

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**İNTRAOPERATİF İNDOSİYANİN YEŞİL ANJİOGRAFİSİ İLE REMNANT
PANKREAS PERFÜZYONUNUN OBJEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
POSTOPERATİF PANKREATİK FİSTÜL İLİŞKİSİ**

Dr. Tutku Tüfekçi

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2024

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**İNTRAOPERATİF İNDOSİYANİN YEŞİL ANJİOGRAFİSİ İLE REMNANT
PANKREAS PERFÜZYONUNUN OBJEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
POSTOPERATİF PANKREATİK FİSTÜL İLİŞKİSİ**

Dr. Tutku Tüfekçi

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gürkan Tellioğlu

İSTANBUL - 2024

**İntraoperatif İndosiyanin Yeşil Anjiyografisi ile Remnant Pankreas Perfüzyonunun
Objektif Değerlendirilmesi ve Postoperatif Pankreatik Fistül İlişkisi**

Tutku Tüfekçi tarafından yapılmış olan bu çalışma, aşağıda yer alan jüri üyelerimiz tarafından Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:	Ünvan / Ad-Soyad:	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Emre Balık	_____
Üye (Danışman)	Prof. Dr. Gürkan Tellioğlu	_____
Üye	Dr. Emre Özoran	_____
Üye	Doç. Dr. Ahmet Rencüzoğulları	_____
Üye	Dr. Emre Bozkurt	_____

Tarih: 15/04/2024

ONAY

Bu tez çalışması, 15/04/2024 tarihinde Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Emre Balık

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Tutku Tüfekçi

TEŞEKKÜR



ÖZET

İntraoperatif İndosiyenin Yeşil Anjiyografisi ile Remnant Pankreas Perfüzyonunun Objektif Değerlendirilmesi ve Postoperatif Pankreatik Fistül İlişkisi

Dr. Tutku Tüfekçi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Gün. Ay. Yıl

Arka Plan: Pankreatikoduodenektomi sonrası morbiditenin, uzamış hastane yatış sürelerinin ve dolayısıyla artmış sağlık harcamalarının ana belirleyicisi postoperatif pankreatik fistüldür (POPF). Çeşitli risk faktörleri arasında, remnant pankreas hipoperfüzyonun POPF ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. İndosiyenin yeşil (İSY) ve yakın kızıl ötesi (YKÖ) görüntüleme ile floresan anjiyografi için ideal yöntemlerden biri olmuştur. Mevcut çalışmada hipoperfüzyonun İSY-YKÖ floresan anjiyografi ile kantitatif değerlendirilmesi ve bunun POPF ile ilişkisinin ortaya konması ve amaçlanmıştır.

Yöntem: Periapuller patolojiler nedeniyle pankreatikoduodenektomi ameliyatı geçiren ardışık hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Standartlaştırılmış teknik ile yapılan anastomozdan hemen önce İSY-YKÖ floresan anjiyografi video kayıtları, kantitatif değerlendirme için Python programlama dili aracılığıyla, hastaların klinik bilgilerine kör iki bağımsız araştırmacı tarafından floresan-zaman grafiğine dönüştürülerek dinamik olarak analiz edildi. ISGPS 2016 tanımlamasına göre POPF gelişen ve gelişmeyen hastaların perfüzyon verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: 30 hastadan 9'unda klinik olarak anlamlı POPF, 3'ünde biyokimyasal kaçak meydana geldi. 18 hastada POPF meydana gelmedi. Perfüzyon parametrelerinden STD F_{max} ve eğim parametresi klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalarda istatistiksel olarak ilişkiliydi (sırasıyla $p=0.032$ ve 0.008), F_{max} ve $T_{1/2max}$ istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakındı (sırasıyla $p=0.087$ ve $p=0.054$). Tüm POPF için ele alındığında ise F_{max} , STD F_{max} , $T_{1/2max}$ ve eğim iki grup arasında istatistiksel olarak ilişkiliydi (sırasıyla $p=0.049$, $p=0.034$, $p=0.026$, $p=0.015$).

Sonuç: İSY-YKÖ floresan anjiyografi yöntemi ile yapılan intraoperatif değerlendirme, POPF riskinin değerlendirilmesi için potansiyel bir araç olmaya adaydır.

ABSTRACT

Association between Postoperative Pancreatic Fistula and Perfusion of Remnant Pancreas as Objectively Evaluated with Intraoperative Indocyanine Green

Dr. Tutku Tüfekçi

Department of General Surgery

Month Day, Year

Background: Postoperative pancreatic fistula (POPF) is a major determinant of morbidity, prolonged hospital stays, and thus increased healthcare costs following pancreaticoduodenectomy. Among various risk factors, the relationship of hypoperfusion at the remnant pancreas with POPF has not been clearly established. Indocyanine green (ICG) and near-infrared (NIR) imaging have become one of the ideal methods for fluorescence angiography. This study aims to quantitatively evaluate hypoperfusion with ICG-NIR fluorescence angiography and its association with POPF.

Methods: Consecutive patients undergoing pancreaticoduodenectomy for periampullary pathologies were prospectively included in the study. Fluorescence angiography recordings with ICG-NIR, performed before the anastomosis with a standardized technique were dynamically analyzed through Python programming language by two independent researchers blinded to the patients' clinical information, converting them into fluorescence-time graphs. Perfusion data of patients with and without POPF and clinically relevant POPF, according to the ISGPS 2016 definition, were compared.

Results: Out of 30 patients, 9 developed clinically relevant POPF, and 3 had biochemical leakage. POPF did not occur in 18 patients. The perfusion parameters STD Fmax and the slope parameter were statistically associated with the development of clinically relevant POPF ($p=0.032$ and $p=0.008$, respectively), with Fmax and T1/2max being nearly statistically significant ($p=0.087$ and $p=0.054$, respectively). When considering all POPF, Fmax, STD Fmax, T1/2max, and the slope were statistically associated between the two groups ($p=0.049$, $p=0.034$, $p=0.026$, $p=0.015$, respectively).

Conclusion: The intraoperative assessment with ICG-NIR fluorescence angiography method is a potential tool for evaluating the risk of POPF.

İÇİNDEKİLER

Tez Onayı	iii
Beyan	iv
İthaf	v
Teşekkür	vi
Özet	vii
İngilizce Özet (Abstract)	viii
İçindekiler	ix
Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii

1. GİRİŞ	1
1.1 Problemin Tanımı Ve Önemi	1
1.2 Araştırmanın Amacı	1
1.3 Araştırmanın Hipotezleri	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 İndosiyanin Yeşili ve Yakın Kızıl Ötesi Görüntüleme	2
2.1.1 İndosiyanin Yeşil Moleküler Özellikleri	2
2.1.2 Yakın Kızıl Ötesi Floresan Görüntüleme	4
2.1.3 İndosiyanin Yeşil Klinik Kullanımı	9
A. Tıpta Genel Kullanım Alanları	9
B. Gastrointestinal Sistem Cerrahisi	12
C. Hepatopankreatobiliyer Sistem Cerrahisi	18
2.2 Pankreasın Vasküler Anatomisi	25
2.3 Pankreas Cerrahisi ve Whipple Prosedürü	29
2.3.1 Tanım ve Tarihçe	29
2.3.2 Kurumsal Cerrahi Teknik	36
2.4 Postoperatif Pankreatik Fistül	40
2.4.1 Tanımlama	40
2.4.2 Risk Faktörleri	42
A. Cerrahi ve Teknik İlişkili Değişkenler	43

B. Perioperatif Değişkenler.....	44
C. Hasta İlişkili Değişkenler.....	47
D. Pankreas İlişkili Değişkenler.....	48
E. Postoperatif Pankreatik Fistül Risk Modelleri.....	49
2.4.3 Kaçınma Ve Önleme Stratejileri.....	50
A. Fibrin Yapıştırıcı ve Mühürleyiciler.....	51
B. Somatostatin Analogları.....	51
C. Eksternal Pankreas Drenajı ve İnternal Pankreas Stentleri.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
3.1 Araştırmanın ve Katılımcıların Özellikleri.....	54
3.2 Ameliyat Ve Anastomoz Tekniği.....	54
3.3. İntraoperatif İndosiyanin Yeşil Floresan Anjiografi.....	54
3.4 Tanımlamalar ve Terminoloji.....	54
3.5. Kantitatif Dinamik Floresan Yoğunluğu Değerlendirmesi.....	55
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi.....	58
3.7. Etik.....	59
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	84
7. KAYNAKLAR.....	85
8. EKLER.....	118

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Kohortun preoperatif özellikleri

Tablo 4.2: Kohortun perioperatif özellikleri

Tablo 4.3: Kohortun postoperatif özellikleri

Tablo 4.4: Kohortun patoloji özellikleri

Tablo 4.5: Postoperatif pankreatik fistül ile ilişkili değişkenlerin analizi

Tablo 4.6: Uluslararası valide klinik risk skorlarının analizi

Tablo 4.7: Floresan - zaman grafiklerinden elde edilen yoğunluk parametrelerinin analizi

Tablo 4.8: Floresan - zaman grafiklerinden elde edilen akış parametrelerinin analizi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: İndosiyenin yeşil molekülü

Şekil 2.2: Çeşitli çalışmalarda floresan – zaman grafikleri ve elde edilen parametreler

Şekil 2.3: Yıllara göre *PubMed* yayın sayısı

Şekil 2.4: Pankreasın arteriyel beslenmesi

Şekil 2.5: İnferior pankreatikoduodenal arter varyasyonları

Şekil 2.6: Dorsal pankreatik arter varyasyonları

Şekil 2.7: Uluslararası pankreatik fistül çalışma grubunun 2005 ve 2016 postoperatif pankreatik fistül derecelendirmeleri

Şekil 3.1: Floresan - zaman grafiği ve perfüzyon parametrelerinin şematik çizimi

Şekil 4.1: Derece B POPF gelişmiş bir hastanın analizi

Şekil 4.2: POPF gelişmemiş bir hastanın analizi

KISALTMALAR

İSY: İndosiyanin yeşil

YKÖ: Yakın kızıl ötesi

mg: Miligram

kg: Kilogram

ml: Mililitre

nm: Nanometre

mm: Milimetre

cm: Santimetre

IU/L- International Units per litre: Uluslararası ünite/Litre

^{99m}Tc: Teknesyum-99m

VKİ: Vücut kitle indeksi

SMA: Superior mezenterik arter

SMV: Superior mezenterik ven

İMV: İnferior mezenterik ven

GDA: Gastroduodenal arter

DPA: Dorsal pankreatik arter

SPDA: Superior pankreatikoduodenal arter

ASPDA: Anterior superior pankreatikoduodenal arter

PSPDA: Posterior superior pankreatikoduodenal arter

IPDA: İnferior pankreatikoduodenal arter

AIPDA: Anterior inferior pankreatikoduodenal arter

PIPDA: Posterior inferior pankreatikoduodenal arter

ASPDV: Anterior superior pankreatikoduodenal ven

PSPDV: Posterior superior pankreatikoduodenal ven

AIPDV: Anterior inferior pankreatikoduodenal ven

PIPDV: Posterior inferior pankreatikoduodenal ven

POPF: Postoperatif pankreatik fistül

ISGPF - International Study Group of Pancreatic Fistula: Uluslararası pankreatik fistül çalışma grubu

ISGPS - International Study Group of Pancreatic Surgery: Uluslararası pankres cerrahisi çalışma grubu

PDAK: Pankreatik duktal adenokarsinom

FRS: Fistül risk skoru

a-FRS: Alternatif fistül risk skoru

ua-FRS: Güncellenmiş alternatif fistül risk skoru

CRP: C-reaktif protein

ASA: American Society of Anaesthesiologists

PPPD - Pylorus Preserving Pancreatoduodectomy: Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi

1. GİRİŞ

1.1 Problemin Tanımı ve Önemi

Pankreatikoduodenektomi, azalan postoperatif mortalite oranlarına rağmen halen yüksek postoperatif morbidite oranlarına sahiptir. Pankreatikodudonektomi sonrası morbiditenin, uzamış hastane yatış sürelerinin ve dolayısıyla artmış sağlık harcamalarının ana belirleyicisi postoperatif pankreatik fistüldür. Postoperatif pankreatik fistül ile ilişkili birçok faktör tanımlanmıştır ve risk tahmin skorlarına entegre edilmiştir. Tahmin araçlarının klinik uygulamada yaygın kullanılması, yüksek risk altındaki hastaların erken değerlendirilmesine olanak tanımış ve anastomoz kaçağını önlemeye potansiyel olarak katkıda bulunabilecek stratejilerin uygulanmasını sağlamıştır. Ancak, pankreatik fistülün etkili bir şekilde tahmin edilmesi hala zorluk teşkil etmektedir. Postoperatif pankreatik fistül riskini öngörmek hasta için; iyileşmeyi hedeflemek, ek önleyici stratejiler planlamak ve erken müdahalede bulunmak için kullanılmalıdır.

1.2 Araştırmanın Amacı

Araştırmanın amacı, pankreatikoduodenektomi ameliyatı sırasında indosiyanin yeşili ve yakın kızıl ötesi görüntüleme kullanılarak yapılan intraoperatif floresan anjiografi ile remnant pankreastaki transeksiyon yüzeyinin perfüzyonunun kantitatif değerlendirilmesi ve postoperatif pankreatik fistül ile ilişkisinin objektif olarak belirlenmesidir.

1.3 Araştırmanın Hipotezi

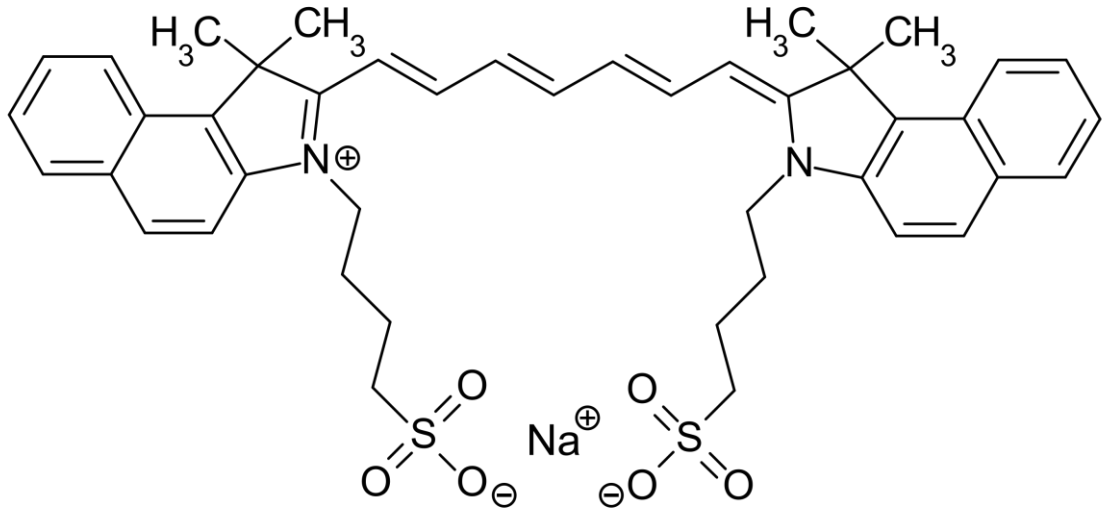
Araştırmanın hipotezi, pankreatikojejunostomi anastomozu öncesinde yapılan indosiyanin yeşil floresan anjiografinin kantitatif değerlendirmesi ile ortaya konacak pankreas güdüğündeki hipoperfüzyon ve iskeminin, postoperatif pankreas fistül riskini öngörmek için yeni ve etkili bir yöntem olduğudur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İndosiyanin Yeşil ve Yakın Kızılötesi Görüntüleme

2.1.1 İndosiyanin Yeşil Moleküler Özellikleri

İndosiyanin yeşil (İSY); steril, anyonik suda çözünür bir trikarbosiyenin iyodür boyasıdır. (Şekil 2.1) Molekül ağırlığı 751.4 daltondur. Siyanin boyalarının geniş ailesine ait negatif yüklü bir iyondur.(1) Kuru İSY, oda sıcaklığında stabildir. Bu aynı zamanda farmasötik olarak temin edilebilen İSY formudur. İSY 1 mg/mL olarak distile su ile çözünür, ancak tuzlu suda çözünmez. Bu nedenle, İSY önce suda çözölmeli ve ancak bundan sonra izotonik bir çözelti gerekiyorsa salin ile seyreltilmelidir.(2)



Şekil 2.1: İndosiyanin yeşil molekülü.

İntravenöz yolla enjekte edildiğinde albümin ve lipoproteinler gibi plazma proteinlerine bağlanır. Beta lipoproteinler, İSY'in lipofilik bileşenine proteinlerin hidrofobik bölgeleri tarafından bağlanır. Bu etkileşim protein yapısını değiştirmez ancak boyanın dışarı sızmasını azaltır ve toksik olmayan bir arayüz oluşturur.(3) Plazma proteinlerine, özellikle lipoproteinlere hızlı bağlanmasının kritik özelliği, İSY'in tekrarlanan uygulamalarını mümkün kılar. Enjekte edilen İSY'in %98'i plazma proteinlerine bağlı kalırken, geriye kalan %2'si serbest serumda kalır.(4) İSY'in aslında lipoprotein komplekslerinin lipidlerine bağlandığı ve bağlanmanın daha yoğun floresan ile sonuçlandığı görölmektedir. Serbest İSY daha sonra glutatyon S-transferaz tarafından

safra içine taşınırken, bağlı İSY daha uzun süre intravasküler alanda kalır. İSY, intravasküler alanda kaldığında, bozunma ürünlerine bağlanan tekil oksijen moleküllerini serbest bırakan bir bozunma reaksiyonunun ilerlemesi ile karakterizedir. Bu tekil oksijen molekülleri, düşük toksisiteli karbonil bileşiklerine termal olarak parçalanır.(5) İSY'in bilinen herhangi bir metaboliti yoktur ve karaciğer tarafından safraya ekstrakte edilir. Transportu, modifikasyon olmadan, glutatyon S-transferaz adı verilen bir protein tarafından yapılır. Farklı karaciğer hastalıklarının protein spektrumları, hastanın ASA fiziksel statüsü ve düşük dozlarda verildiğinde (0,5 ml/kg) kalori kısıtlaması da İSY'in kandaki protein bağlanmasını ve plazma klirensini etkilemektedir.

İSY'in intravenöz enjeksiyon dozu için vücut ağırlığı temelinde uygulama dozu hesaplanmaktadır. Karaciğer fonksiyonu çalışmaları için, 0,5 mg/kg kullanılan dozdur. Kardiyak output ve total kan hacmini izlemede ise enjekte edilen toplam dozun 2 mg/kg'ın altında tutulması önerilmektedir. Vücut ağırlığına göre 5 mg/kg gibi yüksek dozda dahi insanlarda önemli toksik etkiler gözlenmemiştir. İSY'in ölümcül doz (LD₅₀) değeri 50 ila 80 mg/kg arasındadır. Standart bir dozun 2 mg/kg'dan az olmasıyla, hastanın iyot alerjisi olmadığı sürece, İSY neredeyse hiç toksik değildir. İSY'in vücuttaki etkileşimleri ve reaksiyonları, düşük risk teşkil ettiği için tıbbi uygulamalarda kullanışlıdır. İSY çok az yan etki ile mükemmel bir güvenlik profiline sahiptir, yan etkileri önemsiz düzeydedir.(6) Önerilen dozda İSY enjeksiyonu sonucu ortaya çıkabilecek idioksantrik advers reaksiyonlar arasında düşük kan basıncı, kaşıntı ve enjeksiyon yapılan damar yatağında ağrı bulunmaktadır. Toplam 240.000 İSY uygulamasından sonra yalnızca dört intolerans reaksiyonu bildirilmiştir.(7) İstenmeyen yan etki oranı 1/42.000 uygulamadır.(8) İSY uygulamasına bağlı solunumsal advers reaksiyonlar; bronkospazm, larenkospazm ve anafilaksi, kardiyak advers reaksiyonlar; sirkülatuar şok, miyokard infarktüsü ve arrest ciddi yan etki olarak sınıflandırılmıştır. 1923 İSY uygulamasında 1 (%0.05) ciddi yan etki izlenmiştir.(9) İSY enjeksiyonu sonucu iki ölüm vakası literatürde bildirilmiştir,(10) ve tahmini kümülatif ölüm oranı %0.0003'tür.(11)

İSY'in karaciğer tarafından, hızlı bir şekilde, dakikada %18 ila %24 oranında, temizlenme hızı vardır. Bu, bileşiğin intravasküler alanda sınırlı kalması ve İSY'in bozunma ürünlerinin metabolit olmaması sonucudur. Uygulamadan sonraki ilk 10 ila 20 dakika içinde eksponansiyel olarak temizlenir, yarı ömrü ilgi duyulan organın

vaskülarizasyonuna bağlı olarak genellikle 3 ila 4 dakikadır. İlk dönemden sonra temizlenme hızı yavaşlar ve İSY'in plazmada bir saatten fazla eser miktarlarda kalmasını sağlar. İSY'in temizlenmesinde sınırlayıcı adım, hepatositlerin taşıyıcılar aracılığıyla boyayı almasıdır. Bu, birinci derece kinetiğe uyar ve yüksek dozlarda, İSY temizlenmesi standart Michaelis-Menten enzimatik kinetiği ile uyumludur. Michaelis-Menten kinetiği uygulaması, bilirubinin hepatik alımda boyaya karşı rekabetçi bir inhibitör olarak hareket etmesiyle rekabeti de sağlar. Bu, hepatosit taşıyıcılarının İSY'in moleküler yapısıyla yüksek spesifitesini gösterir.(4) Hepatositlerin İSY'ye göreceli affinitesi, maddenin vücuttan hızlı temizlenmesine katkıda bulunur ve benzer yapıdaki bileşiklerin, yani analogların benzer şekilde işlenebileceğini gösterir

2.1.2 Yakın Kızıl Ötesi Floresan Görüntüleme

Floresan görüntüleme genellikle, hem görünür ışık hem de floresans görüntülerinin tek bir görüntü olarak birlikte gösterildiği bir yöntemdir. Floresan görüntüsü tek başına yeterli ayrıntı içermez; bu nedenle, görünür görüntüdeki işaretlerin yardımıyla, floresan parçaların yerlerini belirlemekte büyük fayda sağlar. Tipik olarak, floresans kanalı, dokuların görünür görüntüsüne çarpıcı bir renk kontrastı oluşturan canlı yeşil gibi renklerde gösterilir. İSY'in eksitasyon (807 nm) ve emisyon (822 nm) dalga boyları, kızılötesi spektrum içinde yer alır. Bu, doku içinde daha derin nüfuz ve görüntüleme yeteneği sağlar. Bu özellikler, tıbbi görüntüleme ve tanı uygulamalarında İSY'in kullanımını etkili kılar.(1) Yakın kızıl ötesi (YKÖ) floresans görüntüleme, 760 nm'deki kızılötesi dalgaboylarında uyarılabilen bir floresans görüntüleme ajanının kullanılmasını gerektiren gelişmekte olan bir klinik teknolojidir. Dokuların yüzeylerini, dokular içindeki görüntüleme ajanını uyarmak için nüfuz eden YKÖ ile aydınlatıldığında, oluşturulan floresans, YKÖ görüntüleme ajanının doku birikimini belirten iki boyutlu bir görüntü oluşturmak için toplanır. Görüntülenecek doku eksitasyon dalga boylarında (yaklaşık 750 ila 800 nm) aydınlatılır ve bu esnada dokuyu daha uzun emisyon dalga boylarında (800 nm üzeri) kayıt altına alınır. İki görüntü, doğru şekilde hizalanarak kayıt edilir. Bir optik gelen ışın demetini, biri görünür kamera için, diğeri kızılötesi (YKÖ) kamera için, iki parçaya ayırır ve filtreler. Bu, her iki kameranın da tam olarak aynı görüş alanını gördüğü ve kameraların optikleri eşit ve birbirlerine doğru konumlandırıldığı sürece herhangi bir kayıt işlemine gerek olmadığı anlamına gelir. İSY-YKÖ görüntüleme

cihazı uygun bir kamera optiği ve bir ışık kaynağına ek olarak birkaç filtreyi içermektedir. Bu filtreler uyarıcı dalga boyundaki (güçlü) ışınlar ile floresan (zayıf) ışınların sensörde karışmasını önlemektedir. Kameraların önünde istenmeyen dalga boylarının sensörlere girmesini engellemek için uygun değiştirilebilir filtreler kullanılır. Böylece uyarıcı ışık, floresans sinyaliyle karışmaz. Uyarıcı ışık, İSY'den kaynaklanan floresan dalgaboylarını içermemelidir. Bu nedenle, geniş spektrumlu bir ışık kaynağı kullanırken, başlatılan uyarıcı ışıktan daha uzun dalgaboylarını engelleyen bir filtre gerekir. İki filtre, ideal olarak spektrumu iki iç içe geçmeyen bantlara ayırmalıdır. İSY floresansı için spektrumu yaklaşık 800 nm'de ayıran filtre çiftleri mevcuttur. Çoğu kamera, YKÖ dalgaboylarını kesen bir filtre barındırır. Aksi takdirde, YKÖ görüntüsünün görsel görüntü ile ciddi şekilde karışması söz konusu olurdu. Kamera sensörlerinin en önemli parametreleri çözünürlük, sinyal/gürültü oranı ve kuantum verimliliğidir. Dokularda bulunan floresan boyadan kaynaklanmayan ışık toplanırsa, bu, cihazın dokulardaki YKÖ ajanının küçük miktarlarını görüntüleyebilme olasılığını azaltan "arka plan sinyalini (gürültü)" temsil eder. Bu filtreler görüntü için iyi bir sinyal/gürültü oranı sağlar. Floresan, düşük yoğunlukta olsa dahi İSY içeren damarlar siyah bir arka plan üzerinde görünür olabilirler. Filtreler olmadan ise zayıf floresan ışınlar, eksitasyon ışınlarının güçlü yansıması arasında gözlenemezler. Bu tür bir görselleştirme, özellikle intraoperatif kullanımda önemlidir. Floresans yoğunluğu doğrusal olmayıp, İSY konsantrasyonu on kat artırıldığında yaklaşık iki katına çıkar. Floresan ışık, doku tabakasından geçerken, ışınım yoğunluğunu azaltır. Işınım yoğunluğunu; özellikle kan damarının üzerindeki dokunun özellikleri, kanın hemoglobin konsantrasyonu, İSY konsantrasyonu ve İSY'in kuantum verimliliği gibi birçok parametre hesaplama için değişkendir.(6) İSY verildikten sonra plazma proteinlerine bağlanır ve kan dolaşımında birkaç dakika ömrü vardır, bu da floresan anjiyografisi için intraoperatif intravenöz uygulamalarını tekrarlamaya olanak tanır. Plazmada, İSY'in emilim ve emisyon zirveleri daha uzun dalgaboylarına, sırasıyla yaklaşık 807 ve 822 nm'ye kayar, ancak hala dokuların "optik penceresi" içinde yer alır. Diğer uyarılabilir floresan moleküllere kıyasla, İSY'in kuantum verimliliği düşüktür.

