadan kalkabilir veya pulmoner aspirasyon riski altında olabilir. Aynı şekilde başka bir nedene bağlı olarak gelişen POD da postoperatif pnömoniye zemin hazırlayabilir. Sonuç olarak hastane yatış süresinde uzaman ve sistemik komplikasyonlar görülür.

Kardiyak, solunumsal, renal ve enfeksiyöz komplikasyonlar gibi sistemik komplikasyonların ve hastane yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, yoğun bakım yatış süresi gibi genel postoperatif sonuç ölçütlerinin ve mortalitenin postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkisi gösterilmiştir. (2, 137) Çalışmamızdaki hastalarda POKD veya POD'la ilişkili olan bir sistemik komplikasyon gösterilememiştir. Fakat medyan YBÜ yatış süresi ameliyattan 3 ay sonra POKD gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Preoperatif eşlik eden sistemik hastalıklardan bir risk faktörü olarak bahsederken sistemik sınıflamayla birlikte hastalık şiddetini gösteren sınıflamaların önemli olduğundan bahsetmiştik. Aynı bakış açısıyla postoperatif komplikasyonları da değerlendirmek gereklidir. Farmakolojik tedavi gerektirmeyen bir hipertansiyon ile ventriküler fibrilasyon aynı kategoride değerlendirmek sonuçları etkileyebilir. Bu yüzden cerrahi komplikasyonları derecelerine sınıflandıran sistemlerin kullanılması gereklidir. Bu amaçla çalışmamızda Clavien-Dindo cerrahi komplikasyon sınıflamasını kullandık. Literatürde bu sınıflamayla POKD ilişkisini

gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Fakat preoperatif düşük mini-mental test skorlarının postoperatif majör komplikasyon (sınıf 3 ve üzeri) gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (176) POD'un yaşlı kolorektal kanser hastalarında sınıf 2-4 postoperatif komplikasyon gelişme riskini en az iki kat arttığı ve pankreatikoduodenektomi yapılan hastalarda postoperatif majör komplikasyon gelişme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (177, 178) Biz ise çalışmamızda postoperatif majör komplikasyon gelişen hastalarda POD, kısa ve uzun dönem POKD riskinin artmış olduğunu gösterdik. Ayrıca POD ve uzun dönem POKD gelişen hastalarda postoperatif kardiyak komplikasyonların sınıfının daha yüksek olduğunu ve uzun dönem POKD gelişen hastalarda en yüksek Clavien-Dindo komplikasyon sınıfının POKD gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdik.

Çalışmamızın iki önemli kısıtlılığı bulunmaktadır. Birincisi düşük örneklem sayımız nedeniyle göstermeyi hedeflediğimiz bazı farklılıkları ortaya koyamadık. İkincisi ise POD tanısının sadece postoperatif ilk günle sınırlı kalması nedeniyle bazı deliryum olguları atlanmış olabileceğidir.

VI. SONUÇ

Geriatrik majör ürolojik onkolojik cerrahilerinde proinflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olan IL-6, nöronal hasar biyobelirteçlerinden S-100 kısa ve uzun dönem POKD ile; nöronal hasarı biyobelirteçlerinden NSE ise POD ile ilişkili olarak bulunmuştur. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının artmış proinflamatuvar sitokin yanıtının neden olduğu nöronal hasara bağlı olduğu fikrini desteklemektedir. POD varlığında postoperatif komplikasyonlar daha ağır seyretmektedir. Daha ağır komplikasyon gelişen hastalarda kısa ve uzun dönem POKD daha sık görülmektedir. Cerrahiye bağlı sitokin yanıtını azaltmaya yönelik ve postoperatif komplikasyonları azaltmaya yönelik stratejiler postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının önlenmesinde yararlı olabilir. İntraoperatif rejjyonel serebral oksijen satürasyonunun bazal değerlerine göre %10'nun altında seyrettiği süre ve derecesi birlikte POD gelişimi açısından anlamlıdır. Fakat bu verinin teyit edilmesi için randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

VII. KAYNAKÇA

1. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020. 33(1): p. 101-108.
2. Berger M., Nadler J. W., Browndyke J., Terrando N., Ponnusamy V., Cohen H. J., Whitson H. E. and Mathew J. P. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*, 2015. 33(3): p. 517-50.
3. Iamaroon A., Wongviriyawong T., Sura-arunsumrit P., Wiwatnodom N., Rewuri N. and Chaiwat O. Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatrics*, 2020. 20(1): p. 40.
4. Safavynia S. A. and Goldstein P. A. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 2019. 9(752).
5. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R. D., Audisio R., Borozdina A., Cherubini A., Jones C., Kehlet H., MacLulich A., Radtke F., Riese F., Slooter A. J., Veyckemans F., Kramer S., Neuner B., Weiss B. and Spies C. D. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2017. 34(4): p. 192-214.
6. McKibben M. J. and Smith A. B. Evaluation and Management of the Geriatric Urologic Oncology Patient. *Curr Geriatr Rep*, 2015. 4(1): p. 7-15.
7. Sato T., Hatakeyama S., Okamoto T., Yamamoto H., Hosogoe S., Tobisawa Y., Yoneyama T., Hashiba E., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Hirota K. and Ohyama C. Slow Gait Speed and Rapid Renal Function Decline Are Risk Factors for Postoperative Delirium after Urological Surgery. *PLoS One*, 2016. 11(5): p. e0153961.
8. Androsova G., Krause R., Winterer G. and Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2015. 7(112).
9. Lin G. X., Wang T., Chen M. H., Hu Z. H. and Ouyang W. Serum high-mobility group box 1 protein correlates with cognitive decline after gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014. 58(6): p. 668-74.
10. Hirsch J., Vacas S., Terrando N., Yuan M., Sands L. P., Kramer J., Bozic K., Maze M. M. and Leung J. M. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. *Journal of Neuroinflammation*, 2016. 13(1): p. 211.
11. Chi Y. L., Li Z. S., Lin C. S., Wang Q. and Zhou Y. K. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017. 21(6): p. 1346-1354.
12. McIsaac D. I., MacDonald D. B. and Aucoin S. D. Frailty for Perioperative Clinicians: A Narrative Review. *Anesth Analg*, 2020. 130(6): p. 1450-1460.
13. Balcombe N. R. and Sinclair A. Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001. 15(6): p. 835-49.
14. Turrentine F. E., Wang H., Simpson V. B. and Jones R. S. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg*, 2006. 203(6): p. 865-77.

