

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE POSLIJEOPERACIJSKOG POREMEĆAJA KOGNITIVNIH FUNKCIJA U BOLESNIKA NAKON NEKARDIOKIRURŠKIH ZAHVATA

NADIJA GAČO¹, JANJA KUHARIĆ^{1,2}, VLATKA SOTOŠEK TOKMADŽIĆ^{1,2}, BOBAN DANGUBIĆ², VALENTINO RAČKI¹ i DANIELA PETRIĆ³

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, ²Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje i ³Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za psihijatriju Rijeka, Hrvatska

Cilj: Cilj istraživanja bio jest utvrditi učestalost i karakteristike poslijeoperacijskog poremećaja kognitivnih funkcija (POCD, engl. *postoperative cognitive dysfunction*) u bolesnika starijih od 18 godina kojima je bio učinjen nekardiokirurški zahvat. Dodatni cilj istraživanja bio je ispitati kognitivne sposobnosti bolesnika prije operacije, 7 dana poslije operacije i 3 mjeseca nakon operacije te utvrditi utječu li dob i komorbiditeti na učestalost POCD-a. **Ispitanici i metode:** Prospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 63 ispitanika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Svaki ispitanik je prije operacije, 7 dana te tri mjeseca nakon operacije ispunio test MoCA. **Rezultati:** Znakovi POCD-a sedam dana nakon operacije bili su prisutni u 25 (40 %) bolesnika, a tri mjeseca nakon operacije u 8 (13 %) bolesnika. Statistički značajna razlika ($p < 0,0001$) utvrđena je između ostvarenog broja bodova na MoCA testu testa prije operacije i 7 dana nakon operacije, kao i 7 dana nakon operacije i 3 mjeseca nakon operacije, dok nije bilo razlike prije i 3 mjeseca nakon operacije ($p = 0,1673$). Analizom pojedinih kategorija testa MoCA statistički značajna razlika pronađena je u kategoriji izvršnih funkcija ($p = 0,0008$), pažnje ($p = 0,019$), jezika i govora ($p < 0,0001$) te odgođenog prisjećanja ($p = 0,017$). Dob i komorbiditeti ispitanika nisu imali statistički značajan utjecaj na učestalost POCD-a. **Zaključak:** Operacija je dovela do razvoja POCD-a kod značajnog broja ispitanika, no kod većine je ispitanika došlo do regresije unutar 3 mjeseca.

Ključne riječi: anestezija, test MoCA, operacija, POCD, poslijeoperacijski poremećaj kognitivnih funkcija

Adresa za dopisivanje: Nadija Gačo, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: nadijagaco@gmail.com
GSM: +38599 722 2224

UVOD

Poslijeoperacijski poremećaj kognitivnih funkcija (POCD, od engl. *postoperative cognitive dysfunction*) je prolazni poremećaj pamćenja, učenja, koncentracije i brzine obrade informacija koji može nastati u bolesnika nakon operacije (1). Očituje se kao novonastala nemogućnost izvršavanja jednostavnih zadataka ili nekoliko istovremenih zadataka, otežano izražavanje ili prisjećanje nedavno stečenih informacija i vrlo često ostaje neprepoznato (2).

POCD zahvaća bolesnike svih dobnih skupina, s većom učestalošću u starijoj životnoj dobi. Oporavak traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana, a iznimno

oštećenje može postati trajno. Rizični čimbenici za razvoj POCD uključuju stariju životnu dob, veliki opseg i trajanje kirurškog postupka, niži stupanj obrazovanja bolesnika, prisutnost kroničnih bolesti te razvoj poslijeoperacijskih komplikacija kao što su infekcije (2-4). Bolesnici koji razviju POCD imaju lošiji kratkoročni i dugoročni ishod te višu stopu morbiditeta i mortaliteta (3).