İSY floresan görüntüleme sistemlerinde kullanılan yaygın uyarım ışık kaynakları, artan spektral bant genişliğine göre: lazer diyotlar, ışık yayan diyotlar (LED gibi) ve filtrelenmiş lamba ışık kaynaklarıdır. Lazer diyotlar en büyük hassasiyeti sağlar, çünkü

geri saçılan uyarım ışığından kaynaklanan arka plan sinyali en düşüktür. Işık yayan diyotlar, göreceli olarak daha düşük güç çıkışı ile daha geniş bir dalga boyu bandı üretir ve daha fazla İSY floresansı ve toplanan floresan sinyali beklenir. Ancak, hem göz hem de cilt güvenliği için maksimum izin verilebilir maruz kalma sınırları vardır. Daha yüksek uyarım gücü ile daha fazla geri saçılan ışık (arka plan sinyali) vardır, bu da zayıf İSY sinyallerinin toplanmasını engelleyebilir ve cihaz performansını sınırlayabilir. Floresan görüntüleme cihazının hassasiyeti, kullanıldığı ortama da bağlı olarak etkilenebilir. Tamamen karanlıkta çalışmak mümkün olmasa da, ortam ışığının değişkenliği, floresan ya da akkor oda aydınlatması, cerrahi lambalar veya endoskopik ya da laparoskopik cihazlardaki beyaz ışık aydınlatması gibi, İSY floresansının toplandığı spektral bant genişliklerinde küçük ancak önemli spektral katkılara sahip olabilir. Günümüzde, İSY floresans görüntüleme sistemlerinde temel olarak yük-birleştirilmiş cihaz (*charge-coupled device* - CCD) dedektörleri kullanılmaktadır. Piyasada mevcut olan İSY floresan görüntüleme cihazları arasında *PDE* ve *SPY* gibi cihazlar bulunmakta, *FDPM* ve *mini-FLARE* gibi araştırma aşamasındaki cihazlar da klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bunların dışında mevcut cihazlara entegre edilmiş görüntüleme cihazları da (*da Vinci® Robotics System*) mevcuttur.(12)

İSY'in statik uygulamaları cerrahlara anatomik yapıları görselleştirmede yardımcı olurken; dokunun veya bir organın çevresindeki dokulara ve yapıya göre perfüzyonunu aktif bir şekilde gösterir. Dinamik uygulamalarda ise İSY'in bir bölgedeki floresansı; giriş hızı yani saniyedeki piksel yoğunluğu bilgisayar yazılımları ile bir floresan yoğunluğu – zaman grafiğine dönüştürülerek organın perfüzyonu kantitatif olarak incelenmiştir. Bu inceleme için dört temel ekipman gerekmektedir: Floresan boya (İSY), kamera (YKÖ), kayıt sistemi ve kaydedilen floresans sinyalini işlemek için yazılım. Bazı ticari kamera ve kayıt sistemlerinde floresan sinyalini işlemek için yerleşik uygulama destekleri mevcuttur. Bu değerlendirme belli aşamalardan oluşur. İlk aşama hazırlık aşaması; İSY ve YKÖ kamera ekipmanları ilgili alana belirli bir mesafe ve açıda konumlandırılır. İkinci aşama uygulama aşaması; kamera sistemi beyaz ışıktan YKÖ moduna geçirilir. Ardından İSY intravenöz yolla uygulanır ve genellikle ardından serum fizyolojik ile yıkama yapılır. İSY uygulamasından ilk önemli floresan sinyal yoğunluğu elde edilene kadar geçen sürede, floresan – zaman grafiğinde arka plan statikliğini gösterir. Üçüncü aşama akış aşaması;

hedef dokuya İSY girdiğinde, floresan – zaman grafiğinde, floresan yoğunluğunda hızlı bir artış gözlemlenir. Floresan yoğunluğu, maksimum yoğunluğa ulaşılan kadar artmaya devam eder. Bu aşama, prosedürünün önemli bir bölümünü oluşturur ve dokunun ne kadar etkili bir şekilde perfüze edildiğini anlamak için kritik öneme sahiptir. Dördüncü aşama eliminasyon aşaması; İSY vasküler sistemden atıldıkça, grafikte bir yoğunluk azalması gösterir ve genelde bir plato elde edilir.(13) Floresan – zaman grafiklerinden elde edilen 26 farklı parametre çeşitli çalışmalarda analiz edilmiştir.(14) (Şekil 2.2) Bazı önemli parametreler:

Ingress: Bazal floresan ile maksimum floresan değeri arasındaki mutlak fark

Ingress rate (Wash-in rate): Floresan sinyalinin bazaldan maksimum değere kadar olan artış oranı

Ingress AUC (W_{iAUC}): Floresan sinyalinin bazaldan maksimum değere kadar olan artışın eğrisi altında kalan alan

Egress (Wash-out): Maksimum yoğunluk ile son yoğunluk arasındaki mutlak fark

Egress rate: Floresan sinyalinin maksimum değerden son yoğunluk değerine kadar olan azalma oranı

Floresan intensity: Floresan yoğunluğu

F_{max} (I_{max}): Maksimum floresan yoğunluğu (ölçülebilen zirve perfüzyon)

End intensity: Çalışmanın sonundaki floresan yoğunluğu

T_{start} (T_0): İSY enjeksiyonundan ilk floresan sinyaline kadar geçen zaman

T_{max} (TTP): Maksimum floresan yoğunluğuna ulaşma zamanı

ΔT : İlk floresan yoğunluğundan maksimum floresan yoğunluğuna kadar geçen zaman

$T_{1/2max}$: Maksimum floresan yoğunluğunun yarısına ulaşılması için gereken zaman

Time Ratio: Zaman oranı ($T_{1/2max}/T_{max}$)

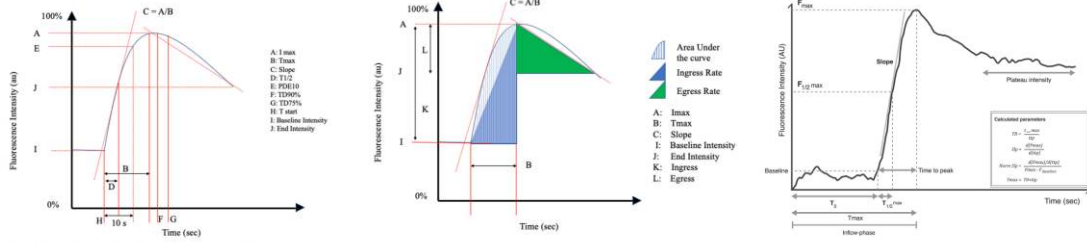
Slp – Slope: Eğim, maksimum floresan yoğunluğunun maksimum yoğunluğa ulaşıldığı zamana oranı (F_{max}/T_{max})

ITT: İntrinsik geçiş süresi, floresan boyanın arteriyel ve venöz anastomozdan dolaşımı için gereken zaman

AUC : Zaman – yoğunluk eğrisinin altında kalan alan

$\%_{pos}$: Subjektif olarak seçilen kesit alanındaki maksimum floresan kontrastının yüzdesi

F_{pos} : Subjektif olarak seçilen kesit alanındaki maksimum floresan kontrastın seviyesi



Şekil 2.2: Çeşitli çalışmalarda floresan – zaman grafikleri ve elde edilen parametreler.

İSY'in başlıca avantajları:

- Plazma proteinlerine etkin bağlanma özelliği ile vasküler alana hapsolür, dolaşımdan sızmaz ve anjiyografi için idealdir.
- Dolaşımdaki yarı ömrünün kısa olması nedeniyle tekrarlayan uygulamalara izin verir.
- Hasta için güvenlidir. Nontoksik ve noniyonizandır. (LD₅₀ of 50–80 mg/kg for animals <http://www.drugs.com/pro/indocyanine-green.html>)
- Dokuların derin görüntülemesine elverişlidir. 800 nm civarında maksimum absorpsiyonu mevcuttur.
- YKÖ otofloresans özelliği yoktur, dokuda düşük arka plan floresan verir.
- Neredeyse sadece safraya olan hızlı ekskresyonu mevcuttur.
- İSY-YKÖ görüntülemesi için basit ve ucuz cihazlar kullanılabilir.
- Yüksek kontrast, yani sinyal/gürültü oranı sağlar; arka plan değil, sadece hedef görünür. Çünkü aydınlatma ve kayıt için ayrı dalga boyları kullanılır.

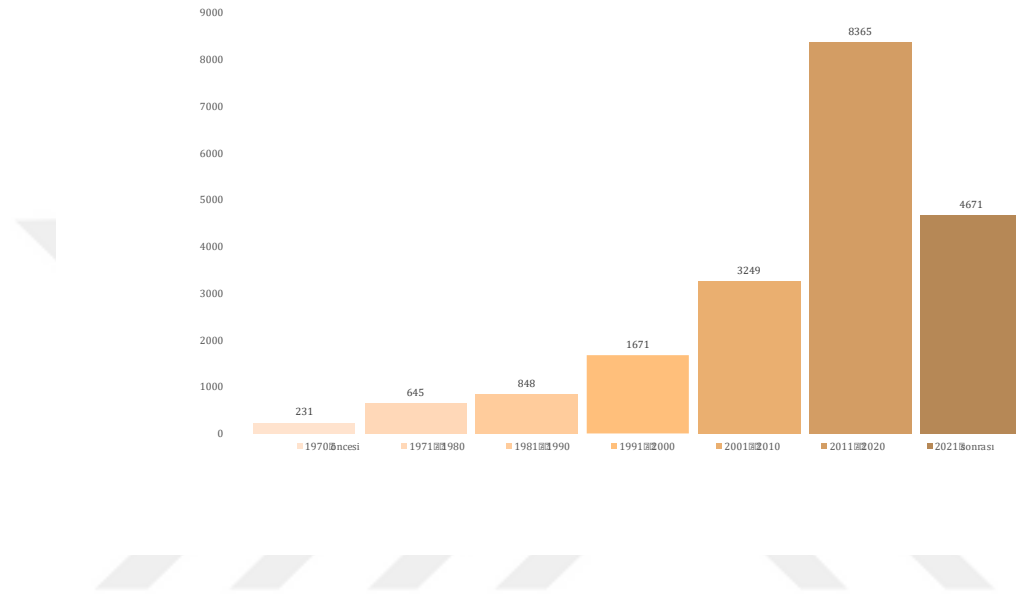
2.1.3 İndosiyanin Yeşil Klinik Kullanımı

A.Tıpta Genel Kullanım Alanları

İSY, 1955 yılında Kodak Araştırma Laboratuvarları tarafından kızılötesi fotoğrafçılık için geliştirildi. İSY'in tıpta ilk olarak Mayo Klinik'ten Irwin J. Fox ve Earl H. Wood tarafından, kalp debisini değerlendirmek için kullanıldı.(15) Bu çalışma, İSY'in 1959'da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından kalp debisi izlemede kullanımına onay almasını sağladı ve İSY "*Cardio-green*" olarak pazarlandı. İSY'in başarısı, hepatik fonksiyonun değerlendirilmesi ve oftalmolojik anjiyografi dahil olmak üzere birçok başka uygulamada İSY'in araştırılması için kapıları açtı. İSY, intraoperatif cerrahi rehberlikte ideal bir floresan ajanı olarak kabul edilmektedir. İSY'in güvenliği, algılamanın kolaylığı ve hızı ve YKÖ görüntüleme yeteneği, yaygın bir şekilde kabul görmesine katkıda bulunmuştur. Bu başarının eşit derecede önemli bir parçası da uyumlu görüntüleme sistemlerinin geliştirilmesi ve onaylanması olmuştur. 2005'te *SPY* Görüntüleme Sistemi'nin onayı, bu alandaki en önemli kilometre taşlarından biri olmuştur. *Novodaq Industries* tarafından 1998'de geliştirilen orijinal *SPY* sistemi, sistemik olarak uygulanan İSY ile vasküler perfüzyonu değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu, intraoperatif floresan görüntüleme cihazlarının sonraki neslinin yolunu açtı. Orijinal *SPY* sistemi, rekonstrüktif cerrahi ve gastrointestinal görüntüleme gibi kullanımları içerecek şekilde gelişti. Diğer cihazlar ise *SPY* sisteminin yeteneklerini genişletti. Bunlar arasında reflekte ışığa floresans ekleme (*FLARE*), ergonomi (*PDE NEO*, *Artemis/Quest*), çok kanallı işlevsellik (*Quest*) ve mikroskopik, endoskopik ve robotik yaklaşımların entegrasyonu (*Firefly*, *Pinpoint*, *Leica/Zeiss*) bulunmaktadır.(16)

İSY'in, 50'li yılların sonlarından itibaren ilk tıbbi kullanım alanları arasında retinal anjiyografi, karaciğer fonksiyon testi ve kalp debisi izlemesi bulunmaktadır. Karaciğer, İSY'i hızlı bir şekilde kan dolaşımından çıkararak safraya ekstrakte eder, bu özellik karaciğer fonksiyonunun izlenmesinde kullanılır. Ancak, İSY'in anjiyografi için kullanılması on yıldan fazla sürdü. Retinal anjiyografi için 1970'li yılların başından beri kullanılmaktadır. İSY'ye olan güncel ilgi, özellikle hayati organlardaki kan dolaşımının intraoperatif izlenmesi ile ilişkili cerrahi ve anjiyografi uygulamalarındaki yeni kullanım alanlarından kaynaklanmaktadır. Görüntüleme protokolü basittir ve cihazlar nispeten ucuzdur. Birçok yeni klinik uygulaması yeni ortaya çıkmakta ve yakın gelecekte kesinlikle

daha fazlasının ortaya çıkması beklenmektedir ve tüm potansiyelini tam olarak gerçekleştirmek için hala çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Tıpta birçok alanda klinik ve preklinik uygulamalarda kullanılmaktadır. İSY'in tıbbi uygulamalarına yönelik bilimsel ve klinik ilgi son zamanlarda büyük ölçüde artmıştır; sadece PubMed üzerinde son üç yılda 4,671 yayın listelenmektedir. (Şekil 2.3)



Şekil 2.3: Yıllara göre PubMed yayın sayısı (Arama: "indocyanine green"[MeSH Terms] OR ("indocyanine"[All Fields] AND "green"[All Fields]) OR "indocyanine green"[All Fields] OR "ICG"[All Fields]).

İnsan koroidindeki ilk İSY anjiyografisi, 1972'de R.W. Flower tarafından gerçekleştirilmiştir.(17) 1970'lerden beri retina ve maküler delik cerrahisinde İSY kullanılmaktadır; ancak özellikle dokuların intraoperatif değerlendirmesindeki floresan özellikleri daha yakın zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Modern oftalmoloji pratiğinde koroidal dolaşımı ve bir çok göz hastalığını değerlendirmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.(18) Bununla birlikte, İSY'in retinal pigment epitel hücrelerine potansiyel toksik etkileri ile ilgili endişeler bulunmaktadır.(19, 20)

İSY anjiyografisi, nöroşirurji alanında, ilk defa 2003'te intrakraniyal kan dolaşımının intraoperatif değerlendirilmesi için kullanıldı(21) ve daha sonrasında rutin bir yöntem haline geldi. (22, 23) Nöroşirürji pratiğinde ekstrakraniyal ya da intrakraniyal revaskülarizasyon operasyonlarında mikroanastomozların açıklığını

değerlendirmede,(24) vertebral arter identifikasyonunda(25) ve karotid endarterektomide(26) kullanılmaktadır.

Koroner arter bypass grefleme, en sık yapılan kardiyak cerrahi ameliyatıdır. Ameliyat sırasında koroner greftin açıklığının doğrulanması önemlidir. Kardiyak cerrahide İSY kullanarak, greft açıklığının değerlendirilmesi yeni bir yöntem olarak 2000'li yılların başında ortaya çıkmıştır.(27, 28) Konvansiyonel koroner anjiyografi greft açıklığını değerlendirmek için altın standart teknik olsa da, ameliyathane ortamında kullanımı kısıtlıdır. Kolay kullanılabilir noninvaizv tekniklerden İSY-YKÖ anjiyografi ameliyat sırasında greft ve anastomozlar hakkında gerçek zamanlı morfolojik ve fonksiyonel bilgi verebilmektedir.(29)

Onkolojik cerrahideki başat problemlerden biri, kanser evrelemesi ve tedavisi için şart olan, lenf nodlarının tespit edilmesidir. Güncel cerrahi pratiğinde ameliyat sırasında lenf nodlarının tespit edilmesi için teknesyum-99m (^{99m}Tc) radyokolloidi ya da metilen mavisi kullanılmaktadır. İntradermal/subdermal, peritümöral enjeksiyon sonrası, lenfatik kanallar vasıtasıyla lenf nodlarına taşınır, lenfatik drenajı ilk alan lenf nodu sentinel lenf nodudur. Lenfatik damarların ve sentinel lenf nodlarının görüntülenmesini kolaylaştırmak için İSY-YKÖ görüntüleme geliştirmekte olan bir araçtır. Meme cerrahisinde intraoperatif aksiller sentinel lenf nodu biyopsisi için ilk olarak 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır.(30) Günümüzde geline nokta ise meme cerrahisinde aksiller sentinel lenf nodu tespitinde, mavi boya ve ^{99m}Tc kıyasla İSY ,açıkça üstün konumdadır.(31) Sentinel lenf nodu konsepti jinekolojik malignitelerin de tedavi rehberlerinde yer almaktadır. Jinekolojik onkoloji ameliyatlarında, İSY-YKÖ görüntüleme kullanılarak sentinel lenf nodu saptama oranları, endometriyal veya servikal kanserlerde %95 ile %98 arasındadır, vulvar kanserlerde ise bu oran %100'e ulaşmaktadır.(32) Serviks ve endometriyum kanserlerinde, sentinel lenf nodu haritalamasında İSY, mavi boyaya göre üstünken, mavi boya ve ^{99m}Tc kombinasyonu ile benzer sonuçlar vermektedir.(33) Yakın zamanda, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından, epitelyal over kanser hastalarında intraoperatif görüntüleme için geliştiren bir floresan ajan olan pafolasiyanin (*OTL38, Cytalux*) adlı yeni bir ajanın kullanımı onaylanmıştır. Bu ajan, intravenöz enjeksiyon sonrası over kanseri hücrelerinde bulunan folat reseptörüne bağlanır ve YKÖ kamera sistemi kullanarak

tespit edilebilmektedir.(34, 35) Bunun yanısıra baş-boyun kanserleri, akciğer kanseri, prostat kanseri, kaposi sarkomu, deri melanomu gibi bir çok kanseri tipinde sentinel lenf nodu tespiti için İSY kullanılmaktadır.(36)

Plastik ve rekonstrüktif cerrahide, doku nakillerini izlemek için kullanılabilecek pek çok prosedür bulunmaktadır ve her yöntemin kendi sınırlamaları ve avantajları vardır. Saf klinik muayeneden başka henüz kabul edilmiş bir standart yoktur. İSY; mikrovasküler anastomozun açıklığını ve flep dolaşımının intrinsik geçiş süresini değerlendirmek için kullanılabileceği gibi, nakledilen dokunun perfüzyonu hakkında bilgi sağlamak için de kullanılabilir.(37-39) Görüntülerin analizi için kullanılan yazılımların cerrahi mikroskopla entegrasyonu sayesinde, mikro-anastomozlar ve doku nakilleri, ameliyat içi İSY floresan yoğunluğuna dayalı perfüzyon analizi ile değerlendirilebilir. Yetersiz perfüzyonun perioperatif saptanmasına yardımcı olacak yöntemlerin kullanımı, cerrahlara erken müdahale fırsatı sunarak postoperatif dönemde anastomotik komplikasyonların veya sınır bölgelerdeki yetersiz doku perfüzyonunun riskini en aza indirme imkanı sağlar.(40)

Aynı zamanda endokrin sistem cerrahisinde paratiroid bezlerinin intraoperatif perfüzyonunun saptanması için de kullanılmaktadır.(41)

B. Gastrointestinal Sistem Cerrahisi

Lenf Nodu Haritalaması ve Sentinel Lenf Nodu Tanımlama

Özofagus kanseri cerrahisinde lenfadenektomi, tümör evrelemesinin doğruluğunu önemli ölçüde artırır ve hastaların sağkalımını etkiler. Radyoizotop yöntemler, sentinel lenf nodu tespiti için, özofagus cerrahisinde kullanımı kısıtlıdır. Yeni YKÖ görüntüleme teknikleri sayesinde özofagus cerrahisinde İSY kullanımının, sentinel lenf nodu haritalaması için güvenli ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir.(42) İSY'in lenfatik haritalama için özofagus cerrahisi sırasında kullanımı, hedeflenmiş lenfadenektomi başarısını artırır, ameliyat süresini uzatmaz ve dolayısıyla postoperatif komplikasyonların azalmasını sağlamaktadır.(43)

Mide kanseri için yapılan gastrektomi ile beraber radikal lenfadenektomi uzmanlık gerektiren teknik açıdan zorlu bir cerrahi prosedürdür. Özellikle minimal invaziv gastrektomiye implante edilen intraoperatif İSY kullanımı lenfadenektomi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısını komplikasyon olmadan arttırmaktadır. Laparoskopik

gastrektomi yapılan 258 hastanın 1:1 randomize edildiği bir çalışmada İSY kullanılan grup, İSY kullanılmayan gruba kıyasla, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı (50.5 ± 15.9 'a karşı 42.0 ± 10.3 , $p < 0.001$) ve D2 lenfadenektomi kapsamında çıkarılan lenf nodu sayısı (49.6 ± 15 'e karşı 41.7 ± 10.2 , $p < 0.001$) bakımından anlamlı derecede üstün saptanmıştır.(43) 37 hastalık, eşleştirilmiş bir kohort çalışmasında, robotik gastrektomi sırasında İSY kullanılan grupta, İSY kullanılmayan gruba kıyasla ortalama çıkarılan toplam lenf nodu sayısı (40.1 ± 23.0 'a karşı 50.8 ± 17.1 , $p < 0.03$) daha fazla saptanmıştır.(44) Erken evre, T1/T2 N0, mide kanserinde lenf nodu metastazı sınırlı olabileceği için D2 lenfadenektominin yalnızca sentinel lenf nodu pozitif olgularda yapılması tartışılmaktadır.(45) İSY-YKÖ görüntüleme tekniği mide kanseri cerrahisinde sentinel lenf nodunu saptamada yüksek tanılabilirliğe sahiptir.(46)

Diğer gastrointestinal malignitelerde olduğu gibi kolorektal kanser cerrahisi sırasında da onkolojik rezeksiyon için drene olan lenf nodlarının çıkarılmasını kolaylaştırmak amacıyla lenf nodu haritalaması için İSY kullanılabilir. İSY, kolon duvarına laparoskopik olarak subserozal veya endoskopik olarak submukozal olarak enjekte edildiğinde, distal perivasküler alana lenfatik drenaj yoluyla yayılır. Laparoskopik kolorektal kanser cerrahisi sırasında lenf nodu haritalaması yapılan 192 hastalık seride İSY floresan lenf nodu haritalamasının başarıyla yapıldığı grupta ($n=136$), yapılamadığı gruba kıyasla ($n=56$); toplam lenf nodu sayısı (33.3 'e karşı 22.8 , $p < 0.001$), perikolik lenf nodu sayısı (25.3 'e karşı 18.1 , $p=0.024$) ve D3 lenf nodlarının sayısı (7.7 'ye karşı 4.7 , $p < 0.001$) anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.(47) Lenfatik akıştaki varyasyonlar nedeniyle geniş lenfadenektominin önerildiği sağ taraflı kolon kanserinde komplet mezokolik eksizyon ve santral vasküler ligasyon prensibi benimsenmiştir. Klinik T3/T4 sağ kolon kanseri sebebiyle laparoskopik sağ hemikolektomi geçiren hastalar üzerinde yapılan vaka kontrol serisinde; D3 diseksiyonun İSY floresan görüntüleme rehberliğinde yapıldığı grup ile ($n=25$) konvansiyonel cerrahi yapılan grup ($n=50$) karşılaştırılmıştır. İSY kullanılan grupta; toplam çıkarılan lenf nodu sayısı (39 'a karşı 30 , $p=0.003$) ve çıkarılan N3 lenf nodu sayısı (14 'e karşı 7 , $p < 0.01$) anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.(48) Lenf nodu haritalamasının yanında sentinel lenf nodu tanımlamak için de İSY kullanılmıştır; ancak kolorektal kanser için sentinel lenf nodu konseptinin uygulanabilirliği konusunda fikir birliği yoktur. İSY'in de dahil olduğu bir sistematik derlemede, T1 evre kolorektal

kanserlerde sentinel lenf nodu tespit oranı %92-%100, doğruluk oranı %89-%100 arasında değişmektedir.(49) Kolorektal kanser ameliyatları esnasında İSY-YKÖ görüntülemeyle; sentinel lenf nodu tespit oranı %96.8 ve sentinel lenf nodu doğruluk oranı %93.4 saptanmıştır, %96.2 gibi yüksek negatif prediktif orana sahiptir.(50) Mevcut klinik pratikte komplet mezokolik eksizyon ve total mezorektal eksizyon, tam lenfatik temizlik için standart olmaya devam etmektedir. Özel olarak İSY-YKÖ görüntüleme; klinik evre 2/3, orta/alt yerleşimli rektum tümörleri için lateral pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında da kullanılmıştır. İSY-YKÖ görüntüleme tekniği hem klinik olarak lateral pelvik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi için(51) hem de klinik olarak lateral pelvik lenf nodu metastazı olan hastalarda lateral pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında(52) uygulanabilir bir yöntemdir. Uzun dönem sonuçlarda, İSY-YKÖ kullanarak lateral pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda, 3 yıllık kümülatif lateral lokal nüks bildirilmemiştir.(53)