15. Khan K. T., Hemati K. and Donovan A. L. Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiol Clin*, 2019. 37(3): p. 453-474.
16. Gale C. R., Cooper C. and Sayer A. A. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*, 2015. 44(1): p. 162-5.
17. McIsaac D. I., Taljaard M., Bryson G. L., Beaulé P. E., Gagné S., Hamilton G., Hladkiewicz E., Huang A., Joannisse J. A., Lavallée L. T., MacDonald D., Moloo H., Thavorn K., van Walraven C., Yang H. and Forster A. J. Frailty as a Predictor of Death or New Disability After Surgery: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg*, 2020. 271(2): p. 283-289.
18. He B., Ma Y., Wang C., Jiang M., Geng C., Chang X., Ma B. and Han L. Prevalence and Risk Factors for Frailty among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*, 2019. 23(5): p. 442-450.
19. McIsaac D. I., Moloo H., Bryson G. L. and van Walraven C. The Association of Frailty With Outcomes and Resource Use After Emergency General Surgery: A Population-Based Cohort Study. *Anesth Analg*, 2017. 124(5): p. 1653-1661.
20. McIsaac D. I., Bryson G. L. and van Walraven C. Association of Frailty and 1-Year Postoperative Mortality Following Major Elective Noncardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Surg*, 2016. 151(6): p. 538-45.
21. McIsaac D. I., Wong C. A., Huang A., Moloo H. and van Walraven C. Derivation and Validation of a Generalizable Preoperative Frailty Index Using Population-based Health Administrative Data. *Ann Surg*, 2019. 270(1): p. 102-108.
22. Handforth C., Clegg A., Young C., Simpkins S., Seymour M. T., Selby P. J. and Young J. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol*, 2015. 26(6): p. 1091-1101.
23. Lascano D., Pak J. S., Kates M., Finkelstein J. B., Silva M., Hagen E., RoyChoudhury A., Bivalacqua T. J., DeCastro G. J., Benson M. C. and McKiernan J. M. Validation of a frailty index in patients undergoing curative surgery for urologic malignancy and comparison with other risk stratification tools. *Urol Oncol*, 2015. 33(10): p. 426.e1-12.
24. Beggs T., Sepehri A., Szwajcer A., Tangri N. and Arora R. C. Frailty and perioperative outcomes: a narrative review. *Can J Anaesth*, 2015. 62(2): p. 143-57.
25. Lin H.-S., Watts J. N., Peel N. M. and Hubbard R. E. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 2016. 16(1): p. 157.
26. Robinson T. N. and Berian J. R. Incorporating Patient-centered Outcomes Into Surgical Care. *Ann Surg*, 2017. 265(4): p. 654-655.
27. McIsaac D. I., Beaulé P. E., Bryson G. L. and Van Walraven C. The impact of frailty on outcomes and healthcare resource usage after total joint arthroplasty: a population-based cohort study. *Bone Joint J*, 2016. 98-b(6): p. 799-805.
28. Robinson T. N., Wu D. S., Stiegmann G. V. and Moss M. Frailty predicts increased hospital and six-month healthcare cost following colorectal surgery in older adults. *Am J Surg*, 2011. 202(5): p. 511-4.
29. Chow W. B., Rosenthal R. A., Merkow R. P., Ko C. Y. and Esnaola N. F. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, 2012. 215(4): p. 453-66.
30. Alvarez-Nebreda M. L., Bentov N., Urman R. D., Setia S., Huang J. C., Pfeifer K., Bennett K., Ong T. D., Richman D., Gollapudi D., Alec Rooke G. and Javedan H.

