

Modül 17.4

Barsağı İşlevsel Hale Getirmek

Damian Bragg
Ahmed M. El Sharkaw
Charles A. Maxwell-Armstrong
Dileep N Lobo
Gastrointestinal Surgery,
National Institute for Health Research
Nottingham Digestive Diseases
Biomedical Research Unit,
Nottingham University Hospitals and
University of Nottingham,
Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, UK

Çeviri: Özgür Fırat

Öğrenim Amaçları

- Postoperatif ileusa (POİ) neden olan patofizyolojik değişiklikleri anlamak;
- Problemin büyüklüğünü hesaplamak;
- POİ'ü tedavi etmek ve önlemedeki stratejiler arkasındaki kanıtları incelemek;
- Gelecekte postoperatif ileusun tedavisinde ve önlenmesinde yardımcı olabilecek stratejileri öğrenmek;
- Psödo-obstrüksiyon veya gecikmiş gastrik boşalma bu bölümde tartışılmayacak.

İçerik

1. Giriş
2. Yöntemler
3. Tanımlar ve sınıflandırma
4. Epidemiyoloji
5. Risk faktörleri
6. Klinik özellikler ve tanı kriterleri
7. Komplikasyonlar
8. Patofizyolojik Mekanizmalar
9. POİ Yönetimi
10. Postoperatif İleusun Önlenmesi İçin Stratejilerin Arkasındaki Kanıtlar
 - 10.1 Pre- ve İntraoperatif
 - 10.1.1 Mid-torasik Epidural Analjezi (EA)
 - 10.1.2 Karbonhidrat yükleme
 - 10.1.3. Nazogastrik tüpler
 - 10.1.4. Cerrahi Yaklaşım
 - 10.1.5. Alvimopan
 - 10.1.6. Tuz ve Su Aşırı yüklenmesi
 - 10.1.7. İntravenöz lidokain

- 10.1.8 İntravenöz Lidokain vs. Torasik Epidural Analjezi
- 10.2. Postoperatif
 - 10.2.1. Kahve
 - 10.2.2. Prokinetikler
 - 10.2.3 NSAİİ
 - 10.2.4 Sakız çiğneme
 - 10.2.5 Erken oral nutrisyon – elektif
 - 10.2.6 Laksatifler
- 11. Gelecekteki potansiyel tedaviler
 - 11.1 Suda çözülebilir kontrast ajanlar
 - 11.2 Nikotin
 - 11.3 Daikenchuto
 - 11.4 Magnezyum Sülfat
- 12. Sonuç
- 13. Kaynaklar

Anahtar Mesajlar

- Postoperatif ileus (POİ), cerrahi müdahale sonrası koordine barsak motilitesinin geçici duraksamasıdır. İntestinal içeriğin efektif geçişini ve oral alımın toleransını önler;
- Genellikle abdominal distansiyon, bulantı, kusma ve gaz ve feçes pasajının bozulması ile karakterizedir;
- Kolektomi uygulanan hastaların %17'ye kadarını etkileyebilir, hastanede kalış sürelerinde %29 ve hastane masraflarında %15 oranında artışa yol açar;
- Amerikan sağlık ekonomisinde POİ un total tahmini yıllık bedeli 1,46 milyar dolardır.
- Nörojenik, inflamatuvar, humoral, sıvı elektrolit ve farmakolojik komponentler arasındaki kompleks etkileşimler POİ gelişiminde rol oynarlar;
- Postoperatif ileus öngörülebilir ve süresini azaltmak için gösterilen çabalara preoperatif dönemde başlanmalıdır ve cerrahiye stres yanıtını sınırlamayı amaçlayan hızlandırılmış iyileşme programlarının prensiplerinin birçoğunu içermelidir.
- Uzamış postoperatif ileus tedavisinde ilk basamak lüminal distansiyonu rahatlatmak adına nazogastrik tüp takmak, idrar çıkışını monitörize etmek, ve intravenöz sıvı tedavisi ile elektrolitleri düzelterek sıvı dengesini sağlamaktır.
- 5-7 günlük bir nutrisyonel eksiklik durumunda hasta nutrisyon ekibi ile konsülte edilmelidir, ve erken postoperatif ince barsak obstrüksiyonunun dışlanması ile sekonder POİ sebeplerine yönelik araştırmalar geciktirilmemelidir.

Bu makalenin yayımlanmış güncel versiyonu Clinical Nutrition 2015;24:367-76 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.016> 'da bulunabilir.

Yayıncıların izniyle çoğaltılmıştır.

1. Giriş

İleus kelimesi yunanca yuvarlanma, bükülme anlamlarına gelen 'εἰλεός (eileos)' tan gelir ve bu genellikle ince bağırsağı etkileyen durumlarda kullanılır, kolik kelimesi ise kolona ait anlamına gelen 'κωλικός (kolikos)'tan türetilmiştir. Aurelius Cornelius Celsus'un günümüze kadar gelen eserlerinde 'eileos', göbek üstünden kaynaklanan ağrılarda, kusma ve daha akut semptomlarda tanımlanmıştır. 'Kolikos' kalın bağırsak sorunları ile ilgili kullanılırken; gaz çıkaramama ve daha uzun süreli bir rahatsızlık ifade eder. İnsizyonlar karında "şer" olarak algılanan bölgeden yapılmıştır ve arpa, bulgur, yağ ve

bal uygulanmıştır. Hastanın durumu düzelince, aşamalı diyetin(şarap dahil) uygulanmasına izin verilmiştir.(1)

Tarihsel olarak ileus, hem mekanik hem de mekanik olmayan nedenlerden dolayı gastrointestinal sistem peristaltizminin yetersizliğini tanımlanmak için kullanılmıştır. Modern kullanım, peristaltizmin normale göre azaldığını ya da kaybolduğunu, bunun da gastrointestinal traktın normal, uzamış ya da patolojik bir yanıtını olduğunu yansıtır. Peristaltizmdeki bu yetersizlik gastrointestinal sekresyonların birikmesine, abdominal distansiyon ve kusmaya neden olur. Uzamış ileus parenteral beslenmeyi gerektirebilir. (2)

Post-operatif ileus(POI) gastrointestinal ve diğer tip cerrahiler (ortopedik, jinekolojik ve ürolojik cerrahi de dahil olmak üzere) sonrası yaygın olarak meydana gelir (3-6) ve hasta morbiditesinin, hastane masraflarının (7-9) ve 30 gün içinde yeniden hastaneye başvuru oranlarının artmasına yol açar.(10)

Bu derlemenin amacı POI'a neden olan patofizyolojik değişiklikleri açıklamak ve POI'su önlemek ve tedavi etmek için tasarlanmış müdahalelerin etkinliğini değerlendirmektir.

2. Yöntemler

The Web of Science, Medline, PubMed ve Google Scholar veritabanlarında Ocak 1997 den Ağustos 2014' e kadar İngilizce yayımlanan çalışmalar içerisinde anahtar sözcük olarak "ileus" ve "postoperatif ileus" arandı. İnsan ve hayvan çalışmalarını içeren büyük kohort çalışmaları, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler aranmış; bunlar mevcut olmadığında diğer çalışmalar kullanılmıştır. İngilizce dışındaki dillerde yayınlanmış olan özetler, vaka takdimi ve makaleler değerlendirme dışı bırakıldı. Psödoobstrüksiyon ve pankreas cerrahisi sonrası gecikmiş mide boşalması ile ilgili çalışmalar da değerlendirme dışı bırakıldı. Çıkarılan çalışmaların bibliyografileri de ilgili makaleler için manuel olarak araştırıldı. Eğer sorunu ele alan güncel çalışmalar yoksa, arama periyodundan önceki döneme ait kaynaklar dahil edildi.

3. Tanımlar ve Sınıflandırma

Cerrahi sonrası fizyolojik stres yanıtı kısa bir intestinal paralizi zorunlu kılar görünmekte ve gastrointestinal fonksiyonun dönüşü aşamalar şeklinde gerçekleşmektedir: ince barsak 0 ile 24 saat, mide 24 ile 48 saat, kolon ise 48 ile 72 saat arasında normale döner. (11)

Zorluk, halihazırdaki en iyi uygulamaları kullanarak intestinal paralizi için "normal" ya da uzamış gibi kavramların tanımlanmasında yatmaktadır. Uzamış POI tanımlanırken 1 ile 7 gün arası süreler önerilmiştir.(2) POI sınıflandırılmasında iki çalışma biraz açıklık getirmiş ve yardımcı olmuştur. Vather ve arkadaşları tarafından sistematik bir derleme ve klinik araştırmacıların küresel online anketi gerçekleştirilmiştir.(2) Bulgular (2) 2006 yılında Postoperatif Ileus Yönetim Kurulu tarafından yayımlanmış olanlarla uyumluydu.(12)

Etkilenen barsak konumuna göre(12) POI un pratik tanımları (2, 12) bir sınıflandırma ile birlikte **Tablo 1** de listelenmiştir.

