

Contemporary determinants of outcome after colorectal surgery

Citation for published version (APA):

Cakir, H. (2020). *Contemporary determinants of outcome after colorectal surgery: adherence in enhanced recovery and visceral obesity*. Ridderprint BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20200110hc>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200110hc](https://doi.org/10.26481/dis.20200110hc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

Versneld herstel na operatie

In de jaren negentig onderging chirurgie belangrijke veranderingen als gevolg van verbetering op het gebied van chirurgische, anesthesische en analgetische technieken. Een multidisciplinaire aanpak van perioperatieve zorg werd ingesteld en samen met laparoscopische chirurgie heeft dit geleid naar sneller herstel in ambulante chirurgie.

Programma's opgericht met deze praktische verandering werden "fast track" programma's genoemd en deze benadering veranderde vele meerdaagse opname-ingrepen in eendaagse opname-ingrepen. In 1997 introduceerde Hendrik Kehlet, een Deense chirurg, een multimodale "evidence-based" programma om postoperatief herstel te bespoedigen, wat "multimodale rehabilitatie" genoemd werd.¹ Kehlet benadrukte dat multimodale interventies in preoperatieve, intra-operatieve en postoperatieve zorg zou kunnen leiden tot sneller herstel na chirurgische procedures door de preoperatieve orgaanfunctie in stand te houden en de stress-response na chirurgie te verminderen. Stress-geïnduceerde orgaandysfunctie, pijn, misselijkheid en braken, ileus, hypoxemie en slaapstoornissen, vermoeidheid, immobilisatie en nuchter blijven, drains en maaghevels met vasten werden geïdentificeerd als belangrijkste factoren die bijdragen aan een langzaam herstel. In eerste instantie, richtte Kehlet zich op de implementatie van dit multimodale programma bij de colorectale chirurgie.

Na deze eerste jaren was er een grote variatie in het aanvaarden van deze innovatieve aanpak onder colorectale chirurgen en de meesten hielden zich niet aan het programma. In 2000, werd het versneld herstel na operatie (ERAS) studiegroep opgericht na een samenwerkingsverband van 5 gespecialiseerde internationale chirurgische afdelingen (Denemarken, Verenigd Koninkrijk, Noorwegen, Zweden en Nederland). De ERAS groep beoordeelde kritisch de klinische behandeling en uitkomsten van colorectale ingrepen in deze vijf centra waarvan op dat moment alleen het Deense centrum het "fast track" programma geïmplementeerd had.² De ziekenhuisopname (LOS) was aanzienlijk korter in het "fast track" centrum in Denemarken vergeleken met de andere "traditionele zorg" ziekenhuizen. De ERAS zorg in Denemarken had geen invloed op morbiditeit en 30-dagen mortaliteit, maar was wel geassocieerd met een hogere heropname ratio als de ziekenhuisopname gereduceerd was tot 2-3 dagen. De heropname ratio was niet verhoogd als de ziekenhuisopname rond de 5 dagen was. In 2005 ontwikkelde de groep een evidence-based ERAS protocol voor patiënten die een colongreep ondergingen met als doel een ziekenhuisopname van 5 dagen wat aanzienlijk korter was dan de traditionele 10-11 dagen.³ De effecten van ERAS programma's op chirurgische uitkomsten zijn uitgebreid bestudeerd en

tegenwoordig zijn ERAS programma's standaard zorg na colorectale resecties in vele instellingen.

Een van de doelstellingen van dit proefschrift was het evalueren van de naleving en resultaten van de implementatie van een ERAS programma bij colonchirurgie. Hoewel het ERAS programma succesvol is geweest bij patiënten die een colorectale of een ander soort ingreep ondergingen, is de implementatie van een ERAS programma en de naleving van de onderdelen een grote uitdaging geweest. In dit proefschrift werd een retrospectieve analyse gepresenteerd van patiënten die tussen 2006 en 2010 een electieve coloningreep ondergingen in verband met een maligniteit (**Hoofdstuk 2**). De naleving in de eerste 2 jaren was 84% en daalde in de laatste 2 jaren tot 72%. De LOS was in 2006 en 2007 aanzienlijk korter dan in 2005. Er werden geen significante verschillen gevonden in LOS tussen 2008 en 2009 in vergelijking met 2005. De winst van een kortere LOS ging verloren toen de naleving van het ERAS programma laag was. Meer urineweginfecties werden gezien in 2009 in vergelijking met de andere jaren. Bovendien werden in de laatste 2 jaren meer re-operaties waargenomen dan in de eerste 2 jaren. Deze data bevestigen de resultaten van andere studies die uitgevoerd zijn in de eerste jaren van implementatie van een ERAS programma.^{2,4} De naleving van een ERAS programma is een multidisciplinaire verantwoordelijkheid. In onze studie vond het verlies van de naleving van het ERAS programma door de jaren heen voornamelijk in de postoperatieve periode plaats. Varadhan et al. toonde aan dat de implementatie van vier of meer elementen van het ERAS programma de LOS en complicaties verlaagde van patiënten die een grote colorectale ingreep ondergingen.⁵ Deze studie kon niet inzichtelijk maken welke elementen het belangrijkste waren. In dit proefschrift waren leeftijd, laparoscopische chirurgie, verwijdering van de neusmaagsonde voor extubatie, mobilisatie binnen 24 uur na de operatie, het starten van NSAID's op dag 1 en verwijdering van de epidurale analgesie op dag 2 voorspellers van een kortere LOS. We hebben ook een onderzoek uitgevoerd naar 8 jaar naleving van het ERAS programma en de effecten hiervan op postoperatieve uitkomsten bij patiënten die een colon ingreep in verband met een maligniteit ondergingen (**Hoofdstuk 3**). Hierin werd aangetoond dat specifieke maatregelen de naleving en daarmee de uitkomsten na colonchirurgie voor een maligniteit kunnen verbeteren. Belangrijke factoren zijn onder meer het gebruik van een gespecialiseerde afdeling, toegewijde anesthesiologen, een leider die verantwoordelijk is voor coördinatie van updates en training, regelmatige audits en de disseminatie van resultaten. De naleving van het ERAS programma was omgekeerd evenredig met de LOS. Er was een kortere verblijfsduur in de jaren met een hoge naleving (5.7 vs. 7.3 dagen). Na specifieke maatregelen verbeterde de naleving van het ERAS programma opnieuw in 2012 en

2013 en dit leidde weer tot een kortere LOS. De resultaten van deze studie zijn vergelijkbaar met andere studies.^{6,7} De studie die in **Hoofdstuk 3** beschreven wordt, toonde ook aan dat alleen de naleving van de postoperatieve onderdelen gerelateerd was aan een kortere LOS. Uit deze studies blijkt dat het handhaven van de naleving herhaalde training en toegewijd personeel vereist.