Učestalost pojave POCD ovisi o dobnoj skupini bolesnika te vrsti kirurškog zahvata, sa značajno većom učestalošću u bolesnika starije životne dobi te bolesnika kojima su učinjene kardiokirurške operacije (3,5). U skupini bolesnika starijih od 60 godina učestalost POCD iznosi 26 % tjedan dana nakon operacije te se

smanjuje na 10 % tri mjeseca nakon operacije (6,7). Učestalost je nešto niža u bolesnika mlađih od 60 godina te iznosi 19 % sedam dana nakon operacije te 6 % tri mjeseca kasnije (7,8). Učestalost POCD u bolesnika kojima je učinjena operacija srca iznosi 30-80 % sedam dana nakon operacije te 10-60 % tri mjeseca kasnije (9).

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do razvoja POCD-a nisu u potpunosti razjašnjeni, no smatra se da stresni odgovor organizma uzrokovan osnovnom bolesti i kirurškim postupkom, endokrinološka disfunkcija, sustavni upalni odgovor, neuroinflamacija, oksidacijski stres, disbalans neurotransmitera te učinak anestetika imaju važnu ulogu u njegovu nastanku (2,10,11,32). Hormoni stresnog odgovora organizma, uključujući adrenalin i glukokortikoide, ostvaruju svoju ulogu u ponašanju i formiranju memorije, tj. pamćenju, djelovanjem na sinaptičko okidanje i neuronalnu plastičnost. Bjelančevine akutne faze upale i toplinskog šoka imaju ulogu u ponašanju i formiranju memorije. Upalni odgovor može dovesti do smanjenja koncentracije poticajnih čimbenika, kao što je BDNF (engl. *brain derived neurotrophic factor*), molekule koja omogućuje normalan rad neurona i sinapsi. Njegov nedostatak može dovesti do smanjenih kognitivnih kapaciteta (12). Nadalje, otpuštanje proupalnih citokina može dovesti do pretjeranog oslobađanja gama-aminomaslačne kiseline s posljedičnom inhibicijom središnjeg živčanog sustava (13). Interleukin (IL)-1, IL-6 i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), glavni proupalni citokini, konstitucijski su prisutni u većim koncentracijama kod starijih osoba, što bi mogao biti razlog veće učestalosti POCD u toj dobnoj skupini (14,15). Oksidacijski stres uzrokovan nastajanjem slobodnih radikala mogao bi, također, imati ulogu u razvoju kognitivne disfunkcije što je dokazano u bolesnika s teškom ozljedom mozga i sepsom. Uloga anestezije u razvoju POCD i dalje nije razjašnjena. Naime, opći anestetici mogu uzrokovati dugotrajnu promjenu u genskom izričaju, prisutnu i nakon prestanka djelovanja te potaknuti različite stanične procese, uključujući i apoptozu. Istraživanjima je utvrđeno da regionalna anestezija može dovesti do POCD-a, ali da nema statistički značajne razlike u učestalosti između opće i regionalne anestezije (16,33).

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i karakteristike POCD u bolesnika starijih od 18 godina kojima je učinjen nekardiokirurški zahvat. Dodatni cilj istraživanja bio je ispitati kognitivne sposobnosti bolesnika prije operacije, 7 dana i 3 mjeseca poslije operacije te utvrditi utječu li dob i komorbiditeti na učestalost POCD-a.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Ovim prospektivnim istraživanjem ispitano je 63 bolesnika nakon nekardiokirurškog zahvata koji je učinjen u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka. Ispitanici su liječeni u Klinici za otorinolaringologiju te u Zavodu za opću kirurgiju KBC Rijeka. Svakom ispitaniku uključenom u istraživanje utvrdili su se sljedeći podatci: dob, stupanj obrazovanja, kronične bolesti, vrsta i trajanje anestezije te vrsta i trajanje kirurškog zahvata. Vrsta anestezije odabrana je ovisno o kirurškom postupku.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici mlađi od 18 godina i stariji od 75 godina, kao i bolesnici koji boluju od duševne zaostalosti i demencije. Svi ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju bili su prije operacije urednog neurološkog i psihičkog stanja.