Tümör Lokalizasyonu

İSY-YKÖ görüntüleme; erken evre mide kanserinde, serozal yüzeyde floresans yayarak subtotal gastrektomide reseksiyon marjinin belirlemek için de yararlı bir tekniktir(54). Kolorektal kanserin preoperatif 1-8 gün içerisinde işaretlemesi ile tümörün intraoperatif tespit edilmesinde %94.4-%100 arasında değişen saptama oranlarına sahiptir. İSY enjeksiyonu ile ameliyat arasındaki süre ve enjekte edilen İSY dozu yayınlarda farklılıklar göstermektedir.(55) Peritoneal karsinomatoziste sitoredüktif cerrahi sırasında peritoneal nodüllerin tespitinde %88.2 duyarlılık ve %77.8 özgüllüğe sahiptir.(56)

Barsak Perfüzyonu ve Anastomozun Değerlendirilmesi

Anastomoz kaçağının yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlandığı gastrointestinal sistem cerrahisinde; İSY anjiyografi; özofagus, mide cerrahisi ve kolorektal cerrahide hassas anastomozların perfüzyonunun değerlendirmek amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.(57) Özofajektomi sonrası rekonstrüksiyon sırasında gastrik konduitin değerlendirilmesi ve özofagogastrik, özofagoenterik anastomoz değerlendirilmesi, üst gastrointestinal sistem cerrahisi için İSY'in en yaygın uygulamasıdır. Toplam 1067 hastalık meta-analizde, özofajektomi sonrası anastomoz kaçağı oranı %10.8 olarak belirlenmiştir. İSY ile perfüzyonu değerlendirme sonrası ameliyat sırasında müdahale

yapılan çalışmalarda bu oran %5.7, kontrol grubunda ise %22.9 idi. İSY için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %78 ve %74, mutlak risk azalışı %69 olarak hesaplandı.(58) 1186 hastalık başka bir meta-analizde İSY rehberliğinde özofagogastrik anastomozda; iyi perfüze olan kohortta %6.3 anastomoz kaçağı saptandı, kötü perfüze olan ve düzeltme yapılan kohortta bu oran %6.5 idi. Kötü perfüzyon saptanan ve müdahale yapılmayan, kontrol grubunda fark çok belirgindi; bu kohorttaki anastomoz kaçağı oranı %47.8 olarak saptandı.(59)

Barsak kanlanması, kolorektal cerrahide anastomoz kaçağı için modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. İSY-YKÖ anjiyografi, anastomoz öncesi uygun bağırsak perfüzyonunun intraoperatif değerlendirmesi için kullanılır. Kolorektal cerrahide İSY kullanımını inceleyen bir meta-analizin sonuçlarında; anastomoz kaçağı oranı tüm hastalarda %6 iken İSY rehberliğinde anastomoz yapılan grupta (n=1806) %3.8, İSY kullanılmayan kontrol grubunda (n=2231) ise %7.8 saptanmıştır. İSY kullanılarak hem reoperasyon oranında (İSY kohortunda %2.6 vs kontrol kohortunda %6.9) hem komplikasyon oranlarında (İSY kohortunda %15.6 vs kontrol kohortunda %21.2) azalma sağlamıştır.(60) 7735 hastayı içeren daha geniş çaplı bir meta-analiz sonuçlarında; anastomoz kaçağı oranı İSY kohortunda (n=3307) %3.2, İSY kullanılmayan konvansiyonel cerrahi kontrol kohortunda (n=4428) ise %7.5 saptanmıştır. Rektal veya anal anastomoz yapılan alt grup analizinde; anastomoz kaçağı oranı İSY kohortunda %3.5 iken kontrol kohortunda %9.4 saptanmıştır. İSY kullanımı hastanede kalış süresini de belirgin olarak kısaltmaktadır.(61) Kolorektal cerrahide rutin İSY-YKÖ floresan görüntüleme kullanımı maliyet açısından da etkin bir stratejidir.(62)

Barsak duvarının rengi, peristaltizm, marjinal arter kanaması veya mezenterik arter pulsasyonu gibi geleneksel yöntemlere kıyasla İSY-YKÖ floresan görüntüleme teknikleri intestinal perfüzyonunun değerlendirilmesinin güvenilirliğini arttırmaktadır. Tüm bunların yanı sıra İSY-YKÖ görüntülemeye başlıca sınırlılık floresan analizinin subjektif olmasıdır. İSY-YKÖ floresan anjiyografinin kantitatif analizi; genellikle bir bilgisayar algoritması kullanılarak floresans yoğunluğundaki değişikliklerin bir floresan-zaman eğrisine dönüştürülmesi yoluyla yapılır. Bu kantitatif parametreler; yoğunluk ve akış parametreleri olarak iki kategoriye ayrılabilir.

Wada ve ark.'nın 112 sol kolorektal kanser hastasında, proksimal kolon kanlanması için yaptıkları çalışmada F_{max} , T_{max} , $T_{1/2max}$, ve eğim (slope) parametreleri ile anastomoz kaçağı tahmini için duyarlılık ve özgüllük testleri yapmışlardır. F_{max} ve slope prediktif değişkenler olarak yorumlanmıştır.(63) Son ve ark.'nın anterior ve low anterior rezeksiyon ameliyatı geçiren 86 hastalık kohortunda İSY-YKÖ floresan anjiyografi yapılan hastalarda; floresan yoğunluğu (F_{min} , F_{max}) ve akış parametreleri (slope, ΔT , $T_{1/2max}$, TR) değerlendirilmiştir. Anastomoz ile ilişkili komplikasyon yaşanan grup ve kontrol grubu arasında; akış parametrelerinde (slope, ttp, $T_{1/2max}$, TR) istatistiksel anlamlı fark saptanırken yoğunluk (F_{min} , F_{max}) parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır.(64) Hayami ve ark.'nın 22 kolorektal kanser vakası esnasında anastomoz yapılacak proksimal ve distal segmentlerin İSY-YKÖ görüntüleme ile değerlendirildiği çalışmasında; enjeksiyondan ilk floresan sinyaline kadar geçen süre (T_0), maksimum floresan yoğunluğu (I_{max}), maksimum yoğunluğa kadar geçen süre (T_{max}), maksimum yoğunluğun yarısına kadar geçen süre ($T_{1/2max}$) ve eğim (slope= F_{max}/T_{max}) analiz edilmiş; yalnızca T_0 anastomoz kaçağı izlenen grupta artmış olarak saptanmıştır.(65) Iwamoto ve ark.'nın 25 anterior rezeksiyon vakasında rektal güdüğün perfüzyonunu değerlendirdikleri bir başka çalışmada ise T_0 ve T_{max} parametrelerinden sadece T_0 anastomoz kaçağı izlenen grupta artmış olarak saptanmıştır.(66) Amagai ve ark.'nın 69 sol kolorektal kanser hastasında İSY-YKÖ görüntülemenin; transanal yolla anastomozun değerlendirilmesi için kullanıldığı yayında lüminal mukoza kontrastlanma paterninin; maksimum floresan (F_{max}), İSY enjeksiyonunu ile F_{max} arasında geçen süre (T_{max}), ilk floresan sinyali ile F_{max} arasındaki süre (ΔT) parametreleri değerlendirilmiştir. F_{max} tüm alanlarda istatistiksel anlamlı bir fark göstermezken; düşük floresan yoğunluklu alanlarda değerlendirilen T_{max} ve ΔT anastomoz kaçağı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili saptanmıştır.(67) Gomez-Rosado ve ark.'nın 69 kolorektal kanser vakasında; İSY enjeksiyonu ile ilk floresan sinyali (T_0) ve maksimum floresan sinyali (T_{max}) arasındaki süre, ilk ve maksimum floresan sinyali arasındaki süre (ΔT), maksimum floresan sinyali (F_{max}), seçilen alandaki maksimum floresan yüzdesi ($\%_{pos}$) ve maksimum floresan sinyali (F_{pos}) ve son olarak eğim (slope= $F_{max}/\Delta T$) parametrelerini incelemişlerdir. Düşük floresan sinyali ve düşük eğim anastomoz kaçağı ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır.(68) 20 kolorektal kanser vakası sırasında anastomoz yapılacak segmentlerde işaretlemiş 218 ilgi alanı üzerine yapılan katitizasyon

çalışmasında; maksimum floresans yoğunluğu (I_{max}), maksimum akış eğimi, ortalama eğim, saniye başına yüzde olarak maksimum akış eğimi ($slope_{normalized}$) ve maksimum yoğunluğa kadar geçen süre (T_{max}), maksimum çıkış eğimi, T_{max} 'tan itibaren 30, 60, 120 ve 180 saniye sonrası için eğri altındaki alanlar (AUC30, AUC60, AUC120, AUC180) araştırılmış ve üç farklı perfüzyon paterni tanımlanmıştır. Birinci patern; genellikle iyi perfüze olan barsağı, üçüncü patern genellikle vasküler dalın disseke edildiği ileum veya kolonun avasküler bölgesinde bulunduğu için kötü perfüze olan barsağı ve ikinci patern ise geçiş bölgesini ifade etmektedir. Bu üç perfüzyon paterni her hastada tespit edilmiş ve gerçek barsak perfüzyonunun bir göstergesi olabileceği iddia edilmiştir.(69)

Her ne kadar kantitatif analiz olarak adlandırılrsa da yoğunluk ve akış parametreleri kameranın dokuya mesafesi, çevre aydınlatma, floresan emisyon kaynağı ve İSY modu gibi koşullardan önemli ölçüde etkilenmektedir, floresans yoğunluğunun mesafe ile ters orantılı bir ilişkisi vardır.(70, 71) Akış parametreleri; yoğunluk parametrelerine kıyasla dış faktörlerden daha az etkilenmektedir. Aynı zamanda akış parametrelerinden $T_{1/2max}$, T_{max} ve eğim ($slope$) doku oksijenizasyonu ile daha fazla kolerasyon göstermektedir.(72) Bununla birlikte, İSY-NIR floresan anjiografinin kantitatif değerlendirmesi üzerine yapılan önceki çalışmaların, standart protokoller içermediği ve sonuçlarının düşük kanıt düzeyine sahip olduğu ve kantitatif değerlendirmelerin çoğunun ameliyat sonrası video kayıtlarına dayandığı unutulmamalıdır. Bu cerrahların gerçek zamanlı karar vermesine olanak sağlamaz. İSY-YKÖ anjiyografisinin standardizasyon protokolü, kantitatif analizin kalitesini ve tutarlılığını artıracaktır; bunun gerçek zamanlı yapılmasını sağlayacak teknolojilerin geliştirilmesi de büyük bir ihtiyaçtır.(73)

C. Hepatopankreatobiliyer Sistem Cerrahisi

İSY ve NIR görüntüleme tabanlı teknikler, hepatobiliyer cerrahi için uygulanabilir ve uygun görselleştirme yöntemleridir. Geleneksel sistemlere göre basit ve güvenlidir. İSY görüntüleme, 50 yıldır karaciğer fonksiyonunu ve karaciğer kan akışını test etmek için kullanılmıştır(74), ancak sadece son 15 yıldır hepatobiliyer cerrahide kullanılmaktadır. Bu alanda, Japonya'daki *Hamamatsu Photonic* tarafından geliştirilen fotodinamik görüntüleme sisteminin tanıtılmasıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.(75-77) Karaciğer fonksiyon değerlendirmesindeki tarihsel başarısının yanı sıra İSY'in hepatobiliyer cerrahide oturmuş klinik pratiklerin başında karaciğer

segmentasyonu/haritalaması, intraoperatif kolanjiyografi, intraoperatif tümör vizüalizasyonu ve karaciğer transplantasyonu esnasında kullanımıdır.(78, 79)

Karaciğer Segmentasyonu

Karaciğer segmentlerinin gerçek zamanlı olarak belirlenmesi, cerrahların karaciğerin segmental anatomisine dayalı rezeksiyonlar yapmasına yardımcı olmaktadır.(80) İSY ve floresan görüntüleme kullanılarak yapılan karaciğer segmentlerinin tanımlanması, anatomik segmentektominin doğruluğunu artırır. Güvenli ve uygulanabilir bir yöntem olarak, özellikle rehapatektomi hastalarında bile, geleneksel boyama tekniğine göre karaciğer segmentlerinin sınırlarının belirlenmesinde önemli ölçüde bir iyileşme sunar.(81) Hatta floresan görüntüleme, karaciğer sirozu durumunda bile doğru görselleştirmeyi sağlamaktadır.(82)

Intraoperatif Floresan Kolanjiyografi

1996 yılında ilk kez floresan kolanjiyografi tanıtılmıştır.(83) 12 yıl sonra, floresan kolanjiyografi modifiye edildi ve İSY kullanımı artmıştır.(76) İntraoperatif floresan kolanjiyografi için, hastanın ameliyathaneye girmesinden 30 dakika önce 2.5 mg İSY intravenöz olarak enjekte edilmelidir. İSY, damar içine enjekte edildikten birkaç dakika içinde safraya ekskrete olur ve maksimum konsantrasyona 2 saat içerisinde ulaşılır.(84) Yeni bir yöntem olarak yakın zamanda, *Mini-FLARE* görüntüleme sistemi kullanılarak optimal floresan kolanjiyografi için ameliyattan 24 saat önce 10 mg İSY'in intravenöz enjeksiyonu yeni bir yöntem olarak bildirilmiştir.(85, 86)

İSY ile intraoperatif floresan kolanjiyografi, geleneksel yöntemlere kıyasla, ana safra kanalını ve sistik kanalı tanımda daha sensitif(87) ve daha hızlı(88) bir metoddur. Duktal veya vasküler yapıları değerlendirirken safra yolu anatomisinin belirlenmesi ve hepatik arter anjiyografisi eş zamanlı olarak gerçekleştirilebilir. Bu, rekonstrüksiyon sonrası safra kanalı darlığı ve karaciğer nekrozunu önlemek için önerilmiştir.(89) Karaciğer rezeksiyonu sırasında, standart safra sızıntısı testiyle tespit edilemeyen yetersiz kapatılmış safra kanallarını tespit edebilir ve safra kaçağının önlenmesi için yararlıdır.(90) Bunun yanı sıra, primer sklerozan kolanjitin değerlendirilmesinde de kullanılmıştır.(91) Laparoskopik kolesistektomide, ekstrahepatik safra yolları anatomisinin tespit edilmesinde konvansiyonel beyaz ışığa kıyasla istatistiksel olarak üstündür.(92, 93)

Laparoskopik kolesistektomi sırasında safra yolu yaralanması riskini anlamlı olarak azaltmaktadır.(94) İSY; safra yolları patolojileri için minimal invaziv cerrahi,(95) ayrıca robotik cerrahi sırasında da güvenle kullanılabilir.(96-98)

Hepatik Tümör Vizüalizasyonu

Hepatosellüler karsinom ve kolorektal kanser metastazları, karaciğerin en yaygın primer ve sekonder malign tümörleridir ve karaciğer rezeksiyonu tercih edilen tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Cerrahi tedavinin amacı, tümörü güvenli sınırlarla radikal bir şekilde çıkartmak ve mümkün olduğunca fazla karaciğer dokusunu korumaktır. Tümör ameliyat sırasında görselleştirilebildiğinde bu daha da kolaylaşmaktadır.

2009 yılında, hepatosellüler karsinom ve kolorektal metastazların, rutin bir preoperatif karaciğer fonksiyon testi kapsamında İSY enjeksiyonundan sonra kızılötesi ışıkla tespit edilebildiği keşfedilmiştir.(75, 99) Yapılan çalışmalar, ameliyattan önceki iki hafta için yapılan İSY ile intraoperatif floresan görüntülemenin, geleneksel yöntemlere kıyasla, karaciğer lezyonlarını vizüelize etmede daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur.(100, 101) İntraoperatif İSY uygulaması karaciğer yüzeyindeki tümörlerin %80'inin tanınmasına olanak sağlamaktadır, 8 mm'yi geçmeyen derinlikteki lezyonlar için sensitivitesi %98'e ulaşmaktadır.(102) 2014'te yayınlanmış 170 hastalık bir hepatosellüler karsinom serisinde 276 lezyonun 273'ü (%99) İSY floresan görüntüleme ile intraoperatif tanınabilmektedir.(103) Ayrıca iyi diferansiye hepatosellüler karsinom, kötü diferansiye hepatosellüler karsinom ve kolorektal metastazların floresan desenlerinin farklı olduğu da saptanmıştır.(103, 104) Kolorektal kanser karaciğer metastazları için yayınlanmış başka bir seride İSY kullanılan grupta kullanılmayan gruba kıyasla daha fazla ek metastaz tespit edilmiştir (25%'e karşı 13%, $p=0.04$) ve yalnızca İSY ile tespit edilebilen lezyonlar intraoperatif ultrason dahil konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha küçük (3.2 ± 1.8 mm'e karşı 7.4 ± 2.6 mm, $p<0.001$) olarak saptanmıştır.(105) İntraoperatif İSY uygulaması özellikle minimal invaziv karaciğer cerrahisinde %90'a varan oranında tümör saptama gücüne sahiptir.(106, 107) Mehdorn ve ark.'nın robotik karaciğer cerrahisi serisinde İSY kullanılması; daha küçük lezyonların daha kısa ameliyat süresinde çıkarılması ile sonuçlanmıştır.(108) İSY pankreatik duktal adenokarsinomun (PDAK) karaciğere mikrometastazlarını saptamak için de kullanılmıştır. Katada ve ark.'nın serisinde; 133 hastanın 32'sinde, ameliyat sırasında ultrason ile tespit edilemeyen

anormal floresan görüntüleme bulguları mevcuttu ve 32 hastadan 52 karaciğer dokusu örneklenmiştir. 20 hastadan alınan 23 örnekte frozen incelemede mikrometastaz saptanmıştır. Diğer 12 hastadan birinin örneğinde de patolojik incelemede mikrometastaz saptanmıştır.(109) Handgraaf ve ark.'nın yayınında; pankreatik/periampuller kanser tanısıyla rezeksiyon adayı 25 hastanın; ultrason ve İSY-YKÖ laparoskopi sırasında, 7'sinde şüpheli lezyonlar (2 karaciğer metastazı, 1 periton metastazı, 4 benign lezyon) saptanmıştır. Karaciğerdeki lezyonların belirlenmesinde laparoskopik ultrasona ek olarak kullanılan İSY-YKÖ floresan tekniği lezyonların bulunmasına katkı sağlamıştır.(110) Özellikle pediatrik hasta popülasyonunda görülen hepatoblastom için yapılan çalışmalar, ameliyattan önceki 48-72 saat içinde yapılan İSY ile intraoperatif floresan görüntülemenin, tümörün lokalizasyonunu belirlemeye ek olarak hem satellit nodülleri hem metastazları saptamada faydalı olacağını ortaya koymuşlardır.(111-113) İntrahepatik kolanjiyokarsinom hastalarında bölgesel lenfatik drenajın tanımlanmasında ve lenf nodu diseksiyonunun kapsamının belirlenmesinde de kullanılmıştır.(114)

Solid Organ Transplantasyonu

İSY-YKÖ görüntüleme tekniği günümüzde solid organ transplantasyonu sırasında da kullanılmaktadır. Standart intraoperatif doppler ultrasona kıyasla, cerrah performansının ve dolayısıyla hasta güvenliğinin iyileştirilmesine yardımcı olabilecek, duyarlılığı artırılmış bir yöntem olarak transplantasyon pratiğine son yıllarda dahil olmuştur. Karaciğer transplantasyonu sırasında İSY-YKÖ görüntüleme tekniği; portal ven dağılımını göstererek transeksiyon hattını belilemek,(115, 116) rekonstrükte edilen damarlardaki akım türbülansını görselleştirmek ve patentliği, kink ve vasküler anastomozların darlığını değerlendirmek,(117) greftin venöz oklüziv bölgelerde sinüzoidal perfüzyonu değerlendirmek için kullanılmıştır.(118, 119) İSY-YKÖ anjiyografisi ile, iskemiye atfedilebilen anastomoz kaçağı riskini ve bunun sonucunda ciddi komplikasyonları azaltmak fikri de gündeme gelmiştir. Gerek karaciğer nakli esnasında portal perfüzyonu göstermek için gerek nakledilen pankreas ve duodenal allogreftlerinin transplant sırasında mikroperfüzyonu göstermek için kullanılmıştır.(120-122) Graftin perfüzyon paterni; karaciğer transplantasyonu sonrası greft disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.(123) Bütünüyle bakıldığında İSY karaciğer transplantasyonu

sürecinde; ameliyat öncesi retansiyon testi ile greft fonksiyonunu değerlendirmede, ameliyat sırasında vasküler ve biliyer komplikasyonları önlemede, greft reperfizyonunu değerlendirmede, portal kan akımını değerlendirmede, ameliyat sonrası greft rejenerasyonunu değerlendirmede ve erken mortalite komplikasyonları öngörmede transplant cerrahlarına çok faydalıdır. Karaciğer transplantasyonu hastalarının cerrahi sonuçlarını iyileştirmek için karaciğer transplantasyonunda rutin olarak kullanılması önerilmektedir.(124, 125)

Pankreas Cerrahisi

İSY'in genel kullanımının çok az yan etki ile güvenli olduğu konusundaki fikir birliği pankreas cerrahları arasında da yaygın kabul edilen bir görüştür. İSY uygulamasının dozu, konsantrasyonu ve zamanlamasının çok önemlidir ve bu konuda bir fikir birliği yoktur. İSY pankreas kanseri için spesifik değildir ve pankreas kanseri cerrahisinde İSY kullanımı için optimum doz, konsantrasyon ve zamanlamanın belirlenmesi için araştırma yapılması gerektiği konusunda da fikir birliği mevcuttur. Ek olarak, tümör görüntülemesinden başka, cerrahiden 24 saat önce İSY uygulanmasının karaciğer mikro-metastazlarını tespit edebileceği düşünülmektedir. Pankreas cerrahisinde; dalak koruyucu distal pankreatektomi ve duodenum koruyucu pankreas başı rezeksiyonu gibi organ koruyucu cerrahi tekniklerde kan akışını değerlendirebileceğini için İSY-YKÖ anjiografinin pankreas kanseri cerrahisinde avantajlı olabileceği düşünülmektedir. Çoğu cerrahın, görsel muayene ve palpasyonun sınırlı olduğu durumlarda floresan görüntülemenin faydalı olduğu, pankreas kanseri cerrahisinde kullanımının dezavantajı olmadığı, ameliyat sırasında görüşü iyileştirdiği ve cerrahi iş akışını engellemediği, kullanımının kolay olduğu ve komplikasyon oranını arttırmadığı konusunda fikir birliği mevcuttur. Kameranın ucu ile hedef dokusu arasındaki mesafeye bağlı olarak oluşabilecek yanlış pozitif/yanlış negatif floresanstan bir sınırlama olduğunu ve floresan rehberliğinde cerrahinin hala deneysel olmasının bir sınırlılık olduğu kabul edilmektedir. Pankreas kanseri için floresans rehberliğinde cerrahinin bir başka sınırlılığı, PDAK ile pankreatik nöroendokrin tümörler gibi farklı pankreas tümörlerinin farklı floresan özelliklere sahip olabileceğidir. Uzmanlar; superior mezenterik arterin (SMA) lateral sınır diseksiyonu sırasında ekstra-hepatik safra kanalının anatomisinin görüntülenmesi ve metastatik lezyonların tespit edilmesi ve doğru bir şekilde lokalize edilmesi, doğru rezeksiyon marjinlerinin belirlenmesi ve safra

kanalları ve lenf nodları gibi çevre alan yapılarının görüntülenmesi için floresansa ihtiyaç olduğu konusunda da olumlu görüş bildirmişlerdir.(126)