Tablo 1
Tanımlar ve postoperatif ileusun alt sınıflandırılması (2,12)

Tanımlar (2,12)
POI cerrahi sonrası gelişen, oral alım toleransını ve barsak içeriğinin efektif geçişini engelleyen, koordine barsak motilitesinin geçici duraksamasıdır.
Tekrarlayan POI, ameliyattan hemen sonra gelişen POI çözüldükten sonra ileus gelişmesidir.
Primer PIO tetikleyici herhangi bir neden olmadan oluşur , sekonder POI komplikasyon varlığında ortaya çıkar. (Örneğin sepsis, anastomoz kaçağı).
Uzamış POI >3 gün laparoskopik cerrahi için >5 gün açık cerrahi için
Alt sınıflandırma (12)
Tür tanımı
1. Bulantı kusma, gaz-gaita çıkışı olmaması ile tüm gastrointestinal sistemi etkiler.
2. Kolonik aktivitenin olmasının yanı sıra, bulantı ve kusma ile üst gastrointestinal sistemi etkiler.
3. Diyet toleransı varlığında, gaz-gaita çıkışı olmaması ile ortaya çıkar.

4. Epidemiyoloji

İleus cerrahi sonrası yaygın olarak oluşsa da, sepsis gibi diğer durumlarda da meydana gelebilir. Bir çalışmada, ileusun kolektomi sonrası %17 hastada meydana geldiği, hastanede kalış süresinde (HKS) %29 ve hastane masraflarında %15 artışa yol açtığı belirtilmiştir.(13) Rektospektif bir analiz ile kolektomi uygulanan 186 hastada maliyet incelenmiştir. Genel olarak, hastaların %24 ünde POI gelişmiş, ve bu tüm grubun toplam harcamalarının %35'ini oluşturmuştur.(14) ABD genelinde 160 hastanede yapılan daha büyük bir çalışmada, POI un batin cerrahilerinden sonra %19 a kadar oluştuğu ve uzamış ortalama HKS (11.5 g vs. 5.5 g) ve vaka başına önemli ölçüde daha fazla maliyete (18.877 \$ vs. 9460 \$) neden olduğu saptanmıştır. POI un ABD sağlık ekonomisine toplam tahmini yıllık maliyetinin \$1.46 milyar olarak hesaplanmıştır. (7)

5. Risk faktörleri

POI için risk faktörleri ve olası mekanizmalar **Tablo 2**'de özetlenmiştir. (15-24)

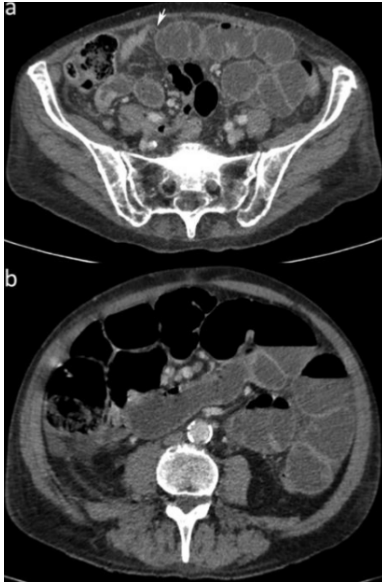
Tablo 2
Postoperatif ileus için risk faktörleri

Risk faktörü	Olası mekanizmalar
Artan yaş (22, 24)	Cerrahi hasardan kurtulmak için vücudun genel kapasitesinin azalması (24)
Erkek cinsiyet (17)	Cerrahi sonrası artan inflamatuvar yanıt (19) Yüksek ketakolamin salınımı ile sonuçlanan (20) Erkeklerde artmış ağrı eşiği (16)
Düşük preoperatif albumin (24)	Barsakta artan ödem ve gerginlik
Akut ve kronik opioid kullanımı (15, 22)	μ-opioid reseptör stimülasyonu peristaltizmi iyileştirir (18, 23)
Önceki abdominal cerrahi (22)	Adezyolizis için ihtiyacın artması, barsağın

	daha fazla ellenmesi
Önceden var olan hava yolları / periferik damar hastalığı (17)	Azaltılmış fizyolojik rezerv
Uzun ameliyat süresi (15, 17)	Barsağın daha fazla ellenmesi (21) ve daha çok opiat kullanımı
Acil cerrahi (16, 19)	Artan inflamatuvar ve katekolamin yanıtı; POI un sekonder nedenleri
Kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı (15,17,22,24)	Ödemle sonuçlanan artmış kristalloid kullanımı
Stoma gerektiren prosedürler (19)	Karın duvarı kaslarında ödem ve barsağın kesilmesi

6. Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri

Peristaltizmdeki yetersizlik gastrointestinal sekresyonların barsak lümeninde birikimi ile sonuçlanır. Bu ; karın ağrısı, simetrik karın distansiyonu, iştahsızlık, mide bulantısı ya da kusma, ve gaz-gaita çıkaramama olarak belirti verir. Uzamış POI parenteral beslenme gerektirebilir. Ameliyat sonrası erken evrede özellikle acil durumlarda bir dereceye kadar ileus beklenebilir: peritonit, önceden var olan elektrolit bozuklukları, uzamış operasyon süresi, fazlaca barsak ellenmesi, aşırı kan kaybı POI un primer ve sekonder nedenleri için hastayı riske sokar. (15,17,21,25). POI un klinik prezentasyonu, post-operatif erken ince barsak obstrüksiyonu ile benzerlik gösterir bu nedenle ikisi arasında ayırım yapmak gereklidir. Uzamış ya da tekrarlayan POI, özellikle sepsis gibi diğer faktörlerin varlığında klinisyeni daha fazla araştırma için harekete geçirmelidir. Bilgisayarlı tomografi (**Şek. 1**) geçiş noktası olarak bağırsağın nerede daraldığını göstererek mekanik obstrüksiyonun delillerini tespit edebilen veya batın içi apse ya da anastomoz kaçağı gibi sekonder nedenleri kanıtlayan kabul görmüş bir incelemedir. (13,25).



Şek 1- a) İnce bağırsak tıkanıklığı olan bir hastada dilate proksimal ince barsak ile obstrüksiyon distalindeki kollabe barsak arasındaki geçişin (ok) abdominal bilgisayarlı tomografik görüntüsü b) postoperatif ileus gelişen bir hastada batın bilgisayarlı tomografide geçiş noktası olmadan sıvı ve hava dolu dilate barsak anslarının görüntüsü

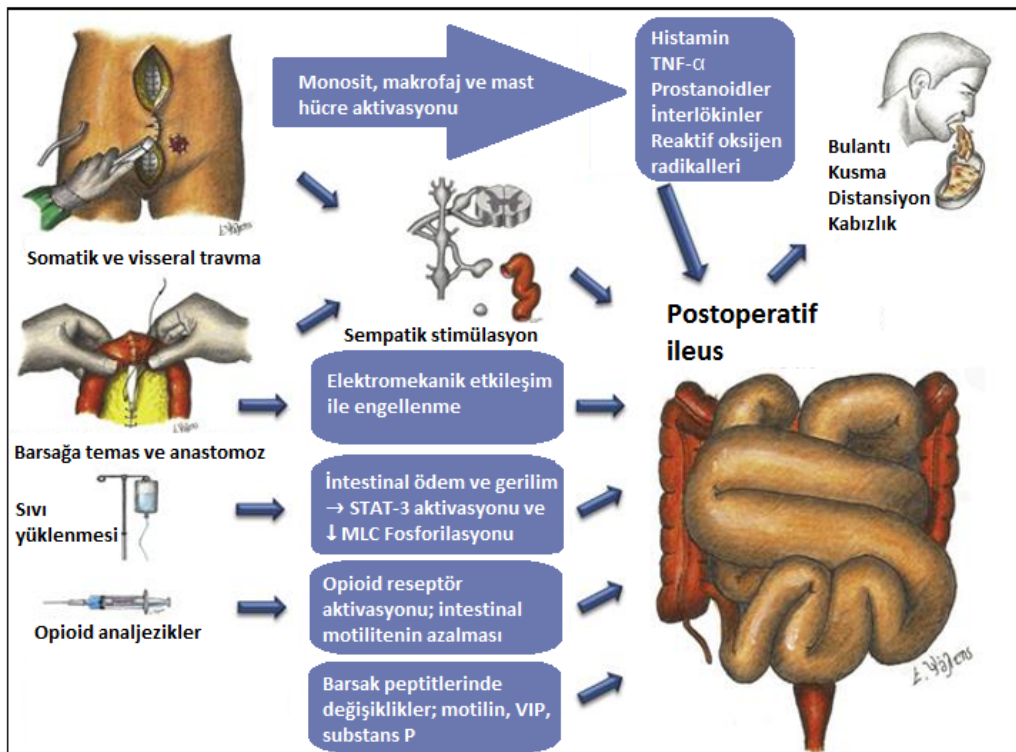
7. Komplikasyonlar

Gastrointestinal sistemde birikmiş sekresyonlar, pulmoner aspirasyona sebep olan kusma ile kendini gösterebilir. İnefektif peristaltizm sıvı, elektrolit ve nutrisyon reabsorbsiyonun bozulmasına, sıvı elektrolit imbalansına ve nutrisyonel defektlere neden olur. Bu durum immün sistemi tehlikeye atarak (26) hastaların sepsise girme riskini artırır. Uzamış POİ gelişen hastalarda, derin ven trombozu riski artarken(22), daha fazla ağrı ve rahatsızlık duyma ve mobilizasyonda kısıtlılık ile cerrahi sonuçtan memnuniyetsizlik olasılığı da daha fazladır (27).