- Recommendations for Preoperative Management of Frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *J Clin Anesth*, 2018. 47: p. 33-42.
31. Eamer G., Gibson J. A., Gillis C., Hsu A. T., Krawczyk M., MacDonald E., Whitlock R. and Khadaroo R. G. Surgical frailty assessment: a missed opportunity. *BMC Anesthesiology*, 2017. 17(1): p. 99.
 32. Buta B. J., Walston J. D., Godino J. G., Park M., Kalyani R. R., Xue Q. L., Bandeen-Roche K. and Varadhan R. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*, 2016. 26: p. 53-61.
 33. O'Neill B. R., Batterham A. M., Hollingsworth A. C., Durrand J. W. and Danjoux G. R. Do first impressions count? Frailty judged by initial clinical impression predicts medium-term mortality in vascular surgical patients. *Anaesthesia*, 2016. 71(6): p. 684-91.
 34. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D. B., McDowell I. and Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 2005. 173(5): p. 489-95.
 35. Searle S. D., Mitnitski A., Gahbauer E. A., Gill T. M. and Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatrics*, 2008. 8(1): p. 24.
 36. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. and MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.
 37. Radovanovic D., Seifert B., Urban P., Eberli F. R., Rickli H., Bertel O., Puhan M. A. and Erne P. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*, 2014. 100(4): p. 288-94.
 38. Laor A., Tal S., Guller V., Zbar A. P. and Mavor E. The Charlson Comorbidity Index (CCI) as a Mortality Predictor after Surgery in Elderly Patients. *Am Surg*, 2016. 82(1): p. 22-7.
 39. Dent E., Kowal P. and Hoogendijk E. O. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*, 2016. 31: p. 3-10.
 40. Mohanty S., Rosenthal R. A., Russell M. M., Neuman M. D., Ko C. Y. and Esnaola N. F. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, 2016. 222(5): p. 930-47.
 41. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*, 2006. 82(964): p. 84-8.
 42. Abbott N. J., Rönnbäck L. and Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7(1): p. 41-53.
 43. Trollor J. N. and Valenzuela M. J. Brain ageing in the new millennium. *Aust N Z J Psychiatry*, 2001. 35(6): p. 788-805.
 44. Brown E. N. and Purdon P. L. The aging brain and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013. 26(4): p. 414-9.
 45. Rooke G. A. Cardiovascular aging and anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003. 17(4): p. 512-23.
 46. Priebe H. J. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth*, 2000. 85(5): p. 763-78.

47. Ungvari Z., Kaley G., de Cabo R., Sonntag W. E. and Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010. 65(10): p. 1028-41.
48. Sprung J., Gajic O. and Warner D. O. Review article: age related alterations in respiratory function - anesthetic considerations. *Can J Anaesth*, 2006. 53(12): p. 1244-57.
49. Chan E. D. and Welsh C. H. Geriatric respiratory medicine. *Chest*, 1998. 114(6): p. 1704-33.
50. Vaz Fragoso C. A. and Gill T. M. Respiratory impairment and the aging lung: a novel paradigm for assessing pulmonary function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012. 67(3): p. 264-75.
51. Russell R. M. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr*, 1992. 55(6 Suppl): p. 1203s-1207s.
52. Schmucker D. L. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol*, 2005. 40(8-9): p. 650-9.
53. Schmucker D. L. Aging and the liver: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1998. 53(5): p. B315-20.
54. Martin J. and Sheaff M. Renal ageing. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2007. 211(2): p. 198-205.
55. Silva F. G. The aging kidney: a review--part II. *Int Urol Nephrol*, 2005. 37(2): p. 419-32.
56. Chahal H. S. and Drake W. M. The endocrine system and ageing. *J Pathol*, 2007. 211(2): p. 173-80.
57. Lamberts S. W., van den Beld A. W. and van der Lely A. J. The endocrinology of aging. *Science*, 1997. 278(5337): p. 419-24.
58. Borson S., Scanlan J., Brush M., Vitaliano P. and Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000. 15(11): p. 1021-7.
59. Li C., Friedman B., Conwell Y. and Fiscella K. Validity of the Patient Health Questionnaire 2 (PHQ-2) in identifying major depression in older people. *J Am Geriatr Soc*, 2007. 55(4): p. 596-602.
60. Hinkin C. H., Castellon S. A., Dickson-Fuhrman E., Daum G., Jaffe J. and Jarvik L. Screening for drug and alcohol abuse among older adults using a modified version of the CAGE. *Am J Addict*, 2001. 10(4): p. 319-26.
61. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D., Barnason S. A., Beckman J. A., Bozkurt B., Davila-Roman V. G., Gerhard-Herman M. D., Holly T. A., Kane G. C., Marine J. E., Nelson M. T., Spencer C. C., Thompson A., Ting H. H., Uretsky B. F. and Wijeyesundera D. N. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2014. 130(24): p. e278-e333.
62. Lachs M. S., Feinstein A. R., Cooney L. M., Jr., Drickamer M. A., Marottoli R. A., Pannill F. C. and Tinetti M. E. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med*, 1990. 112(9): p. 699-706.
63. Robinson T. N., Wallace J. I., Wu D. S., Wiktor A., Pointer L. F., Pfister S. M., Sharp T. J., Buckley M. J. and Moss M. Accumulated frailty characteristics predict postoperative discharge institutionalization in the geriatric patient. *J Am Coll Surg*, 2011. 213(1): p. 37-42; discussion 42-4.

64. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(4): p. 616-31.
65. 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 Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration*. *Anesthesiology*, 2017. 126(3): p. 376-393.
66. Radtke F. M., Franck M., MacGuill M., Seeling M., Lütz A., Westhoff S., Neumann U., Wernecke K. D. and Spies C. D. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2010. 27(5): p. 411-6.
67. Nordquist D. and Halaszynski T. M. Perioperative multimodal anesthesia using regional techniques in the aging surgical patient. *Pain Res Treat*, 2014. 2014: p. 902174.
68. Colburn J. L., Mohanty S. and Burton J. R. Surgical Guidelines for Perioperative Management of Older Adults: What Geriatricians Need to Know. *J Am Geriatr Soc*, 2017. 65(6): p. 1339-1346.
69. Ishida Y., Ogura F., Kondo S. and Toba Y. Successful peripheral nerve block under dexmedetomidine sedation for femoral neck fracture fixation in a 97-year-old patient. *BMJ Case Reports*, 2021. 14(4): p. e239468.
70. D'Ercole F., Arora H. and Kumar P. A. Paravertebral Block for Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018. 32(2): p. 915-927.
71. Martins L. E., Ferraro L. H., Takeda A., Munechika M. and Tardelli M. A. Ultrasound-guided peripheral nerve blocks in anticoagulated patients - case series. *Braz J Anesthesiol*, 2017. 67(1): p. 100-106.
72. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, 2000. 93(4): p. 1138-43.
73. Macario A., Weinger M., Carney S. and Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*, 1999. 89(3): p. 652-8.
74. Cao X., White P. F. and Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*, 2017. 31(4): p. 617-626.
75. Forbes S. S., Eskicioglu C., Nathens A. B., Fenech D. S., Laflamme C., McLean R. F. and McLeod R. S. Evidence-Based Guidelines for Prevention of Perioperative Hypothermia. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. 209(4): p. 492-503.e1.
76. Lim B. G. and Lee I. O. Anesthetic management of geriatric patients. *Korean J Anesthesiol*, 2020. 73(1): p. 8-29.
77. Holmgaard F., Vedel A. G., Rasmussen L. S., Paulson O. B., Nilsson J. C. and Ravn H. B. The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. *Br J Anaesth*, 2019. 123(2): p. 196-205.
78. Lee L. A., Athanassoglou V. and Pandit J. J. Neuromuscular blockade in the elderly patient. *J Pain Res*, 2016. 9: p. 437-44.
79. Phillips A. T., Deiner S., Mo Lin H., Andreopoulos E., Silverstein J. and Levin M. A. Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. *Clin Ther*, 2015. 37(12): p. 2676-85.
80. Oh T. K., Park Y. M., Song I. A. and Park S. H. Association of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index and Low Minimum Alveolar Concentration of Anaesthetic during

- Surgery with Postoperative 30-day Mortality: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2017. 45(6): p. 346-352.
81. Smetana G. W., Lawrence V. A. and Cornell J. E. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2006. 144(8): p. 581-95.
 82. Amador L. F. and Loera J. A. Preventing postoperative falls in the older adult. *Journal of the American College of Surgeons*, 2007. 204(3): p. 447-453.
 83. Cameron I. D., Dyer S. M., Panagoda C. E., Murray G. R., Hill K. D., Cumming R. G. and Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane database of systematic reviews*, 2018(9).
 84. Volkert D., Berner Y. N., Berry E., Cederholm T., Coti Bertrand P., Milne A., Palmblad J., Schneider S., Sobotka L., Stanga Z., Lenzen-Grossimlinghaus R., Krys U., Pirlich M., Herbst B., Schütz T., Schröer W., Weinrebe W., Ockenga J. and Lochs H. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clinical Nutrition*, 2006. 25(2): p. 330-360.
 85. Klevens R. M., Edwards J. R., Richards C. L., Horan T. C., Gaynes R. P., Pollock D. A. and Cardo D. M. Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002. *Public Health Reports*, 2007. 122(2): p. 160-166.
 86. Gould C. V., Umscheid C. A., Agarwal R. K., Kuntz G. and Pegues D. A. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections 2009. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2010. 31(4): p. 319-326.
 87. American psychiatric association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. . Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
 88. Inouye S. K., Zhang Y., Jones R. N., Kiely D. K., Yang F. and Marcantonio E. R. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med*, 2007. 167(13): p. 1406-13.
 89. Robinson T., Raeburn C., Tran Z., Brenner L. and Moss M. Motor Subtypes of Postoperative Delirium in Older Adults. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 2011. 146: p. 295-300.
 90. Maldonado J. R. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*, 2008. 24(4): p. 657-722, vii.
 91. Stoddard M. D., Cho A., Chen S. A., Dunphy C., Wright D. N. and Chughtai B. A Systematic Review of Postoperative Delirium in the Urologic Patient. *Curr Urol Rep*, 2020. 21(12): p. 60.
 92. Leotsakos I., Katafigiotis I., Gofrit O. N., Duvdevani M. and Mitropoulos D. Postoperative Delirium after Urological Surgery: A Literature Review. *Curr Urol*, 2019. 13(3): p. 133-140.
 93. Oh S. T. and Park J. Y. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol*, 2019. 72(1): p. 4-12.
 94. Steiner L. A. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol*, 2011. 28(9): p. 628-36.
 95. Whitlock E. L., Vannucci A. and Avidan M. S. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol*, 2011. 77(4): p. 448-56.
 96. Bardram L., Funch-Jensen P., Jensen P., Kehlet H. and Crawford M. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *The Lancet*, 1995. 345(8952): p. 763-764.