Risicofactoren die van invloed zijn op het herstel van patiënten die volgens een ERAS protocol behandeld zijn

Een van de meer gevreesde complicaties die kan optreden na een colorectale resectie is een naadlekkage. De incidentie van een naadlekkage varieert van 8% bij colonresecties tot maximaal 13% bij lage rectumresecties.⁸⁻¹¹ Meerdere studies hebben aangetoond dat het risico op een naadlekkage kan toenemen bij het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).¹¹⁻¹⁶ Een belangrijk onderdeel van het ERAS programma is pijnbestrijding middels epidurale analgesie en NSAID's. NSAID's worden verondersteld essentiële stappen in de wondgenezing te beïnvloeden en daarmee ook de genezing van de anastomose.¹⁵ Er werd een retrospectieve studie uitgevoerd naar de effecten van postoperatief gebruik van NSAID's op het optreden van een naadlekkage bij patiënten die een colorectale ingreep binnen een ERAS programma ondergingen (**Hoofdstuk 4**). De resultaten van deze studie toonden aan dat de NSAID diclofenac tot meer naadlekkages leidt bij patiënten die een colorectale ingreep ondergingen. Deze bevindingen komen overeen met andere studies die een hoger percentage naadlekkage lieten zien bij het gebruik van diclofenac of COX-2 selectieve NSAID's.^{11,16-17}

Obesitas is een snel groeiend gezondheidsprobleem in de westerse wereld. Obesitas beïnvloedt de uitkomsten van chirurgische ingrepen.¹⁸⁻²⁴ Een nauwkeurige schatting van de lichaamssamenstelling is daarom van groot belang. Body Mass Index (BMI) als algemene maatstaf voor obesitas is niet altijd consistent met de hoeveelheid visceraal vet en visceraal vet is anders verdeeld onder verschillende etnische groeperingen. Onlangs is een nieuwe BMI-formule ontwikkeld, omdat de traditionele BMI-formule de vetophoping bij lange mensen kan overschatten en bij kleine mensen kan onderschatten. Aangezien de lengte van een persoon een grotere impact krijgt in deze formule ($1.3 \times \text{gewicht}/\text{lengte}^{2.5}$), wordt er van uitgegaan dat dit de werkelijkheid beter benadert.²⁵ Er werd een studie uitgevoerd die de voorspellende waarde van deze BMI-formule voor postoperatieve complicaties na darmchirurgie i.v.m. een maligniteit in vergelijking met de traditionele BMI-formule onderzocht (**Hoofdstuk 5**). Er werd geen

voordeel van de nieuwe BMI-formule aangetoond bij het voorspellen van postoperatieve complicaties.

In de studies van Tsujinaka en Cecchini bleek viscerale obesitas, vastgesteld aan de hand van volumetrische vetmetingen (CT-scan), een betere voorspeller te zijn van korte termijnresultaten na colorectale resectie vanwege een maligniteit dan BMI.²⁶⁻²⁷ Viscerale obesitas is geassocieerd met slechtere uitkomsten na colorectale chirurgie en ook na andere vormen van chirurgie.¹⁸⁻²⁴ Viscerale obesitas is ook een risicofactor voor een langer verblijf in het ziekenhuis na colorectale chirurgie.^{27-28,30} De meeste antropometrische methoden (BMI, middelomtrek of taille-tot-heup verhouding) geven een indicatie van het totale lichaamsvet, inclusief visceraal en subcutaan vet. Inschatting van obesitas is belangrijk en zou ook informatie moeten bevatten over viscerale vs. subcutane obesitas, omdat deze de uitkomst anders kunnen beïnvloeden. Viscerale obesitas kan nauwkeurig worden gemeten met behulp van CT-scans.³⁰⁻³¹ Een systematische review en meta-analyse werd uitgevoerd van studies die keken naar het effect van viscerale obesitas, gemeten met CT-scan, op de uitkomsten van patiënten die een colorectale ingreep vanwege een maligniteit ondergingen (**Hoofdstuk 6**). Uit de zeven studies (meestal Japanse studies) beschreven in deze meta-analyse, kunnen wij concluderen dat viscerale obesitas tot een langere LOS, hogere morbiditeit en langere operatieduur bij electieve colonchirurgie leidt. Andere auteurs hebben reeds gemeld dat viscerale obesitas tot hogere aantallen wondhernia, pulmonale en cardiovasculaire complicaties, langere operatieduur en lagere ziektevrije overleving na major colorectale chirurgie kan leiden.³²⁻³³

Viscerale obesitas verhoogt het risico op het metabool syndroom en dit kan leiden tot een hoger aantal complicaties na darmkankeroperaties.²⁷⁻²⁹ Een visceraal vetgebied van >100 cm² is geassocieerd met het metabool syndroom en is een risicofactor voor een slechtere uitkomst en een langere LOS na colorectale operaties.^{20,34-36} De meeste gepubliceerde resultaten zijn tot nu toe afkomstig van Japanse studies; weinig is bekend over het belang van viscerale obesitas bij de westerse bevolking. Er is een studie uitgevoerd naar de effecten van viscerale obesitas, gemeten door CT-scan en BMI, op de incidentie van complicaties en LOS na chirurgie voor darmkanker (**Hoofdstuk 7**). Dit toonde een groter effect van viscerale obesitas op de uitkomst na darmkankeroperaties bij patiënten met een BMI <25 kg/m². In de groepen met patiënten met overgewicht en obesitas was viscerale obesitas niet significant geassocieerd met slechtere postoperatieve uitkomsten. Een vergelijkbare associatie tussen lagere BMI's en hogere viscerale obesitas werd gevonden voor het risico van overlijden in een algemene populatie in de studie van Pischon et al..³⁸ In deze studie

werd viscerale obesitas geassocieerd met meer comorbiditeit, een hoger aantal postoperatieve complicaties en heroperaties, en een langer verblijf in het ziekenhuis. Deze resultaten komen overeen met de bevindingen van andere auteurs.²⁶

Bij lokaal gevorderde rectumkanker is preoperatieve chemoradiatie een van de standaard behandelingen en dit zou de lichaamssamenstelling kunnen beïnvloeden. Er werd een studie uitgevoerd naar de invloed van chemoradiatie op viscerale obesitas en het effect hiervan op postoperatieve uitkomsten (**Hoofdstuk 8**). Er werd geen verschil gevonden in visceraal vetgebied na chemoradiatie. Viscerale obesitas was sterk geassocieerd met een slechter resultaat na rectumchirurgie vanwege en maligniteit. In deze context kan het bepalen van de hoeveelheid visceraal vetweefsel, met behulp van de routinematig uitgevoerde preoperatieve CT-scan, bijdragen aan het vaststellen van een preoperatief metabool risicoprofiel bij patiënten met rectumkanker.