8. Patofizyolojik Mekanizmalar

Nörojenik, inflamatuvar, humoral, sıvı-elektrolit ve farmakolojik komponentler arasındaki kompleks etkileşimler POİ gelişiminde rol oynarlar (**Şek. 2**) (28-32). Peristaltizm parasempatik stimülasyon ile yakın ilişkilidir ve sempatik sistem ile inhibe olur. Cerrahiye cevabın ilk fazı nöral ilişkilidir ve cerrahi sırasında ve cerrahiden sonraki hemen erken dönemde aktive olan nöral refleksi içerir. İnsizyon ile cildi uyarmak, kortikotropin salgılatıcı hormon aracılığıyla, adrenerjik motor nöronal aktiviteyi artırır ve akut intestinal paraliziye sebep olur (31). Fakat, nonadrenerjik yolları içeren diğer faktörler, peristaltizmin durmasında rol oynar (32). Adrenerjik stimülasyona barsak yanıtının beta bloker kullanımıyla modülasyonu, hiçbir tatminkar yarar göstermemiştir (33).

İkinci faz, cerrahi müdahaleden 3-4 saat sonra başlar, ve inflamasyonla ilişkilidir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınması, endotelde intraselüler adezyon moleküllerin upregülasyonuna neden olurlar (34). Barsakta ikamet eden fagositler aktive olurlar ve bu lökositlerin muscularis externaya migrasyonu ile sonuçlanır. Bu fagositlerden salgılanan nitrik oksit ve prostaglandinler direk olarak düz kas kontraksiyonunu engelleyerek peristaltizmi önler. Asetilkolin salgılanmasından sonra, intestinal makrofajlar tarafından sitokin salınımının azalmasından dolayı, vagal afferentlerin modülasyonu bu inflamatuvar yanıtı azaltıcı bir yöntem olarak önerilmiştir. (35).



Şek. 2: Postoperatif ileus patogeneğinde ileri sürülen mekanizmaların şematik görünümü (28-32 numaralı kaynaklardaki bilgilere dayanarak). MLC: Miyosin Light Chain (Miyozin Hafif Zincir), STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü), TNF: Tümör Nekroz Faktör, VIP: Vazoaktif İntestinal Polipeptit

Barsağın manipülasyonu, gastrointestinal inflamasyonda artışa neden olarak postoperatif ileus süresinde artışa sebebiyet verir (21). Barsağın manipülasyonu tamamen ortadan kaldırılamasa da, laparoskopi gibi minimal invaziv tekniklerin kullanımı, sistemik inflamatuvar yanıt (36) ve POİ süresini (37) azaltma eğilimindedir.

Potasyum, düz kas hücre membranlarının depolarizasyonunu sağlayarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına, ve ekstraselüler kalsiyum girişine sebep olarak düz kas hücrelerinin kasılmasına olanak sağlar. Hipokaleminin ileusa sebep olduğuna inanılır, fakat bu durum sadece gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır: 1970 yılında yayımlanan 18 hastalık bir vaka serisinde ileus sırasında hipokalemi gözlemlenmiş, sonradan bu hipokaleminin düzeltilmesiyle ileus bulguları gerilemiş (38). Daha güncel bir kohort çalışmada da bu ilişki tespit edilmiştir(22).

Elektif cerrahi sonrası fazla sıvı yüklenmesi, ilk gaz ve gayta pasajına kadar olan zamanın artışı, mide boşalma süresinin uzaması ve katı gıdaya tolerans süresinin artışı ile ilişkilidir (39). İntraoperatif sıvı uygulanmasında invaziv monitörizasyonun rehberliği önerilmektedir (40), ve sıvı yüklenmesini önler. Ödemin, hücre içi habercilerin arasındaki iletişimi stimüle ederek, intestinal gerilime neden olduğu anlaşıldı. Moleküler sinyal düzeyinde, barsak düz kasındaki müsküler aktiviteyle ilişkili önemli mediatörler olan sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-3 (STAT-3) ve NF-kB, indüklenebilir nitrik oksit-düz kas hücre gevşemesi ile ilgili mediatör- sentazın transkripsiyon düzeyine etki eder (29).

Kan ürünleri elektif cerrahiler sırasında seyrek olarak kullanılırlar; bununla birlikte, hiponatremi ve hemoglobin seviyesindeki aşırı düşüş uzamış ileus ile ilişkilidir (24). Mekanizma net değildir, fakat aşırı kristalloid kullanımı sonrası sonrası gastrointestinal ödem gelişimiyle, ya da artmış sempatik ve endokrin stres yanıtının motiliteyi inhibe etmesiyle ortaya çıkabilir (15).

9. POİ Yönetimi

Postoperatif ileus öngörülebilir, geliştiğinde azaltmak için gösterilen çabalara preoperatif dönemde başlanmalıdır ve cerrahiye stres yanıtını sınırlamayı amaçlayan hızlandırılmış iyileşme programlarının prensiplerinin birçoğunu içermelidir. Bu çabalar, postoperatif dönemde mümkünse, minimal invaziv teknik kullanımını ve torasik epidural analjezik kullanımını, sempatik sistem blokajı ve opioid ihtiyacını minimize etmeyi içerir. Nazogastrik tüpler elektif cerrahide rutin kullanılmamalıdır (41). Nazogastrik tüpler sadece postoperatif ileus olasılığı yüksek, seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır (42). Bu seçilmiş vakalar, uzamış acil cerrahilerden sonra, yaygın peritoneal kirlilik, masif kan kaybı veya açık karın gibi örnekleri içerir, fakat acil cerrahi için kanıtlar eksiktir ve en iyi yaklaşım vaka özelinde olmalıdır(43).

Uzamış postoperatif ileus tedavisinde ilk basamak lüminal distansiyonu rahatlatmak adına nazogastrik tüp takmak, üriner çıkışı monitörize etmek ve intravenöz sıvı tedavisi ile elektrolitleri düzelterek sıvı dengesini sağlamaktır (**Tablo 3**). 5-7 günlük bir nutrisyonel eksiklik durumunda hasta nutrisyon ekibi ile konsülte edilmelidir (44), erken

postoperatif dönemde ince barsak obstrüksiyonunun ve sekonder POİ sebeplerinin dışlanması için araştırmalar geciktirilmemelidir(25).

Tablo 3

Uzamış postoperatif ileus yönetiminin prensipleri

Normal fizyolojinin restorasyonu
Nazogastrik tüp takılması
Aldığı çıkardığı sıvı miktarının tam ölçümü
Sekonder nedenlerin dışlanması ve tedavisi
Nutrisyon ekibi ile konsültasyon (>5-7 gün)

10. Postoperatif İleusun Önlenmesi İçin Stratejilerin Arkasındaki Kanıtlar

Pre-, intra- ve postoperatif müdahaleler postoperatif ileusun önlenmesine yardımcı olabilir ve gerekçeleri ile birlikte **Tablo 4'te** verilmiştir.