Bazı preklinik çalışmalar YKÖ floresan görüntüleme teknikleri ile pankreas tümörü tanımlanması konusunda olumlu sonuçlar elde etmiştir. Von Burstin ve ark.'nın insan pankreatik kanser hücre hatları *BxPC-3* ve *MiaPaCa-2* ile faredeki pankreas kanserinden izole edilen *TD-2* ortotopik olarak implante edilen atimik fareler üzerinde; katepsin sistein proteazları ve matriks metalloproteinazları, YKÖ görüntüleme için hedef olarak belirlenmiş ve proteaz-aktive edilebilir prob kullanımı ile 1-2 mm çapında pankreas tümörlerinin tespit edebilme yeteneği gösterilmiştir.(127) Tran Ca ve ark.'nın yaptığı çalışmada yeşil floresan protein eksprese edecek şekilde transdüksiyona uğratılmış *MiaPaCa-2* hücreleri atimik farelerin pankreas kuyruğuna implante edilmiştir. 14. günde yapılan laparoskopide pankreastaki tümörün floresan sinyali net bir şekilde görülebilmıştır.(128) Tummers ve ark. 2018'de yayınladıkları çalışmada PDAK'a spesifik *integrin $\alpha\beta6$* 'yi hedef alan *R01-MG-IRDye800* isimli yeni bir peptid ile konjuge edilmiş floresan boyayı 3 farklı fare modelinde denemişlerdir. Floresan sinyali; *$\alpha\beta6$* pozitif (*BxPC-3*) ve *$\alpha\beta6$* negatif (*MiaPaCa-2*) hücre hatları arasında anlamlı şekilde farklı saptanmıştır ($p<0.001$). Subkutan tümör modelinde *BxPC-3* ve *MiaPaCa-2* fareler arasında; tümör-arka plan floresan sinyali *$\alpha\beta6$* pozitif (*BxPC-3*) farelerde belirgin olarak fazla saptanmıştır. Bu, ajanın *$\alpha\beta6$* pozitif hücrelerde etkin ve yüksek affiniteli olduğunu aynı zamanda da yüksek tümör-arka plan sinyal oranı ile spesifik olduğunu göstermektedir.(129) Juhl ve ark. ürokinaz plazminojen aktivatöre reseptörünü (uPAR) hedef alan İSY ile konjuge peptid ile ortotopik insan pankreas kanser modeli yapılan farelerde ilk aşamada tümör/arka plan fotoakustik sinyal oranı 3.5 olarak saptadılar. İkinci aşamada; 8 farede toplam 43 pozitif metastaz, biyoluminesans ile tespit edildi. Bu metastazların 29'u beyaz ışık altında ve ek olarak 6 metastaz sadece floresan görüntüleme ile tespit edildi. 8 fareden 4'ünde (%50) beyaz ışığa kıyasla ürokinaz plazminojen aktivatöre reseptörü optik görüntüleme ile ek metastazlar tespit edilmiştir.(130)

2011 yılında yapılan bir yayında pankreatikoduodenektomi ameliyatı sırasında 8 hastaya, 5 veya 10 mg İSY kullanarak, tümör ve normal pankreas dokusu arasında kontrast farkı araştırıldı. Bir hastada izlenen rastlantısal kontrast farkı dışında tümör ve

pankreas dokusu arasında net bir kontrast farkı gözlemlenmedi. Ancak safra yolu ve safra anastomozlarının bu yöntemle açıkça görüntülenebileceği belirtilmiştir.(131) 2017 yılında Pailla ve ark. 10 hastada pankreas nöroendokrin tümör için intraoperatif İSY kullanarak laparoskopik rezeksiyon yapmışlardır. Bununla birlikte, iki rapor pankreas adenokarsinomlarının %13'ü (1/8) ve pankreas nöroendokrin tümörlerinin %100'ü (10/10) dahil olmak üzere pankreas lezyonlarının görselleştirilmesini göstermiştir.(132) Hoogstins ve ark.'nın yaptığı klinik çalışmada “SGM-101” isimli karsinoembriyonik antijeni hedefleyen, yeni bir kısalötesi floresan ajan kullanarak görüntü kılavuzlu intraoperatif floresans görüntüleme sonuçlarını yayınlamışlardır. 12 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada PDAK'un (tümör/arka plan oranı=1.6) ve karaciğer, periton metastazlarının (tümör/arka plan oranı=1.7) gerçek zamanlı tespit edilebildiğini gösteren ilk çalışmayı yayınlamışlardır.(133) Bu çalışma, tümör özgülü floresans görüntüleme ajanlarının PDAK cerrahisinde kullanımının potansiyelini göstermektedir. Aynı zaman diliminde, Tummers ve ark.'nın yaptığı bir başka klinik çalışmada *cetuximab-IRDye800* isimli EGFR reseptörlerini hedefleyen bir başka kısalötesi floresan ajan kullanarak yapılan multimodal moleküler görüntülemenin ilk insan çalışmasını yayınladılar. 7 PDAK hastasında, tümör dokusunda normal pankreas dokusuna göre anlamlı derecede yüksek ortalama floresans yoğunluğu ve fotoakustik sinyal gözlemlendi, PDAK ve metastazları başarılı bir şekilde tespit edebildiğini gösterdi. Ortalama tümör/arka plan fotoakustik sinyal oranı 3.7 idi.(134) Aynı ajanın doz çalışmasında 7 PDAK hastasında, 72 düşük doz – 72 yüksek doz grubunda, toplam 144 lenf nodu intraoperatif YKÖ floresan görüntüleme ile incelendi. Prospektif doz eskalasyon çalışması olan bu çalışmada düşük doz *cetuximab-IRDye800* ile tümör pozitif lenf nodları ex vivo olarak; %100 sensitivite, %78 spesitivite ile mikroskopik olarak %91 sensitivite, %66 spesitivite ile saptanabilmiştir.(135) 2018 yılında Seoung Yoon Rho ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 10 hastada laparoskopik pankreatikoduodenektomi esnasında pankreasın unsinat prosesin diseksiyonunun İSY kılavuzluğunda yapılmasının, güvenli bir retroperitoneal cerrahi sınır sağlayabileceği bildirilmiştir.(136) 2018 yılında Shirata ve ark. 23 hastalık bir seride tümörün intraoperatif tanımlanabilmesi için İSY kullanarak pankreas rezeksiyonu gerçekleştirmiştir. Floresan yoğunluğu baz alınarak yapılan araştırmada pankreas parankimi ile PDAK anlamlı fark göstermese de nöroendokrin tümörde ($p=0.03$) ve kistik lezyonlarda ($p=0.01$) anlamlı fark

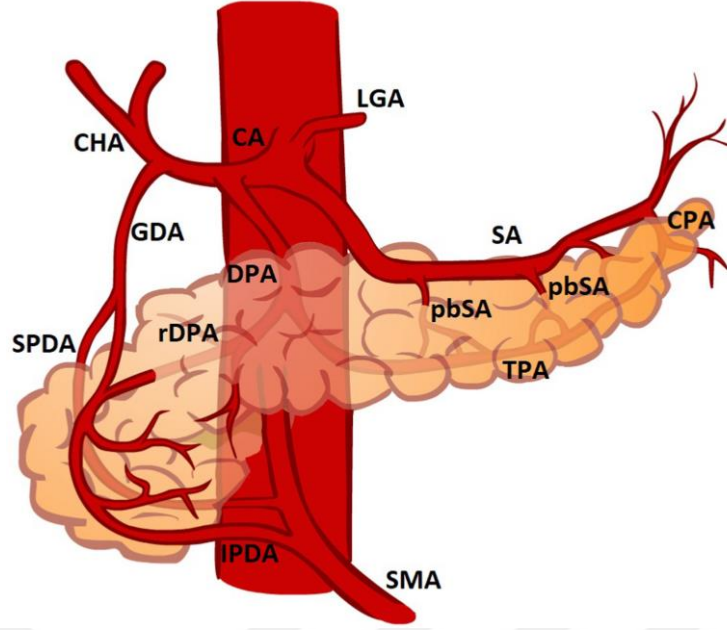
saptanmıştır.(137) Benzer şekilde iki farklı vaka raporunda da insülinomanın intraoperatif lokalizasyonunda İSY kullanılmıştır.(138, 139) 2019 yılında Newton ve ark. ameliyattan 24 saat önce İSY uygulayarak yaptıkları 20 pankreas cerrahisinde 13 invaziv maligniteden (PDAK ve kolanjiokarsinom) 12'si ortalama 4.42 ± 2.91 tümör/arka plan oranı göstermiştir ve 12 hastada cerrahi sınırdaki floresan ve nihai patolojik inceleme uyumlu saptanmıştır.(140) 2020 yılında Guolan Lu ve ark. *panitumumab-IRDye800CW* isimli EGFR reseptörlerini hedefleyen bir başka kıvılcı floresan ajan kullandıkları 11 hastalık bir seride bu ajanın; tümörü normal pankreastan floresan sinyaline göre ayırt etmekte %90.3 sensitivite ve %74.5 spesiviteye, metastatik lenf nodunu benign lenf nodunundan floresan sinyaline göre ayırt etmekte %67.2 sensitivite ve %80.6 spesiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.(141) Subar(142) ve Rho(143) tarafından yayınlanan iki ayrı vaka raporunda laparoskopik pankreatikoduodenektomi esnasında sırasıyla anastomozdan önce ve anastomozdan sonra pankreatikojunostomi İSY-YKÖ görüntüleme yöntemi ile incelenmiştir. 2021 yılında Tomohiro Iguchi ve ark.'nın yayınladıkları bir vaka sunumunda santral segment koruyucu bir pankreatektomi tatmin edici etkinlikte ve fonksiyon koruyucu bir prosedür olarak uygulamış ve özellikle dorsal pankreatik arterin preoperatif bilgisayarlı tomografi ile tanımlanamadığı veya dorsal pankreatik arterin splenik arterden köken almadığı durumlarda pankreas remnantının perfüzyonunu saptamak açısından İSY'in faydalı olacağını öne sürmüşlerdir.(144) 2023 yılında Shihang Xi ve ark.'nın yayınladığı 19 laparoskopik vakalık bir seride 12 PDAK hastasının 10'unda (%83.3) tümörün İSY ile görüntülendiğini yayınladı.(145) Bu konudaki son yayında Chen ve ark.'nın yayınladığı 37 hastalık robotik pankreatikoduodenektomi serisinde transpankreatik U-süturlerin pankreas remnantında hipoperfüzyona neden olduğunun İSY-YKÖ görüntüleme ile saptanıp saptanamayacağını ve bu hipoperfüzyonun postoperatif pankreatik fistül (POPF) ile ilişkili olup olmayacağını belirlemeyi amaçlamışlardır. İlk 27 hastada sütur ile indüklenen hipoperfüzyon 9 hastada (%33) izlenirken bu hastaların 6'sında (%67) klinik olarak anlamlı POPF gelişmiştir. Hipoperfüzyon izlenmeyen 18 hastanın 3'ünde (%17) klinik olarak anlamlı POPF gelişmiştir. Negatif kontrol grubu olan 10 hastada dikişleri bağlamadan yapılan perfüzyon değerlendirmesinde hipoperfüzyon izlenmiştir. Bu 10 hastanın 3'ünde (%30) klinik olarak anlamlı POPF gelişmiştir. Bu çalışma hem remnant pankreasın hipoperfüzyonunun İSY-YKÖ ile tespit edilebileceğini hem de bu

hipoperfüzyonun POPF ile ilişkili olduğunu ortaya koymak adına önemli bir kavram kanıt çalışması olmuştur. Fakat her ne kadar ilk intraoperatif ve sonrasındaki iki kör değerlendirici arasındaki güvenilirlik fazla olsa da değerlendirme tamamen subjektif olarak yapılmıştır.(146)

2.2 Pankreasın Vasküler Anatomisi

Bir yetişkin insanın pankreasının ortalama hacmi 72 cm³, ortalama ağırlığı 100 gr, uzunluğu 12-20 cm, yüksekliği 3-5 cm ve genişliği 1-3 cm'dir. Pankreas, karın boşluğunun arka duvarında yerleşir, sekonder retroperitoneal bir organdır. L2 vertebra hizasındadır. Makroskopik olarak dört anatomik parçada incelenir: Baş, boyun, gövde, kuyruk ve bunlara ek olarak aksesuar lobu olan unsinat proses mevcuttur. Pankreas başı duodenum 2. ve 3. kısımlarının oluşturduğu kavisin içinde yer alır. Pankreas boynu SMA ve superior mezenterik venin (SMV) önünde bulunur, gövdesi midenin arka duvarının arkasında yer alır ve kuyruğu dalak hilusuna kadar uzanır.

Pankreasın arteriyel beslenmesi iki ana vasküler sistem aracılığıyla gerçekleşir; biri baş ve unsinat prosesi, diğeri ise gövde ve kuyruğu besler. Boyun kısmı ise bu iki beslenme alanı arasında kalır. Pankreas, çölyak trunkus dalları ve SMA tarafından beslenir. Pankreas başı esas olarak, gastroduodenal arter (GDA) ve SMA'den kaynaklanan superior ve inferior pankreatikoduodenal arterler tarafından oluşturulan anterior ve posterior arklar tarafından beslenir. Pankreasın gövdesi ve kuyruğu, dorsal pankreatik arterden köken alan transvers pankreatik arter, a. pancreatica magna ve kaudal pankreatik arter tarafından beslenir.(Şekil 2.4)



Şekil 2.4: Pankreasın arteriyel beslenmesi(147) (CA: Çölyak arter, CHA: Ortak hepatik arter, LGA: sol gastrik arter, SA: Splenik arter, GDA: Gastroduodenal arter, SPDA: Superior pankreatikoduodenal arter, IPDA: İnferior pankreatikoduodenal arter, DPA: Dorsal pankreatik arter, rDPA: Dorsal pankreatik arter sağ dalı, TPA: Transvers pankreatik arter, pbSA: Splenik arterin pankreatik dalları, CPA: Kaudal pankreatik arter).

GDA, lateralde anterior superior pankreatikoduodenal arter (ASPDA) ve medialde sağ gastroepiploik arter olarak iki dala ayrılır. Sağ gastroepiploik arter, pankreas başının ön yüzeyinden ve mide büyük kurvaturuna doğru anteriora seyreder. Posterior superior pankreatikoduodenal arter (PSPDA) genellikle GDA'nın kökünden 1-2 cm uzakta köken alır. PSPDA; ortak hepatik arter veya SMA'dan çıkan aksesuar sağ hepatik arterden kaynaklanabilir. PSPDA, pankreas başının üst kısmında, koledoğun önünden posteriora seyreder ve intrapancreatik koledoğun arkasına geçer. Pankreas başı ve duodenum ikinci kısmı arasındaki sulkusta aşağıya doğru iner. Sonra da posterior inferior pankreatikoduodenal arter (PIPDA) ile birleşir. PSPDA'dan kaynaklanan küçük dal, pankreas boyunun üst kenarı boyunca sola doğru ilerler ve dorsal pankreas arter (DPA) ile anastomoz yapar. Bu ark postpancreatik ark olarak adlandırılır. ASPDA genellikle GDA'nın kökünden 2-6 cm uzakta köken alır. ASPDA, GDA'nın terminal dalıdır. Pankreas başının ön yüzeyinde aşağıya doğru seyreder. Pankreatikoduodenal sulcusa 1-2 cm uzakta seyreder. ASPDA, duodenumun üçüncü kısmına ulaştığında anterior inferior pankreatikoduodenal arter (AIPDA) ile anastomoz yapar. ASPDA'nın sol dalı ile DPA'nın sağ

dalı arasındaki anastomoz, prepankreatik ark olarak adlandırılır. Superior pankreatikoduodenal arter (SPDA), ASPDA ve PSPDA'nın ortak kökü olarak tanımlanır, ancak nadiren görülür.(148) İnferior pankreatikoduodenal arter (IPDA) vakaların %97.2'sinde bulunur. IPDA; %19.8 vakada tek bir arter iken %20.2 vakada iki farklı orjinden kaynaklanan, %60 vakada ise tek kökten kaynaklanan anterior ve posterior iki farklı arterdir. Genellikle SMA arka duvarından kaynaklandığı için, bazı hastalarda yerini tespit etmek zordur. IPDA; en sık olarak %58.7 oranında SMA'nın birinci jejunal dalından köken alırken %35.8 vakada SMA'den köken almaktadır.(Şekil 2.5) Posterior inferior pankreatikoduodenal arter (PIPDA), posterior pankreatikoduodenal arkı oluşturmak için posterior superior pankreatikoduodenal arter (PSPDA) ile anastomoz yapar. AIPDA de anterior pankreatikoduodenal arkı oluşturmak için ASPDA ile anastomoz yapar.(149)

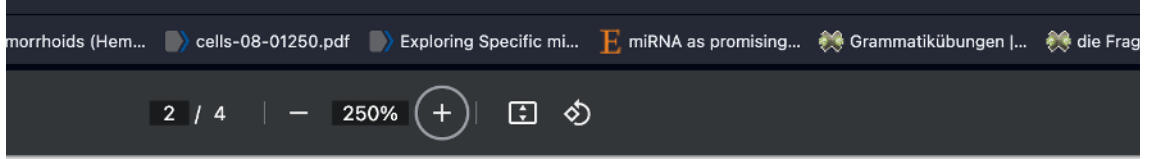
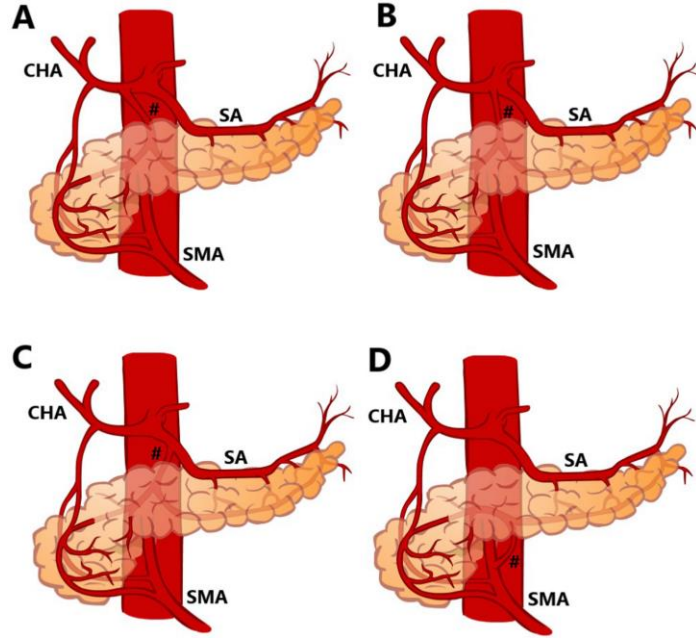


Fig. 1 Distance between the root of the superior mesenteric artery (SMA) and that of the inferior pancreaticoduodenal artery (IPDA), and the distance between the IPDA and the middle colic artery (MCA) measured with 3D-CT angiography

Şekil 2.5: İnferior pankreatikoduodenal arter varyasyonları(149) (IPDA: İnferior pankreatikoduodenal arter, MCA: Orta kolik arter, FJA: Birinci jejunal dal, PIPDA: Posterior inferior pankreatikoduodenal arter, AIPDA: Anterior inferior pankreatikoduodenal arter).

Splenik arter, pankreas üst sınırının arkasından geçerken pankreasa çok sayıda dal verir. Ana dallar DPA ve splenik arterin orta segmentinden çıkan a. pancreatica magna'dır. Pankreasın gövde ve kuyruğu, dorsal pankreatik arter, splenik arterin pankreatik dalları, kaudal pankreatik arterler ve transvers pankreatik arter tarafından

beslenir. DPA, pankreasın gövde ve kuyruğunu besleyen en baskın arterdir ve tüm pankreatik arterler arasında en fazla varyasyonu olan arterdir. DPA vakaların %37.6'sında splenik arterden, %23.9'unda SMA'den, %18.3'ünde ortak hepatik arterden ve %11.9'unda çölyak trunkustan çıkar. (Şekil 2.6) Çıkışına göre değişerek yukarı ya da aşağı doğru seyrederek portal venin 2-3 cm solundan pankreasa girer ve pankreasına alt kenarına ulaşarak tipik olarak "T" şeklinde sağ ve sol dallarına ayrılır. Ana kanlandırma alanı pankreasın başı ve boyunudur; ancak sol dal pankreasın gövde ve kuyruğunun değişken bir kısmını besleyebilir. Vakaların %42-84'ünde DPA'nın sol dalı transvers pankreatik arter olarak sola ve pankreasın kuyruğuna doğru ilerler ve splenik arterden çıkan kaudal pankreatik arter ile bir ark oluşturur. Bu ark vakaların yarısından azında mevcuttur. DPA'nın sağ dalı, SMV'in arkasında yatay olarak pankreas başı boyunca uzanır, pankreas boyununu besler ve anterior pankreatikoduodenal ark dallarıyla anastomoz yaparak prepankreatik arkı oluşturur.(147, 150)



Şekil 2.6: Dorsal pankreatik arter varyasyonları(147) (CHA: Ortak hepatik arter, SA: Splenik arter, SMA: Superior mezenterik arter), #: Dorsal pankreatik arter orijini).

Okahara ve ark.'nın selektif anjiyografiler ile yapılan çalışması pankreas arterial kanlanması için topografik bilgiler sağlamıştır.(151) Pankreas başının üst yarısının arterial kanlanması; DPA ve superior pankreatikoduodenal ark arasındaki anastomoz dalları ve gastroduodenal, ortak hepatik ve sağ hepatik arterden köken alan küçük dallar tarafından sağlanır. Pankreas başının alt yarısının arterial kanlanması; anterioru ASPDA

ve AIPDA tarafından, posterior PSPDA ve PIPDA tarafından sağlanır. Unsinat prosesin arterial kanlanması AIPDA ve PIPDA tarafından sağlanır. Pankreas gövdesinin arterial kanlanması DPA ve a. pancreatica magna'dan sağlanır. Pankreas kuyruğunun inferiorunun arterial kanlanması transvers pankreatik arterden ve a. pancreatica magna'dan; pankreas kuyruğunun superior'unun arterial kanlanması ise kaudal pankreatik arterlerden sağlanmaktadır.

Pankreas başının ve duodenumun arka yüzü posterior superior pankreatikoduodenal ven (PSPDV) tarafından drene edilir ve vakaların %90'ında bulunur. Bu ven, koledokun arkasından geçerek %98 vakada portal vene, %2 vakada SMV'e dökülmektedir. Pankreas başının ve duodenumun ön yüzü anterior superior pankreatikoduodenal ven (ASPDV) tarafından drene edilir ve vakaların %88'inde bulunur. ASPDV, pankreatikoduodenal sulcundan ayrılır, mediale ilerler ve %83.2 vakada Henlenin gastrokolik trunkusuna, %10.2 vakada sağ gastroepiploik vene dökülmektedir. Posterior inferior pankreatikoduodenal ven (PIPDV) duodenum üçüncü kıtasından başlar, unsinat prosesin medial kenarında seyrederek ve vakaların %66.6'sında bulunur. Vakaların %60.9'unda birinci jejunal vene, %22.3'ünde SMV'e ve %7.6'sında ikinci jejunal vene dökülmektedir. PSPDV ve PIPDV anastomoz yapar ve karşılık gelen arter gibi bir yay oluşturur. Anterior inferior pankreatikoduodenal ven (AIPDV) unsinat proses tarafından örtülmüş şekilde transvers seyrederek ve vakaların %74.7'sinde bulunur. SMV'in arkasından geçerek vakaların %58.7'sinde birinci jejunal vene, %24.8'sinde SMV'e ve %11.3'ünde Henlenin gastrokolik trunkusuna dökülür. IMV; vakaların %55.8'inde splenik vene, %31.6'dında SMV'e ve %11.4'ünde splenik ven - SMV bileşkesine dökülmektedir. Splenik ven ve SMV birleşerek portal veni oluşturur.(152)

2.3 Pankreas Cerrahisi ve Whipple Prosedürü

2.3.1 Tanım ve Tarihçe

Pankreasın tarihçesi Busnardo tarafından 1983 yılında yayınlanmış bir derlemede özetlenmiştir.(153) Pankreas Galen ve Hipokrat tarafından tam olarak tanımlanmasa da J. Fitzgerald'a göre ilk tanımlama bilimsel anatominin babası olarak kabul edilen Herophilus (*Chalcedon*, M.Ö. 300) tarafından yapılmıştır. Rufus (*Ephesus*, M.S. 100) ise organa pankreas adını veren anatomisttir. Pankreas kelimesinin kökeni Yunanca pan:tüm ve kreas:et kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Kemik veya kırık

içermeyen homojen kıvamda bir organ olduğu için bu isimle anılmıştır. Andreas Vesalius (1514-1564) 28 yaşında tamamladığı “İnsan Bedeninin Yapısı” adlı yedi kitaplık eserinde pankreastan omentumun altında büyüyen glandulöz organ olarak bahsetmiştir. Brunschwig'e göre, Vesalius, kanal sistemine dair hiçbir şey bilmiyordu ve organa mide için bir koruyucu fonksiyon (Schutzorgan) atfetmişti. Pankreas terimi, Vesalius'un açıklamasında görünmese de o döneme ait bir İngilizce çeviri "sweetbread" (tatlı ekmek) eşanlamını sağlamıştır. Fitzgerald'ın yaptığı ilginç bir gözlem, bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde "dünyanın domuz kasapları" sığır pankreasını insülin içeriği için kullanırken, restoranlarda ve mağazalarda satılan *sweetbread*'in aslında timus bezi olduğudur.