MoCA test

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test je brzi instrument za probir bolesnika s poremećajem kognitivnih funkcija s visokom specifičnošću i senzitivnošću za detekciju blagog kognitivnog oštećenja i demencije (17,18). Test uključuje 30 pitanja i traje 10 minuta. Sastoji se od 11 kategorija: test povezivanja, vidnokonstruktivna sposobnost, imenovanje, pamćenje, pažnja, ponavljanje rečenice, tečnost, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentacija (19).

Svaki ispitanik je prije operacije potpisao informirani pristanak i riješio MoCA test (T0). Test se potom ponovio 7 dana nakon operacije (T1) i 3 mjeseca nakon operacije (T2). Razvoj POCD definirali smo ako je ostvareni broj bodova nakon operacije pao za ≥ 2 u odnosu na ostvareni broj bodova prije operacije.

Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka napravljena je u računalnom programu *GraphPad Prism* (*GraphPad Software*, Kalifornija, SAD). Kod pravilne raspodjele podataka se kao mjera centralne tendencije koristila aritmetička sredina s prikazom standardne devijacije. Nepravilno raspoređene podatke se prikazalo medijanom i rasponom te analiziralo neparametrijskim testovima za više zavisnih grupa (Friedmanov test). Kvalitativni podatci prikazali su se frekvencijama pojavnosti i postotcima, a uspoređivali hi-kvadrat testom. Razina od $p < 0,05$ smatrala se statistički značajnom.

REZULTATI

Od 63 ispitanika uključenih u studiju bilo je 35 (55 %) žena i 28 (45 %) muškaraca. Srednja dob ispitanika

bila je 45 ± 16 godina. Srednju stručnu spremu imalo je 38 (61 %) ispitanika, višu stručnu spremu 10 (16 %) ispitanika, a visoku stručnu spremu 15 (23 %) ispitanika. Od kroničnih bolesti 19 (30 %) ispitanika imalo je arterijsku hipertenziju, 6 (9 %) šećernu bolest te 2 (3 %) ispitanika epilepsiju (tablica 1).

Tablica 1.
 Prijeoperacijska obilježja bolesnika

Obilježja ispitanika	
Broj ispitanika	63
Dob ispitanika (srednja vrijednost \pm SD)	45 ± 16
Spol (žene, %)	35 (55 %)
Stupanj obrazovanja ispitanika:	
Srednja stručna sprema	38 (61 %)
Viša stručna sprema	10 (16 %)
Visoka stručna sprema	15 (23 %)
Kronične bolesti:	
Arterijska hipertenzija (broj, %)	19 (30 %)
Šećerna bolest (broj, %)	6 (9 %)
Epilepsija (broj, %)	2 (3 %)

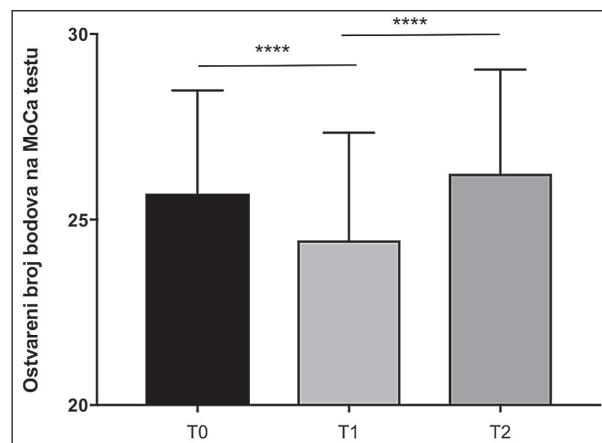
U Klinici za otorinolaringologiju liječena su 44 (70 %) ispitanika, dok ih je 19 (30 %) liječeno u Zavodu za opću kirurgiju KBC-a Rijeka. Prosječno trajanje kirurškog zahvata iznosilo je 45 (15-140) minuta, a prosječno trajanje anestezije 70 (30-165) minuta (tablica 2).