Tablo 4

Postoperatif İleusun Önlenmesi İçin Stratejiler

Müdahaleler	Mekanizma	Yarar
Su ve tuz yüklenmesinden kaçınmak	Barsak ödeminde ve gerginliğinde azalma	++
Karbonhidrat yüklemesi	Azalmış insülin direnci	±
Rutin nazogastrik tüp	Profilaktik mide drenajı	-
İntravenöz lidokain	Opioidden kaçınılmış olunur; anti-inflamatuar	+
Kahve	Stimülatör etki	+
Sakız çiğneme	Stimülatör etki	+
NSAİİ	Opioidden kaçınılmış olunur; anti-inflamatuar	++
Erken enteral nutrisyon	Anabolik etki; azalmış insülin direnci, stimülatör etki	++
Hızlandırılmış iyileşme programları	Multimodal etki	++
Laparoskopik Cerrahi	Doku travmasının, barsak manipülasyonunun ve inflamatuvar cevabın azalması	++
Alvimopan	u-opioid reseptör antagonisti	++
Mid-toraksik epidural anestezi	Opioid ihtiyacının, sempatik stimülasyonun ve inflamatuvar cevabın azalması	++
Erken mobilizasyon	? anabolik etki	+ / ±
Nikotin	Kolonik prokinetik	+
Daikenchuto	Asetilkolin reseptörlerinin üzerine anti-inflamatuar	+
Magnezyum Sülfat	Anestetik etki	+
Prokinetikler	Prokinetik etki	±

++ Kesin yararlı

+ Muhtemel yararlı

± Yarar yok

- Muhtemel zararlı

10.1 Pre- ve İntraoperatif

10.1.1 Mid-toraksik Epidural Analjezi (EA)

Cerrahi, kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonların artışıını indükler. Bu etki epidural analjezi kullanılarak afferent yolların blokajı ile azaltılır (45). Ek olarak, epidural analjezi insülin sensitivitesini arttırarak etki eder (46) ve perioperatif sitokin

ekspresyonunu azaltabilir (47). Ayrıca, lokal anestezi ile epidural analjezinin kullanımının, gastrointestinal sistemdeki sempatik afferent sinirlerin inhibisyonu ile postoperatif ileusun süresini azalttığı gösterilmiştir (32). Lokal anestezi ile epidural analjezinin, sistematik opioidlere karşı etkisinin incelendiği bir Cochrane çalışmasında (48), abdominal cerrahi için laparotomi uygulanan hastalarda gastrointestinal paralizinin 37 saate kadar azaldığı gösterilmiştir (19-56 saat, $p < 0,001$). Kolorektal cerrahide epidural analjezinin, parenteral opioidlere karşı etkisinin incelendiği bir diğer meta-analizde (49), epidural analjezi ile gastrointestinal sistem disfonksiyonunun süresinde ağırlıklı ortalama farkın -1.55 gün (%95 güven aralığı -2,27 günden 0,84 güne kadar) olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, yazarlar hastanede yatış süresi ve hipotansiyon, üriner retansiyon gibi epidural analjezide sık görülen yan etkiler ile ilgili herhangi bir anlamlı farklılık bildirmemişlerdir. Anastomoz kaçağı oranları her iki grupta benzerdir. Epidural analjezinin laparoskopik tekniklerde HKS ve ileus üzerine etkileri ikna edici değildir (50,51) ancak opioidlerden uzak tutmadaki yararları nedeniyle kullanımı desteklenebilir (52)

10.1.2 Karbonhidrat yükü

Preoperatif karbonhidrat yüklemesi, postoperatif insülin direncini azaltır(53,54) ve güncel bir meta-analiz karbonhidrat yüklenmesinin, majör abdominal cerrahilerden sonra, hastanede kalış süresini 1 gün kısalttığını göstermiştir. Ancak hastanede kalış süresinin 3 günden kısa olduğu prosedürler için bu durum söz konusu değildir(55). Preoperatif karbonhidrat yüklenmesinin, POİ'ü azaltma konusunda etkisi ise daha belirsizdir. Preoperatif karbonhidrat yüklenmesini, sadece su içeren diyet ile karşılaştıran küçük bir randomize kontrollü çalışmada; gastrointestinal fonksiyonun hızlanmasına dair istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim görülmüştür(56). 2014 yılında yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada ise gastrointestinal fonksiyonun hızlanmasına dair anlamlı olmayan bir eğilim bulunmuş ancak hastanede kalış süresinin azaltılmasına dair bir etki izlenmemiştir(57).

10.1.3. Nazogastrik tüpler

Kusma ve abdominal distansiyon öne çıktığında POİ tedavisi için NGTler kullanılır. Cerrahi sonunda mideyi drene etmek, POİ'yi engellemek ve anastomozları "korumak" için NGT'lerin rutin olarak yerleştirilmesi klinik çalışmalarca desteklenmemektedir. Profilaktik NGT yerleştirilmesini inceleyen güncellenmiş bir Cochrane çalışması; elektif cerrahi sonrasında NGT kullanımının, barsak fonksiyonlarının düzelmesini hızlandırmak, pulmoner komplikasyonları azaltmak, hasta konforunu artırmak, anastomozları korumak ve hastanede yatışı azaltmak gibi hedeflenen yararları sağlamadığını göstermiştir (41). Ayrıca, gaz çıkarılması; NGT kullanılmayanlarda 0.51 gün daha erken gerçekleşmişti (WMD, %95 GA 0.45 - 0.56; $P < 0.00001$). NGT kullanımı aynı zamanda artan üst solunum yolu inflamasyonu ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile de ilişkilendirilmektedir(58).

10.1.4. Cerrahi Yaklaşım

Laparoskopik ve açık kolorektal cerrahi arasında gastrointestinal transit zamanını karşılaştıran bir çalışma; ilk gaz çıkışı ve barsak hareketine dek geçen süreyi ve aynı zamanda da radyo-opak belirteçlerin postoperatif olarak barsaktaki seyrini incelemiştir(59). Cerrahiden üç gün sonra, konvansiyonel (klasik) hastalarla karşılaştırıldığında laparoskopik incelemede radyo-opak belirteçlerin büyük kısmı sağ kolonda bulundu ($P < 0.01$) ve daha az miktarı da ince barsakta izlendi ($P < 0.05$). Laparoskopik cerrahiden beş gün sonra; konvansiyonel hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla belirteç sol kolona geçmişti ($P < 0.05$). İlk gaz çıkışı ve barsak hareketi için ortalama süreler; laparoskopik vakalarda sırasıyla 50 saat ve 70 saat iken,

konvansiyonel vakalarda sırasıyla 79 saat ve 91 saat idi ($P<0.01$). Laparoskopik vakalarda; oral beslenme 1.7 gün daha erken başlanabildi. Perioperatif protkoller iyi standardize edilmiş olsa da, bu çalışma ERPLerin yaygın biçimde kullanılmasından önce yürütülmüştü ve tüm hastalar barsak hazırlığına, rutin NGTlere, kademeli olarak diyete geçilmesine maruz kalmışlardı ve hiçbirinde epidural anestezi kullanılmamıştı.

Lafa çalışması(60); kolektomi uygulanan 400 hasta üzerinde hızlı ya da standart bakım ile kombine olarak laparoskopik veya açık cerrahinin hastanede kalış süresi üzerindeki etkilerini inceledi. Taburculuk kriterleri iyi belirlenmişti ki bunlar arasında normal gastrointestinal fonksiyonların tekrar kazanılması yer alıyordu. Hızlı bakım alan hastalarda; postoperatif olarak yiyeceği tolere etmek için medyan süre laparoskopik cerrahi uygulananlarda (interquartile range 1-2) ve açık cerrahi (interquartile range 1-3) uygulananlarda 1 gün iken; standart bakım alanlarda laparoskopik cerrahi olanlar için yiyeceği tolere edebilme üçüncü günde mümkünken (interquartile range 1-3); açık cerrahi gününde dördüncü günde idi (interquartile range 2-5). Laparoskopik cerrahi olan ve hızlı bakım alan hastalar; diğer üç grup ile karşılaştırıldığında medyan 1 gün ile azalmış LOS'a sahipti ($P<0.001$). Dört grup arasında mortalite ve morbidite bakımından fark yoktu. Çalışma; cerrahiden sonra gastrointestinal fonksiyonların iyileşmesinde ERPLerin faydasını vurgulamaktadır.

10.1.5. Alvimopan

Morfin gibi opioidler, postoperatif ağrının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. ERPLer; gereken opioid dozunu azaltmak için multimodal analjezik stratejisinin bir parçası olarak non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların kullanımını önermektedir ancak morfin sıklıkla ağrının giderilmesinde gerekli olmaktadır. m-opioid reseptörleri, merkezi sinir sisteminde opioid analjeziklerin etkilerinin primer medyatörleridir ve aynı zamanda gastrointestinal yan etkilerin de kaynağıdır(61).

Hem cerrahi travma sonrasında direkt olarak barsaklardan salınan endojen opioidler hem de analjezi için ekzojen olarak verilen opioidler intestinal motiliteyi olumsuz etkilerler(18,23). Alvimopan, periferik olarak etkili bir m-opioid reseptör antagonistidir ve kan beyin bariyerini geçmez.