1642 yılında Padua'da Veslingus'un prospektörü olan Johann George Wirsung, insan pankreasının, adını taşıyan, ana kanalını tanımladı. Regnier de Graaf (1641-1673), daha sonra pankreas kanalının gerçek önemini, kanülasyon ve pankreas salgısı üzerine yaptığı çalışmalarla gösterdi. Thomas Wharton (1610-1673), vücudun salgı bezleri üzerine sistematik bir araştırma yapan ilk kişiydi. "*Adenographia: sive glandularum totius corporis descriptio*" adlı eserinde tiroid bezine adını verdi. Diseksiyonlar sırasında, Wharton pankreasın yapısının ve submandibular bezin yapısının yüzeyel benzerliğini fark etti. Korte'ye göre, anatomi uzmanı Sömmerring (1755-1830), bilimsel literatürde ilk kez "*Bauchspeicheldrüse*" (karın tükürük bezi) terimini kullanan Alman yazardı. Bu terim, Korte tarafından 1791-1796 yılları arasında yayınlanan insan anatomisi üzerine yapılan çalışmada yer aldı. Jena'dan Von Siebold, 1797 yılında tükürük sistemi üzerine bir tez yayımladı ve parotis, submandibular, sublingual bezler ve pankreas birlikte incelendi. Tezinde, Almanca terim "*Bauchspeicheldrüse*" de yer almaktaydı. 200 yıl öncesine kadar pankreas hala karın tükürük bezi olarak adlandırılıyordu. Franciscus de Le Boe'nin (Sylvius), en önemli gözlemlerinden biri, tuzların asitler ve alkalınların etkileşimiyle oluştuğunu gözlemlemesiydi. Sylvius sindirimi üç aşamaya ayırdı. İlk aşamanın tükürüğün fermentasyonuna bağlı olduğunu düşünüyordu. Tükürüğün etkisi, sadece ağızdaki yiyeceği fermante etmekle kalmayıp mide üzerinde de kimyasal değişimlere neden olacak kadar büyüktü. Teorinin ikinci aşaması büyük ölçüde öğrencisi Regnier de Graaf tarafından çalışıldı. De Graaf, köpeklerin pankreas kanalının ağzına yerleştirilmiş bir tüy ile topladığı pankreas sıvısını inceledi. Ne yazık ki, sıvıyı kimyasal olarak analiz

etmedi, sadece tadına baktı. Sıvının tatsız ve asit-tuz tipinde olduğuna karar verdi. De Graaf, ani ölümle hayatını kaybeden bir denizcinin pankreas sıvısını topladı ve bunun köpektaki ile benzer olduğunu keşfetti. Sylvius gibi, işlevinin alkali içeren safra ile kabarcık oluşturmak olduğuna inanıyordu. Laboratuvarında pankreas sıvısı ile safra karıştırıldığında beklendiği üzere kabarcık oluşturmaması nedeniyle "safra ile pankreas sıvısı arasında kabarcık oluşmaması konusunda kimse şaşkıncı değildir, çünkü yapay ısı veya elin doğal sıcaklığı, sıcak iç organların çevresi nedeniyle ince bağırsağın içinde var olduğunu bildiğimiz sıcaklığı uyandıramaz" açıklamasını yaptı. De Graaf ve Sylvius, pankreas sıvısının iki işlevi olduğunu iddia ettiler: bağırsağın mukoza tabakasının incilmesi ve kullanışlı besin öğelerinin ayrıştırılması. Sindirimin üçüncü aşamasında Sylvius, şilöz sıvının lenfatik kanallara geçtiğini, torasik kanal yoluyla venöz sistemlere taşındığını ve ardından kalbin sağ tarafına taşındığını düşünüyordu. Sylvius'un sindirim üzerine kurduğu teoriler, Peyer'nin plakları ve Brunner'in duodenal bezleri keşfetmesi ile değişime uğradı. Brunner'in, pankreasın sindirim için gerekli olmadığına inanmasının nedeni, onu çıkardıktan sonra köpekleri hayatta tutmayı başarmasıydı. Brunner, bu ilginç deneylerini 1682'de Amsterdam'da basılan ve ilk kez 1682'de yayımlanan *Experimenta Nova Circa Pancrease* adlı kitabında anlattı. 10 yıl süren daha ileri gözlemler sırasında, Brunner, köpeklerin pankreatektomi sonrası 3 aydan 1 yıla kadar hayatta kalabileceğini belirtti. 17. yüzyılın önde gelen Alman fizyoloğu olan Johann Bohn, pankreas sıvısının asidik olmadığını göstererek Sylvius'un öğretilerini başarıyla eleştiren ilk kişiydi.

18. yüzyılda fizyolojide en önemli figürlerden biri olan Albrecht Von Haller (1708-1777) pankreas kanalının, safra kanalıyla birlikte barsağa girdiğini gözlemledi ve pankreas sıvısının fonksiyonlarından birinin safrayı seyreltip yumuşatmak olması gerektiğini savundu. 1742'de Santorini, adını taşıyan, yan kanalı gösterdi ki birçok patoloji uzmanının hiç görmediği veya incelemeyeceği bir kanaldı. Brunschwig'e göre, pankreasın embriyolojisiyle ilgili ilk dikkate değer araştırma 1806'da Meckel tarafından yapıldı ve pankreasın karşılaştırmalı anatomisinin çalışması 1861'de Goette'nin raporlarıyla başladı.

19. yüzyıla gelindiğinde ise sırasıyla Willy Kuhne (1837-1900), Berlin'deki Patoloji Enstitüsü'nde, proteinlerin pankreatik sindirime yönelik araştırmaları sonucunda tripsini keşfetti. Londra'da Alexander Marcet (1770-1822) tarafından 1815 yılında lipaz

keşfedildi. Arthur Salomon Loevenhart (1878-1929), 1900 yılında lipazın eyleminin geri dönüşülebilirliğini gösterdi. Theodor Schwann, pepsini keşfetti ve proteolitik bir etkisi olduğunu gösterdi. Pankreasın sindirimdeki işlevinin gerçek keşfi, büyük Fransız fizyolog Claude Bernard (1813-1878) tarafından yapıldı. "Gastrik sindirim sadece bir hazırlık eylemidir" diyerek pankreas sıvısının, yağlı yiyecekleri emülsifiye ederek onları yağ asitlerine ve gliserine ayırdığını gösterdi. 1869'da Paul Langerhans, hala tıp öğrencisiyken "Pankreasın Mikroskopik Anatomisine Katkı" adlı tezini yayınladı. Langerhans adacıkları olarak adlandırılan adacık dokusunun yapısını ilk kez tanımladı; ki bu adı Laguesse 1893'te verdi. 1902'de Fransız araştırmacı Laguesse, kanalın bağlanması sonrası atrofik pankreasta korunan adaların histolojik özelliklerini ayrıntılı olarak tanımladı. Ivan Petrovich Pavloff (1849-1936), pankreasın salgılayıcı liflerinin vagus sinirinde olduğunu gösterdi. 1895 yılında Dolinski, asitlerin duodenumdan geçişinin pankreas sıvısının akışına neden olduğunu buldu, bu da mide sıvısındaki asitin, Bayliss ve Starling'in sekretin (1902) adını verdiği hormonun üretimi yoluyla bu salgıyı başlattığı sonucuna varıldı. Pavloff'un "*The Work of the Digestive Glands*" adlı kitabında özetlenen bu araştırmalar, çağımızın sindirim fizyolojisine en önemli katkı sağlayanlardır. Brunschwig'e göre, Trendelenburg, 1882 yılında pankreasın ilk anatomik rezeksiyonunu başarıyla yapan ilk kişi oldu. Bu vaka bir solid tümör için yapılan distal pankreatektomi ve splenektomiydi.(154)

1883'te Gussenbauer, ameliyat öncesi bir pankreas kisti tanısı koymak ve bunu marsupializasyon ile tedavi etmek konusunda ilk oldu, hatta bir yıl önce New York'ta Bazeman, klinik olarak bir over kisti olarak tanı konan ilk pankreas kistini çıkarmıştı. 1887'de Kappeler, pankreas kanseri olan bir hastada palyatif bir işlem olarak yapılan ilk kolesistojunostomi anastomozunu tanımladı ve bu işlem hastanın ameliyat sonrası 14.5 ay hayatta kalmasını sağladı. 1894'te Biondi, pankreas başından kaynaklanan bir tümörü çıkardı. Safra ve pankreas fistülü gelişti, ancak hasta 25 gün içinde iyileşti. Hasta ameliyat sonrası ilk altı ayı hastalıksız geçildi. 1893'te Nimier, cerrahi tedaviye uygun olabilecek pankreas hastalıkları hakkında kapsamlı bir derleme yayınladı. 1898'de Codivilla, pankreas kanseri için duodenumun büyük bir kısmının ve pankreas başının en-blok eksizyonunu gerçekleştirdi. Pilor kapatılarak duodenumun sonu invajine edildi ve ardından kesilen ana safra kanalı ligate edildi. Roux-Y gastroenterostomi ve "düğme"

kolesistenterostomi yapıldı. Hasta 24 gün sonra hayatını kaybetti ve otopside generalize metastazlar ortaya kondu.

Yıl 1898 olduğunda ilk defa William S. Halsted tarafından bir ampulla karsinomunun rezeksiyonu gerçekleştirildi.(155) Ameliyat esnasında duodenumun bir segmenti ve ampulla çevresindeki pankreasın bir kısmı rezeke edildi. Pankreas kanalı ve ana safra kanalı ile duodenumun rezeke edilen kısmının onarılan hattı arasına anastomoz yapıldı. Halsted'in hastasında 3 ay sonra ortak kanalın stenozu gelişti ve hasta 6 ay sonra hayatını kaybetti. Otopside, pankreas başı ve duodenumda nüks karsinom saptandı. 1900'da Mayo-Robson(156) ve 1904'te Koerte(157) ampulla kanseri için silindirik duodenum segmentlerinin rezeksiyonunu denediler, ancak ameliyatlara hastaların hayatını kaybetmesi ile sonuçlandı. 1900'lü yılların başında duodenumun insanın hayatta kalması için hayati öneme sahip olduğu düşünülmekteydi. 1907'de Desjardins(158), 1908'de Sauve(159), 1909'da Coffey(160) ve 1914'te Kehr(161) pankreas baş karsinomu için iki aşamalı veya tek aşamalı olarak pankreas başının ve duodenumunun radikal rezeksiyonu gibi ameliyatlara önerdiler, ancak bu operasyonlar canlı hastalarda uygulanmadı. Whipple'a göre, 1912 yılında W. Kausch, ilk başarılı kısmi pankreatikoduodenektomi ameliyatını iki aşamada gerçekleştirdi.(162) Ameliyatta, rezeke edildikten sonra kalan remnant pankreas ile rezeke edilen duodenumun distal ucuna anastomoz yapıldı. Hasta 9 ay hayatta kaldı, ancak ardından akut kolanjit nedeniyle hayatını kaybetti. Otopside metastaz veya nüks saptanmadı. 1914 yılında G. Hirschel, bir ampulla karsinomu için tek aşamalı kısmi pankreatikoduodenektomi ameliyatını gerçekleştirdi ve rekonstrüksiyon, pankreatik kanalın duodenorafiye yeniden implante edilmesi, posterior gastroenterostomi ve ortak safra kanalının lastik tüp yardımıyla duodenuma bağlanması yardımıyla gerçekleştirildi.(163) Sarılık geriledi, ancak hasta ameliyattan 1 yıl sonra hayatını kaybetti, otopsi yapılmadı. 1918 yılında, Iowa Eyalet Üniversitesi Fizyoloji ve Farmakoloji Laboratuvarı'ndan Lester R. Dragstedt, köpeklerin total duodenektomi sonrası hayatta kalabileceğini gösteren çalışmasını yayınladı.(164) Bu, periampuller bölge cerrahisi için önemli bir adımdı. O. Tenani, 1922 yılında iki aşamalı kısmi pankreatikoduodenektomi ameliyatını başarılı bir şekilde gerçekleştirdi.(165) İlk aşamada, gastrojejunostomi yapıldı. Ana safra kanalı kesildi ve ucunun alt kısmı duodenumun alt ucuna bağlandı. Sarılık giderildi. 1 ay sonra

gerçekleştirilen ikinci aşamada, duodenumun ikinci kısmı ampullada iki cm uzaklıktaki sınırlar gözetilerek rezeke edildi. Pankreas başının remnantı duodenumun alt ucuna bağlandı. Ameliyat sonrası dönemde yaşanan sıkıntılara rağmen, hasta 3 yıl yaşadı. Şubat 1935'te Whipple, ampulla karsinomu için iki aşamalı bir ameliyat gerçekleştirdi.(166) İlk aşama kolesistojunostomi ve sarılığın giderilmesi; ikinci aşama da, duodenumun tamamının ve pankreas başının büyük bir kısmının çıkarılmasından oluşuyordu. Ana safra kanalının alt ucu ve pankreatik kanal, rezeke edilen pankreas kısmının kapatılmasıyla tıkanmıştı. Bu, insanda kaydedilen ilk total duodenektomi idi. Hasta 25 ay sonra karaciğer metastazları sebebiyle kaybedildi. Aynı serideki ilk hasta, anastomoz kaçağı nedeniyle ameliyattan sonra 30 saat içinde hayatını kaybetti. Whipple'ın bu serisindeki ikinci hastası, kolesistogastrostomi anastomozundan mide içeriğinin reflüsü sonucu kolanjit nedeniyle ameliyattan 9 ay sonra kaybedildi ve otopside anastomoz darlığı saptandı. Bu nedenle Whipple, safra akışının devamlılığını sağlamak için kolesistogastrostomi yerine jejunum kullanılarak koledokoenterostomi kullanılmasını önerdi.

1937 yılında Alexander Brunschwig, pankreas baş karsinomu için pankreas başının ve duodenumun geniş rezeksiyonunu başarıyla gerçekleştiren ilk kişi oldu.(167) Ameliyatı iki aşamada gerçekleştirdi. Spinal anestezi altında, posterior gastroenterostomi, kolesistojunostomi ve enteroenterostomi yapıldı. Bir ay sonra, pankreasın başı ve neredeyse tüm duodenum çıkarıldı, mide ve duodenal güdük invajine edildi, pankreas kesit yüzeyi ligate edildi. Patolojik incelemede, lenf noduna metastatik duktal adenokarsinom saptandı. Hasta ameliyatın ardından 2,5 ay sonra kaybedildi. Otopside, peritonitis karsinomatosa, karaciğer metastazları ve duodenal fistül saptandı. 1940 yılında, Whipple ve Nelson, pankreasın kanalının tıkanması yoluyla ilk tek aşamalı pankreatikoduodenektomiyi gerçekleştirdi. Preoperatif tanı antrum karsinomu, postoperatif tanı pankreasın baş karsinomuydu. Prosedür; parsiyel gastrektomi, total duodenektomi ve pankreasın başının ve gövdesinin rezeksiyonunu içeriyordu. Rekonstrüksiyonu ise uç-yan gastroenterostomi ve koledokoenterostomi şeklindeydi. Preoperatif tanıya bakıldığında, hastada mide posterior duvar tümörü olduğu düşünülüyordu. Ancak mide kesildiğinde pankreas baş karsinomu tanısı koyuldu. Hasta sarılık belirtisi göstermediği için tek aşamalı bir prosedürün uygulanabileceği düşünüldü.

Patolojik inceleme, pankreasın baş karsinomunu doğruladı; ancak asiner dokudan ziyade adacık hücrelerini içeriyordu. Whipple'in prosedüründen habersiz olan Trimble ve ark.(168) Johns Hopkins Hastanesi Baltimore'dan, birkaç hafta sonra benzer bir tek aşamalı radikal rezeksiyon prosedürünü yayınladı. Trimble, duodenum güdüğünün açılmasını önlemek için distal gastrektomi ekledi.

Pankreas sıvısının drenajının nasıl yapılacağı sorusu başlangıçtan beri oldukça tartışmalı bir konu olmuştur. İlk başlarda pankreatik sıvının akışının hayatta kalmak için hayati olduğu düşünülüyordu ancak daha sonraki çalışmalar, pankreatik sıvının hayatta kalmak için zorunlu olmadığını ortaya çıkardı. Ayrıca pankreatik kanalın kalıcı ligasyonunun yanlış bir şekilde herhangi bir sorun yaratmayacağı düşünülmekteydi. Pankreas kanalının ligasyonu yüksek oranda pankreatik fistülle sonuçlandı. İlk olarak Coffey ve Kehr'in öne sürdüğü ameliyat metodlarında, pankreas rezeksiyonu sonrası pankreatik kanalın ince barsak distal ucuna implant edilebileceği fikri mevcuttu. 1941'de Hunt, pankreatik fistül oranını azaltmak için bir pankreatikojenostomi fikrini ortaya attı ve bunu başkaları izledi.(169) Ayrıca, Whipple'in, cerrahi asistanı olan John Hawk ile köpekler üzerindeki deneyleri, pankreatikojenostomi anastomozunun güvenli olduğunu gösterdi. Köpeklerde pankreas kesildikten sonra, pankreatik kanal ve jejunum mukozası arasında ipek sütür ile anastomoz yapıldı. Anastomozlar 24 saatlik aralıklarla incelendi ve pankreatik kanalın epitelinin, jejunum mukozasının üzerine 24 saatten daha kısa sürede büyüdüğü gözlemlendi. Pankreatik fistül oranını azaltmak için, pankreatik kanalın ligasyonu yerine jejunum ile anastomoz yapılması metodu kullanılmaya başlanmış oldu. 1946 yılına gelindiğinde Whipple, pankreas başı ve duodenumun radikal rezeksiyonunun 10 yıllık deneyimini yayınladı.(170) Orjinal prosedürde yaptığı değişiklikler ile birlikte tek aşamalı radikal rezeksiyon prosedürünü savundu. Whipple, kariyeri boyunca toplam 37 pankreatikoduodenektomi gerçekleştirdi. Bunların 30'u periampuller karsinom için yapılırken, 7'si kronik pankreatit için yapılmıştı. Yaptığı katkılar, sadece pankreas malignitelerinin yönetimini ilerletmekle kalmadı, aynı zamanda cerrahi alanında genel olarak önemli gelişmelere yol açtı.(171)

2.3.2 Kurumsal Cerrahi Teknik

İnsizyon ve eksplorasyon safhası: Pankreatikoduodenektomi ksifoid'den başlayan bir orta hat insizyonu ile yapılmaktadır. Falsiform ligament bağlanıp kesilir ve

GDA güdüğü veya vasküler yapıların etrafına sarılmak için ameliyat sonunda kullanılmak üzere hazır bırakılır. Ameliyata öncelikle 4 kadran abdominal eksplorasyon, solid organ yüzeyleri ve peritoneal yüzey değerlendirmesi yapıldıktan sonra lokal rezektabilite değerlendirmesi ile devam edilir. Gastroepiploik ark korunarak gastrokolik ligament ve omentum minus açılır ve çölyak bölge lenf nodları ile birlikte peripankreatik büyük lenf nodu veya implant varlığı değerlendirilir. Transvers mezokolon ve Treitz ligamentinin tümöral tutulumu kontrol edilir ve genişletilmiş kocher manevrası aşamasına geçilir.

Diseksiyon safhası: Duodenum 2. ve 3. kıtaya ulaşımı kolaylaştırmak için çıkan kolon, hepatik fleksura ve proksimal transvers kolon serbestlenir. Gerato fasyası, vena cava inferior ve kolon mezosu arasındaki avasküler plan ortaya konur. Duodenumun lateral kenarı bu avasküler plandan diseke edilerek kolon mezosu, vena kava ve gerato fasyası üzerinden serbestlenir. Superiorda foramen Winslow'a kadar ilerlenir. Posterior diseksiyon da ise sınır sol renal venin görülmesidir. Gastrokolik ligament infrapilorik bölgeye kadar serbestlenir bu aşamada sağ gastroepiploik vene dikkat edilmelidir ve ileri aşamadaki diseksiyonun kolay olabilmesi açısından SMV bağlantısına yakın bir yerden, pankreas inferior sınırından transekte edilmesi gerekmektedir. Bazen tek başına direk SMV'e bazen de gastrokolik trunkus olarak SMV'e açılabilceği akılda tutulmalıdır. Burada esas amaç orta kolik venin korunmasıdır. Daha sonra SMV'in anterior yüzeyi görülene kadar diseksiyona devam edilir. Bu aşamada SMV anterior yüzeyi, pankreas inferior sınırı, baş-boyun kesimi ve infrapankreatik sulcus ile birlikte IMV bağlantısı ortaya konur. Bu aşamada diseksiyona devam etmeden önce palpasyon veya yeterli olmadığı durumlarda SMV-portal ven invazyonun net değerlendirilmesi için intraoperatif ultrasondan faydalanılabilir. Bu aşamadan sonra ameliyata hepatoduodenal diseksiyon ve suprapankreatik bölgenin rezeksiyona hazırlanması ile devam edilir. Elle ile hissedilebilir lenf nodları diseke edilir. Hepatik arter proksimalden distale doğru bölgesel olarak diseke edilir ve hepatik arter anterior ve posterior lenf nodu bölgesi diseksiyona dahil edilir. Hepatoduodenal diseksiyon sırasında sağ hepatik arter varyasyonları konusunda önceden bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Aberan hepatik arter anomalileri 20% oranında görülüp, hepatik vasküler anatomisinin diseksiyon esnasında zarar görmemesi için önceden bilinmesi hayati öneme sahiptir. Hepatik arter diseksiyonuna sağ gastrik arterin bağlanması ve pilorik bölgenin transeksiyona

hazırlanması ile devam edilir. Hepatoduodenal diseksiyona ana hepatik kanalın bifurkasyonun 5 mm altından diseke edilerek dönülmesiyle devam edilir. Bu aşamada safra kesesi cerrahi alanı kısıtlamaması açısından ya kolesistektomi yapılarak ayrı bir piyese olarak ya da uygun durumlarda karaciğer yatağından ayrılarak sistik kanal bağlantı noktası da ana hepatik kanala kadar serbestlenerek ana piyese dahil edilebilir. Bu diseksiyonları teknik olarak kolaylaştırmak için hepatik arter, yeterli alan var ise sağ ve sol hepatik arter, ana hepatik kanal ve posteriorda portal ven askıya alınabilir. GDA genellikle ortak hepatik arter trasesi boyunca ilk dal olup, sağ gastrik arter transekte edildikten sonra görünür hale gelir.

Rezeksiyon safhası: Mide antrektomi yapılacak ise antrumdan (küçük kurvatur tarafında genellikle 3. transvers ven seviyesinde olan vagusun Laterjet venleri olarak adlandırılan dallanma bölgesinden, büyük kurvatur tarafında ise gastroepiploik venöz anastomoz bölgesi sınır olacak şekilde), pilor koruyucu yöntem tercih edilecek ise pilorun 2 cm altından duodenum bulbustan lineer kapatıcı kesici stapler ile transekte edilir ve batın sol üst kadrana yerleştirilerek diseksiyon alanından uzaklaştırılır. GDA hepatik arter orjininden, postoperatif kanama durumunda endovasküler girişime izin verebilmesi açısından 5mm güdük bırakacak şekilde bağlanır kesilir ve güdük üzeri 1 adet metal klip ile işaretlenir. Gastroduodenal ligasyon öncesinde bir bulldog klemp yardımıyla GDA'nın klempe edilmesi ve hepatik arteryal akımın izlenmesi, özellikle çölyak trunkus tutulumlarında SMA üzerinden hepatik akımın sağlandığı durumlarda hepatik kan akımında kesinti olmaması açısından hayati önem taşır. GDA kesildikten sonra hepatik arter mediale doğru ve ana safra kanalı laterale dörğü çekilerek portal ven ortaya konur, suprapankreatik bölge pankreas boyun kesiminin dönölüp askıya alınması için hazırlanır. Pankreas superior kesimi hazırlandıktan sonra daha önceden inferior sınırdan oluşturulan tünelden posteriorda oluşabilecek yaralanmaları engellemek için genellikle ucu künt bir alet yardımıyla pankreas boyunu dönölür ve askıya alınır. Ana hepatik kanal hilar bifurkasyonun 1 cm kadar altından kesilir, bu aşamada ortak hepatik kanalın daha uzun bırakılmaması ileride oluşabilecek sitriktür ihtimalinin azaltılması için önemlidir. Ayrıca bu aşamada ameliyat öncesi dönemde kolestaz mevcut ise safranın bir süre akıtılıp aspire edilerek safra yollarının anlık dekompresyonu ve daha sonra ortam kontaminasyonunu engellemek için bulldog klemp ile ameliyat süresince safra yolunun

kapalı tutulması ameliyat sonrası dönemde enfeksiyöz komplikasyonların azaltılması için önerilmektedir. Ortak hepatik kanal da ana piyese dahil olacak şekilde diseke edilir ve hazırlanır. Jejunum Treitz ligamentinin 10-20 cm distalinden lineer kapatıcı kesici stapler ile transekte edilir ve diseke edilerek subhepatik alana piyes yanına çekilir. Bu aşamada kalacak olan jejunum tarafındaki stapler hattı 4-0 polipropilen (Prolene™, Ethicon, Inc) ile devamlı Lambert sütür atılarak gömülür. Pankreas olası transkesiyon hattının proksimal ve distaline 4-0 polipropilen (Prolene™, Ethicon, Inc) sütürler ile hemostatik traksiyon sütürleri konulduktan sonra pankreas boyun kesiminden bistüri yardımıyla düz ve devamlı bir transeksiyon hattı olacak şekilde kesilir. Bu aşamada posteriorda venöz bir yaralanma olmasının önüne geçilmesi amacı ile künt bir klemp pankreas boynu ile superior mezenterik ven-portal ven arasına yerleştirilir. Daha sonra SMV-portal venden diseksiyon aşamasına geçilir. Bu aşamada portal ven ve SMV çıkışlı vasküler yapılar bağlanıp kesilir. Superiorda ASPDV ve PSPDV, inferiorda birinci jejunal dal tümörün lokal durumuna göre cerrahın tercihinine göre korunabilir, ancak bağlanıp kesilecekse de diseksiyon sırasında yaralanmasının önüne geçilmesi için SMV'e yakın bir noktadan bağlanıp kesilmelidir. Bu aşamadan sonra venöz yapılar tamamen piyesten ayrılmış olup SMA'in sağ laterlinde kalacak şekilde piyes SMA'den, İPDA bağlanarak serbestlenir. Bu aşamada retroperitoneal cerrahi sınırın intakt olabilmesi için SMA'in adventisyası boyunca uzanan otonom sinir ağı da diseksiyon planına dahil edilir ve piyes batın dışına alınır. Pankreas parankim, safra yolu ve duodenum cerrahi sınırlarının değerlendirilmesi amacı ile frozen incelemeye gönderilir.