Tablica 2.
 Obilježja kirurškog zahvata i anesteziološkog postupka

Obilježja kirurškog zahvata i anestezioloških postupaka	
Vrsta anestezije:	
Opća balansirana anestezija (broj, %)	58 (92 %)
Spinalna anestezija (broj, %)	5 (8 %)
Vrsta kirurškog zahvata	
Otorinolaringološki zahvati (broj, %)	44 (70 %)
Zahvati opće kirurgije: operacije preponske kile, dojke i štitnjače (broj, %)	19 (30 %)
Trajanje kirurškog zahvata (medijan, raspon u minutama)	45 (15-140)
Trajanje anestezije (medijan, raspon u minutama)	70 (30-165)

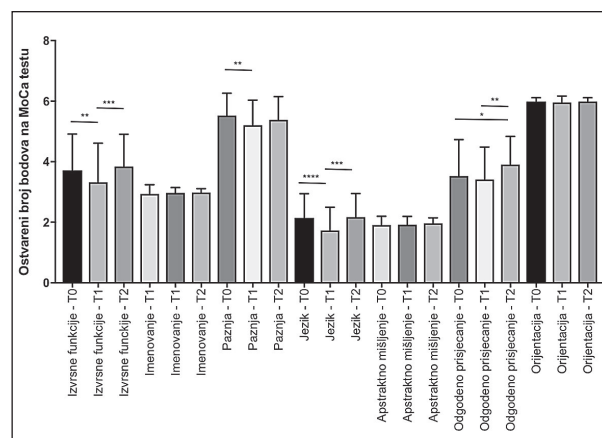
POCD je bio prisutan u 25 (40%) ispitanika sedam dana nakon operacije te 8 (13 %) ispitanika 3 mjeseca nakon operacije. Značajna statistička razlika u ostvarenom broju bodova na MoCA testu postojala je u ispitanika prije operacije i 7 dana nakon operacije ($p < 0,0001$) te u ispitanika 7 dana nakon operacije i 3

mjeseca nakon operacije ($p < 0,0001$), dok nema statistički značajne razlike u ostvarenom broju bodova na MoCA testu u ispitanika prije operacije i tri mjeseca nakon operacije (sl. 1).



Sl. 1. Ostvareni broj bodova zbrojem svih kategorija MoCA testa. Statistički značajna razlika ($p < 0,0001$) pronađena je između ostvarenog broja bodova na MoCA testu prije operacije (T0) i sedam dana nakon operacije (T1) te između ostvarenog broja bodova na MoCA testu sedam dana (T1) i tri mjeseca (T2) nakon operacije. Ostvareni broj bodova na MoCA testu prije operacije (T0) i tri mjeseca nakon operacije (T2) nije se statistički značajno razlikovao ($p = 0,06$).

Nadalje, analizom pojedinih kategorija MoCA testa dobivena je statistički značajna razlika u kategoriji izvršnih funkcija ($p = 0,0008$), pažnje ($p = 0,019$), jezika i govora ($p < 0,0001$) te odgođenog prisjećanja ($p = 0,017$) prije operacije, 7 dana nakon operacije te 3 mjeseca nakon operacije (sl. 2).



Sl. 2. Ostvareni broj bodova u pojedinačnim kategorijama MoCA testa. Analizom pojedinačnih kategorija MoCA testa Friedmanovim testom statistički značajna razlika pronađena je u kategoriji izvršnih funkcija ($p = 0,0008$), pažnje ($p = 0,019$), jezika i govora ($p < 0,0001$) te odgođenog prisjećanja ($p = 0,017$). Ostvareni broj bodova u kategoriji imenovanja, apstraktnog mišljenja te orijentacije nije se statistički značajno razlikovao u različitim vremenskim točkama.