Majör abdominal cerrahi sonrasında POI üzerinde alvimopan vs. plasebo etkisini inceleyen bir meta-analiz(62); alvimopan'ın 12 mg/gün dozunda gastrointestinal fonksiyonların iyileşmesini 1.3 gün [Risk Oranı (RO) 1.16 - 1.45 d, $P<0.00001$] ve 6 mg/g, n dozunda ise 1.5 gün [Risk Oranı (RO) 1.14 - 1.96 d, $P<0.003$] daha hızlandırdığını bulmuştu. Ayrıca, yazarlar 6 mg/gün dozu ile taburculuğa hazır olmak için gerekli sürede 1.4 günlük bir azalma [RO 1.19 - 1.63 d, $P<0.0003$] ve 12 mg/gn dozunda ise 1.26 günlük [RO 1.13 - 1.40 d, $P<0.0001$] bir azalma bulmuşlardı. Postoperatif analjezik etkiler; görsel analog ölçeklerle değerlendirildiği üzere alvimopan kullanımı ile bozulmamıştı.

10.1.6. Tuz ve Su Aşırı yüklenmesi

Cerrahi; ADH, kortizol ve aldosteronda bir artışa yol açar, bu da tuz ve su tutulumuna sebep olur(28). Perioperatif sıvı tedavisinin amacı; normovolemiyi ve uç-organ perfüzyonunu idame etmektir. Liberal perioperatif sıvı uygulanması; interstisyel aralığa sıvının tekrar dağıtılmasının bir sonucu olarak vücut ağırlığında 2-3 kg'lık bir artışa sebep olabilir. Bu sadece kardiyopulmoner aşırı yük riskini artırmakla kalmaz aynı zamanda ödem de POI ve anastomoz sızıntısı riskini artırabilir(28,63). "Yanlış anlaşılabilir nefron" olarak adlandırıldığı üzere(64); gastrointestinal sistem günde 9 L'ye kadar sıvı salgılar. Mikrobeyinler ve elektrolitler, özellikle de sodyum, potasyum ve klor, bazolateral membran ve luminal sınırdan hem aktif hem de pasif transportun merkezindedir ki burada "enterorenal" bir eksen söz konusudur ve bu eksen büyük miktarda sıvı akışından sorumlu en az 13 farklı hormondan meydana gelir. Miyozin hafif

zincirler (MLCler) düz kas kasılmasının ve intestinal geçişin temelidir. Na/H iyon değişim proteini (NHE); ödem kaynaklı mekanik gerilim ile aktive olur. MLC'nin fosforilasyonu; kontraktiliteyi azaltan NHE tarafından inhibe edilir ve bu da ödem-kaynaklı mekanik gerilimden kaynaklanan peristalsis inhibisyonu arasındaki mekanizma için bir ipucu sağlar (28)(Şekil 2).

Hem sıvının az uygulanması hem de aşırı uygulanması; komplikasyonlara sebep olur ve dengeli sıvı durumunu sağlamak için; özefageal Doppler, LIDCO (LIDCO Ltd, Cambridge, UK) veya PICCO (Philips Healthcare, Hollanda) gibi hedefe yönelik tedavi teknikleri kullanılmalıdır(28).

10.1.7. İntravenöz lidokain

Perioperatif olarak intravenöz lidokain kullanımı; analjezik faydalarını görüşmek, gastrointestinal iyileşme hızını arttırmasını tartışmak ve sitokinlerin (interlökin IL-1, IL-6 ve IL-8) plazma seviyelerini azaltma etkisini tartışmak için rapor edilmiştir(65). Bu faydalar, abdominal cerrahi dışında gösterilmemiştir(65). Çok sayıda rejim izlenmiştir ancak tipik olarak lidokain iv bolus olarak verilir (1.5-2 mg/kg) ve sonrasında da postoperatif olarak 24 saate kadar 1.5-3 mg/kg/saat dozunda sürekli infüzyon ile devam edilir. Abdominal cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif analjezi ve iyileşmeyi kıyaslayan çalışmalarda Lidokain ve kontrolleri karşılaştıran bir meta-analiz; kontrollere göre intravenöz olarak lidokain alan hastalarda postoperatif 6 ve 24. saatlerde daha iyi ağrı skorları gösterdi(66). Lidokain alanlarda aynı zamanda toplam opioid tüketimi de azalmıştı. İlk gaz çıkışı için ortalama süre kontrollerle karşılaştırıldığında kısalmıştı ki WMD -6.92 saat idi (%95 GA: -9.21'den -4.63'e; I2= %62.8) ve ilk barsak hareketine dek geçen süre lidokain grubunda anlamlı olarak daha kısa idi ve burada da WMD -11.74 saat idi (%95 GA: -16.97'den -6.51'e; I2= 0). Lidokain grubundaki hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında; HKS açısından anlamlı fark yoktu. Yan etkiler hafifti ve terapötik bir müdahale gerekli olmadı.

10.1.8 İntravenöz Lidokain vs. Torasik Epidural Analjezi

TEA'yı intravenöz lidokain ile karşılaştıran bir randomize klinik çalışma; kolorektal cerrahi sonrasında benzer postoperatif ağrı skorları, ileus süresi ve HKS göstermişti(67). Benzer bir çalışma da pro-inflamatuvar belirteçlerin seviyesini araştırdı ve kontrollerle karşılaştırıldığında TEA her ne kadar en iyi klinik sonuçlara sahip olsa da; intravenöz lidokain'in daha iyi ağrı skorlarına, gastrointestinal iyileşmeye ve anti-inflamatuvar yanıtı sahip olduğunu gösterdi(68). ERP kavramı içerisinde yürütülen bir randomize klinik çalışma da intravenöz lidokain ve TEA arasında gastrointestinal fonksiyonların tekrar kazanılmasının benzer olduğunu gösterdi ancak rektal cerrahi uygulanan hastalarda TEA ile daha iyi analjezi sağlandı(69).

10.2. Postoperatif

10.2.1. Kahve

Kahvenin postoperatif ileus üzerine etkisi, 80 hastanın katıldığı açık veya laparoskopik kolektomi yapılan açık etiketli bir çalışmada incelenmiş (70). Rastgele olarak 3 x 200ml kahve veya su her gün hastalara verilmiş(70). Kahve alan grupta defekasyon 60.4 saatte, su alan grupta ise 74 saatte gözlemlenmiş (p=0,006). Bununla birlikte, değişken miktarlarda reçete edilmiş laksatifler, 11 günden uzun hastanede kalış süresine sahip hastalar (gelişmiş iyileşme programlarına bağlılığın sorgulanması), ve anastomoz kaçak oranı, kontrol kolunda daha yüksek olma eğilimindeydi. (%12,8'e %2,5 p=0,083)

10.2.2. Prokinetikler

Postoperatif bulantı kusmanın tedavisinde ve önlenmesinde multimodal yaklaşım önerilmektedir (71). 5-HT3 reseptör antagonisti ile deksametazon kombinasyonunun

kısmen etkili olduğu gösterilmiştir (72). Prokinetiklerin postoperatif ileusu iyileştirilmesini araştıran çalışmalar başarısız olmuştur. 2008 yılındaki bir Cochrane sistematik incelemesinde 4 çalışmada metoklopramid, 4 çalışmada eritromisin araştırılmış, gaz çıkarma süresine, barsak hareketlerine ya da oral alımı tolerans üzerine anlamlı etki bulunmamıştır, fakat bu çalışmaların kalitesi vasat ile kötü arasında değerlendirilmiştir (73).

Mosaprid selektif 5-HT₄ agonisti olarak davranan bir gastroprokinetik ajandır. Kolonik rezeksiyon sonrası yapılan iki çalışmada prokinetik ajan olarak kullanımı araştırılmıştır. Mosaprid kullanımını inceleyen randomize kontrollü bir çalışmada, kanser için el yardımcı laparoskopik kolektomide ilk gaz çıkışını kontrol grubuna göre 39,1 saatten 32,7 saate, ilk barsak hareketinin 69,3 saatten 48,5 saate düşürdüğü ve gastrik boşalma ve hastanede kalış süresini kısalttığı (8,4 günden 6,7 güne) gösterilmiştir (74). Bir diğer randomize kontrollü çalışmada (75), kanser için yapılan laparoskopik kolektomide moraprid alan hastalarda ortalama gaz çıkış süresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 98,1 saatten 52,2 saate, defekasyonun 122,7 saatten 84,7 saate gerilediği ve erken postoperatif dönemde toplam gıda alımının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Mosaprid in POİ u azaltıcı etkisinin gastrointestinal sistem üzerindeki anti-inflamatuar etkisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (76).

10.2.3. NSAİİ

NSAİİ siklooksijenaz (COX) yolağını inhibe eder, ve opioid kullanımını azaltıcı multimodal postoperatif analjezik stratejisinin bir parçası olarak kullanımları önerilmektedir. Yapılan hayvan deneyleri (77) ve insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda (78) COX-2 inhibisyonunun postoperatif ileus süresini kısaltabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Majör abdominal cerrahi geçiren 210 hastayı içeren bir randomize kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalara günde iki kez selekoksib (100 mg, n = 74), diklofenak (50 mg, n = 69) ya da plasebo (n = 67) verildi. Selekoksib alan hastalarda postoperatif ileus oranlarında azalma gösterildi (1 hastaya karşı diklofenak alanlarda 7 hasta ve plasebo grubunda 9 hasta) (78). İlginç biçimde gruplar arasında opioid kullanımı açısından farklılık yoktu.