97. Jia Y., Jin G., Guo S., Gu B., Jin Z., Gao X. and Li Z. Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*, 2014. 399(1): p. 77-84.
98. Kim L., Koncilja K. and Nielsen C. Medication management in older adults. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2018. 85: p. 129-135.
99. Thuong M. Sedation and analgesia assessment tools in ICU patients. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2008. 27(7-8): p. 581-95.
100. Inouye S. K., van Dyck C. H., Alessi C. A., Balkin S., Siegel A. P. and Horwitz R. I. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*, 1990. 113(12): p. 941-8.
101. Wei L. A., Fearing M. A., Sternberg E. J. and Inouye S. K. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(5): p. 823-30.
102. Hughes C. G., Boncyk C. S., Culley D. J., Fleisher L. A., Leung J. M., McDonagh D. L., Gan T. J., McEvoy M. D. and Miller T. E. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg*, 2020. 130(6): p. 1572-1590.
103. Rengel K. F., Pandharipande P. P. and Hughes C. G. Postoperative delirium. *Presse Med*, 2018. 47(4 Pt 2): p. e53-e64.
104. Oh S.-T. and Park J. Y. Postoperative delirium. *Korean journal of anesthesiology*, 2019. 72(1): p. 4-12.
105. Bedford P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 1955. 269(6884): p. 259-63.
106. Yanagisawa R., Tanaka M., Yashima F., Arai T., Kohno T., Shimizu H., Fukuda K., Naganuma T., Mizutani K., Araki M., Tada N., Yamanaka F., Shirai S., Tabata M., Ueno H., Takagi K., Higashimori A., Watanabe Y., Yamamoto M. and Hayashida K. Frequency and Consequences of Cognitive Impairment in Patients Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*, 2018. 122(5): p. 844-850.
107. Ahmed S., de Jager C. and Wilcock G. A comparison of screening tools for the assessment of mild cognitive impairment: preliminary findings. *Neurocase*, 2012. 18(4): p. 336-51.
108. Lonie J. A., Tierney K. M. and Ebmeier K. P. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009. 24(9): p. 902-15.
109. Beishon L. C., Batterham A. P., Quinn T. J., Nelson C. P., Panerai R. B., Robinson T. and Haunton V. J. Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and mini-ACE for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(12).
110. Needham M. J., Webb C. E. and Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth*, 2017. 119(suppl_1): p. i115-i125.
111. Newman S., Stygall J., Hirani S., Shaefi S. and Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 2007. 106(3): p. 572-90.
112. Evered L. A. and Silbert B. S. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 2018. 127(2): p. 496-505.
113. Kapoor I., Prabhakar H. and Mahajan C. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Indian J Crit Care Med*, 2019. 23(Suppl 2): p. S162-s164.

114. Kotekar N., Shenkar A. and Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging*, 2018. 13: p. 2267-2273.
115. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(8): p. 119-25.
116. Safavynia S. A. and Goldstein P. A. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. *Front Psychiatry*, 2018. 9: p. 752.
117. Ljungqvist O., Scott M. and Fearon K. C. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*, 2017. 152(3): p. 292-298.
118. Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? *Can J Surg*, 1991. 34(6): p. 565-7.
119. Moran J., Guinan E., McCormick P., Larkin J., Mockler D., Hussey J., Moriarty J. and Wilson F. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 2016. 160(5): p. 1189-1201.
120. Lassen K., Soop M., Nygren J., Cox P. B., Hendry P. O., Spies C., von Meyenfeldt M. F., Fearon K. C., Revhaug A., Norderval S., Ljungqvist O., Lobo D. N. and Dejong C. H. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg*, 2009. 144(10): p. 961-9.
121. Pedziwiatr M., Mavrikis J., Witowski J., Adamos A., Major P., Nowakowski M. and Budzynski A. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol*, 2018. 35(6): p. 95.
122. Tsilimigras D. I., Sigala F., Karaolanis G., Ntanasis-Stathopoulos I., Spartalis E., Spartalis M., Patelis N., Papalampros A., Long C. and Moris D. Cytokines as biomarkers of inflammatory response after open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Acta Pharmacol Sin*, 2018. 39(7): p. 1164-1175.
123. Quaresima V., Lepanto R. and Ferrari M. The use of near infrared spectroscopy in sports medicine. *J Sports Med Phys Fitness*, 2003. 43(1): p. 1-13.
124. Crespi F. Near-infrared spectroscopy (NIRS): a non-invasive in vivo methodology for analysis of brain vascular and metabolic activities in real time in rodents. *Curr Vasc Pharmacol*, 2007. 5(4): p. 305-21.
125. Lin R., Zhang F., Xue Q. and Yu B. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD. *J Arthroplasty*, 2013. 28(3): p. 494-7.
126. Moningi S., Patki A., Padhy N. and Ramachandran G. Enhanced recovery after surgery: An anesthesiologist's perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2019. 35(Suppl 1): p. S5-S13.
127. Futier E., Constantin J. M., Paugam-Burtz C., Pascal J., Eurin M., Neuschwander A., Marret E., Beaussier M., Gutton C., Lefrant J. Y., Allaouchiche B., Verzilli D., Leone M., De Jong A., Bazin J. E., Pereira B. and Jaber S. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*, 2013. 369(5): p. 428-37.
128. Mihci E., Gurvit H., Bilgic B., Alpaslan H., Tumac A., Yildiz S., Unsalan P., Akca Kalem S. and Tanor O. O. P1-158: Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey. *Alzheimer's & Dementia*, 2011. 7(4S_Part_5): p. S162-S162.