Kada se ispitanike podijelilo u dvije dobne skupine, mlađe i starije od 60 godina, dobiveno je da je POCD sedam dana nakon operacije prisutan kod 18 (38 %) ispitanika mlađe životne dobi te kod 7 (47 %) ispitanika starije životne dobi, bez statističke značajnosti između skupina. Tri mjeseca nakon operacije POCD je bio prisutan kod 5 (10 %) ispitanika mlađe životne dobi te 3 (20 %) ispitanika starije životne dobi, bez statističke značajnosti između skupina.

Analizom bolesnika s komorbiditetima (arterijska hipertenzija, šećerna bolest i epilepsija) nije dobivena statistički značajna razlika u razvoju POCD kod pojedinih skupina u odnosu na ispitanike bez istog komorbiditeta.

RASPRAVA

U ovom istraživanju učestalost POCD-a sedam dana nakon operacije iznosi 40 %, dok 3 mjeseca nakon operacije iznosi 13 %, a ostvareni broj bodova na MoCA testu se statistički značajno razlikuje između pojedinih vremenskih točaka. Kada se ispitanike podijeli u dvije dobne skupine, mlađe i starije od 60 godina, učestalost POCD sedam dana nakon operacije u mlađih iznosi 38 %, u starijih 47 %, dok tri mjeseca nakon operacije u mlađih iznosi 10 %, a u starijih 20 %. U obje vremenske točke nije ostvarena statistički značajna razlika između ispitanika starijih i mlađih od 60 godina. U literaturi postoje značajne razlike u učestalosti POCD što je i očekivano zbog nedefiniranih kriterija za dijagnozu POCD-a, kao i zbog različitih testova koji se koriste za dijagnozu poremećaja kognitivnih funkcija (20,21). Incidencija može značajno varirati i ovisno o tipu operacije. Kardiokirurške operacije nose najveći rizik i najveću učestalost POCD-a koja iznosi i do 60 % kod otpusta (1). Monk i sur. su u svojem istraživanju pokazali učestalost POCD-a nakon operacije u bolesnika mlađe, srednje i starije životne dobi sličnu rezultatima dobivenim ovim istraživanjem (9). Tri mjeseca nakon operacije razina POCD je pala kod mlađe i srednje dobi u razinu kontrolne skupine, dok je kod starijih bila 13 % i značajno viša od kontrolne skupine. U našem istraživanju je češća učestalost kod svih dobi, no to se može objasniti i manjim brojem ispitanika. Moller i sur. su u opservacijskom istraživanju ustanovili POCD-u kod 26 % ispitanika kod otpusta te u 10 % tri mjeseca nakon operacije, no nije učinjena razlika po dobi (8). Uspoređujući navedeno istraživanje s našim, pratimo veću učestalost u našoj populaciji kod otpusta iz bolnice, no sličnu tri mjeseca nakon operacije. Prije provođenja značajnih istraživanja u domeni učestalosti POCD-a potrebno je definirati jasne kriterije za postavljanje dijagnoze, kao i standardizaciju testiranja.

Ukupni rezultat MoCA testa kod ispitanika značajno pada 7 dana nakon operacije, a onda značajno raste 3 mjeseca nakon operacije, dok nema značajne razlike prije i 3 mjeseca nakon operacije. To upućuje na kognitivnu disfunkciju kod otpusta te poboljšanje u većine bolesnika kod zadnjeg ispitivanja do razine prijeoperacijskog funkcioniranja. Ukupni rezultat MoCA-e kao i sveukupni trend pogoršanja i poboljšanja sličan je kao i u drugim studijama koje su koristile ovaj test za procjenu poremećaja kognitivne funkcije (22,23). Kod navedenih istraživanja učinjena je i analiza proupalnih citokina te je utvrđeno da pacijenti s POCD-om imaju i značajno povišene proupalne biljege, što upućuje na utjecaj upale u patofiziologiji ove bolesti. Nadalje, trend poboljšanja na prijeoperacijsko funkcioniranje dokumentiran je i u kontroliranim longitudinalnim studijama, odnosno da nakon dvije i šest godina poslije operacije nema razlike u stopi poremećaja kognitivne funkcije s kontrolnim skupinama (24,25).