Toekomstperspectieven

Na implementatie van een ERAS programma, is het belangrijk om een goede naleving van het ERAS protocol te behouden om de voordelen van deze aanpak voor de patiënt te waarborgen.³⁸ De naleving van een ERAS programma is complex vanwege het multidisciplinaire karakter. Het is gevoelig voor veranderingen en continue monitoring en terugkoppeling zijn vereist om een blijvend succes te garanderen. Ziekenhuisbesturen moeten de verantwoordelijkheid nemen om ervoor te zorgen dat deze multidisciplinaire protocollen in een organisatie voortdurend worden geïmplementeerd, omdat zonder naleving van zo'n protocol de voordelen m.b.t. zorg en kosten gemakkelijk verloren gaan. Het is al bewezen dat een gestructureerde implementatiestrategie kan resulteren in een goede duurzaamheid.³⁹ Het ERAS programma heeft bijgedragen aan een gestandaardiseerde benadering van perioperatieve zorg bij colorectale kankerchirurgie. Dit heeft niet alleen de kwaliteit van zorg verbeterd, maar maakt het ook mogelijk om onderzoek te verrichten naar variabelen die van invloed zijn op de chirurgische uitkomst, zoals viscerale obesitas en het gebruik van NSAID's. Er moet voortdurend inspanning geleverd worden om de naleving van het ERAS programma te verbeteren en te monitoren om deze standaardisatie van zorg voor de patiënt met colorectale kanker en ook voor patiënten met een goedaardige colorectale aandoening te waarborgen.

Alle aanbevelingen van de ERAS sociëteit voor colonchirurgie kunnen mogelijk bij andere patiënten die worden geopereerd voor maagkanker of lever-, pancreas- of

gynaecologische chirurgie geïmplementeerd worden, d.w.z. vroege verwijdering van de urinekatheter, preventie van postoperatieve ileus, postoperatieve pijnstilling en vroege mobilisatie en hervatting van normaal dieet.⁴⁰ In de afgelopen jaren zijn pogingen gedaan om een vergelijkbaar programma in bijvoorbeeld maagkankerchirurgie te ontwikkelen, te implementeren en de effecten hiervan te evalueren. Studies over de timing van orale intake na een maagresectie voor maagkanker zijn schaars. De weinige studies die er zijn, hebben aangetoond dat vroege orale voeding veilig en haalbaar is.⁴¹ Andere vergelijkende studies toonden significant kortere LOS (bijv. 5.7 vs. 9.2 dagen) en snellere terugkeer van de darmfunctie aan.⁴²⁻⁴⁴ Hoewel de strategieën voor vroege orale voeding verschillend waren, waren de bevindingen dat het veilig is en dat het mogelijk tot kortere LOS leidt.⁴²⁻⁴⁴ Een gerandomiseerde klinische studie bij maagkankerpatiënten, waaronder 22 patiënten behandeld volgens een ERAS programma en 22 conventionele zorgpatiënten, liet een kortere LOS voor ERAS programmapatiënten (5 vs. 8 dagen, $P < 0,001$) zien maar er werd geen verschil aangetoond voor postoperatieve pijn.⁴⁵ Dit heeft geresulteerd in de publicatie van een maagkankerchirurgie-specifieke ERAS-richtlijn, maar vanwege het beperkte bewijs voor vele aspecten van ERAS is dit grotendeels een consensusrichtlijn.⁴⁶

In lijn met deze resultaten voor maagchirurgie en colorectale chirurgie, toonden verschillende onderzoeken ook een verminderde LOS wanneer patiënten werden behandeld binnen een ERAS programma voor leverchirurgie, pancreatoduodenectomie en gynaecologische chirurgie.⁴⁷⁻⁵⁰ LOS werd verlaagd zonder de morbiditeit, mortaliteit of het aantal heropnamen in gevaar te brengen. Dit heeft ook geresulteerd in de publicatie van lever- en pancreaskanker specifieke ERAS richtlijnen.⁵¹⁻⁵²

Een andere veelbelovende ontwikkeling die kan worden geïmplementeerd in de bestaande ERAS programma's is de prehabilitatie van patiënten die een grote operatie ondergaan. Het optimaliseren van preoperatieve fysieke fitheid (bijv. cardiorespiratoire fitness, spierkracht en functionele mobiliteit) kan namelijk de postoperatieve uitkomsten verbeteren bij patiënten die een grote buikoperatie ondergaan. Moran et al. toonde in een systematische review aan dat prehabilitatie gunstig bleek te zijn voor het verminderen van de incidentie van postoperatieve complicaties.⁵³ Bovendien rapporteerde Bruns et al. in een systematische review dat het tevens de fysieke fitheid van oudere patiënten die een colorectale operatie ondergaan, kan verbeteren. Ze lieten geen nadelig effect zien op het aantal complicaties of LOS.⁵⁴ Tevens is aangetoond dat gepersonaliseerde prehabilitatie het aantal patiënten met postoperatieve complicaties met 51% verminderde bij hoogrisicopatiënten die een electieve grote abdominale

chirurgie ondergingen.⁵⁵ Momenteel is de literatuur schaars over het effect van preoperatieve oefentraining op postoperatieve complicaties bij hoogrisicopatiënten met colorectale kanker. De meeste studies bevatten te weinig patiënten, zijn heterogeen en bevooroordeeld in de selectie van patiënten met een laag risico op postoperatieve complicaties.

In 2014 werd een goede gerandomiseerde studie gestart die keek naar de effecten van een prehabilitatie programma van drie weken op postoperatieve complicaties bij patiënten met een slechte cardiorespiratoire fitheid, die electieve colorectale resectie ondergingen voor colorectale kanker of dysplasie graad I, II of III.⁵⁶ De inclusie zal naar verwachting eind 2018 afgerond zijn.

References

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606-17.
2. Nygren J, Hausel J, Kehlet H, Revhaug A, Lassen K, Dejong C, Andersen J, von Meyenfeldt M, Ljungqvist O, Fearon KC. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. *Clin Nutr* 2005; 24(3):455-61.
3. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24(3):466-77.
4. Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 2004;47:271-7.
5. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010;29:434-40.
6. Ahmed J, Khan S, Lim M, Chandrasekaran TV, MacFie J. Enhanced recovery after surgery protocols – compliance and variations in practice during routine colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:1045-51.
7. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2014;38:1531-41.
8. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit: *Br J Surg* 2014;101:424-32.
9. Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglund E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis: *Colorectal Dis* 2014;16(9):662-71.
10. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahm M, Schmidt U et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival: *Eur J Surg Oncol* 2010;36:120-4.
11. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data: *BMJ* 2012;345:e6166.
12. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, Kehlet H. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery: *Br J Surg* 2009;96:650-4.
13. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KW et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery: *Br J Surg* 2012;99:721-7.
14. Bhangu A, Singh P, Fitzgerald JE, Slessor A, Tekkis P. Postoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Anastomotic Leak: Meta-analysis of Clinical and Experimental Studies: *World J Surg* 2014;38(9):2247-57.
15. Rushfeldt CF, Sveinbjornsson B, Soreide K, Vonen B. Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery: *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1501-9.
16. Klein M, Andersen LP, Harvald T, Rosenberg J, Gogenur I. Increased risk of anastomotic leakage with diclofenac treatment after laparoscopic colorectal surgery: *Dig Surg* 2009;26:27-30.
17. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, Kehlet H. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery: *Br J Surg* 2009;96:650-4.
18. Ueda J, Ichimiya H, Okido M, Kato M. The impact of visceral fat accumulation on laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19(2):157-62.
19. Yoshikawa K, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Miyatani T, Komatsu M, Mikami C, Kashiwara H. Visceral fat area is superior to body mass index as a predictive factor for risk with laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2011;25(12):3825-30.
20. Miyaki A, Imamura K, Kobayashi R, Takami M, Matsumoto J. Impact of visceral fat on laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Surgeon* 2013;11(2):76-81.

21. Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Ogura T, Miyata S, Yamaguchi T. Open gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2009;96(5):496–500.
22. Shimizu A, Tani M, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H. Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(8):1401–10.
23. Hagiwara M, Miyajima A, Hasegawa M, Jinzaki M, Kikuchi E, Nakagawa K, Oya M. Visceral obesity is a strong predictor of perioperative outcome in patients undergoing laparoscopic radical nephrectomy. *BJU Int* 2011;110(11):E980–4.
24. Ballian N, Lubner MG, Munoz A, Harms BA, Heise CP, Foley EF, et al. Visceral obesity is associated with outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2012;105:365–70.
25. Wilton P. Does my bmi look big in this?; 2013 Available from: http://www.ox.ac.uk/media/science_blog/130116.html
26. Tsujinaka S, Konishi F, Kawamura YJ, Saito M, Tajima N, Tanaka O, Lefor AT. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(12):1757–65.
27. Cecchini S, Cavazzini E, Marchesi F, Sarli L, Roncoroni L. Computed tomography volumetric fat parameters versus body mass index for predicting short-term outcomes of colon surgery. *World J Surg* 2011;35(2):415–23.
28. Tapper R, Dixon L, Frampton C, Frizelle F. Impact of obesity on the cost of major colorectal surgery. *Br J Surg* 2013;100:293–8.
29. Gendall KA, Raniga S, Kennedy R, Frizelle FA. The impact of obesity on outcome after major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2223–37.
30. Shuster A, Atlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012;85(1009):1–10.
31. Nitori N, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Impact of visceral obesity on short-term outcome after laparoscopic surgery for colorectal cancer: a single Japanese center study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19(4):324–7.
32. Moon HG, Ju YT, Jeong CY, Jung EJ, Lee YJ, Hong SC, Ha WS, Park ST, Choi SK. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1918–22.
33. Sakai T, Maekawa T, Mikami K, Kuramochi H, Noda S. Visceral fat volume and surgical outcomes of colorectal resection. *Int Surg* 2009;94:370–2.
34. Watanabe J, Tatsumi K, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Watanabe A, et al. The impact of visceral obesity on surgical outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:343–51.
35. Rickles AS, Iannuzzi JC, Mironov O, Deeb AP, Sharma A, Fleming FJ, et al. Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? *J Gastrointest Surg* 2013;17:133–43.
36. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, Ishizaka Y, Oka R, Okada M, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med* 2012;44:82–92.
37. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–20.
38. Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, Scatizzi M. Fast-track colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(1):103–9.
39. Gillissen F, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Dirksen CD, van der Weijden T, von Meyenfeldt MF. Sustainability of an enhanced recovery after surgery program (ERAS) in colonic surgery. *World J Surg* 2015;39(2):526–33.
40. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O, and Enhanced Recovery After Surgery S, Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):783–800.
41. Jo DH, Jeong O, Sun JW, Jeong MR, Ryu SY, and Park YK. Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastric Cancer* 2011;11(2):101–8.
42. Hur H, Si Y, Kang WK, Kim W, and Jeon HM. Effects of early oral feeding on surgical outcomes and recovery after curative surgery for gastric cancer: pilot study results. *World J Surg* 2009;33(7):1454–8.

43. Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, and Sugimachi K, Accelerated rehabilitation with early postoperative oral feeding following gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2004;51(60):1852-5.
44. Hur H, Kim SG, Shim JH, Song KY, Kim W, Park CH, and Jeon HM, Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery* 2011;149(4):561-8.
45. Kim JW, Kim WS, Cheong JH, Hyung WJ, Choi SH, and Noh SH, Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. *World J Surg* 2012;36(12): 2879-87
46. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schafer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K, and Enhanced Recovery After Surgery G, Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101(10):1209-29.
47. van Dam RM, Hendry PO, Coolsen MM, Bemelmans MH, Lassen K, Revhaug A, Fearon KC, Garden OJ, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 2008;95(8):969-75.
48. Coolsen MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, Dejong CH. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB (Oxford)* 2013;15(4):245-51.
49. Coolsen MM, van Dam RM, Chigharoe A, Olde Damink SW, Dejong CH. Improving outcome after pancreaticoduodenectomy: experiences with implementing an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Dig Surg* 2014;31(3):177-84.
50. de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(4):382-95.
51. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, Garden OJ, Farges O, Kokudo N, Vauthey JN, Clavien PA, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2016;40(10):2425-40.
52. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH; ERAS® Society; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; International Association for Surgical Metabolism and Nutrition. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):817-30.
53. Moran J, Guinan E, Mc Cormick P, Larkin J, Mockler D, Hussey J, et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2016;160(5):1189-201.
54. Bruns ER, Van den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Festen S, Wassenaar EB, et al. The effects of physical prehabilitation in elderly patients undergoing colorectal surgery: a systematic review. *Color Dis* 2016;18(8):O267-7.
55. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg* 2018;267(1):50-6.
56. Berkel AEM, Bongers BC, van Kamp MS, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh FHC, Eijsvogel MMM, Wymenga ANM, Bigirwamungu-Bargeman M, van der Palen J, van Det MJ, van Meeteren NLU, Klaase JM. The effects of prehabilitation versus usual care to reduce postoperative complications in high-risk patients with colorectal cancer or dysplasia scheduled for elective colorectal resection: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):29.

Turkse samenvatting

Cerrahi Sonrası Gelişmiş İyileştirme

1990'lı yıllarda, cerrahi, anestezi ve analjezik tekniklerin gelişmesi nedeniyle ameliyatta önemli değişiklikler yapıldı. Perioperatif bakım için multidisipliner bir yaklaşım başlatılmış ve laparoskopik cerrahi ile birlikte bu durum ambulatuvar cerrahide hastanın daha erken iyileşmesini sağlamıştır.