Rekonstruksiyon safhası: Pankreas rekonstruksiyonu için tanımlanmış yöntemler çift kat duktojejunostomi, Blumgart's yöntemi ve pankreatikogastrostomidir. Günümüzde yüksek volümlü merkezlerde sıklıkla kullanılan yöntem açık cerrahi için çift kat duct-to-mukoza pankreatikojejunostomi, minimal invaziv cerrahi için ise modifiye Blumgart yöntemidir. Anastomoz aşamasında daha önceden kesilip hazırlanan jejunum açık olan retromezenterik alandan ya da retrokolik olarak middle kolik arterin sağ yanındaki avasküler kolon mezosu aralanarak oluşturulan açıklıktan jejunumda vasküler dolaşımında tıkanıklığa yol açacak herhangi bir gerginlik olmadan subhepatik alana çekilir. Öncelikle pankreatikojejunostomi, ardından hepatikojejunostomi ve son olarak da gastrojejunostomi ya da duodenojejunostomi yapılır. Pankreasın anastomoz

yapılacak kesit yüzeyinin serbest olması, pankreasın vasküler dolaşımının iyi olması ve özellikle posteriorda ince bağırsak seroza dikişlerinin oturacağı kesimde jejunumun pankreasın posterioruna yerleşebileceği alanı oluşturmak anastomoz kalitesi için önemlidir. Anastomoza önce pankreas duktus anterior sütürleri geçilerek başlanır. Bu aşamada 5-0 polidioksanon 17 mm (PDS™ II, Ethicon, Inc) sütür pankreas parankiminden sağlam geçebilmek için duktus çapının uygun olduğu durumlarda tercih edilir. Saat 12, 3 ve 9 hizasınlarına sırası ile birer adet sütür pankreas parankimini kesmeyecek sağlamlıkta doku alınarak konulur ve asılır. Ön duvarda daha sonra bu sütürlerin arasına da 1'er adet sütür konularak ön duvar dikişleri tamamlanmış olur. Bu iplikler asılarak üzeri kompres ile güvenceye alınır ve daha sonra duktojejunostominin posterior duvar dikişleri yine 5-0 polidioksanon 17 mm (PDS™ II, Ethicon Inc) ile saat 6, 7 ve 5 hizasından olacak şekilde geçirilerek anterior duvar dikişlerini güvence altına alan kompres üzerine yatırılır. Önceden hazırlanan jejunum segmenti pankreas komşuluğuna getirilerek cerrahın tercihine göre 4-0 veya 5-0 polidioksanon (PDS™ II, Ethicon, Inc) veya polipropilen (Prolene™, Ethicon, Inc) ile pankreas posterioru ile ince bağırsak serozası arasında mezenterik hattın 5 mm üzerinden çift kat duktojejunostominin dış kat posterior dikişleri geçilir ve bağlanır. Daha sonra ince barsak üzerinde pankreatik kanal iz düşümüne gelen alanda koter ile pankreatik kanal çapı kadar bir delik oluşturulur ve pankreatikojejunostomi iç kat posterior dikişleri ince bağırsaktan da geçirilerek bağlanıp kesilerek arka duvar anastomozu tamamlanmış olur. Daha sonra önceden pankreas tarafından geçilmiş olan pankreatik kanal dikişleri jejunumdan tarafında tam kat geçilerek bağlanır ve duktojejunostomi tamamlanmış olur. Yine posterior dış kat dikişlerine benzer şekilde anteriorda da pankreas dış yüzeyi ile jejunum serozası arasına 4-0 veya 5-0 polidioksanon (PDS™ II, Ethicon, Inc) veya polipropilen (Prolene™, Ethicon, Inc) ile dış kat sütürler konulup, düğümlerin dokuyu kesmemesi için ince bağırsak serozasına oturmasına özen gösterilerek bağlanır ve pankreatikojejunostomi tamamlanmış olur. Bu anastomozun 10 – 15 cm distaline hepatikojejunostomi 4-0 veya 5-0 polidioksanon (PDS™ II, Ethicon, Inc) ile tek kat interrupted sutürler ile yapılır. Bu anastomozun 50 – 60 cm distaline gastro/duodeno-jejunostomi 4-0 polidioksanon (PDS™ II, Ethicon, Inc) ile çift kat Cannel ve Lambert sütürler atılarak yapılır.

2.4 Postoperatif Pankreatik Fistül

2.4.1 Tanımlama

Bilimsel ilerlemenin temel şartlarından biri bilim insanlarının “aynı dili” konuşmasıdır. İlk defa, postoperatif pankreatik fistülün evrensel tanımlamasının yapılması için tüm dünyadan 37 pankreas cerrahinin bir araya geldiği 2005 yılında, literatürde 26 farklı POPF tanımlaması mevcuttu. Bu nedenle cerrahların ve klinik merkezlerin sonuçları arasında eleştirel bir karşılaştırılma yapmak farklı tanımlar nedeniyle neredeyse imkansızdı. ISGPF tarafından literatürün incelenmesine dayanarak, POPF, pankreatik duktal epitel ile pankreas kökenli enzim açısından zengin sıvı içeren başka bir epitel yüzey arasında anormal bir iletişim olarak tanımlandı. Bu durum, ya pankreatikojejunal anastomozun kaçağıyla ya da alternatif olarak travmatize olmuş pankreatik yüzeyden kaynaklanabilir.

POPF'ü tanımlamak için, ameliyatta yerleştirilen dren sıvısından ölçülen amilaz aktivitesi, normal serum amilaz değerinin üç katından fazla olarak kabul edilen bir uzlaşma sağlandı. Ameliyat sonrası komplikasyonlara dayalı olarak POPF'ün üç ayrı derecesini (A, B ve C dereceleri) içeren bir klinik sistem önerildi.(172) Bu sınıflamadan sonra 10 yıl boyunca tam 1700 atıf alarak en çok atıf alan viseral cerrahi makalelerinden biri olan makaleye gelen en önemli atıflardan biri Heidelberg grubundan geldi.(173) 2016 yılında yayınlanan güncellemede POPF derecelendirmesinde bir takım değişiklikler yapıldı.

Eskiden derece A POPF olarak adlandırılan durum “biyokimyasal kaçak” olarak ele alındı ve artık gerçek bir pankreatik fistül veya gerçek bir komplikasyon olarak kabul görmesi terk edildi. Bunun nedenleri arasında yakın zamanlı çalışmalarda; pankreatektomi sonrası fistül olmaması ile derece A fistül meydana gelmesi arasında mortalite ve morbidite arasında fark olmaması, literatürde POPF raporlanırken “klinik olarak anlamlı” fistül yani derece B ve derece C fistül mü yoksa tüm derecelerde POPF (derece A, B ve C) raporlandığı konusunda karışıklık olabileceği ve yeni stratejilerden biri olan intraperitoneal dren kullanılmadan pankreas rezeksiyonu gibi durumlarda derece A fistülün raporlanmasındaki zorluklar yer aldı. Literatürde biyokimyasal kaçak olarak adlandırılan durum, tanım gereği klinik etkisi olmayan bir durum olarak ameliyat sonrası değişikliğe neden olmadan ve bu nedenle normal ameliyat sonrası hastane yatış süresini etkilemeyen bir durum olarak ele alındı.(174) POPF hala pankreas rezeksiyonu sonrası

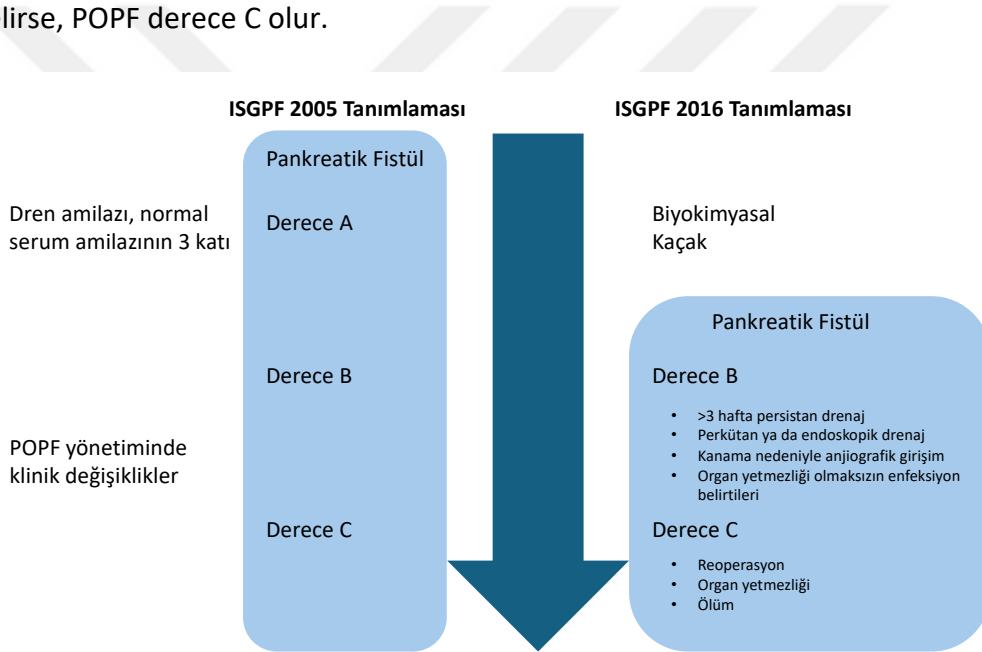
en korkulan komplikasyonlardan biridir. POPF'yi önlemek için bu on yılda geliştirilen tüm ilerlemelere ve teknik değişikliklere rağmen, bu komplikasyonun insidansı yüksek hacimli merkezlerde bile halen daha %3 ila %45 arasında değişmektedir. ISGPF sınıflandırmasının güncellenmesi, POPF'ün ciddi postoperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili tek ana belirleyici olmaya devam etmesi ve ameliyatla ilişkili mortalite, morbidite, hastanede kalış süresi ve ekonomik etki açısından önemli bir rol oynaması nedeniyle önemini korumaktadır. Bu güncelleme, 2017 yılında *Surgery* dergisinde yayınlandığından beri 2700'ün üzerinde atıf aldı. Yapılan güncellemeler ile 2016 ISGPS tanımlamasında ele alındığı üzere; (Şekil 2.7)

Biyokimyasal kaçak eski adıyla derece A fistül, hastanın klinik iyilik halinin sürdüğü, oral beslenmeye devam ettiği, ERAS protokolüne devam edebildiği, normal postoperatif yoldan sapma olmadığı anlamına gelir. Eğer POPF riski düşük olan hastalara intraabdominal dren yerleştirilmediyse rapor edilemez. Eğer intraabdominal dren mevcut ise yalnızca artmış amilaz aktivitesi olarak raporlanabilir. Yerleştirildiyse intraabdominal dren üç haftaya kadar yerinde bırakılabilir. Klinik önemi yoktur ve aslında gerçek bir pankreas fistülü veya gerçek bir komplikasyon değildir.

Derece B POPF, hastanın klinik durumunda değişiklik ile ilişkilendirilen dren sıvısında artmış amilaz aktivitesini içeren tanımlanmış bir füstül ve gerçek bir komplikasyondur. Hastanın postoperatif yolunun yönetiminde değişiklikler gerektirir. Çoğunlukla hafif enfeksiyon belirtileri (hafif ateş ve lökositoz) eşlik eder ve antibiyoterapi gerektirebilir. İntraabdominal drenin üç haftadan daha uzun süre yerinde tutulmasını veya dekompresyon amacıyla yeniden konumlandırılmasını gerektirebilir. Görüntüleme eşliğinde girişimsel işlem veya endoskopik drenaj gerekebilir. POPF ilişkili kanama, postpankreatektomi hemoraji veya psödoanevrizma nedeniyle transfüzyon veya anjiyografik girişimler gerektirebilir. Bu komplikasyonlar nedeniyle, hastalar oral enteral yol ile hiçbir şey alamayabilir ve enteral veya parenteral beslenme ile desteklenmesi gerebilir. Vakaların büyük çoğunluğunda, yoğun bakım yatışı zorunlu olmasa da tercih edilebilir. Sadece yoğun bakım yatışı POPF derecesini C derecesine dönüştürmez. Derece B POPF'e sahip birçok hasta uzun süreli intraabdominal drenaj ihtiyacı duyar ve hatta bu drenlerle taburcu edilebilir. Son olarak, ani ölüm meydana gelirse (örneğin, miyokard

enfarktüsü, pulmoner emboli veya böbrek yetmezliği nedeniyle), derece B POPF başlatıcı/tetikleyici faktör olarak ele alınırsa derece C POPF'e dönüşebilir.

Derece C POPF herhangi bir derece B POPF'ün klinik instabilite sonucunda organ yetmezliği, reoperasyon veya ölüm ile sonuçlandığı durumudur. Genellikle yoğun bakım ünitesinde kalış gereklidir ve POPF ile ilişkili sorunlar nedeniyle hastane yatışı aşırı derecede uzar. Organ yetmezliği, solunum, böbrek veya kalp yetmezliği nedeniyle >24 saat boyunca yeniden entübasyon, hemodiyaliz veya inotropik ajanların kullanımını gerektiren durum olarak tanımlanır. Reoperasyon genellikle perkütan veya endoskopik girişimlerin klinik durumu iyileştirmede başarısız olduğunda ve özellikle fistülü kontrol etmek için gündeme gelir. POPF ilişkili mortalite, tekrar ameliyat olmadan da meydana gelirse, POPF derece C olur.



Şekil 2.7: Uluslararası pankreatik fistül çalışma grubunun 2005 ve 2016 postoperatif pankreatik fistül derecelendirmeleri.

2.4.2 Risk Faktörleri

Pankreatikoduodenektomi sonrası POPF gelişimi ile ilişkilendirilen birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörleri gruplandırarak olduğumuzda ilk grup cerrahi ve cerrahi teknik ilişkili faktörlerdir. Anastomozun tekniğini, pankreatikojejunostomi ve pankreatikogastrostomiye kıyaslayan çalışmalar, ameliyat tekniğinin açık ve minimal

invaziv olmasını kıyaslayan çalışmalar, cerrahın öğrenme eğrisi, ameliyatın yapıldığı merkezin hasta volümü gibi bir çok değişkenin POPF ile ilişkisi incelendi.

İkinci grupta ise perioperatif faktörler yer almaktadır. Ameliyat öncesi biliyer drenaj yapılması ve safra kontaminasyonu, ameliyat sırasında sıvı restriksiyonu yapılması, ameliyat sırasındaki kanama miktarı ve transfüzyon, pankreas dren yönetimi gibi faktörler ile POPF riski arasındaki ilişki de incelendi.

Üçüncü grupta hasta ilişkili faktörler de POPF risk faktörü olarak literatürde yer buldu. Bunlar arasında hastanın yaşı, cinsiyeti, ASA skoru, vücut kitle indeksi, sigara içip içmemesi, geçirilmiş batin cerrahisi olup olmaması, hipertansiyon, diyabet, aterosklerozis gibi komorbiditelerin olup olmaması, hastanın neoadjuvan kemo/radyoterapi almış veya almamış olması gibi değişkenler; bu risk faktörleri arasında yer buldu.

Son olarak dördüncü grupta pankreasın kendine içkin değişkenleri de yine POPF riski ile ilişkilendirildi. Bunlardan en önemlileri pankreasın kıvamının sert ya da yumuşak olması, ana pankreatik kanal çapının geniş ya da normal olması, pankreas parankim kalınlığı, pankreasa ait patolojinin malign ya da benign olması, kronik pankreatit varlığı, tümöre eşlik eden fibrozis olması, pankreas rezeksiyon marjinde asiner hücre oranı, yağ hücre oranı, kollajen oranı ve vaskülarizasyon durumu gibi değişkenler de bu grupta yerini aldı.

A. Cerrahi ve Teknik İlişkili Değişkenler

Hastane hacmi, cerrah deneyimi ve bir dereceye kadar cerrahi teknik komplikasyon riski ve sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Hastane hacmi üzerine yapılan araştırmaların çoğu, birincil sonuç olarak mortaliteye odaklanmıştır. Hastane hacmi ile POPF insidansı arasında ilişki kuran çalışma literatürde daha az sıklıkla yer almaktadır. Yüksek postoperatif mortalitenin, daha yüksek bir komplikasyon oranından kaynaklandığı sıkça düşünülmüştür; ancak yeni kanıtlar, komplikasyonların meydana gelmesinin, bu komplikasyonların nasıl yönetildiğiyle kıyaslandığında daha az önemli olduğunu göstermektedir. Hastane ve cerrah hacminin artmasıyla postoperatif mortalitenin azaldığına yönelik ezici kanıtlara rağmen İsveç, pankreatikoduodenektomi için pankreas cerrahisinin merkezileştirilmesinden sonra POPF oranlarında bir değişiklik

bildirmedi, merkezileştirmenin neden olduğu maliyet veya yatış süresinde bir değişiklik de rapor etmedi.(175, 176)

Bazı çalışmalarda, pankreatikogastrostomi rekonstrüksiyonu olan hastalarda pankreatikojejunostomi rekonstrüksiyonu olan hastalara göre anlamlı derecede daha az POPF geliştiği bildirilmiştir.(177) Bunun nedenleri arasında; pankreatik enzimlerin barsak enterokinazı veya safra tarafından aktive edilebilir olması; ancak mide asidik ortamında aktive olamamaları, mide duvarının daha fazla vaskülarizasyonu, anastomoz bölgesindeki yara iyileşmesini optimize etmesi ve mide dekompresyon tekniklerinin, ameliyat sonrası pankreatik salgıları uzaklaştırmak için kullanılabilmesi yer almaktadır. Ancak meta-analizler hala pankreatikogastrostominin fistülün önlenmesinde üstünlüğünü kanıtlayacak yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmaktadır.(178) “Dutch Pancreatic Cancer Group” tarafından 2018 yılında yayınlanan bir derlemede literatürde toplam 61 pankreas anastomoz tekniği 19 ana grup altında toplanmış ve www.pancreatic-anastomosis.com internet sitesinde özetlenmiştir. Meta-analiz, pankreatik anastomoz teknikleri arasında anlamlı bir POPF oranı farkı olmadığını göstermiştir.(179)

Minimal invaziv pankreatikoduodenektominin, açık pankreatikoduodenektomi ile karşılaştırıldığında uygulanabilirliği hala tartışmalı olsa da literatürdeki mevcut veriler robot yardımcı pankreas rezeksiyonlarının uygulanabilirliğinin arttığı yönündedir.(180) 2016 yılında yapılan, birincil sonlanım noktası POPF olan, bir meta-analizde minimal invaziv pankreatikoduodenektomi ve açık pankreatikoduodenektomi arasında POPF açısından anlamlı bir fark saptanmadı.(181) Yine aynı yıl yapılan bir analizde hem derece B POPF hem derece C POPF için robotik pankreatikoduodenektomi geçiren hastalar, açık pankreatikoduodenektomi kohortundaki hastalarla karşılaştırıldığında benzer POPF oranlarına sahipti.(182)

B. Perioperatif Değişkenler

Neoadjuvan kemoradyoterapi, periampuller tümörler için giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Neoadjuvan kemoradyoterapi, pankreatikoduodenektomi sonrası komplikasyon oranlarını, morbiditeyi ve mortaliteyi artırmamaktradır aksine neoadjuvan kemoradyoterapi azalmış POPF insidansı ile ilişkilendirilmiştir.(183, 184)

Tıkanma sarılığı periampuller tümörlerin sık semptomlarından biridir. Hiperbilirubinemi ve safra yolu obstrüksiyonu safra asidinin fizyolojik dolaşımını değiştirir ve birden fazla dokuyu ve organı etkiler, bakteriyel translokasyona ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açar. Preoperatif biliyer drenajın, bu patolojik değişiklikleri tersine çevirdiği ve klinik çalışmalarda postoperatif sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, preoperatif biliyer drenaj yapılan hastalarda daha yüksek POPF oranları gözlemlenmiştir. Preoperatif biliyer drenaj ameliyat bekleyen hastalarda preoperatif kolanjiti artırabilse de, POPF ile arasındaki doğrudan ilişkiyi destekleyecek net bir kanıt bulunmamaktadır.(185)

Günümüzde neredeyse rutin olarak yapılan, pankreatikoduodenektomi sırasında safradan alınan sıvının mikrobiyolojik incelemesi, yani intraoperatif safra kültürü ile postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişki yakın tarihli bir meta analizde incelenmiştir.(186) Bu meta analiz aynı zamanda yüksek hasta heterojenitesi göstermiş olsa da pozitif intraoperatif safra kültürü ile hastanın POPF insidansı arasında ilişkili saptanmadı. Meta analize dahil edilen sekiz çalışmanın yalnızca birinde bu ilişki bildirilmiş olsa da bu seçim biası olarak vurgulandı.(187) Bu çalışma, pozitif intraoperatif safra kültürü ile pankreas cerrahisi sonrasında meydana gelebilecek 6 postoperatif komplikasyonun 5'i arasında anlamlı bir ilişkiyi desteklemese de (yani, intraabdominal apse, postpankreatektomi hemoraji, POPF, gecikmiş mide boşalması, 90 günlük mortalite) postoperatif cerrahi alan enfeksiyonu gelişimini destekler yönde idi.

Kan kaybı ile POPF riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bazı yazarlar hızlı kan kaybının neden olduğu iskeminin duct-to-mukoza anastomozunun kötü iyileşmesine yol açtığına(188), bazı yazarlar ise yüksek kan hacmi kaybının hızlı kristaloid ve kan transfüzyonu ile resüsite edilmesinin anastomoz güvenliğini tehlikeye sokabilecek ödem oluşturabileceğine inanmaktadır.(189) Klinik olarak anlamlı POPF gelişimi üzerine kan kaybının etkilerini incelenirken aşırı kan kaybı (≥ 1.000 ml) riski artırırken(190) daha sonra yapılmış analizlerde kan kaybı miktarı bir eşik değer ile ikiye bölünmeyerek her servise kan kaybının POPF riskini artıracağı ileri sürülmüştür.(191) Kan kaybı değeri 400 ml'ye kadar düşse bile risk faktörü olarak kabul edilmeye devam edilmiştir.

Pankreatikoduodenektomi, doğası gereği uzun bir işlemdir, tarihsel olarak ameliyat süreleri 6-10 saat veya daha uzun olmuştur. Ancak güncel literatür, komplikasyonsuz vakalar için 4 ila 6 saatlik sürelerin uygun olduğunu önermektedir. Literatürdeki bir analizde, ameliyat süresinin ≥ 285 dakika olmasının POPF riskini iki katından fazla arttırma olduğu saptanmıştır.(192)

Geleneksel olarak, pankreatikoduodenektomide rutin olarak intraperitoneal dren kullanılmıştır; bunun nedeni ameliyat sonrası birikebilecek kanı, safrayı, şilöz veya pankreatik sıvıyı boşaltmaktır. Ancak son birkaç yılda, bu uygulamanın gerekli olup olmadığı tartışılmaktadır ve drenlerin faydasını değerlendiren sonuçlar kesin değildir.(193, 194) 2014 yılında yapılan bir randomize kontrollü çalışma intraperitoneal dren konulmadan yapılan pankreatikoduodenektomide komplikasyonların sıklığının ve şiddetinin arttığını ve morbidite ve mortaliteyi artırdığını ortaya koymuş ve çalışma erken sonlandırılmıştır.(195) 2015 yılında yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada ise intraperitoneal drenlerin hastaların POPF riskine göre değerlendirilmesi gerektiği; ancak ihmal edilebilir/düşük riskli hastaların yaklaşık üçte birinde drenlerin kullanılmasının gereksiz olabileceğini öne sürmüştür.(196) Güncel literatüre dayanarak, intraperitoneal dren kullanma kararının, POPF gelişme riski göz önünde bulundurularak hastanın intraoperatif değerlendirmesi sonrasında verilmesi gerektiği ön plandadır.

Perioperatif hipotansiyon ve splanknik hipoperfüzyon anastomozun iyileşmesini tehlikeye atabilir. Yetersiz doku perfüzyonunun ve mikrosirkülasyon bozukluklarının iyi bilinen bir göstergesi olarak hiperlaktatemi mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Ameliyat sonrası erken dönemde laktat yüksekliği veya serum laktat seviyelerindeki düşüşün gecikmesi yani erken postoperatif hiperlaktatemi veya negatif laktat klirensi de POPF'ü öngörmede kullanılan değişkenlerdir.(197, 198)

Genel olarak morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri olumlu olsa da enteral nütrisyon ve ERAS uygulamasının da POPF ile ilişkisi incelenmiştir. Perioperatif nütrisyonda enteral ve parenteral yolu kıyaslayan bir meta-analizde iki hasta grubu arasında POPF, postpankreatektomi hemoraji ve enfeksiyon komplikasyonları gibi ikincil sonuç ölçütlerinde anlamlı farklar bulunmadı.(199) ERAS uygulamalarının da minör morbidite üzerinde olumlu etkileri olduğunu, ancak POPF üzerinde ve dolayısıyla majör

komplikasyonlar üzerinde etkisi olmadığı bir başka meta-analizde ortaya konmuştur.(200)

C. Hasta İlişkili Değişkenler

Yaşlı popülasyonda (örneğin, >80 yaş) komplikasyon insidansı ve hastane yatış süreleri, genç hasta gruplarına göre artmış olsa da, bu komplikasyonlar pankreas rezeksiyonuna özgü POPF, gecikmiş mide boşalması açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi.(201) Komplikasyon insidansında artış yaşla birlikte bozulan kardiyopulmoner rezerv ile ilişkili olabilmektedir.

Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve obezite de POPF ile ilişkilendirilen bir başka faktördür. Aşırı kilolu hasta gruplarında POPF insidansı artmakta, intraoperatif kan kaybı artmakta ve bu da postoperatif morbidite ile sonuçlanmaktadır.(202-204)

Koroner arter hastalığı, fistül gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığının anastomozun yapıldığı bölgeye azalmış perfüzyona yol açabileceği ve hastalara reçete edilen ilaçların (aspirin, beta-blokörler vb.) anastomozun yapıldığı bölgeye azalmış perfüzyona yol açabileceği ve sonuçta iskemi, yara iyileşmesinin bozulmasıyla fistül ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür.(205, 206)

Hipertansiyonun neden ilişkilendirildiği ise açık olmamakla birlikte, preoperatif hipertansiyonu olan hastalarda POPF gelişme riski, preoperatif hipertansiyonu olmayan hastalara göre daha yüksektir. Reçete edilen çeşitli ilaçların (aspirin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, β -blokörler vb.) anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilediği düşünülmektedir.(207)

Diyabetin varlığı veya yokuluğunun POPF riski olması konusundaki dilemma sürmektedir. Literatürde her ne kadar diyabetin varlığı(208, 209) POPF riski olarak öne sürülse de preoperatif diyabeti olan hastaların pankreasında önemli ölçüde daha az yağ ve daha fazla fibrozis bulunması sonucunda diyabetin olmaması da POPF insidansını artıran bir faktör olarak öne sürülmektedir.(210, 211) Bu konuda henüz genel bir uzlaşma söz konusu değildir.