129. Dindo D., Demartines N. and Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 205-13.
130. Androsova G., Krause R., Winterer G. and Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 2015. 7: p. 112.
131. Daiello L. A., Racine A. M., Yun Gou R., Marcantonio E. R., Xie Z., Kunze L. J., Vlassakov K. V., Inouye S. K., Jones R. N. and Group f. t. S. S. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*, 2019. 131(3): p. 477-491.
132. Moller J. T., Cluitmans P., Rasmussen L. S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C. D., Langeron O., Johnson T., Lauven P. M., Kristensen P. A., Biedler A., van Beem H., Fridakis O., Silverstein J. H., Beneken J. E. and Gravenstein J. S. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 1998. 351(9106): p. 857-61.
133. Deo H., West G., Butcher C. and Lewis P. The prevalence of cognitive dysfunction after conventional and computer-assisted total knee replacement. *Knee*, 2011. 18(2): p. 117-20.
134. Wang C.-M., Huang H.-W., Wang Y.-M., He X., Sun X.-M., Zhou Y.-M., Zhang G.-B., Gu H.-Q. and Zhou J.-X. Incidence and risk factors of postoperative delirium in patients admitted to the ICU after elective intracranial surgery: A prospective cohort study. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 2020. 37(1): p. 14-24.
135. Newfield P. Postoperative cognitive dysfunction. *F1000 Med Rep*, 2009. 1.
136. Zhang Y., Bao H.-G., Lv Y.-L., Si Y.-N., Han L., Wang H.-Y., Gao Y.-J., Jiang W.-Q. and Zhang C. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after colorectal surgery. *BMC Anesthesiology*, 2019. 19(1): p. 6.
137. Raats J. W., van Eijdsden W. A., Crolla R. M., Steyerberg E. W. and van der Laan L. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLoS One*, 2015. 10(8): p. e0136071.
138. Schou L., Østergaard B., Rasmussen L. S., Rydahl-Hansen S. and Phanareth K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A systematic review. *Respiratory Medicine*, 2012. 106(8): p. 1071-1081.
139. Urits I., Orhurhu V., Jones M., Hoyt D., Seats A. and Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2019. 47(6): p. 439-447.
140. Jung P., Pereira M. A., Hiebert B., Song X., Rockwood K., Tangri N. and Arora R. C. The impact of frailty on postoperative delirium in cardiac surgery patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015. 149(3): p. 869-875.e2.
141. Church S., Rogers E., Rockwood K. and Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatrics*, 2020. 20(1): p. 393.
142. Monk Terri G., Weldon B C., Garvan Cyndi W., Dede Duane E., van der Aa Maria T., Heilman Kenneth M. and Gravenstein Joachim S. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 2008. 108(1): p. 18-30.
143. Müller J., Nowak S., Vogelgesang A., von Sarnowski B., Rathmann E., Schmidt S., Rehberg S., Usichenko T., Kertscho H., Hahnenkamp K., Flöel A., Schroeder H. W., Müller J. U. and Fleischmann R. Evaluating Mechanisms of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction Following Elective Spine Surgery in Elderly Patients

- (CONFESS): Protocol for a Prospective Observational Trial. *JMIR Res Protoc*, 2020. 9(2): p. e15488.
144. Ntalouka M. P., Arnaoutoglou E. and Tzimas P. Postoperative cognitive disorders: an update. *Hippokratia*, 2018. 22(4): p. 147-154.
 145. Ha A., Krasnow R. E., Mossanen M., Nagle R., Hsieh T. T., Rudolph J. L. and Chang S. L. A contemporary population-based analysis of the incidence, cost, and outcomes of postoperative delirium following major urologic cancer surgeries. *Urol Oncol*, 2018. 36(7): p. 341.e15-341.e22.
 146. Li Y., Huang D., Su D., Chen J. and Yang L. Postoperative cognitive dysfunction after robot-assisted radical cystectomy (RARC) with cerebral oxygen monitoring an observational prospective cohort pilot study. *BMC Anesthesiology*, 2019. 19(1): p. 202.
 147. Beck S., Zins L., Holthausen C., Rademacher C., von Breunig F., Tennstedt P., Haese A., Graefen M., Zöllner C. and Fischer M. Comparison of Cognitive Function After Robot-Assisted Prostatectomy and Open Retropubic Radical Prostatectomy: A Prospective Observational Single-Center Study. *Urology*, 2020. 139: p. 110-117.
 148. Snyder B., Simone S. M., Giovannetti T. and Floyd T. F. Cerebral Hypoxia: Its Role in Age-Related Chronic and Acute Cognitive Dysfunction. *Anesth Analg*, 2021. 132(6): p. 1502-1513.
 149. Hua M. and Min J. Postoperative Cognitive Dysfunction and the Protective Effects of Enriched Environment: A Systematic Review. *Neurodegenerative Diseases*, 2020. 20(4): p. 113-122.
 150. Siman R., Toraskar N., Dang A., McNeil E., McGarvey M., Plaum J., Maloney E. and Grady M. S. A panel of neuron-enriched proteins as markers for traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*, 2009. 26(11): p. 1867-77.
 151. Liu X., Yu Y. and Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 2018. 13(4): p. e0195659.
 152. Peng L., Xu L. and Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*, 2013. 8(11): p. e79624.
 153. Capri M., Yani S. L., Chattat R., Fortuna D., Bucci L., Lanzarini C., Morsiani C., Catena F., Ansaloni L., Adversi M., Melotti M. R., Di Nino G. and Franceschi C. Pre-Operative, High-IL-6 Blood Level is a Risk Factor of Post-Operative Delirium Onset in Old Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014. 5: p. 173.
 154. Silva F. P., Schmidt A. P., Valentin L. S., Pinto K. O., Zeferino S. P., Oses J. P., Wiener C. D., Otsuki D. A., Tort A. B., Portela L. V., Souza D. O., Auler J. O., Jr. and Carmona M. J. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2016. 33(9): p. 681-9.
 155. Gailiūšas M., Andrejaitienė J., Širvinskas E., Krasauskas D., Švagždienė M. and Kumpaitienė B. Association between serum biomarkers and postoperative delirium after cardiac surgery. *Acta Med Litu*, 2019. 26(1): p. 8-10.
 156. Chandrasekhar R., Ely E. W. and Patel M. B. Challenges With Postoperative Cognitive Impairment Research. *JAMA Surgery*, 2019. 154(4): p. 334-335.
 157. Karlsson S., Pettilä V., Tenhunen J., Laru-Sompa R., Hynninen M. and Ruokonen E. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 2008. 34(6): p. 1046-53.