NSAİİ kullanımı inflamasyon alanlarında lökosit birikimini inhibe edebilir ve özellikle anastomoz hattında iyileşmeyi bozabilir. Bu önemli sorun bilim dünyasında tartışılmaktadır ve yayınlanan birkaç çalışma birbiriyle çelişen sonuçlar göstermiştir (79-84).

10.2.4 Sakız Çiğneme

Sakız çiğnemenin, ameliyat sonrası gastrointestinal iyileşmeyi tetikleyen sahte beslenme etkisi yarattığı düşünülür. Abdominal operasyon sonrası sakız çiğnemeyi inceleyen ve 17 çalışmadan oluşan bir metaanaliz Li ve ark. tarafından rapor edilmiştir (85). Yazarlar ilk flatus zamanında -0.31 gün WMD(95% CI, -0,41 ile -0,19 arası; P < 0.0001) ve ilk bağırsak hareketi zamanında -0.51 gün WMD (95% CI, -0.73 -0.29 arası; P< 0.0001) ve hastanede yatış süresinde -0.72 gün WMD (95% CI, -1.02 -0.43 arası; P< 0.0001) azalma ile sakız çiğnemenin olumlu etkilerini ispatlamışlardır. Yapılan altgrup analizlerinde ise iyileşmenin hızlı olması beklenen laparoskopik operasyon geçirenler üzerinde sakız çiğnemenin bir faydası kanıtlanamamıştır.

10.2.5. Erken Oral Beslenme – Elektif

Konu hakkındaki en güncel ve ileus işaretlerini (flatus zamanı, kusma ve NGT takılması) inceleyen metaanaliz(86) POİ un azaltılması için erken oral beslenmeyi önermektedir. Erken oral beslenmenin anastomoz kaçağı riskini arttırmadan (87,90) hastanede kalış süresini(87), enfeksiyöz komplikasyonları (88), nitrojen kaybını ve bağırsak hipermeabilitesini azalttığı yönünde net kanıtlar vardır. Erken oral beslenme multimodal

hızlandırılmış tedavi programlarının ana prensibi haline gelmiştir. Postoperatif ileus'u azaltan ya da engelleyen bu tek bileşenin etkisi genellikle hızlandırılmış tedavi programların dışında incelenmiştir ve gıdanın başlanması protokolleri tedavi kollarında dahi kaydadeğer değişiklikler gösterir (91). Postoperatif ileus üzerine beslenmenin etkisini inceleyen bir çalışma majör rektal cerrahi geçiren hastaları erken enteral beslenme (n=61) ya da erken parenteral beslenme (n ¼ 62) (92) olarak randomize etmiştir. İlk defekasyon zamanı erken enteral beslenme yapanlarda erken parenteral beslenme yapanlara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Ayrıca erken parenteral beslenme yapanlarda anastomoz kaçağı oranının anlamlı derecede arttığı görülmüştür (9 vs 1) (92). Erken oral beslenmede kusma sıklığı daha fazla görülmüştür ancak nazogastrik tüp takılması oranı artmamıştır (93). Erken oral beslenme yapan hastalarda ilk gaz çıkışı ve defekasyon zamanı tipik olarak azalmıştır. Multimodal hızlandırılmış iyileştirme programlarının parçası olan erken oral beslenmenin etkilerini kantitatif olarak ölçmek zor olsa da (94), erken oral beslenme ERAS programları dışında incelenmeye çalışılmaktadır ve benzer hızlı bağırsak hareketleri göstermiştir (95). Erken oral beslenmeyi ve postoperatif komplikasyonları inceleyen bir 2011 Cochrane çalışması spesifik olarak postoperatif ileus konseptini incelememiştir (96) ancak beslenmeyi ertelemekte bir fayda da bulamamıştır. Hızlandırılmış tedavi programlarının bazı prensipleri acil operasyonlarla örtüşmektedir ve bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (97).

10.2.6. Laksatifler

Çoğunlukla multimodal rehabilitasyon programlarının parçası olarak kolorektal operasyonlarda kullanımları dokümente edilmiş olsa da, primer olarak laksatiflerin etkisini inceleyen çalışmalar esasen jinekolojik operasyonlar üzerine yapılmıştır (98,99,100). Bir randomize-kontrollü çalışma abdominal histerektomi geçiren kadınlarda yürütülmüştür (101). Elli üç kadın postoperatif laksatif (oral magnezyum oksit) ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Ortalama postoperatif ilk defekasyon zamanı 45 saat, plasebo grubunda ise 69 saat idi (P<0.0001). Gruplar arasında bulantı, kusma ve ağrı skorları arasında fark yoktu. Hızlandırılmış tedavi programları kapsamında bir çalışma karaciğer rezeksiyonu geçiren 68 hastada gastrointestinal fonksiyonlar üzerinde postoperatif laksatiflerin ve oral besin takviyelerinin etkisini araştırmıştır. Hastalar 2x2 dizaynı içerisinde randomize edilerek laksatif, oral nutrisyonel destek ürünleri ya da her ikisini almışlardır. Laksatif alanlar 4 günde defekasyon yaparken (3-5 gün), laksatif almayanlar 5 günde (4-6 gün; P=0.034) defekasyon yapmıştır. Oral besin takviyelerinin gastrointestinal iyileşme üzerinde etkisi olmamıştır. İlk sıvı ve besin tüketimi zamanı, fonksiyonel iyileşme zamanını ve mide boşalması zamanını (kararlı izotop solunum testi) de içeren diğer ikincil sonuçlar da araştırılmış ve hiçbirinin laksatif ya da besin takviyesinden etkilenmediği görülmüştür.

11. Potansiyel Gelecek Tedaviler

Uzamış postoperatif ileus süresini kısaltan ya da tedavi eden bir takım müdahaleler hala araştırılmaktadır. Bunların güvenilirliği hala belirlenememiştir ve yaygın kullanımları savunulmamaktadır.

11.1. Suda Çözünebilen Kontrast Maddeler

Gastrografin gastrointestinal tanısal amaçlı kullanılan bir suda çözünen kontrast maddedir. Yüksek ozmolaritesi sebebiyle gastrointestinal kanalda yüksek miktarda sıvı tutma özelliğiyle diğer ozmotik laksatiflere benzer. Bu, mekonyum ileus gibi durumların tedavisi için faydalıdır (102). Fonksiyonel ince bağırsak obstrüksiyonunun mekanik ince bağırsak obstrüksiyonundan ayırımı önemlidir ve gastrografin sıklıkla bunun için

kullanılır. Güncel bir sistematik değerlendirme ve metaanaliz bulgularına göre kontrast verilmişinden itibaren kolona 4-24 saat arasında ulaşırsa, obstrüksiyon operasyon gerektirmeden hastaların 99%'unda giderilmiştir (103). Kontrast kolona erişmediyse, hastaların 90%'ında obstrüksiyon operasyon olmadan giderilmemiştir. Bu şekilde incelenen hastalarda hem tanısal hem de tedavisel faydalarının altını çizerek hastanede kalış süresinde ağırlıklı ortalama farkı -1.87 gün azdır (95% CI- 2.1 -1.52 arası, P< 0.0001). Postoperatif ileus da kullanımının rolü bu kadar net değildir ve Yeni Zelanda'da yapılan randomize kontrollü çalışmanın sonuçları beklenmektedir.

11.2. Nikotin

Nikotin reseptörleri prevertebral ve paravertebral gangliyonda, kolonik intrinsik ve ekstrinsik sinirlerde bulunur. Nikotin verilmesi kolonik transitin hızlanmasını takiben inen kolonun gevşemesini sağlar (104), bu hızlı taşiflaksiye bağlı olabilir. Nicotin verilmesinden sonraki total kolonik transit süresinin azalması sağlıklı gönüllülerde de gösterilmiştir (105). Nikotin ayrıca peritoneal makrofajlardan TNF, makrofaj inflamatuvar protein 2 ve IL-6'nın salınımını (106) baskılar.

11.3. Daikenchuto

Daikenchuto, Japonya'da abdominal distensiyon hastalarına reçete edilen, üç farklı bitkiden (kuru zencefil kökü, ginseng, dikenli üvez meyvesi) oluşan geleneksel bitkisel Japon ilacıdır (107). Bu ilacın faydaları rodentler üzerinde denenmiştir (108), ve nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerindeki antiinflamatuvar etkisi sebebiyle postoperatif ileusda azalma sağladığı belirtilmektedir(109). Gastrektomi (110) ve kolorektal operasyonu (111,112) takiben hızlanan bağırsak hareketlerini inceleyen küçük klinik deneylerden çıkan sonuçlar cesaret vericidir ve pankreatikoduodenektomi operasyonu sonrası yapılan incelemeler devam etmektedir (113).