Vrlo je malo istraživanja proučavalo sve domene kognitivnog funkcioniranja zahvaćene kod POCD-a. MoCA test obuhvaća nekoliko raznih kategorija, a u našem ispitivanju je prikazan značajni pad u kategoriji izvršnih funkcija, pažnji, jeziku i govoru te odgođenom prisjećanju. Od svih kategorija MoCA testa, izvršne funkcije imaju najveći utjecaj na kvalitetu života i mogući postoperacijski rizik, što otvara i moguću svakodnevnu kliničku primjenu ovog kratkog testa (25). Poremećaj izvođenja izvršnih funkcija, jezika i govora te pažnje pronađen je i u istraživanju koje su proveli Ancelin i sur. (26). MoCA test se primarno koristi za dijagnozu demencija i blažeg kognitivnog deficita te je zanimljivo da se kod tih bolesti uz navedene kategorije javlja i poremećaj orijentacije i apstraktnog mišljenja, što upućuje na različite patofiziološke procese oštećenja mozga (27).

Također, analizirali smo utjecaj komorbiditeta na razvoj POCD-e kao sekundarni ishod istraživanja. Ovim istraživanjem nije pronađena povezanost između ispitanika s arterijskom hipertenzijom, šećernom bolesti i epilepsijom te lošijeg ostvarenog broja bodova na MoCA testu nakon operacije u odnosu na ispitanike bez istih komorbiditeta. Slični rezultati pronađeni su za hipertenziju u nekoliko istraživanja, dok se u literaturi šećerna bolest navodi kao rizični faktor za POCD (8,28-30). Razlika u procjeni šećerne bolesti kao rizičnog čimbenika se vjerojatno može pripisati manjem broju bolesnika, kao i nedostatku analize trajanja bolesti, koja bi zbog same naravi bolesti predisponirala bolesnike za razvoj POCD (31).

Zbog slabe istraženosti područja ne postoje čvrsti dokazi o tome kako prevenirati POCD, no dosadašnja istraživanja upućuju na važnost preoperacijskog vježbanja kao mogućeg protektivnog čimbenika (34).

Razne studije su ispitale učinkovitost deksametazona za prevenciju POCD-a zbog upalne teorije nastanka, te rezultati upućuju u korist nižih doza lijeka u preoperacijskom razdoblju, dok više doze povećavaju rizik nastanka POCD-a (35-38). S druge strane, u postoperacijskom razdoblju postoje preporuke i snažnija razina dokaza da je potrebno izbjegavati polifarmaciju, regulirati bol i izbjegavati korištenje antikolinergičnih lijekova kako bi se smanjila incidencija POCD-a (39). Kao što je ranije spomenuto, u našem istraživanju je MoCA testom utvrđen pad u izvršnim funkcijama, što dovodi do većeg postoperacijskog rizika je te iz zbog toga važno utvrditi moguće načine prevencije i liječenja POCD-a u daljnjim studijama.

Nedostatci naše studije su mali broj ispitanika, pogotovo u skupini starijih bolesnika, što ograničava i moguću interpretaciju rezultata. Također, bilo bi potrebno u budućim istraživanjima detaljnije ispitati mogući utjecaj na motoričke funkcije, koje su u MoCA testu površnije obrađene. Nadalje, u našem ispitivanju nema zdrave kontrolne skupine, kojom bi mogli bolje interpretirati dugoročni ishod i trajanje POCD-a.

ZAKLJUČAK

Operacija je dovela do razvoja POCD-a kod značajnog broja ispitanika, no kod većine je došlo do regresije unutar 3 mjeseca. S obzirom da može imati značajan utjecaj na ishod i kvalitetu života bolesnika nakon operacije, POCD je stanje koje treba aktivno tražiti kako bi se izbjegle moguće komplikacije.