Sigaranın, yara iyileşmesini bozarak ve inflamatuvar yanıtı değiştirerek anastomoz iyileşmesini kötü yönde etkilemektedir. Sigara POPF için bağımsız bir risk faktörüdür.(212)

Sarkopeni, kas kütlesinin azalması cerrahi sonrası iyileşmeyi etkileyebilir. Sarkopeninin cerrahi sonuçlardaki rolü hala belirsizdir. İlginç bir şekilde, sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre daha düşük bir POPF oranı eğilimi saptanmıştır.(213, 214)

D. Pankreas İlişkili Değişkenler

Bu değişkenlerden ilki pankreas bezinin yapısının subjektif değerlendirmesi olan pankreas kıvamıdır. Yumuşak pankreasta daha yüksek POPF oranı muhtemelen birkaç faktöre bağlıdır. İlk olarak, yumuşak pankreas, sert pankreasla karşılaştırıldığında daha yüksek ekzokrin aktiviteye sahiptir ve daha fazla enzim açısından zengin pankreatik sıvı üretilir. İkinci olarak, yumuşak pankreasın daha yaygın olarak 3 mm'den az küçük ana pankreas kanalı çapı ile ilişkilidir. Üçüncü yumuşak pankreasın diğer belirgin bir özelliği, kötü dikiş tutma kapasitesi ve teknik zorluklara yol açan doku yırtılmalarıdır. Pankreas parankimi yumuşak ya da sert olarak sınıflandırıldığında; yumuşak pankreas parankiminde POPF insidansı sert pankreas parankimine sahip hastalara kıyasla daha fazladır.(215, 216) Yumuşak pankreas bezi her ne kadar POPF insidansının yüksek olması ile ilişkilendirilse de literatürde halen bu özelliğin objektif olarak nasıl değerlendirileceği konusunda bir uzlaşma eksikliği mevcuttur.

Küçük ana pankreatik kanalın (≤ 3 mm) POPF için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.(217-219) Yumuşak bir bezle küçük bir kanalın bir araya gelmesi, fistül riskini büyük ölçüde artırır.(190) Yine benzer şekilde dolaylı olarak pankreas parankiminin kalınlığı da POPF ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle kalın parankim yumuşak ve kırılgan bir pankreas dokusuna işaret eder ki bu da anastomoz güvenliği açısından risklidir. Yumuşak pankreas, küçük pankreatik kanal, yağ infiltrasyonu gibi faktörle birlikte ele alında kalın pankreas parankimi de artmış POPF sıklığı ile ilişkilendirilmiştir.(220, 221)

Pankreasa ya da periampuller bölgedeki patolojinin kendisi de POPF insidansı üzerinde etkilidir. Ampuller, duodenal, kistik ya da adacık hücreli patolojileri olan hastalarda POPF insidansı; PDAK ya da pankreatit olan hastalara kıyasla artmıştır.(190) Farklı patolojiler arasındaki POPF insidansındaki farklılıklar; PDAK ve pankreatit dışındaki patolojilere sahip hastaların genellikle yumuşak pankreasa ve küçük pankreatik kanala sahip olmaları nedeniyledir.(188)

Bu değişkenlere ek olarak pankreas dokusunun mikroskopik incelemelerindeki bulgular da POPF ile ilişkilidir. Asiner hücreler, pankreatik enzimlerin üretiminden sorumludur. Daha yüksek asiner hücre oranı, daha aktif bir pankreasla ilişkilendirilebilir. Bu da artmış postoperatif pankreatit ve POPF insidansı ile ilişkilidir.(222) Pankreas cerrahi sınır mikroskopik kesitlerinin incelendiği 2021 tarihli bir çalışmada, ≥ 60 asiner hücre içeriği, klinik olarak anlamlı POPF ve postoperatif akut pankreatit riski ile ilişkili saptandı.(223) Kolajen içeriği, pankreasta fibrozisi yansıtır. Daha yüksek kolajen oranı genellikle daha sert bir pankreas dokusunu gösterir. Pankreasta daha yüksek yağ içeriği daha yumuşak bir pankreas dokusuna işaret edebilir Bu iki parametre kesitlerde genellikle ters orantılıdır.(224) Pankreas cerrahi sınır kesitlerinin incelendiği çalışmalarda kesitlerdeki fibrozis oranı arttıkça POPF riski azalmakta(225), yağ infiltrasyonu arttıkça da POPF riski artmaktadır.(221, 226)

E. Postoperatif Pankreatik Fistül Risk Modelleri

Bir çok faktör POPF ile ilişkilendirildi, POPF risk faktörleri tanımlanmaya çalışıldı ve literatürdeki bu kümülatif bilgi birikimi ile ortaya POPF risk tahmininin, bireysel tedavi kararlarını optimize edebileceği fikri ile fistül risk modelleri önerildi.(188, 227-231) Bu modeller genellikle tek merkezli verilerle oluşturulmuş, genellikle yeterli doğrulama eksikliği göstermiş ve çoğu günlük uygulamada yaygın olarak kullanılmamıştır. Callery ve arkadaşları tarafından doğrulanan 2013 yılında yayınlanmış olan, fistül risk skoru (FRS) en yaygın kullanılan POPF risk tahmin modelidir.(188) Bu modelde kanal çapı, pankreas kıvamı, hastalığın patolojisi, kan kaybı risk faktörleri değerlendirilmektedir. 4 farklı puan aralığına risk ataması yapılmaktadır (ihmal edilebilir risk 0 puan, düşük risk 1-2 puan, orta risk 3-6 puan, yüksek risk 7-10 puan). Pankreatik kanal çapının 3 mm'den küçük olması, yumuşak pankreas parankimi; ampuller, duodenal, kistik veya adacık hücre patolojisi ve intraoperatif kan kaybının 1,000 mL'den fazla olması, klinik olarak anlamlı POPF gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirildi.

“*Dutch Pancreatic Cancer Group*” tarafından 2019 yılında güncellenerek alternatif fistül risk skoru (a-FRS) halini alan modelde(229), pankreatikoduodenektomi sonrası POPF riskini tahmin etmek için kan kaybı veya patolojiye gerek olmadan yalnızca üç intraoperatif değişkene dayanmaktadır: kanal çapı, pankreas kıvamı ve VKİ. Hem

ISGPS 2005 hem de 2016 tanımları için başarıyla valide edilen ilk POPF tahmin modeli a-FRS, orijinal tahmin modeli FRS ile benzer performans göstermiştir.

Daha sonra, “*European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery*” grubu tarafından 2021 yılında yayınlanan güncelleme(230) erkek cinsiyetinin bir risk faktörü olarak eklenmesinin ardından, pankreas kıvamı, kanal çapı ve VKİ ile birlikte; laparoskopik, robot yardımcı ve hibrit minimal invaziv pankreatikoduodenektomi ile açık pankreatikoduodenektomi alt gruplarında eşit derecede iyi bir performans sergiledi. Güncellenmiş alternatif fistül risk skoru (ua-FRS), cinsiyeti dahil ederek ve hem anastomoz tekniğine göre düzenleme yaparak minimal invaziv pankreatikoduodenektomide hem de açık pankreatikoduodenektomide POPF risk tahmini için www.pancreascalculator.com adresinde kullanılmaya hazır hale getirildi.

Yaygın olarak kullanılan FRS dışında Chen ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanmış olan risk skorlama sisteminde; VKİ ($\geq 28 \text{ kg/m}^2$), pankreas kıvamı, ana pankreatik kanal çapı ($\leq 2 \text{ mm}$, $2-5 \text{ mm}$, $\geq 5 \text{ mm}$), ameliyat sırasındaki kan kaybı ($\geq 800 \text{ ml}$) ve ameliyat sırasındaki transfüzyon olarak dört değişken ve ek olarak ameliyat sonrası 3. günde dren amilazı yer aldı.(227) 2011 yılında Japon hepatobilier ve pankreas cerrahisi derneği tarafından yapılan yayında ameliyat sonrası 1. gün dren amilazının $>4000 \text{ IU/L}$ olması ile birlikte erkek cinsiyet, yumuşak pankreas ve ameliyat sırasındaki kanama miktarının $>1000 \text{ mL}$ olmasının POPF için önemli tahmin edici faktörler olduğunu ortaya koydu.(231) Postoperatif değişkenler ile latent POPF tahmini için lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve dren amilazının 4. gündeki değerlerinin analizi de POPF riskini tahmin edebilmek için takip edilen parametreler arasında yer almıştır.(228)

2.4.3 Kaçınma Ve Önleme Stratejileri

Pankreatikoduodenektomi sonrası gelişmesi muhtemel fistülü tanımlamak ve öngörmek kadar önleme stratejileri de güncel literatürün konusudur. 2017 yılında yayınlanmış olan, 60,739 hastanın incelendiği bir sistematik derleme ve analizde pankreatikoduodenektomi sonrası ortaya çıkan POPF ve ilişkili ölüm oranları analiz edilmiştir. Çalışma POPF ile ilişkili mortalite oranının yaklaşık %1 seviyesinde sabit kaldığını göstermektedir. Somatostatin analogları ve fibrin yapıştırıcıların POPF veya mortalite oranlarını azaltmadığı ortaya koymaktadır. Eksternal stentlerin POPF ile ilişkili

ölüm oranını önemli ölçüde azalttığı, internal ve eksternal stentlerin genel ölüm oranını azalttığını belirtilmiştir.(232)

A. Fibrin Yapıştırıcı ve Mühürleyiciler

POPF'ü önleme stratejilerinde biri de pankreatik anastomozları güçlendirmek ve ana pankreatik kanalın tıkanmasını sağlamak için fibrin yapıştırıcı/mühürleyici kullanmaktır. Toplam 1032 hastalık 18 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede(233) farklı türde araçlar analiz edildi: *Ethibloc*, *Neoprene*, *2-octyl siyanoakrilat*, *Tachosil*, *Tissucol*, *Vitagel*, *Polietilen glikolik asit*, *Tisseel*, *Vivostat*, *BioGlue* ve *Coseal*. Tüm çalışmalardaki POPF oranı, sadece klinik olarak anlamlı POPF'ü dikkate alarak %3,9 ila %40 arasında değişmekteydi. Günümüzde, bu araçlar POPF insidansını azaltma seçeneği olarak düşünülse de rutin kullanımı için henüz yeterli kanıt elde edilememiştir.

2023 yılında güncellenmiş olan Cochrane derlemesinde(234), pankreatik anastomozu güçlendirmek için fibrin yapıştırıcının kullanıldığı toplam 519 hastalık 5 çalışmayı ve pankreatik kanalın tıkanması için fibrin yapıştırıcının kullanıldığı toplam 351 hastalık 2 çalışmayı analiz etti. Sonuç olarak POPF'ün önlenmesi üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır. Postoperatif morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresinde anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır.

B. Somatostatin Analogları

Somatostatin analoglarının kullanımı literatürde hala tartışılan ve üzerinde fikir birliğine varılamamış bir başka konudur. Wang ve ark.'nın 2017 yılında yayınladığı sistematik derleme ve meta-analizde pankreas rezeksiyonu sonrası pankreatik fistül ve sıvı birikimi ile ilişkili postoperatif komplikasyonların önlenmesi, ayrıca postoperatif pankreatit için oktreotid'in profilaktik kullanımı önerilmektedir.(235) Bununla birlikte, mortalite açısından belirgin farklılık gözlenmemiştir. Klinik olarak anlamlı POPF sonuçlarında, oktreotid ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha sonra Adiamah ve ark.'nın 2019 yılında yayınladığı bir başka sistematik derleme ve meta-analizde, birincil sonlanım noktası olan POPF açısından somatostatin analogu kullanılan hasta grubu ve plasebo grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.(236) Oktreotid ve diğer uzun etkili somatostatin analogları, gastroduodenal mukozanın ve

pankreasın perfüzyonunu selektif olarak splanknik dolaşım üzerinden azaltmaktadır. Bu da pankreasın ekzokrin salgılarını inhibe ederken azalmış doku perfüzyonu, anastomozda konjesyon ve iskemi ile sonuçlanabilir. Literatürde yakın tarihli bir başka sistematik derleme ve meta-analizde ise somatostatin ve oktreotid'in dahil edildiği çalışmalarda, düşük bir kanıt düzeyi ile POPF insidansında azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte, bunun mortalite veya postpankreatektomi hemoraji, gecikmiş mide boşalması, safra sızıntısı veya karın içi apse gibi diğer komplikasyonları etkilemediği belirtilmiştir.(237)

Hollanda merkezli, açık pankreatikoduodenektomi ameliyatı yapılan 1992 hastanın dahil edildiği büyük çaplı bir çalışmada farklı somatostatin analoglarının kullanıldığı protokoller ile yapılan bir çalışmada somatostatin analogu kullanılmayan hastalara (%12.7) kıyasla; yalnızca lanreotid (%10.0) kullanılan hastalarda POPF oranları daha düşük fakat hastane içi mortalite oranları benzer saptanmıştır.(238) Güncel bir meta-analizde somatostatin analoglarının profilaktik etkilerini inceleyen, 2221 hastayı içeren 15 çalışma değerlendirilmiştir. Bu meta-analiz yalnızca pankreatikoduodenektomiye değil tüm pankreas rezeksiyonlarını değerlendirmiştir. Somatostatin analoglarının genel ve klinik olarak anlamlı POPF insidansında ve genel morbiditede azalma sağladığı gösterilmiştir; ancak mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır.(239)

C. Eksternal Pankreas Drenajı ve İnternal Pankreas Stentleri

PARANOIA çalışma grubunun 2022'de yayınladığı bir meta-analizde POPF insidansını azaltmaya yönelik girişimler analiz edilmiş ve yalnızca eksternal pankreatik kanal drenajının hem tüm POPF hem de klinik olarak anlamlı POPF insidansını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.(240) Eksternal pankreatik kanal drenajının, yüksek riskli hastalarda POPF insidansını azalttığına yönelik randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur.(241, 242) Andrianello ve ark.'nın 2020'de yayınladığı prospektif çalışmada eksternal trans-anastomotik stent kullanarak POPF başta olmak üzere komplikasyon oranları incelenmiştir. Yüksek ya da orta risk grubundaki hastalarda POPF insidansı açısından anlamlı fark bulunmazken stent malfonksiyonu (dislokasyon ya da oklüzyon) olan hastalar dışlandığında yüksek riskli hastalarda azalmış POPF insidansı ve komplikasyon ile ilişkilendirmişlerdir. Fakat stent

malfonksiyonu oranı %22 ve malfonksiyon sonrası morbiditede artış saptanmıştır.(243) Güncel literatürde, pankreatik kanal stentleri POPF insidansını azaltmamakta gibi görünse de eksternal pankreatik kanal drenajı, stent ya da drensiz hasta alt gruplarına kıyasla azalmış POPF insidansı ile ilişkilendirilmiştir.(244) Tüm bu stratejilerin yanında çokça yeni bir teknik de Cristiano Huscher tarafından uygulanmıştır.(245) Yüksek riskli hastalarda pankreatikojunal anastomoza koroner arter stenti (28 mm uzunluğunda, 2.5 mm çapında) yerleştirilerek eksternal transanastomotik stent yerleştirme ile kıyaslanmış ve. 72 hastalık kohortta %11 POPF, %6 morbidite ve %0 mortalite elde edilmiştir. Stent kayması gibi komplikasyon izlenmemiştir. Özetle internal pankreas stentleri ve eksternal pankreatik kanal drenajı için; hangi hasta grubunda faydalı olduğu veya hangi yöntemin faydalı olduğu konusunda halen bir fikir birliği yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın ve Katılımcıların Özellikleri

Çalışmamız prospektif kohort çalışması olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya Koç Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Ünitesi'nde pankreatikoduodenektomi ameliyatı geçiren 18 yaşın üzerinde ardışık 30 hasta dahil edilmiştir. İSY, iyot, midye ve kabuklu deniz ürünleri allerjisi olan, gebe veya emziren, daha önceden panreas cerrahisi geçirmiş olan ve ameliyatı minimal invaziv teknik ile (laparoskopik, robot yardımcı/robotik) yapılması planlanan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya dair tüm veriler Koç Üniversitesi Hastanesi ameliyathanesi, genel cerrahi yataklı servisi ve poliklinik verilerinden elde edilmiştir.

3.2 Ameliyat Ve Anastomoz Tekniği

Tüm pankreatikoduodenektomi ameliyatları iki deneyimli pankreas cerrahisi (O.B.) ve (G.T.) tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm ameliyatlar standart kurumsal tekniğe uygun yapılmıştır. Tüm pankreatikojejunostomi anastomozları “duct-to-mucosa” tekniğine uygun gerçekleştirilmiştir.

3.3 İntraoperatif İndosiyanin Yeşil Floresan Anjiyografi

Ameliyatın rezeksiyon aşaması bittiğinde rekonstrüksiyon aşamasına geçişte frozen inceleme esnasında, ameliyat süresini uzatmadan kayıt işlemi gerçekleştirilmiştir. Görüntü kaydı; YKÖ ve standart beyaz ışık görüntülerinin birleştirildiği füzyon görüntü kayıt cihazı (Pinpoint, Novadaq Technology Inc, Canada; SPY-PHI, Stryker, USA) steril bir görüntüleme başlığı içinde pankreas güdüküne 15 cm mesafede konumlandırılarak gerçekleştirilmiştir. İSY (Verdye, Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Germany) santral venöz yoldan 0,5 mg/kg dozunda (1 mg/mL olarak distile su ile çözünmüş halde) bolus olarak enjekte edilmiştir.

Perfüzyon değerlendirmesine dayanarak cerrahi planında herhangi bir değişiklik yapılmamış, hiçbir durumda; eksternal stentler, internal stentler, yamalar, adezivler veya profilaktik oktreotid, steroidler pankreatik fistül azaltma stratejisi olarak uygulanmamıştır. Her hastaya rutin olarak intraperitoneal dren yerleştirilmiştir.

3.4 Tanımlamalar ve Terminoloji

Hastaların isim-soyisimleri, hastane protokol numaraları, doğum tarihleri ve ameliyat tarihleri, her hastaya tanımlanmış bir hasta kodu ile kayıt edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, yaş, cinsiyet, boy-kilo, vücut kütle indeksi (kg/m^2), ASA (American Society of Anaesthesiologists) fiziksel skorları, kardiyovasküler sistem hastalıkları (koroner arter hastalığı, aritmiler, hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği), kronik böbrek hastalığı (KDIGO 2012 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Klinik Uygulama Kılavuzuna uygun), endokrin sistem hastalıkları (diyabet, hipotiroidi, adrenal yetmezlik vb.), kronik akciğer hastalıkları ve nörolojik hastalıklar kayıt altına alınmıştır. Ameliyat verileri; ameliyat tipi, ameliyat süresi, vasküler ve ek organ rezeksiyonları, tahmini kan kaybı, intropik ilaç kullanımı, pankreas dokusunun kıvamı (deneyimli cerrahların manuel palpasyonuna dayanarak), ana pankreas kanalı çapı (steril tek kullanımlık bir cetvelle ölçülerek) verileri kayıt edilmiştir. Onkolojik verileri; neoadjuvan kemoterapi rejimi, süresi ve tedavi yanıtı verileri kayıt edilmiştir. Ameliyat patolojisi verileri; tümör tipi, yerleşimi ve evrelemeye ait veriler kayıt edilmiştir. Ameliyat sonrası takipler, laboratuvar verileri, dren sıvı amilaz değerleri, yoğun bakım ünitesi yatış süresi, hastane yatış süresi, ameliyat sonrası genel komplikasyonlar (Clavien-Dindo sınıflamasına göre)(246), pankreas cerrahisine özgü komplikasyonlar; POPF(174), postpankreatektomi hemoraji(247), gecikmiş mide boşalması(248) (tümü ISGPS tanımlamalarına göre); yüzeysel ve derin organ boşluk enfeksiyonları(249); ameliyat sonrası ilk 30 gün içerisinde tekrar hastaneye yatış ve hastane içi mortalite verileri kayıt edilmiştir.

3.5 Kantitatif Dinamik Floresan Yoğunluğu Değerlendirmesi

Görüntülerin analizi; hastaların klinik bilgilerine yönelik tüm verilerine kör olan iki bağımsız araştırmacı (S.A. ve E.T.) tarafından gerçekleştirilmiştir. Elde edilen görüntüler Linux işletim sisteminde *Python* programlama dili (versiyon 3.10) kullanılarak analiz edilmiştir.(250) *Python* programlama dilinin bilimsel çalışmalarda sıkça kullanılması sebebiyle açık kaynak kodlu bir çok kütüphane bulunmaktadır. Bu çalışmada *Python* programlama dili kullanılarak oluşturulmuş, bilimsel hesaplama ekosisteminde yer alan görüntü işleme kütüphaneleri ve jenerik veri analizi paketleri kullanılmıştır. Kullanılan kütüphaneler ve versiyonları aşağıda detaylandırılmıştır.

OpenCV (Open Source Computer Vision Library, versiyon 4.8.0.74): Alanda kullanılan en popüler görüntü işleme ve analizi kütüphanelerinden birisidir. Renk kanallarının ayrıştırılması, görüntülerin kırılması ve dönüştürülmesi işlemleri için kullanılmıştır.

NumPy (versiyon 1.25.2): Sayısal hesaplamalar ve matematiksel işlemler için kullanılan kütüphanedir. Piksel yoğunluklarının hesaplanması ve analizi için kullanılmıştır.

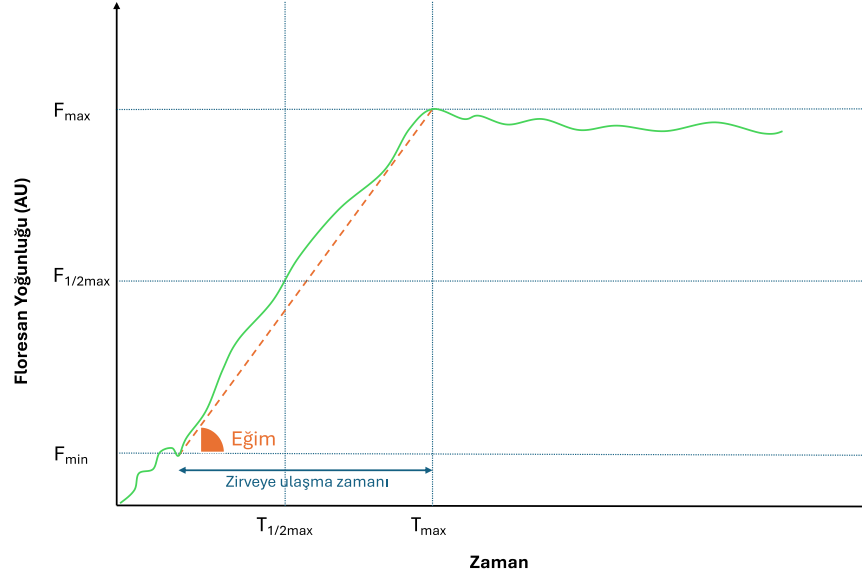
Matplotlib (versiyon 3.7.2) ve *Seaborn (versiyon 0.12.2)*: Elde edilen verileri görselleştirmek için kullanılan kütüphanelerdir. Bu kütüphaneler, grafikler ve yoğunluk haritaları oluşturmak için kullanılmıştır.

Pandas (versiyon 2.1.0): Jenerik veri analizi ve işleme için kullanılan kütüphanedir. Veri setlerini yönetmek, istatistiksel hesaplamalar yapmak ve veri çerçevelerini işlemek için kullanılmıştır.

SciPy (1.11.2): Bilimsel hesaplamalar için gereken birçok algoritmayı yüksek performanslı olarak gerçekleştiren kütüphanedir. Bu kütüphane, normalizasyon ve standartlaştırma gibi istatistiksel işlemler için kullanılmıştır.

Pillow (10.0.0): Python programlama diline ait temel görüntü işleme modüllerinden birisidir. Görüntülerin okunması, manipülasyonu ve işlenmesi için kullanılmıştır.

Elde edilen görüntüler pankreas kesit yüzeyini içerecek şekilde nefes ve titreşim arterfaktları azaltılarak bir izleme dörgeni içerisine hapsedilecek şekilde kırıldı. Bu görüntüler bir Python algoritması ile analiz edildi. Bu algoritma ile floresan sinyali yorumlanarak bir floresan-zaman eğrisine dönüştürüldü. Ardından, doku perfüzyonu ile ilişkili farklı İSY floresan anjiyografi parametreleri hesaplandı. Her hasta için “zaman bağımlı floresan yoğunluk grafiği” elde edildi.(Şekil 3.1) Grafikte Y eksen (dikey eksen) floresan yoğunluğunu, X eksen (yatay eksen) zamanı görüntü anı (frame) üzerinden ifade edildi. Video kayıtları her hasta için ana hepatik arterde ilk kontrastın görülme anı ile başladı. Yoğunluk grafiklerinde bu an minimum floresan yoğunluğunu (F_{min}), yeşil kontrast yoğunluğunun tepe noktası maksimum floresan yoğunluğunu (F_{max}) ifade etmektedir.



Şekil 3.1: Floresan - zaman grafiği ve perfüyon parametrelerinin şematik çizimi.