11.4. Magnezyum Sülfat

Magnezyumun kalsiyum kanalları ve sinir sistemiyle kompleks bir ilişkisi vardır ve preeklampsi sırasındaki nöbetleri önlemek, feokromositoma operasyonu sırasında adrenerjik yanıtı bloke etmek ve kardiyak dismitriler için kullanılır. Ayrıca ağrı algısında etkili olduğu düşünülen N-metil-D aspartat reseptör antagonistidir (114). Birkaç metaanalizde, magnezyumun intraoperatif uygulanmasının postoperatif opioid kullanımını azalttığı görülmüştür (115,116). Özellikle Magnezyumun ileus üzerindeki etkilerini inceleyen küçük bir randomize kontrollü çalışmanın (114) bulguları postoperatif ileusta kontrol grubuna göre 1.9 gün azalma olduğu yönündedir. Ancak, postoperatif ileus teşhisi oral alımın başlangıcına ait tıbbi kayıtlardan, retrospektif olarak konulmuştur.

12. Sonuçlar

Postoperatif ileus sıklıkla cerrahi sonrası kaçınılmayan bir olaydır ve önemli morbidite, mortalite ve maliyet yükü ile ilişkilendirilir. Perioperatif bakımdaki ilerlemeler özellikle de kanıta dayalı hızlandırılmış iyileştirme programlarının kullanımı ile postoperatif ileus süresinde anlamlı azalma vardır. Başlangıçtaki kaçınılmaz postoperatif ileusu azaltmaya yönelik hareket başarılı olmuştur ancak kanıta dayalı tedavi verilerinin olmadığı yerde uzamış POİ görülenlerin tedavisi kafa karıştırıcıdır. Uzamış postoperatif ileusun aktif tedavisine yönelik ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Postoperatif ileusun fizyopatolojisi hakkındaki bilgi birikimi artmaya devam etmektedir ve yeni müdahaleler ortaya çıktıkça araştırmacıların yaklaşımlarını düzenlemeleri gerektiği açıkça görülmektedir. Perioperatif bakımın standardizasyonu ve postoperatif ileus teşhisinde

sınıflandırma sistemlerinin kullanımıyla gelecekte yapılacak araştırmalardan hastalarımıza daha iyi hizmet vermeyi sağlayacak daha gerçekçi faydalar çıkarılacaktır.

13. Kaynaklar

1. Underwood JW. The eight books on medicine of Aurelius Cornelius Celsus. With a literal and interlineal translation on the principles of the hamiltonian system adapted for students of medicine, Vol. 1; 1830.
2. Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg* 2013;17:962-72.
3. Berend KR, Lombardi Jr AV, Mallory TH, Dodds KL, Adams JB. Ileus following total hip or knee arthroplasty is associated with increased risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *J Arthroplasty* 2004;19:82-6.
4. Althausen PL, Gupta MC, Benson DR, Jones DA. The use of neostigmine to treat postoperative ileus in orthopedic spinal patients. *J Spinal Disord* 2001;14:541-5.
5. Finan MA, Barton DP, Fiorica JV, Hoffman MS, Roberts WS, Gleeson N, et al. Ileus following gynecologic surgery: management with water-soluble hyperosmolar radio contrast material. *South Med J* 1995;88:539-42.
6. Stanley BK, Noble MJ, Gilliland C, Weigel JW, Mebust WK, Austenfeld MS. Comparison of patient-controlled analgesia versus intramuscular narcotics in resolution of postoperative ileus after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993;150:1434-6.
7. Goldstein JL, Matuszewski KA, Delaney C, Senagore A, Chiao E, Shah M, et al. Inpatient economic burden of postoperative ileus associated with abdominal surgery in the United States. *P & T* 2007;32:82-90.
8. Senagore AJ. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:S3-7.
9. Salvador CG, Sikirica M, Evans A, Pizzi L, Goldfarb N. Clinical and economic outcomes of prolonged postoperative ileus in patients undergoing hysterectomy and hemicolectomy. *P & T* 2005;30:590-5.
10. Li LT, Mills WL, White DL, Li A, Gutierrez AM, Berger DH, et al. Causes and prevalence of unplanned readmissions after colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1175-81.
11. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000;87:1480-93.
12. Delaney C, Kehlet H, Senagore A, Bauer A, Beart R, Billingham R, et al. Postoperative ileus: profiles, risk factors, and definitionsda framework for optimizing surgical outcomes in patients undergoing major abdominal colorectal surgery. *Clinical Consensus Update in General Surgery* 2006:1-26. Pharmacolecture LLC; Roswell (GA). Also available from: http://www.clinicalwebcasts.com/pdfs/GenSurg_WEB.pdf [accessed 10.08.14].
13. Iyer S, Saunders WB, Stemkowski S. Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15:485-94.
14. Asgeirsson T, El-Badawi KI, Mahmood A, Barletta J, Luchtefeld M, Senagore AJ. Postoperative ileus: it costs more than you expect. *J Am Coll Surg* 2010;210:228-31.
15. Artinyan A, Nunoo-Mensah JW, Balasubramaniam S, Gauderman J, Essani R, Gonzalez-Ruiz C, et al. Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery. *World J Surg* 2008;32:1495-500.
16. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111:52-8.
17. Chapuis PH, Bokey L, Keshava A, Rickard MJ, Stewart P, Young CJ, et al. Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400 consecutive patients. *Ann Surg* 2013;257:909-15.
18. Delaney CP. Clinical perspective on postoperative ileus and the effect of opiates. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(Suppl. 2):61-6.
19. Ferguson JF, Patel PN, Shah RY, Mulvey CK, Gadi R, Nijjar PS, et al. Race and gender variation in response to evoked inflammation. *J Transl Med* 2013;11:63.
20. Huskisson EC. Catecholamine excretion and pain. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1:80- 2.
21. Kalff JC, Schraut WH, Simmons RL, Bauer AJ. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg* 1998;228:652-63.
22. Kronberg U, Kiran RP, Soliman MS, Hammel JP, Galway U, Coffey JC, et al. A characterization of factors determining postoperative ileus after laparoscopic colectomy enables the generation of a novel predictive score. *Ann Surg* 2011;253:78-81.
23. Sanger GJ, Tuladhar BR. The role of endogenous opioids in the control of gastrointestinal motility: predictions from in vitro modelling. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(Suppl. 2):38-45.
24. Vather R, Bissett IP. Risk factors for the development of prolonged postoperative ileus following elective colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1385-91.
25. Frager DH, Baer JW, Rothpearl A, Bossart PA. Distinction between postoperative ileus and mechanical small-bowel obstruction: value of CT compared with clinical and other radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:891-4.
26. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66:460S-3S.
27. Kehlet H, Holte K. Review of postoperative ileus. *Am J Surg* 2001;182:3S-10S.
28. Chowdhury AH, Lobo DN. Fluids and gastrointestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:469-76.

29. Shah SK, Uray KS, Stewart RH, Laine GA, Cox Jr CS. Resuscitation-induced intestinal edema and related dysfunction: state of the science. *J Surg Res* 2011;166:120-30.
30. Vather R, O'Grady G, Bissett IP, Dinning PG. Postoperative ileus: mechanisms and future directions for research. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014;41:358-70.
31. Bauer AJ, Boeckxstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(Suppl. 2):54-60.
32. Luckey A, Livingston E, Tache Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 2003;138:206-14.
33. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs* 2002;62:2603-15.
34. Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus. *Gut* 2009;58:1300-11.
35. Mueller MH, Karpitschka M, Gao Z, Mittler S, Kasperek MS, Renz B, et al. Vagal innervation and early postoperative ileus in mice. *J Gastrointest Surg* 2011;15:891-900. discussion 900-901.
36. Okholm C, Goetze JP, Svendsen LB, Achiam MP. Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1027-34.
37. Chen HH, Wexner SD, Weiss EG, Noguera JJ, Alabaz O, Iroatulam AJ, et al. Laparoscopic colectomy for benign colorectal disease is associated with a significant reduction in disability as compared with laparotomy. *Surg Endosc* 1998;12:1397-400.
38. Lowman RM. The potassium depletion states and postoperative ileus. The role of the potassium ion. *Radiology* 1971;98:691-4.
39. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-8.
40. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ* 1999;318:1099-103.
41. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004929.
42. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005;92:673-80.
43. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg* 1995;221:469-76. discussion 476-8.
44. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28:378-86.
45. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia - effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 2002;21:199-206.
46. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988;75:557-62.
47. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, Sottile A, Suita L, Debernardi F. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2722-31.
48. Jorgensen H, Wetterslev J, Moineche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001893.
49. Marret E, Remy C, Bonnet F. Postoperative Pain Forum Group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94:665-73.
50. Neudecker J, Schwenk W, Junghans T, Pietsch S, Bohm B, Muller JM. Randomized controlled trial to examine the influence of thoracic epidural analgesia on postoperative ileus after laparoscopic sigmoid resection. *Br J Surg* 1999;86:1292-5.
51. Zingg U, Miskovic D, Hamel CT, Erni L, Oertli D, Metzger U. Influence of thoracic epidural analgesia on postoperative pain relief and ileus after laparoscopic colorectal resection: benefit with epidural analgesia. *Surg Endosc* 2009;23:276-82.
52. Senagore AJ, Delaney CP, Mekhail N, Dugan A, Fazio VW. Randomized clinical trial comparing epidural anaesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy. *Br J Surg* 2003;90:1195-9.
53. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998;17:65-71.
54. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:255-9.
55. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomized controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 2013;32:34-44.
56. Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Preoperative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006;8:563-9.
57. Webster J, Osborne SR, Gill R, Chow CFK, Wallin S, Jones L, et al. Does preoperative oral carbohydrate reduce hospital stay? a randomized trial. *AORN J* 2014;99:233-42.
58. Rao W, Zhang X, Zhang J, Yan R, Hu Z, Wang Q. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:423-9.
59. Schwenk W, Bohm B, Haase O, Junghans T, Muller JM. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:49-55.

60. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (Lafa-study). *Ann Surg* 2011;254:868-75.
61. Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61:1181-7.
62. Tan EK, Cornish J, Darzi AW, Tekkis PP. Meta-analysis: Alvimopan vs. placebo in the treatment of post-operative ileus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:47-57.
63. Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010;69:488-98.
64. Michell AR. Diuresis and diarrhea: is the gut a misunderstood nephron? *Perspect Biol Med* 2000;43:399-405.
65. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010;70:1149-63.
66. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1183-94.
67. Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, Rowlingson JC, Thompson PW, Barclay M, et al. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:370-6.
68. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:640-6.
69. Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:241-8.
70. Muller SA, Rahbari NN, Schneider F, Warschkow R, Simon T, von Frankenberg M, et al. Randomized clinical trial on the effect of coffee on postoperative ileus following elective colectomy. *Br J Surg* 2012;99:1530-8.
71. Chandrakantan A, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011;107(Suppl. 1):i27-40.
72. Sweis I, Yegiyants SS, Cohen MN. The management of postoperative nausea and vomiting: current thoughts and protocols. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37:625-33.
73. Traut U, Brugger L, Kunz R, Pauli-Magnus C, Haug K, Bucher HC, et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004930.
74. Narita K, Tsunoda A, Takenaka K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Effect of mosapride on recovery of intestinal motility after hand-assisted laparoscopic colectomy for carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1692-5.
75. Toyomasu Y, Mochiki E, Morita H, Ogawa A, Yanai M, Ohno T, et al. Mosapride citrate improves postoperative ileus of patients with colectomy. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1361-7.
76. Tsuchida Y, Hatao F, Fujisawa M, Murata T, Kaminishi M, Seto Y, et al. Neuronal stimulation with 5-hydroxytryptamine 4 receptor induces anti-inflammatory actions via alpha7nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. *Gut* 2011;60:638-47.
77. Schwarz NT, Kalff JC, Turler A, Engel BM, Watkins SC, Billiar TR, et al. Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus. *Gastroenterology* 2001;121:1354-71.
78. Wattchow DA, De Fontgalland D, Bampton PA, Leach PL, McLaughlinand K, Costa M. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery - a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:987-98.
79. Subendran J, Siddiqui N, Victor JC, McLeod RS, Govindarajan A. NSAID use and anastomotic leaks following elective colorectal surgery: a matched casecontrol study. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1391-7.
80. Saleh F, Jackson TD, Ambrosini L, Gnanasegaram JJ, Kwong J, Quereshy F, et al. Perioperative nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs are not associated with anastomotic leakage after colorectal surgery. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1398-404.
81. 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;38:2247-57.
82. Burton TP, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2013;56:126-34.
83. 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.
84. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijns MG, Sosef MN, Hulstew K, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99:721-7.
85. Li S, Liu Y, Peng Q, Xie L, Wang J, Qin X. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1122-32.
86. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang CJ, Dong QT, Chen BC, Yu Z. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dig Surg* 2013;30:225-32.

87. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and metaanalysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:773e6.
88. Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996;39:833-5.
89. Carr CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ* 1996;312:869-71.
90. de Aguilar-Nascimento JE, Goelzer J. Early feeding after intestinal anastomoses: risks or benefits? *Rev Assoc Med Bras* 2002;48:348-52.
91. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 2007;94:555-61.
92. Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD, van Barneveld KW, de Hingh IH, Nieuwenhuijzen GA, et al. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2014;259:649-55.
93. El Nakeeb A, Fikry A, El Metwally T, Fouda E, Youssef M, Ghazy H, et al. Early oral feeding in patients undergoing elective colonic anastomosis. *Int J Surg* 2009;7:206-9.
94. Ng WQ, Neill J. Evidence for early oral feeding of patients after elective open colorectal surgery: a literature review. *J Clin Nurs* 2006;15:696-709.
95. Gianotti L, Nespoli L, Torselli L, Panelli M, Nespoli A. Safety, feasibility, and tolerance of early oral feeding after colorectal resection outside an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:747-53.
96. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004080.
97. Khan S, Gatt M, Horgan A, Anderson I, MacFie J. Issues in professional practice: guidelines for implementation of enhanced recovery protocols. London: Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; 2009. Also available from: <http://www.asgbi.org.uk/download.cfm?docid=BE0B52EEAE0E-42C1-A10EDDE7BABDC57A> [accessed 10.08.14].
98. Fanning J, Yu-Brekke S. Prospective trial of aggressive postoperative bowel stimulation following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1999;73:412-4.
99. Kraus K, Fanning J. Prospective trial of early feeding and bowel stimulation after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:996-8.
100. Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 2004;47:271-7. Discussion 277-8.
101. Hansen CT, Sorensen M, Moller C, Ottesen B, Kehlet H. Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:311. e1-7.
102. Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, Kotter M, Brisseau GF, Borowitz DS, et al. New strategies in nonoperative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg* 2002;37:760-4.
103. Branco BC, Barmparas G, Schnuriger B, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg* 2010;97:470-8.
104. Coulie B, Camilleri M, Bharucha AE, Sandborn WJ, Burton D. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:653-63.
105. Rausch T, Beglinger C, Alam N, Gyr K, Meier R. Effect of transdermal application of nicotine on colonic transit in healthy nonsmoking volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10:263-70.
106. de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol* 2005;6:844-51.
107. Itoh T, Yamakawa J, Mai M, Yamaguchi N, Kanda T. The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J IntMed Res* 2002;30:428-32.
108. Fukuda H, Chen C, Mantyh C, Ludwig K, Pappas TN, Takahashi T. The herbal medicine, Dai-Kenchu-to, accelerates delayed gastrointestinal transit after the operation in rats. *J Surg Res* 2006;131:290-5.
109. Endo M, Hori M, Ozaki H, Oikawa T, Hanawa T. Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, ameliorates postoperative ileus by anti-inflammatory action through nicotinic acetylcholine receptors. *J Gastroenterol* 2014;49:1026-39.
110. Endo S, Nishida T, Nishikawa K, Nakajima K, Hasegawa J, Kitagawa T, et al. Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg* 2006;192:9-13.
111. Yoshikawa K, Shimada M, Nishioka M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, et al. The effects of the Kampo medicine (Japanese herbal medicine) "Daikenchuto" on the surgical inflammatory response following laparoscopic colorectal resection. *Surg Today* 2012;42:646-51.
112. Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, Sugimachi K. The effect of the herbal medicines dai-kenchu-to and keishi-bukuryo-gan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* 2005;52:97-100.
113. Okada K, Kawai M, Uesaka K, Koderu Y, Nagano H, Murakami Y, et al. Effect of Daikenchuto (TJ-100) on postoperative bowel motility and on prevention of paralytic ileus after pancreaticoduodenectomy: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase II trial (the JAPAN-PD study). *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:436-8.

114. Shariat Moharari R, Motalebi M, Najafi A, Zamani MM, Imani F, Etezadi F, et al. Magnesium can decrease postoperative physiological ileus and postoperative pain in major non laparoscopic gastrointestinal surgeries: a randomized controlled trial. *Anesth Pain Med* 2014;4:e12750.
115. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, Ouanes JP, Tomas VA, Freck EA, et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anesthesiol* 2013;22:11-20.
116. De Oliveira Jr GS, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119:178-90.