158. Deng Y., Yang Z., Gao Y., Xu H., Zheng B., Jiang M., Xu J., He Z. and Wang X. Toll-Like Receptor 4 Mediates Acute Lung Injury Induced by High Mobility Group Box-1. *PLOS ONE*, 2013. 8(5): p. e64375.
159. Chavan S. S., Huerta P. T., Robbiati S., Valdes-Ferrer S. I., Ochani M., Dancho M., Frankfurt M., Volpe B. T., Tracey K. J. and Diamond B. HMGB1 mediates cognitive impairment in sepsis survivors. *Mol Med*, 2012. 18(1): p. 930-7.
160. Li R. L., Zhang Z. Z., Peng M., Wu Y., Zhang J. J., Wang C. Y. and Wang Y. L. Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE. *J Surg Res*, 2013. 185(2): p. 815-24.
161. Paudel Y. N., Angelopoulou E., Piperi C., Othman I., Aamir K. and Shaikh M. F. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's Disease (AD): From Risk Factors to Therapeutic Targeting. *Cells*, 2020. 9(2).
162. Yu Z. W., Liu R., Li X., Wang Y., Fu Y. H., Li H. Y., Yuan Y. and Gao X. Y. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020. 13: p. 1359-1365.
163. Bradburn S., Sarginson J. and Murgatroyd C. A. Association of Peripheral Interleukin-6 with Global Cognitive Decline in Non-demented Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Front Aging Neurosci*, 2017. 9: p. 438.
164. Kim Y. S., Lee K. J. and Kim H. Serum tumour necrosis factor- α and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, 2017. 17(4): p. 224-230.
165. Chaves M. L., Camozzato A. L., Ferreira E. D., Piazenski I., Kochhann R., Dall'Igna O., Mazzini G. S., Souza D. O. and Portela L. V. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation*, 2010. 7: p. 6.
166. Avidan M. S. and Evers A. S. The Fallacy of Persistent Postoperative Cognitive Decline. *Anesthesiology*, 2016. 124(2): p. 255-8.
167. Mihci E., Gurvit H., Bilgic B., Alpsan Gokmen M., Tumac A., yildiz S., Unsalan P., Kalem S. and Tanor O. Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey. *Alzheimers & Dementia - ALZHEIMERS DEMENT*, 2011. 7.
168. Steppan J. and Hogue C. W., Jr. Cerebral and tissue oximetry. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014. 28(4): p. 429-39.
169. Serraino G. F. and Murphy G. J. Effects of cerebral near-infrared spectroscopy on the outcome of patients undergoing cardiac surgery: a systematic review of randomised trials. *BMJ Open*, 2017. 7(9): p. e016613.
170. Ock J., Cho H.-J., Hong S., Kim I. and Suk K. Hypoxia as an Initiator of Neuroinflammation: Microglial Connections. *Current Neuropharmacology*, 2005. 3: p. 183-191.
171. Goldman S., Sutter F., Ferdinand F. and Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum*, 2004. 7(5): p. E376-81.
172. Murkin J. M. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology*, 2011. 114(1): p. 12-3.
173. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Grant M. C., Joshi B., Rivera-Lara L., Brown C. and Mirski M. A. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative

- outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2018. 65(5): p. 529-542.
174. Yu Y., Zhang K., Zhang L., Zong H., Meng L. and Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 1(1): p. Cd010947.
 175. Colak Z., Borojevic M., Bogovic A., Ivancan V., Biocina B. and Majeric-Kogler V. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015. 47(3): p. 447-54.
 176. Wobith M., Acikgöz A., Grosser K. and Weimann A. [Preoperative cognitive function in very old patients : Influence on the complication rate and length of hospitalization]. *Chirurg*, 2019. 90(11): p. 930-935.
 177. Gallagher T. K., McErlean S., O'Farrell A., Hoti E., Maguire D., Traynor O. J., Conlon K. C. and Geoghegan J. G. Incidence and risk factors of delirium in patients post pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*, 2014. 16(9): p. 864-9.
 178. Gearhart S. L., Do E. M., Owodunni O., Gabre-Kidan A. A. and Magnuson T. Loss of Independence in Older Patients after Operation for Colorectal Cancer. *J Am Coll Surg*, 2020. 230(4): p. 573-582.