Bu uygulama değişikliklerini içeren programlara “fast track” (hızlı pist) programları deniyordu. Ve bu yöntem sayesinde birçok ‘bir çok uzun süre ameliyatlar’ 1 günlük cerrahi operasyonlarına dönüştürdü. 1997’de Danimarkalı bir cerrah olan Hendrik Kehlet, ameliyat sonrası iyileşmeyi hızlandırmak için “multimodal rehabilitasyon” olarak adlandırılan multimodal kanıta dayalı bir program başlattı.¹ Kehlet, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bakımdaki multimodal müdahalelerin, ameliyat öncesi organ fonksiyonunu korumak ve ameliyat sonrası stres yanıtını azaltmak cerrahi prosedürlerden sonra erken rehabilitasyona yol açabileceğinin altını çizdi. Stres kaynaklı organ disfonksiyonu, ağrı, bulantı ve kusma, ileus, hipoksemi ve uyku bozuklukları, yorgunluk, immobilizasyon ve yarı açlık, drenaj ve açlık rejimli nazogastrik tüpler yavaş iyileşmeye katkıda bulunan faktörler olarak tanımlandı. Başlangıçta, Kehlet kolorektal cerrahide bu multimodal programın uygulanması üzerinde durdu.

Bu ilk yıllardan sonra, kolorektal cerrahlar arasında bu yenilikçi yaklaşımın kabulünde geniş bir değişiklik oldu ve çoğu programa uymadı. 2000 yılında, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS, Cerrahi Sonrası Gelişmiş İyileştirme) çalışma grubu, beş uzman uluslararası cerrahi departmanının (Danimarka, İngiltere, Norveç, İsveç ve Hollanda) işbirliği ile kuruldu. ERAS grubu, bu beş merkezde kolorektal cerrahi klinik yönetimini ve sonuçlarını gözden geçirdi. Aynı sırada sadece Danimarkalı merkezi, bu ‘fast track’ programını uyguluyordu.² Danimarka’da “fast track” merkezinde diğer “geleneksel bakım” hastanelerine göre hastanede kalış süresi (LOS, Length of Stay) daha kısaydı. Danimarka’daki ERAS bakımı, hastalık ve 30 günlük ölüm oranı üzerine bir etkiye sahip değildi. Fakat eğer hastanede kalış süresi 2-3 güne azaltılmış ise, daha yüksek yeniden hastaneye kaldırılma oranları ile ilişkilendirildi. Hastanede kalış süresi (LOS) yaklaşık 5 gün ise, yeniden hastaneye kaldırılma oranlarında bir değişiklik, yükselme görünmemiştir. 2005 yılında grup, kolon ameliyatı geçiren hastalar için yaklaşık 5 günlük bir LOS’yi hedef alarak, kanıta dayalı bir ERAS protokolü geliştirdi; bu normal 10-11 günden çok daha kısaydı.³ ERAS programlarının cerrahi sonuç üzerindeki etkileri geniş bir şekilde araştırılmıştır ve günümüzde bu program birçok kurumda kolorektal rezeksiyon sonrası standart olmuştur.

Bu tezin amaçlarından biri, ERAS programının kolonik cerrahide uygulanmasındaki uyumu ve sonuçlarını değerlendirmektir. ERAS programı kolorektal ameliyat geçiren hastalar için olduğu kadar diğer birçok cerrahi ameliyatları için de başarılı olsada, birçok merkezde bir ERAS programının uygulanması ve farklı maddelere bağlı kalınması büyük bir zorluk yaşatmıştır. 2006 ve 2010 yılları arasında malignite için elektif kolon ameliyatı geçiren hastaların retrospektif analizi yapıldı ve bu tezde sunuldu (**Bölüm 2**). Bu çalışmadan ERAS programına bağlı kalmanın, elektif kolon kanseri ameliyatında kalış süresinin uzamasına (LOS) ve daha iyi sonuçlara yol açtığı sonucuna varılabiliriz. İlk 2 yıldaki uyum oranları 84% idi ve son 2 yılda 72%'ye düştü. 2006 ve 2007'deki LOS, 2005'ten anlamlı olarak daha kısaydı. 2008 ve 2009 arasında LOS'ta 2005'e bakarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kısa LOS'un yararları, ERAS programına bağlılık düşüken kayboldu. 2009 yılında diğer yıllara göre daha fazla idrar yolu enfeksiyonu görülmüştür. Ayrıca, son 2 yılda, ilk 2 yıldan daha fazla tekrar operasyonu yaşandı. Bu veriler bir ERAS programının uygulanmasının ilk yıllarında yapılan diğer çalışmaların sonuçlarını doğrulamaktadır.^{2,4} ERAS programına multidisipliner bir sorumluluktur. Çalışmamızda yıllar içinde ERAS programına uyum kaybı postoperatif dönemde bulunmuştur. Varadhan ve diğ. ERAS programında dört ya da daha fazla elemanın uygulanmasının, majör kolorektal cerrahi geçiren hastalarda LOS'u azalttığını ve komplikasyon oranlarını azalttığını göstermiştir.⁵ Bu çalışma, hangi unsurların en önemli olduğu konusunda veri sağlayamadı. Bu tez çalışmasında yaş, laparoskopik cerrahi, ekstübasyon öncesi nazogastrik tüpün çıkarılması, ameliyat sonrası 24 saat içinde mobilizasyon, 1. günde NSAID'lerin başlatılması ve 2. günde torasik epidural analjezinin çıkarılması daha kısa bir LOS'un öngörücüsü idi. Ayrıca kolon kanseri ameliyatı geçiren hastalarda ERAS programına 8 yıllık bağlılık ve postoperatif sonuç üzerine etkileri üzerine bir çalışma yaptık (**Bölüm 3**). Bu, ERAS programında spesifik önlemlerin yapılmayı ve dolayısıyla kolonik cerrahide sonucu malignite açısından iyileştirebileceğini göstermiştir. Anahtar faktörler arasında özel bir koğu kullanımı, özel anestezi uzmanları, güncelleme ve eğitim koordinasyonundan sorumlu bir lider, düzenli denetim ve sonuçların yayılması bulunmaktadır. ERAS programına bağlılık, LOS ile ters orantılıydı. Aderansı yüksek olan yıllarda kalış süreleri kısaydı (5,7 vs. 7,3 gün). Özel önlemler alındıktan sonra, 2012 ve 2013 yıllarında ERAS programına bağlılık yeniden gelişti ve bu daha kısa bir LOS'ye yol açtı. Bu çalışmanın sonuçları daha önce yayınlanmış çalışmalarla karşılaştırılabilir.^{6,7} **Bölüm 3**'te rapor edilen çalışma ayrıca sadece postoperatif ögelere uyumun daha kısa bir LOS ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardan, bağlılığı optimal kılmanın tekrarlı eğitim ve özel personel gerektirdiği anlaşılmaktadır.