L I T E R A T U R A

1. Wang W, Wang Y, Wu H i sur. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1908-12.
2. Lloyd DG, Ma D, Vizcaychipi MP. Cognitive decline after anaesthesia and critical care. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2012; 12(3): 105-9.
3. Warltier DC, Newman S, Psych D, Stygall J, Hirani S. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery: A Systematic Review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90.
4. Kok WF, Koerts J, Tucha O, Scheeren TWL, Absalom AR. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2016; 72: 359-69.
5. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128(5): 3664-70.

6. Jeon Y-T, Kim B-G, Park YH i sur. Postoperative cognitive changes after total knee arthroplasty under regional anesthesia. *Medicine* 2016; 95(52): e5635.

7. Ancelin M-L, de Roquefeuil G, Scali J i sur. Long-term post-operative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(3): 105-13.

8. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS i sur. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351(9106): 857-61.

9. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW i sur. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2008; 108(1): 18-30.

10. Leng T, Gao X, Dilger JP, Lin J. Neuroprotective effect of lidocaine: is there clinical potential? *Int J Pathophysiol Pharmacol* 2016; 8(1): 9-13.

11. Gao Z, Rao J, Li Y. Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidative stress and inflammation. *Neural Regen Res* 2017; 12(2): 329-36.

12. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. *Handb Exp Pharmacol* 2014; 220: 235-50.

13. Olsen RW, DeLorey TM. GABA Receptor Physiology and Pharmacology. U: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6. izdanje. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.

14. Brüünsgaard H, Klarlund Pedersen B. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(1): 15-39.

15. Lanari AM, Silvestrelli G, De Dominicis P i sur. Hypertension and Cognitive Dysfunction in Physiologic and Pathologic Aging of the Brain. *Am J Geriatr Cardiol* 2007; 16(3): 158-64.

16. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(3): 67-79.

17. Ciesielska N, Sokolowski M, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Sbela A, Kedziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 2016; 50(5): 1039-52.

18. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. *Can J Psychiatry* 2007; 52(5): 329-32.

19. Nasreddine Z, Phillips NĀA, Bédirian V i sur. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695-9.

20. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Post-operative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106(3): 572-90.

21. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(3): 275-89.
22. Chi YL, Li ZS, Lin C-S, Wang Q, Zhou Y-K. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(6): 1346-54.
23. Zhang YH, Guo XH, Zhang QM, Yan GT, Wang TL. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients. *Int J Neurosci* 2014; 125(7): 501-6.
24. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P i sur. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(10): 1246-51.
25. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM i sur. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol* 2008; 63(5): 581-90.
26. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledéret B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 360-6.
27. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD i sur. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73(21): 1738-45.
28. Panda N, Mathew P, Narayana Y, Kohli A, Gandhi K, Kumar P. Early Post Operative Cognitive Dysfunction (POCD) in middle aged hypertensive patients: A pilot study. *J Neuroanaesth Crit Care* 2014; 1(3): 198.
29. Kadoi Y, Goto F. Factors Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Surg Today* 2006; 36(12): 1053-7.
30. Kadoi Y, Saito S, Fujita N, Goto F. Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(3): 576-83.
31. McCrimmon RJ, Phd R, McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; 379: 2291-9.
32. Zah Bogović T, Tonković D, Sekulić A i sur. Patofiziološka delirija. *Acta Med Croatica* 2012; 66(1): 61-5.
33. Tripković, B. Utjecaj regionalne anestezije i analgezije na razvoj postoperacijskog delirija. *Acta Med Croatica* 2012; 66(1): 23-6.
34. Brown C, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *Br J Anaesth* 2016; 117(3): 52-61.
35. Valentin LSS, Pereira VFA, Pietrobon RS i sur. Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction—A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Delhi MA, ed. PLoS ONE*. 2016; 11(5): e0152308.
36. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(11): 776-84.
37. Šakić L, Tonković D, Godan BJ, Šakić K. The influence of dexamethasone administration in spinal anesthesia for femur fracture on postoperative cognitive dysfunction. *Periodicum biologorum* 2015; 117(2): 281-5.
38. Fang Q, Qian X, An J, Wen H, Cope DK, Williams JP. Higher dose dexamethasone increases early postoperative cognitive dysfunction. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014; 26(3): 220-5.
39. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 142-50.