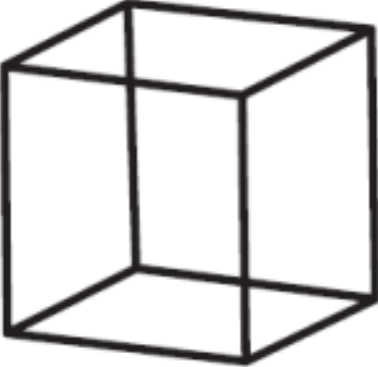
VIII. EK-1

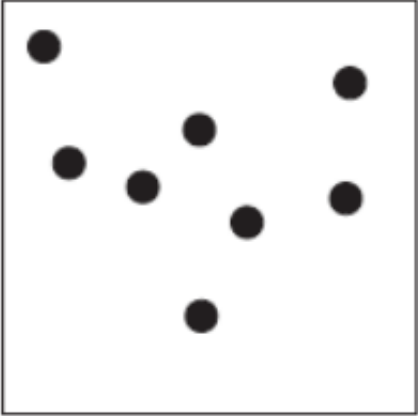
ADDENBROOK KOGNİTİF MUAYENESİ – ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)						
İsim: _____		Tarih: _____				
Doğum Yılı: _____		Muayene eden: _____				
El Tercihi: _____		Eğitim (yıl): _____				
		Meslek: _____				
ORYANTASYON						
Gün	Tarih	Ay	Yıl	Mevsim	[Skor 0-5]	
☐	☐	☐	☐	☐		
Ülke	Kent	Hastane	Bölüm	Kat	[Skor 0-5]	
☐	☐	☐	☐	☐		
KAYIT						
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐	Deneme sayısı _____			[Skor 0-3]
DİKKAT ve KONSANTRASYON						
93	86	79	72	65	[Skor 0-5]	
☐	☐	☐	☐	☐		
A	Y	N	Ü	D		
☐	☐	☐	☐	☐		
BELLEK – Hatırlama						
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐				[Skor 0-3]
BELLEK – Anterograd Bellek						
Mahir Çelik	1. Deneme	2. Deneme	3. Deneme	[Skor 0-7]		
Hisar Yokuşu sok,	_____	_____	_____			
no: 73	_____	_____	_____			
Arpaçay mah.	_____	_____	_____			
Ereğli	_____	_____	_____			
BELLEK – Retrograd Bellek						
Başbakanın adı _____					[Skor 0-4]	
Türkiye'nin eski kadın başbakanının adı _____						
Cumhurbaşkanının adı _____						
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____						

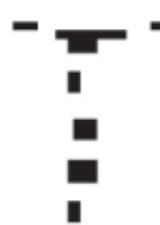
SÖZEL AKICILIK – “K” harfi ve hayvanlar						AKICILIK
K harfi					[Skor 0-7]	
				>17	7	
				14-17	6	
				11-13	5	
				8-10	4	
				6-7	3	
				4-5	2	
				2-2	1	
				<2	0	
				Toplam	Doğru	
Hayvanlar					[Skor 0-7]	AKICILIK
				>21	7	
				17-21	6	
				14-16	5	
				11-13	4	
				9-10	3	
				7-8	2	
				5-6	1	
				<5	0	
				Toplam	Doğru	
DİL -Anlama						DİL
Okuma					[Skor 0-1]	
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN						
3 basamaklı emir					[Skor 0-3]	
“Kağıdı sağ elinize alın. □ Ortadan ikiye katlayın. □ Ayağımızın dibine bırakın. □”						
DİL - Yazma						DİL
					[Skor 0-1]	

DİL - Tekrarlama				
Şereflikoçhisar □	Kavrayışsızlık □	2	4	[Skor 0-2]
Zavallıcık □	İstatistikçi □	1	3	
		0	0-2	
“Üstünde, ötesinde ve altında” □				[Skor 0-1]
“Eğer gelmiş olsaydı belki anlaşılabildik” □				[Skor 0-1]
DİL - Adlandırma				
  				[Skor 0-2] Kalem + saat
  				[Skor 0-10]
  				
  				
DİL - Anlama				
- Krallıkla ilgili olanı gösterin _____ - Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin _____ - Hangisi Antarktika'da yaşar, gösterin _____ - Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin _____				[Skor 0-4]

DİL

DİL - Okuma			DİL	
Vahşet ☐	Tedavi ☐	Serdengeçti ☐		[Skor 0-1]
Sabahın köründe gitmiş. ☐ Geldiğini görmemişim. ☐				
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER			GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEVLER	
				[Skor 0-1]
				
				[Skor 0-2]
				
Saat			[Skor 0-5]	

ALGISAL YETENEKLER		[Skor 0-4]
		GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER
		

ALGISAL YETENEKLER										
								[Skor 0-4]	GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER	
   										
HATIRLAMA										
Mahir Çelik Hisar Yokuşu sok., no 73 Arpaçay mah. Ereğli								[Skor 0-7]		BELLEK
TANIMA										
Tahir Çelik		Mahir Çelik		Mahir Çetin		hatırladı		[Skor 0-5]		
Eskihisar sok.		Kale Yokuşu sok.		Hisar Yokuşu sok.		hatırladı				
No: 37		No: 73		No: 76		hatırladı				
Bostanlı mah.		Arpaçay mah.		Narlıçeşme mah.		hatırladı				
Ereğli		Eğirdir		Salihli		hatırladı				
GENEL SKORLAR										
MMSE								/30	SKOR	
ACE-R								/100		
ALTSKORLAR										
Dikkat ve Oryantasyon								/18		
Bellek								/26		
Akıcılık								/14		
Dil								/26		
Görsel-Mekansal								/16		