ERAS protokolüne göre tedavi edilen hastalarda kolorektal ameliyat sonrası iyileşmeyi etkileyen risk faktörleri

Kolorektal rezeksiyon sonrası oluşabilecek en korkulan komplikasyonlardan biri anastomoz kaçağıdır. Anastomoz kaçağının insidansı, kolonik rezeksiyonlarda 8%'den, rektal rezeksiyonlarda 13%'e kadar değişmektedir.⁸⁻¹¹ Birçok çalışma, steroid olmayan antienflamatuar ilaçların (NSAID'ler) kullanılmasıyla anastomoz sızıntısı riskinin artabileceğini göstermiştir.¹¹⁻¹⁶ ERAS programının önemli bir bileşeni, epidural analjezi ve NSAID'leri içeren ağrı yönetimidir. NSAID'lerin, yara iyileşmesinde temel adımları etkilediği ve bu nedenle anastomoz iyileşmesini etkileyebileceği düşünülmektedir.¹⁵ ERAS programında kolorektal ameliyat geçiren hastalarda postoperatif NSAID'lerin anastomoz kaçağı oluşumu üzerindeki etkisini araştırmak için bu tez çalışmasında retrospektif bir çalışma yapılmıştır (**Bölüm 4**). Bu çalışmanın sonuçları, NSAID diklofenakin, kolorektal cerrahi geçiren hastalarda daha yüksek oranda anastomoz sızıntısına yol açtığını göstermiştir. Bu bulgular, diklofenak veya COX-2 seçici NSAID'leri ile tedavi edilen hastalarda artmış anastomoz sızıntı oranlarını bildiren diğer çalışmalarla uyumludur.^{11,16-17}

Obezite, batı dünyasında hızla artan bir sağlık sorunudur. Obezitenin cerrahi işlemlerin sonuçlarını etkilediği öne sürülmüştür.¹⁸⁻²⁴ Bu nedenle vücut kompozisyonunun doğru değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Genel bir obezite ölçütü olarak vücut kitle indeksi (BMI) her zaman visseral yağ miktarı ile tutarlı değildir ve visseral yağ çeşitli etnik gruplar arasında farklı şekilde yayılmıştır. Son zamanlarda, yeni bir BMI formülü geliştirilmiştir, çünkü geleneksel BMI formülü uzun insanlarda yağ birikimini abartıp kısa insanlarda hafife alabilir. Bu yeni formülde ($1.3 \times \text{ağırlık} / \text{boy}^{2.5}$) boy daha büyük bir etkiye sahip olduğu için, gerçeğe daha yakın olduğu düşünülmektedir.²⁵ Kolorektal kanser cerrahisinde postoperatif komplikasyonlar için bu yeni BMI formülünün prediktif değerini geleneksel BMI formülüne göre araştırmak için bir çalışma yapıldı (**Bölüm 5**). Postoperatif komplikasyonları öngörmeye yeni BMI formülünün üstünlüğü gösterilmemiştir.

Volumetrik yağ ölçümleri (CT taraması) ile belirlenen viseral obezitenin, Tsujinaka ve Cecchini²⁶⁻²⁷ çalışmalarında kolorektal kanser rezeksiyonu sonrası VKİ'den kısa dönem sonuçların daha iyi bir yordayıcısı olduğu gösterilmiştir. Viseral obezite kolorektal cerrahide ve ayrıca diğer cerrahi formlarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.¹⁸⁻²⁴ Viseral obezite, kolorektal cerrahi sonrası hastanede daha uzun süre kalmak için de risk faktörüdür.^{27-28,30} Antropometrik yöntemlerin çoğu (BMI, bel çevresi veya bel-kalça

oranı), visseral ve subkutan yağ dahil olmak üzere toplam vücut yağının bir göstergesidir. Obezitenin değerlendirilmesi önemlidir ve sonuçları farklı bir şekilde etkileyebileceği için visseral ve subkutan obezite hakkında da bilgi içermelidir. Viseral obezite, CT taramaları kullanılarak doğru şekilde ölçülebilir.³⁰⁻³¹ CT taraması ile ölçülen viseral obezitenin kolorektal kanser ameliyatı geçiren hastaların sonuçları üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların tezinde sistematik bir derleme ve meta-analiz yapılmıştır (**Bölüm 6**). Bu meta-analizde tarif edilen yedi çalışmadan (çoğunlukla Japon çalışmaları), viseral obezitenin elektif kolon cerrahisinde daha uzun LOS, yüksek morbidite ve daha uzun ameliyat süresine yol açtığı sonucuna vardık. Diğer yazarlar viseral obezitenin büyük sayıda yara fıtığı, pulmoner ve kardiyovasküler komplikasyonlara, daha uzun operasyon süresine ve majör kolorektal cerrahi sonrası hastaliksız hayatta kalma oranına yol açtığını bildirmişlerdir.³²⁻³³

Viseral obezite metabolik sendrom riskini artırır ve bu kolon kanseri cerrahisi sonrası daha yüksek komplikasyonlara yol açabilir.²⁷⁻²⁹ $>100 \text{ cm}^2$ viseral yağ bölgesi metabolik sendromla ilişkilidir ve kolorektal operasyonlardan sonra kötü sonuç ve daha uzun LOS için risk faktörüdür.^{20,34-36} Şimdiye kadar yayınlanan sonuçların çoğu Japonca çalışmalardan geliyor; Batı popülasyonunda viseral obezitenin önemi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu tez çalışmasında, CT taraması ve BMI ile ölçülen viseral obezitenin kolon kanseri için ameliyat sonrası komplikasyon ve LOS insidansı üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır (**Bölüm 7**). Bu, BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda kolon kanseri cerrahisi sonrası viseral obezitenin sonuca etkisi daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aşırı kilolu ve obez hasta gruplarında viseral obezite postoperatif kötü sonuçlarla anlamlı olarak ilişkili değildi. Pischon ve arkadaşlarının çalışmasında, genel BMI popülasyonunda ölüm riski açısından düşük BMI'ler ile yüksek viseral obezite arasında benzer bir ilişki olduğu bulunmuştur.³⁸ Bu çalışmada viseral obezite, daha fazla komorbidite, postoperatif komplikasyon ve reoperatif oranın yüksek olduğu ve hastanede kalış süreleri ile ilişkiliydi. Bu sonuçlar diğer yazarlar tarafından bulunan gözlemlerle uyumludur.²⁶

Lokal ileri evre rektum kanserinde preoperatif kemo radyasyonu yaygın bir uygulama haline gelmiştir ve vücut bileşimini etkileyebilir. Kemo radyasyonunun viseral obezite üzerindeki etkisini ve postoperatif sonuçlara etkisini belirlemek için bir çalışma (**Bölüm 8**) yapılmıştır. Kemo radyasyonundan sonra viseral yağ bölgesinde bir fark bulunmadı. Viseral obezite, rektum kanseri cerrahisinde kötü sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Bu bağlamda, rutin olarak yapılan preoperatif BT taraması kullanılarak viseral yağ dokusu miktarının belirlenmesi rektal kanser hastalarında preoperatif metabolik risk profili oluşturulmasına katkıda bulunabilir.