SUMMARY

INCIDENCE AND CHARACTERISTICS OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS UNDERGOING NONCARDIAC SURGERY

N. GAČO¹, J. KUHARIĆ^{1,2}, V. SOTOŠEK TOKMADŽIĆ^{1,2}, B. DANGUBIĆ², V. RAČKI¹ and D. PETRIĆ³

¹University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka University Hospital Centre, ²Department of Anesthesiology and Intensive Care and ³Department of Psychiatry, Rijeka, Croatia

The primary aim of this study was to establish the incidence and characteristics of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients undergoing noncardiac surgery. In addition, the aim was to determine whether age and comorbidities have an influence on the incidence of POCD. *Patients and Methods:* Sixty-three patients treated in Rijeka University Hospital Centre completed this prospective study. The following parameters were determined in each patient: age, gender, level of education, chronic illness (hypertension, diabetes and neurologic diseases), type and length of anesthesia, and length and severity of surgical procedure. All patients had normal neurologic and mental state preoperatively. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test was used to determine cognitive function before surgery, then 7 days and 3 months after surgery. Patients younger than 18 and older than 75 were excluded from the study, as were those suffering from intellectual disability and dementia. *Results:* Twenty-five (40%) patients had signs of cognitive dysfunction 7 days after surgery, which persisted in 8 (13%) patients 3 months after surgery. There was a significant difference ($p < 0.0001$) in patient MoCA scores before surgery and 7 days after surgery. A significant difference ($p < 0.0001$) was also found between patient MoCA scores 7 days and 3 months after surgery, whereas there was no difference ($p = 0.06$) between the scores recorded before surgery and 3 months after surgery. There was no statistically significant difference after dividing patients into groups according to age and comorbidities. When analyzing MoCA test by subcategories, statistically significant differences between the mentioned time periods were found in the following subcategories: executive functioning ($p = 0.0008$), attention ($p = 0.019$), language and fluency ($p < 0.0001$), and delayed remembering ($p = 0.017$). The overall incidence of POCD in our study was 40% seven days after surgery and 13% three months after surgery, which was similar to those reported in the literature. The incidence of POCD can vary greatly between studies, as there are no clear and standardized criteria for diagnosis of POCD. Patient MoCA scores decreased 7 days after surgery compared to those recorded before surgery, although they recovered in most patients 3 months after surgery. These results are comparable with literature data from studies that used the same cognitive test. Controlled longitudinal studies report similar findings, indicating the transient nature of POCD in most patients after several years. Executive functioning, attention, fluency and delayed remembering were most affected in our study patients, whereas naming, abstract thought and orientation were not affected either before or after surgery. Of all categories, executive functioning can have most serious effect on the patient quality of life and postoperative risk. Several studies that investigated which cognitive functions were most affected report results similar to ours. Interestingly, patients with mild cognitive impairment and dementia had significant differences in abstract thought and orientation, which implicates a different pathophysiological process than the one involved in the development of POCD. A limitation of our study was a small number of patients, which limited interpretation of the results. Furthermore, motor skills should also be evaluated thoroughly in future studies, as MoCA test is quite superficial in this regard. Lastly, a healthy control should be included for assessing the outcome and length of POCD. *In conclusion*, surgery led to the development of POCD in a significant number of patients, although most of them recovered in 3 months. POCD is a disease that deserves further study as it can have a significant impact on the quality of life and functioning in the postoperative period.

Key words: anesthesia, Montreal Cognitive Assessment Test, operation, postoperative cognitive dysfunction