Gelecek perspektifleri

Bir ERAS programının uygulanmasından sonra, hastaya bu yaklaşımın yararlarını sağlamak için ERAS protokolüne iyi bir şekilde bağlı kalmak önemlidir.³⁸ Bir ERAS programına bağlılık, multidisipliner karakteri nedeniyle karmaşıktır. Değişime karşı hassastır ve devam eden başarının sağlanması için sürekli izleme ve geri bildirim gereklidir. Hastane idareleri, bu multidisipliner protokollerin bir organizasyonda sürekli olarak uygulanmasını sağlamak için sorumluluk almalıdır, çünkü uymaksızın bakım ve maliyet avantajları kolayca kaybedilir. Yapılandırılmış bir uygulama stratejisinin iyi bir sürdürülebilirliğe yol açabileceği zaten kanıtlanmıştır.³⁹ ERAS programı, kolorektal kanser cerrahisinde perioperatif bakıma yönelik standart bir yaklaşıma katkıda bulunmuştur. Bu sadece bakım kalitesini arttırmakla kalmayıp aynı zamanda viseral obezite ve NSAİD kullanımı gibi cerrahi sonucu etkileyen değişkenlerin çalışmasını da sağlar. Kolorektal kanser hastası ve ayrıca iyi huylu kolorektal hastalığı olan hastalar için bakımın standardizasyonu için bu eşsiz çabayı korumak için ERAS programına bağlılığı geliştirmek ve izlemek için sürekli çaba gösterilmelidir.

ERAS toplumunun kolonik cerrahi için tüm önerileri, mide kanseri veya karaciğer, pankreas veya jinekolojik cerrahi, yani idrar sondalarının erken çıkarılması, postoperatif ileusun önlenmesi, postoperatif analjezi ve erken mobilizasyonun ve normal diyetin tekrar başlatılmasının gibi diğer ameliyatlarda uygulanabilir.⁴⁰ Son yıllarda, örneğin gastrik kanser cerrahisinde benzer programların etkisini geliştirmek, uygulamak ve değerlendirmek için çaba gösterilmiştir. Gastrik kanser için gastrektomi sonrası oral alımın zamanlaması üzerine yapılan çalışmalar çok azdır. Mevcut olan küçük çalışmalar, erken oral beslenmeyi güvenli ve uygulanabilir olarak değerlendirmiştir.⁴¹ Diğer karşılaştırmalı çalışmalar, anlamlı şekilde daha kısa LOS (örneğin, 5,7 vs. 9,2 gün) ve daha önce bağırsak fonksiyonunun geri dönüşünü göstermiştir.⁴²⁻⁴⁴ Erken oral beslenme için stratejiler farklı olmasına rağmen, bulgular güvenli olduğu ve potansiyel olarak daha kısa LOS'a yol açtıydı.⁴²⁻⁴⁴ Bir ERAS programına göre tedavi edilen 22 hasta ve 22 konvansiyonel bakım hastası dahil olmak üzere mide kanseri hastalarında yapılan randomize bir klinik çalışma, ERAS program hastaları için daha kısa bir LOS göstermiştir (5'e 8 gün, $P < 0.001$), ancak postoperatif ağrı için bir fark görülmemiştir.⁴⁵ Bu, bir gastrik kanser ameliyatına özel ERAS kılavuzunun yayınlanmasına yol açmıştır, ancak ERAS'ın birçok yönü için sınırlı kanıt bulunduğundan, büyük ölçüde konsensüs kılavuzudur.⁴⁶ Gastrik cerrahi ve kolorektal cerrahi için bu sonuçlara paralel olarak, birkaç çalışma, hastalar karaciğer cerrahisi, pankreatikoduodenektomi ve jinekolojik cerrahi için bir ERAS programında tedavi edildiğinde, LOS'un azaldığını göstermiştir.⁴⁷⁻⁵⁰ Morbidite,

mortalite veya geri kabul oranlarından ödün vermeden LOS azalır. Bu aynı zamanda bir karaciğer ve pankreas kanserine özgü ERAS'ın yayınlanmasına neden olmuştur.

Mevcut ERAS programlarında uygulanabilecek bir diğer umut verici gelişme, büyük ameliyat geçiren hastaların ön rehabilitasyonudur. Preoperatif fiziksel sağlık (örneğin, kardiyorespiratuar sağlığı, kas kuvveti ve fonksiyonel mobilite) ön rehabilitasyon yoluyla optimize etmek, büyük karın ameliyatı geçiren hastalarda postoperatif sonuçları geliştirebilir.

Moran ve diğ. sistematik bir incelemede, prehabilitasyonun postoperatif komplikasyonların oranlarını azaltmada yararlı olduğunu ortaya koymuştur.⁵³ Ek olarak, Bruns ve ark. ön rehabilitasyonun, kolorektal ameliyatı geçirecek olan yaşlı hastaların, fiziksel sağlığını artırtabileceğini bildirdi. Fakat komplikasyonların azalması veya LOS üzerinde anlamlı bir etki göstermediler.⁵⁴ Ayrıca, kişiselleştirilmiş ön rehabilitasyonun, elektif majör abdominal ameliyatı geçiren yüksek riskli hastalarda, postoperatif komplikasyonlarını 51% azalttığı gösterilmiştir.⁵⁵ Günümüzde kolorektal kanserli yüksek riskli hastalarda preoperatif egzersiz eğitiminin postoperatif komplikasyonlar üzerine etkisi konusunda literatür çok azdır. Çalışmaların çoğu güçsüz, heterojen ve düşük postoperatif komplikasyon riski olan hastaları üzerinedir. 2014 yılında, kardiyo solunumu zayıf olan ve kolorektal kanser, displazi I, II veya III için seçmeli kolorektal rezeksiyon yapılan hastalarla, üç haftalık bir ön rehabilitasyon programının etkisini öğrenmek için, iyi tasarlanmış, randomize, ve kontrollü bir deneme yapıldı.⁵⁶ Bu deneme 2018'in sonunda tamamlanması bekleniyor.

References

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606-17.
2. Nygren J, Hausel J, Kehlet H, Revhaug A, Lassen K, Dejong C, Andersen J, von Meyenfeldt M, Ljungqvist O, Fearon KC. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. *Clin Nutr* 2005; 24(3):455-61.
3. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24(3):466-77.
4. Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 2004;47:271-7.
5. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010;29:434-40.
6. Ahmed J, Khan S, Lim M, Chandrasekaran TV, MacFie J. Enhanced recovery after surgery protocols – compliance and variations in practice during routine colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:1045-51.
7. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2014;38:1531-41.
8. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit: *Br J Surg* 2014;101:424-32.
9. Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglund E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis: *Colorectal Dis* 2014;16(9):662-71.
10. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahm M, Schmidt U et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival: *Eur J Surg Oncol* 2010;36:120-4.
11. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data: *BMJ* 2012;345:e6166.
12. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, Kehlet H. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery: *Br J Surg* 2009;96:650-4.
13. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KW et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery: *Br J Surg* 2012;99:721-7.
14. Bhangu A, Singh P, Fitzgerald JE, Slessor A, Tekkis P. Postoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Anastomotic Leak: Meta-analysis of Clinical and Experimental Studies: *World J Surg* 2014;38(9):2247-57.
15. Rushfeldt CF, Sveinbjornsson B, Soreide K, Vonen B. Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery: *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1501-9.
16. Klein M, Andersen LP, Harvald T, Rosenberg J, Gogenur I. Increased risk of anastomotic leakage with diclofenac treatment after laparoscopic colorectal surgery: *Dig Surg* 2009;26:27-30.
17. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, Kehlet H. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery: *Br J Surg* 2009;96:650-4.
18. Ueda J, Ichimiya H, Okido M, Kato M. The impact of visceral fat accumulation on laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19(2):157-62.
19. Yoshikawa K, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Miyatani T, Komatsu M, Mikami C, Kashiwara H. Visceral fat area is superior to body mass index as a predictive factor for risk with laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2011;25(12):3825-30.
20. Miyaki A, Imamura K, Kobayashi R, Takami M, Matsumoto J. Impact of visceral fat on laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Surgeon* 2013;11(2):76-81.

21. Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Ogura T, Miyata S, Yamaguchi T. Open gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2009;96(5):496–500.
22. Shimizu A, Tani M, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H. Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(8):1401–10.
23. Hagiwara M, Miyajima A, Hasegawa M, Jinzaki M, Kikuchi E, Nakagawa K, Oya M. Visceral obesity is a strong predictor of perioperative outcome in patients undergoing laparoscopic radical nephrectomy. *BJU Int* 2011;110(11):E980–4.
24. Ballian N, Lubner MG, Munoz A, Harms BA, Heise CP, Foley EF, et al. Visceral obesity is associated with outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2012;105:365–70.
25. Wilton P. Does my bmi look big in this?; 2013 Available from: http://www.ox.ac.uk/media/science_blog/130116.html
26. Tsujinaka S, Konishi F, Kawamura YJ, Saito M, Tajima N, Tanaka O, Lefor AT. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(12):1757–65.
27. Cecchini S, Cavazzini E, Marchesi F, Sarli L, Roncoroni L. Computed tomography volumetric fat parameters versus body mass index for predicting short-term outcomes of colon surgery. *World J Surg* 2011;35(2):415–23.
28. Tapper R, Dixon L, Frampton C, Frizelle F. Impact of obesity on the cost of major colorectal surgery. *Br J Surg* 2013;100:293–8.
29. Gendall KA, Raniga S, Kennedy R, Frizelle FA. The impact of obesity on outcome after major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2223–37.
30. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012;85(1009):1–10.
31. Nitōri N, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Impact of visceral obesity on short-term outcome after laparoscopic surgery for colorectal cancer: a single Japanese center study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19(4):324–7.
32. Moon HG, Ju YT, Jeong CY, Jung EJ, Lee YJ, Hong SC, Ha WS, Park ST, Choi SK. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1918–22.
33. Sakai T, Maekawa T, Mikami K, Kuramochi H, Noda S. Visceral fat volume and surgical outcomes of colorectal resection. *Int Surg* 2009;94:370–2.
34. Watanabe J, Tatsumi K, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Watanabe A, et al. The impact of visceral obesity on surgical outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:343–51.
35. Rickles AS, Iannuzzi JC, Mironov O, Deeb AP, Sharma A, Fleming FJ, et al. Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? *J Gastrointest Surg* 2013;17:133–43.
36. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, Ishizaka Y, Oka R, Okada M, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med* 2012;44:82–92.
37. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–20.
38. Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, Scatizzi M. Fast-track colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(1):103–9.
39. Gillissen F, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Dirksen CD, van der Weijden T, von Meyenfeldt MF. Sustainability of an enhanced recovery after surgery program (ERAS) in colonic surgery. *World J Surg* 2015;39(2):526–33.
40. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O, and Enhanced Recovery After Surgery S, Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):783–800.
41. Jo DH, Jeong O, Sun JW, Jeong MR, Ryu SY, and Park YK. Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastric Cancer* 2011;11(2):101–8.
42. Hur H, Si Y, Kang WK, Kim W, and Jeon HM. Effects of early oral feeding on surgical outcomes and recovery after curative surgery for gastric cancer: pilot study results. *World J Surg* 2009;33(7):1454–8.

43. Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, and Sugimachi K, Accelerated rehabilitation with early postoperative oral feeding following gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2004;51(60):1852-5.
44. Hur H, Kim SG, Shim JH, Song KY, Kim W, Park CH, and Jeon HM, Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery* 2011;149(4):561-8.
45. Kim JW, Kim WS, Cheong JH, Hyung WJ, Choi SH, and Noh SH, Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. *World J Surg* 2012;36(12):2879-87
46. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schafer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K, and Enhanced Recovery After Surgery G, Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Br J Surg* 2014;101(10):1209-29.
47. van Dam RM, Hendry PO, Coolsen MM, Bemelmans MH, Lassen K, Revhaug A, Fearon KC, Garden OJ, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 2008;95(8):969-75.
48. Coolsen MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, Dejong CH. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB (Oxford)* 2013;15(4):245-51.
49. Coolsen MM, van Dam RM, Chigharoe A, Olde Damink SW, Dejong CH. Improving outcome after pancreaticoduodenectomy: experiences with implementing an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Dig Surg* 2014;31(3):177-84.
50. de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(4):382-95.
51. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, Garden OJ, Farges O, Kokudo N, Vauthey JN, Clavien PA, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2016;40(10):2425-40.
52. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH; ERAS® Society; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; International Association for Surgical Metabolism and Nutrition. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):817-30.
53. Moran J, Guinan E, Mc Cormick P, Larkin J, Mockler D, Hussey J, et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2016;160(5):1189-201.
54. Bruns ER, Van den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Festen S, Wassenaar EB, et al. The effects of physical prehabilitation in elderly patients undergoing colorectal surgery: a systematic review. *Color Dis* 2016;18(8):O267-7.
55. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg* 2018;267(1):50-6.
56. Berkel AEM, Bongers BC, van Kamp MS, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh FHC, Eijsvogel MMM, Wymenga ANM, Bigirwamungu-Bargeman M, van der Palen J, van Det MJ, van Meeteren NLU, Klaase JM. The effects of prehabilitation versus usual care to reduce postoperative complications in high-risk patients with colorectal cancer or dysplasia scheduled for elective colorectal resection: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):29.