Grafikten yoğunluk akışı (inflow) verileri otomatik olarak hesaplandı. Maksimum floresan yoğunluğuna ulaşma zamanı (TTP) eğrinin artışının başlangıcından maksimum floresan yoğunluğuna ulaşma zamanı olarak tanımlandı. Maksimum floresan yoğunluğunun yarısına ulaşılması için gereken zaman ($T_{1/2max}$) grafiklerden elde edildi. Ortalama eğim (slp), floresan yoğunluğunun temel yoğunluktan maksimum yoğunluğa artışından lineer artan eğrinin eğimi olarak tanımlandı. Eğri altında kalan alan (EAA) hesaplandı. Yine grafikten yoğunluk (intensity) verileri; ortalama yoğunluk (mean intensity), ortanca yoğunluk (median intensity), yüzde maksimum doygunluk (%ME), verileri elde edildi. Her videoda ışık doygunluğu optimizasyonu benzer olmadığı için yüzde maksimum doygunluk (%ME) verisi için normalizasyon yapılmıştır. Medyan tabanlı yüzde maksimum doygunluk normalizasyonu, yüzde güçlendirme hesaplaması için taban çizgisi olarak kontrast öncesi sinyal yoğunluklarının medyan değeri kullanılarak yapıldı. Maksimum güçlendirme yüzdesi-ortalama olarak temel çizgi (%ME_{MB}) verisi edildi. Medyan, ortalamadan sapan değerlerden daha az etkilendiği için düzensiz kontrast öncesi değerlerin bulunduğu durumlarda daha stabil bir referans noktası sağlamak için kullanılmaktadır. Grafiklerden elde edilen eğri altında kalan alan (EAA), transeksiyon yüzeyine kan akışı veya transeksiyon yüzeyinin perfüzyonunu nicel bir şekilde ölçmek için kullanılmıştır. Her videoda çekim süresi benzer olmadığı için bu veri için normalizasyon yapılmıştır. Kare başına eğri altında kalan alan normalizasyonu kontrast

sinyali yakalama süresi değişiklik gösterdiğinde her bir kare veya zaman noktası için eğri altında kalan hesaplanıp tüm örneklerde aynı zaman süresini temsil edecek şekilde eğri altında kalan alan hesaplaması standart hale getirilerek normalleştirilmiş değerlerin karşılaştırılması sağlandı. “Floresan-zaman eğrisinin altında kalan alna-normalize edilmiş (EAA_N) verisi elde edildi. Bu normalizasyon farklı zaman çerçevelerinin etkilerini ortadan kaldırarak eğri altında kalan alanın daha doğru ve güvenilir bir ölçümünü sağlamak için kullanılmaktadır.

Yoğunluk parametrelerinin çevre dokulardan etkilenmeyecek şekilde niceliksel değerlendirmesi için, dinamik görüntülerden elde edilen yoğunluk grafiklerinde minimum floresan yoğunluğunu (F_{min}) ve yeşil kontrast yoğunluğunun tepe noktası maksimum floresan yoğunluğunu (F_{max}) zaman dilimlerine ait video anları statik an olarak kaydedildi. Pankreas transeksiyon yüzeyi ilgi alanı olarak bilgisayar yardımıyla elle boyandı ve arka planda anatomik olarak ilgilenilen kısım haricindeki yerler kırılarak silindi. Mevcut görüntülerde sadece analiz edilecek bölge yer alması sağlanmış oldu. İSY’in ışınla yaptığı dalga boyunun yeşile denk gelmesi sebebiyle görüntüler RGB renk modeline dönüştürülmüş ve her piksel için yer alan RGB kanallarından yeşil kanal ayrıştırılmıştır. 3 kanallı ve 8 bit olarak kodlanan RGB görüntülerinde yeşil kanal her bir piksel için 0 ile 255 arasında bir değere sahiptir. Beyaz (255,255,255) ve siyah (0,0,0) alanların yeşil kanal üzerindeki etkisini azaltmak için 0 ve 255 piksel değerlerinde +/- 10 eşik değeri konularak aykırı değerler dışlanmıştır. Piksel yoğunluğunu değerlendirmek için yeşil kanalda her bir pikselin yoğunluğu hesaplanmıştır. Her görüntü için yeşil kanaldaki tüm piksellerin ortalama yoğunluğu hesaplanmıştır. Bu değer, genel perfüzyon seviyesini temsil etmektedir. Görüntüler aynı özellikli cihazlardan elde edilmiş olsa da standardizasyonu optimize etmek için farklı hastalardan alınan görüntülerdeki aydınlatma ve kalite farklılıklarını dengelemek amaçlanmıştır. Bu sebeple piksel yoğunluk değerlerini normalleştirmek için her görüntünün piksel yoğunlukları, o görüntünün maksimum yoğunluk değerine bölünmüştür. Farklı hastalardan elde edilen verileri karşılaştırılabilir yapmak için, normalleştirilmiş yoğunluk değerlerinin ortalama ve varyansı hesaplanmıştır. Sonrasında, tüm veri setinin ortalaması sıfır ve standart sapması bir olacak şekilde standardize edilmiştir.

3.6 Verilerin Değerlendirilmesi

Veri analizi için IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve Python kütüphanelerinden biri olan Pandas (version 2.1.0) kullanıldı. Pandas jenerik veri analizi ve işleme için kullanılan kütüphanedir. Veri setlerini yönetmek, istatistiksel hesaplamalar yapmak ve veri çerçevelerini işlemek için kullanılmıştır. Shapiro-Wilk testi, verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini test etmek için kullanıldı. Shapiro-Wilk testinin p-değeri 0.05'ten büyükse, genellikle verilerin normal dağılıma sahip olduğu kabul edildi. Normal dağılıma sahip sürekli veriler, ortalama±standart sapma olarak sunuldu ve Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılıma sahip olmayan sürekli veriler, ortanca ve çeyrekler aralığı olarak sunuldu ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler, yüzdelerle birlikte frekanslar olarak sunuldu ve uygun olduğunda χ^2 testi veya Fisher's testi kullanılarak karşılaştırıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kohorttaki hastalar önce tüm POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak, daha sonra da klinik olarak anlamlı POPF gelişen ve klinik olarak anlamlı POPF gelişmeyen hastalar olarak ayrılarak iki grup karşılaştırıldı. Çalışma bir pilot çalışma olarak tasarlanmış ve örneklem büyüklüğü 30 hasta olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu yoktur.

3.7 Etik

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan hem ameliyat için hem de çalışma için yazılı bilgilendirilmiş olur formu ile onay alındı. Çalışmamız; Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Koç Üniversitesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. [2023.410.IRB2.091]

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Uygulanan İSY dozu standart olarak 0.5 mg/kg olarak hesaplanmıştır. İSY uygulamasına bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Hastaların ortalama yaşı 63.7 ± 14.6 idi ve kadın/erkek oranı eşitti (n=15/15). Hastaların ortalama VKİ 25.89 ± 4.4 kg/m² idi. ASA fiziksel performans skoru I olan 1 hasta, II olan 22 hasta ve III olan 7 hasta mevcuttu. Toplam 5 hastada eşlik eden kardiyovasküler sistem hastalığı; 2 hastada koroner arter hastalığı, 2 hastada atrial fibrilasyon ve bir hastada kalp yetmezliği mevcuttu. Bilgisayarlı tomografi raporlarına göre 14 hastada orta veya ağır düzeyde ateroskleroz mevcuttu. 11 hastada eşlik eden hipertansiyon, 10 hastada eşlik eden diyabet mevcuttu. İki hastada evre II ve bir hastada evre III CKD mevcuttu. Hastaların preoperatif özellikleri Tablo 3.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Kohortun preoperatif özellikleri.

Özellik	
Yaş	
Ortalama $\pm$ Standart sapma	63.7 $\pm$ 14.6
Cinsiyet, n (%)	
• Kadın	15 (%50)
• Erkek	15 (%50)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	
Ortalama $\pm$ Standart sapma	25.9 $\pm$ 4.4
ASA Fiziksel Statüsü, n (%)	
• I	1 (%3.3)
• II	22 (%73.3)
• II	7 (%23.3)
Charlson Komorbidite İndeksi, n (%)	
• 2	3 (%10)
• 3	7 (%23.3)
• 4	5 (%16.7)
• 5	6 (%20)
• 6	5 (%16.7)

• 7	3 (%10)
• 8	0 (%0)
• 9	1 (%3.3)
Kardiyovasküler Sistem Hastalığı, n (%)	
• Koroner arter hastalığı	2 (%6.7)
• Atrial fibrilasyon	2 (%6.7)
• Kalp yetmezliği	1 (%3.3)
• Yok	25 (%83.3)
Ateroskleroz, n (%)	
• Orta/Ağır	14 (%46.7)
• Hafif/Yok	16 (%53.3)
Hipertansiyon, n (%)	
• Var	11 (%36.7)
• Yok	19 (%63.3)
Diyabet, n (%)	
• Var	10 (%33.3)
• Yok	20 (%66.7)
Kronik Böbrek Hastalığı, n (%)	
• Var	3 (%10)
• Yok	27 (%90)

Neoadjuvan tedavi; 2 hasta 8 kür ve 1 hasta 4 kür FOLFİRİNOX rejimi almıştır. Preoperatif ana pankreatik kanal dilatasyonu 14 hastada (%46.7) mevcuttu. Ortalama hesaplanmış kan kaybı tüm kohort için 200 ml idi. 10 hastaya perioperatif eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı, 7 hastada intraoperatif inotropik ajan kullanıldı. Tüm kohortta iki hastaya klasik whipple yapılırken 28 hastaya pilor koruyucu whipple prosedürü uygulandı. Bu 28 hastadan birinde kolanjiokarsinom için ek olarak sol hepatektomi yapıldı. Toplam iki hastada portal ven için girişim yapıldı; bir hastada venotomi ile tümör trombüsü çıkartıldı, diğer hastada ise portal ven wedge rezeksiyonu sonrası primer tamir edildi. Deneyimli cerrahların manuel palpasyonuna dayanarak

intaoperatif değerlendirilen pankreas kıvamı 8 hastada yumuşak, 22 hastada orta sertlikte ya da sert olarak değerlendirildi. Ameliyat sırasında steril tek kullanımlık bir cetvelle ölçülerek kayıt altına alınan ana pankreatik kanal çapı; 3 hastada 3 mm'nin altında, 18 hastada 3 mm ile 5 mm arasında, 7 hastada ise 5 mm'nin üzerindeydi. Ortalama ameliyat süresi tüm kohort için 432.5 dakikaydı. Postoperatif ölçülen ilk laktat değeri ortalaması 2.1 ± 1.05 , klirensine bakıldığında 10 hastada postoperatif laktat artış eğiliminde iken 20 hastada giderek azaldı ve normale döndü. İntraoperatif safra kültürü bir hasta hariç 29 hastadan alındı. 17 hastada kültürde üreme saptanırken 12 hastanın safra kültürü sterildi. En çok rapor edilen mikroorganizmalar sırasıyla 10 hastada "escherichia coli", 8 hastada "klebsiella pneumoniae", 3 hastada "enterococcus faecalis" ve 3 hastada "enterobacter cloacae" idi. Hastaların perioperatif özellikleri tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Kohortun perioperatif özellikleri.

Özellik	
Neoadjuvan Kemoterapi, n (%)	
• Var	3 (%10)
• Yok	27 (%90)
Preoperatif Ana Pankreatik Kanal Dilatasyonu, n (%)	
• Var	14 (%46.7)
• Yok	16 (%53.3)
Perioperatif Kan Kaybı, n (%)	
Ortanca (Çeyrekler aralığı)	200 (300)
Perioperatif Transfüzyon, n (%)	
• Var	10 (%33.3)
• Yok	20 (%66.7)
İntraoperatif İntropik İlaç Kullanımı, n (%)	
• Var	7 (%23.3)
• Yok	23 (%76.7)
Cerrahi Tipi, n (%)	
• Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi	28 (%93.3)

• Klasik Whipple	2 (%6.7)
Vasküler Rezeksiyon, n (%)	
• Var	2 (%6.7)
• Yok	28 (%93.3)
Pankreas Kıvamı, n (%)	
• Yumuşak	8 (%26.7)
• Normal/Sert	22 (%73.3)
Ana Pankreatik Kanal Çapı, n (%)	
• <3 mm	5 (%16.7)
• 3-5 mm	18 (%60)
• >5 mm	7 (%23.3)
Ameliyat Süresi (dakika)	
Ortanca (Çeyrekler aralığı)	432.5 (153)
Postoperatif Laktat	
Ortalama ± Standart sapma	2.1 ± 1.05
Postoperatif Laktat Klirensi, n (%)	
• Artış	10 (%33.3)
• Azalış	20 (%66.7)
İntraoperatif Safra Kütürü, n (%)	
• Üreme var	17 (%58.6)
• Üreme yok	12 (%41.4)

ISGPS 2016 tanımlamasına göre(174) 3 hastada biyokimyasal kaçak meydana geldi. 7 hastada derece B fistül ve 2 hastada derece C fistül meydana geldi. 18 hastada fistül izlenmedi. 30 hastanın; 2'sinde derece A, 3'ünde derece B ve birinde derece C gecikmiş mide boşalması(248) meydana geldi. 30 hastadan ikisinde postpankreatektomi hemoraji(247) meydana geldi. Biyokimyasal kaçak gelişen 3 hastaya da gecikmiş mide boşalması eşlik etti (bir hastada derece C, iki hastada derece A). Derece C gecikmiş mide boşalması gelişen bir hastada meydana gelen aspirasyon pnömonisi ve solunum yetmezliği nedeniyle toplam 36 günü yoğun bakım ünitesinde olmak üzere 98 gün

hastane yatışı mevcuttu. Derece C POPF gelişen iki hastadan birinde postpankreatektomi hemoraji, cerrahi alan enfeksiyon, derin organ/boşluk enfeksiyonu ve sepsis gelişti. Perkütan ve endoskopik ultrason eşliğinde drenaj yapıldı. Nihai olarak relaparotomi ile fistül kontrol altına alındı. 9 günü yoğun bakım ünitesinde olmak üzere 35 gün toplam hastane yatışı mevcuttu. Derece C POPF gelişen diğer hastada derece B gecikmiş mide boşalması, kolon perforasyonu, dirençli asidoz ve sepsis meydana geldi. Nihai olarak hastaya tamamlayıcı pankreatektomi yapılarak fistül kontrol altına alındı. 7 günü yoğun bakım ünitesinde olmak üzere 69 gün toplam hastane yatışı mevcuttu. Derece B fistül gelişen iki hastaya perkütan drenaj yapıldı, bir hastaya eşlik eden postopankreatektomi hemoraji nedeniyle anjiyografi ile embolizasyon yapıldı. Derece B POPF gelişen diğer 4 hastada drenler ortalama 4 hafta yerinde bırakılarak konservatif olarak takip edildi ve fistül kontrol altına alındı. Clavien-Dindo sınıflamasına göre(246), 4 hastada $\geq$ 3B komplikasyon gelişti. Bu hastalardan ikisinde derece C POPF mevcuttu. Tüm kohortun ortalama yoğun bakım ünitesi yatış süresi 1 gün ve ortalama hastane yatış süresi 9 gündü. 3 hasta ilk 30 gün içerisinde hastaneye yeniden yatırıldı. İki hastada derece B POPF nedeniyle perkütan drenaj yapıldı, bir hastada batında assit nedeniyle perkütan assit drenajı yapıldı. Hastane içi veya ilk 90 gün mortalite meydana gelmedi. İSY'ine bağlı yan etki meydana gelmedi. Hastaların postoperatif özellikleri tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Kohortun postoperatif özellikleri.

Özellik	
Postoperatif Pankreatik Fistül, n (%)	
• Derece C	2 (%6.7)
• Derece B	7 (%23.3)
• Biyokimyasal kaçak	3 (%10)
• Fistül yok	18 (%60)
Gecikmiş Mide Boşalması, n (%)	
• Derece C	1 (%3.3)
• Derece B	3 (%10)
• Derece A	2 (%6.7)
• Yok	24 (%80)

Postoperatif Pankreatik Hemoraji, n (%)	
• Var	2 (%6.7)
• Yok	28 (%93.3)
Toplam Yoğun Bakım Ünitesi Yatışı (gün)	
Ortanca (Çeyrekler aralığı)	1 (0)
Toplam Hastane Yatışı (gün)	
Ortanca (Çeyrekler aralığı)	9 (8)
Drenin Çekildiği Gün	
Ortanca (Çeyrekler aralığı)	7 (16)
Clavien-Dindo Sınıflaması, n (%)	
• $\geq 3B$	4 (%13.3)
• $\leq 3A$	26 (%86.7)
Hastaneye Yeniden Yatış, n (%)	
• Var	3 (%10)
• Yok	27 (%90)
Postoperatif Komplikasyonlar, n (%)	
• Klinik olarak anlamlı POPF	9 (%30)
• Gecikmiş mide boşalması	6 (%20)
• Postpankreatektomi hemoraji	2 (%6.7)
• Derin organ/boşluk enfeksiyonu	5 (%16.7)
• Yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu	4 (%13.3)
• Pnömoni	2 (%6.7)
• Üst gastrointestinal sistem kanaması	1 (%3.3)
• Kolon perforasyonu	1 (%3.3)
• Clostridium Difficile enterokoliti	1 (%3.3)
• Evisserasyon/Evantrasyon	1 (%3.3)

Patoloji raporları incelendiğinde tümörün 3 hastada distal koledokta, 12 hastada ampullada ve 15 hastada pankreas başında yerleşimli olduğu raporlanmıştır. 24 hastanın

patolojisi malign olarak raporlanırken 6 hastanın patoloji benign olarak raporlanmıştır. Patoloji özellikleri tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: Kohortun patoloji özellikleri.

Özellik	
Tümör Yerleşimi, n (%)	
• Distal koledok	3 (%10)
• Ampulla	12 (%40)
• Pankreas başı	15 (%50)
Patoloji, n (%)	
• Malign	24 (%80)
○ Pankreatik duktal adenokarsinom	○ 9 (%30)
○ Distal koledok adenokarsinom	○ 3 (%10)
○ Ampullar adenokarsinom	○ 10 (%33.3)
○ Nöroendokrin tümör	○ 2 (%6.7)
• Benign	6 (%20)
○ İntraduktal papiller müsinöz neoplazi	○ 1 (%3.3)
○ Seröz papiller neoplazi	○ 1 (%3.3)
○ Ampuller adenom	○ 1 (%3.3)
○ Asiner kistik transformasyon	○ 1 (%3.3)
○ Asiner kistadenom	○ 1 (%3.3)
○ Psödotümöral pankreatit	○ 1 (%3.3)

POPF ile ilişkili olduğu düşünülen değişkenler; vücut kitle indeksi, ateroskleroz derecesi, neoadjuvan kemoterapi, ameliyat süresi, perioperatif kan kaybı, transfüzyon ve inotropik ilaç kullanımı açısından yapılan analizlerde, hem tüm POPF için hem de klinik olarak anlamlı POPF için, POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm POPF hastaları için bakıldığında ana pankreatik kanal çapı için POPF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.367$). Fakat pankreasın kıvamı ve altta yatan patoloji için iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.048$). Klinik olarak anlamlı POPF hastaları için

bakıldığında hem ana pankreatik kanal çapı hem pankreasın kıvamı hem de altta yatan patoloji için POPF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p=0.031$, $p<0.01$, $p=0.035$). Postoperatif laktat değeri ve laktat klirensi, hem tüm POPF hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için analiz edildiğinde, POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Laboratuvar değerlerinden postoperatif 4. gün ölçülen lökosit değeri hem tüm POPF hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için analiz edildiğinde, POPF gelişen hastalarda POPF gelişmeyen hastalara kıyasla daha yüksek saptanmıştır; fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.088$ ve $p=0.065$). Postoperatif 4. gün ölçülen CRP değeri hem tüm POPF hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için analiz edildiğinde, POPF gelişen hastalarda POPF gelişmeyen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.004$). Grupların preoperatif albumin değerleri, postoperatif 1. gün albumin değerleri ve postoperatif 1. gün hemoglobin değerleri arasında fark saptanmadı. Grupların yoğun bakım ünitesinde ve hastanede yatış süreleri beklendiği üzere POPF gelişen gruplarda dahaz fazlaydı. Bulgular tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5: Postoperatif pankreatik fistül ile ilişkili değişkenlerin analizi.

	POPF				Klinik Olarak Anlamlı POPF				68
	Yok (n=18)	Var (n=12)	Toplam (n=30)	p	Yok (n=21)	Var (n=9)	Toplam (n=30)	p	
Yaş									
	64.44±14.82	62.58±14.84		0.74	65.10±14.84	60.44±14.34		0.43	
VKİ (kg/m²)									
	26.13±4.13	25.79±4.97		0.66	26.04±4.45	25.88±4.56		0.93	
Ateroskleoz Derecesi									
Yok	9	3	12	0.127	10	2	12	0.133	
Hafif	3	1	4		3	1	4		
Orta	2	6	8		3	5	8		
Ağır	4	2	6		5	1	6		
Neoadjuvan Kemoterapi									
Aldı	3	0	3	0.136	3	0	3	0.232	
Almadı	15	12	27		18	9	27		
Ameliyat Süresi (dakika)									
	457 (168)	425 (110)		0.882	454 (168)	425 (105)		0.96	
Perioperatif Kan Kaybı									
≤400 ml	16	9	25	0.359	18	7	25	0.419	
400-700 ml	1	2	3		1	2	3		
700-1000 ml	1	0	1		1	0	1		
≥1000 ml	0	1	1		1	0	1		
Perioperatif Kan Kaybı (ml)									
	175 (300)	200 (438)		0.49	150 (300)	200 (275)		0.28	
Perioperatif Transfüzyon									
Var	6	4	10	1.000	8	2	10	0.673	
Yok	12	8	20		13	7	20		
İntropik İlaç Kullanımı									
Var	4	3	7	1.000	5	2	7	1.000	
Yok	14	9	23		16	7	23		
Pankreasın Kıvamı									
Sert/Orta	17	5	22	0.003	20	2	22	<0.001	
Yumuşak	1	7	8		1	7	8		
Patoloji									
PDAK Kronik pankreatit	9	1	10	0.048	10	0	10	0.035	
Diğerleri	9	11	20		11	9	20		
Ana pankreatik Kanal Çapı									
<3 mm	2	3	5	0.551	2	3	5	0.222	
3-5 mm	12	6	18		13	5	18		
>5 mm	4	3	7		6	1	7		
Ana pankreatik Kanal Çapı (mm)									
	4.53±1.62	4.25±2.37		0.367	4.85±1.84	3.44±1.87		0.031	
Postoperatif Laktat (mmol/L)									
	2.21±1.17	1.95±0.88		0.47	2.18±1.08	1.91±1.02		0.53	
Laktat Klirensi									
Artış	13	7	20	0.693	14	6	20	1.000	
Azalış	5	5	10		7	3	10		

Preoperatif Albumin (g/L)							
	37.36±10.15	38.36±4.83		0.68	37.77±9.75	37.83±4.46	0.49
Postoperatif 1. Gün Albumin (g/L)							
	33.64±4.2	34.97±4.87		0.43	34.21±4.0	34.67±5.48	0.69
Postoperatif 1. Gün Hemogloblin (g/dL)							
	10.11±1.4	11.61±1.7		0.097	10.42±1.37	11.37±1.81	0.22
Postoperatif 4. Gün Lökosit Sayısı (K/uL)							
	8.4±2.4	10.7±4.0		0.08	8.63±3.15	10.78±3.45	0.06
Postoperatif 4. Gün CRP (mg/L)							
	130.7±71.4	237.0±66.2		0.01	141.76±78.23	239.78±63.56	0.004
Drenin Çekildiği Gün							
	6 (2)	26 (16)		<0.01	6 (3)	28 (9)	<0.01
Toplam YBÜ Yatışı (gün)							
	1 (0)	1.5 (5)		0.022	1 (0)	1 (5)	0.150
Toplam Hastane Yatışı (gün)							
	8 (6)	17.5 (25)		0.006	9 (7)	16 (25)	0.094

Kohortumuzdaki hastalar uluslararası valide klinik risk skor sistemlerine göre skorlandı. Callery ve ark. tarafından 2013 yılında yayınlanmış olan FRS(188) toplam puana göre: önemsiz risk (0 puan), düşük risk (1-2 puan), orta risk (3-6 puan) ve yüksek risk (7-10 puan) olarak dört risk katmanından oluşmaktaydı. Tüm POPF için; POPF gelişmeyen hastalarda ortalama fistül risk skoru 1 ve fistül gelişme ihtimali %6.6, POPF gelişen hastalarda ortalama fistül risk skoru 4.5 ve fistül gelişme ihtimali %12.9 idi. Hem fistül risk skoru hem de fistül gelişme olasılığı POPF gelişen grupta anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0.003 ve p=0.006). Klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalarda ortalama fistül risk skoru 5 puan ve fistül gelişme ihtimali %12.9; klinik olarak anlamlı POPF gelişmeyen hastalarda ortalama fistül risk skoru 1 ve fistül gelişme ihtimali %6.6 idi. Hem fistül risk skoru hem de fistül gelişme olasılığı klinik olarak anlamlı POPF gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001). 2019 yılında güncellenerek a-FRS halini alan modelde(229) risk dağılımına dayalı olarak düşük (%0 ile %5 arası), orta (%5 ile %20 arası) ve yüksek (%20 ve üzeri) üç risk grubu belirlendi. Tüm POPF gelişen hastalarda fistül gelişme ihtimali %11.95, POPF gelişmeyen hastalarda fistül gelişme ihtimali %4.4 idi. a-FRS skorlarına göre fistül gelişme olasılığı POPF gelişen grupta anlamlı olarak yüksekti (p=0.004). Klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalarda fistül gelişme ihtimali %15, POPF gelişmeyen hastalarda fistül gelişme ihtimali %4.45 idi. a-FRS skorlarına göre fistül gelişme olasılığı POPF gelişen grupta anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). 2021 yılında yayınlanan güncellemede(230) risk dağılımına dayalı olarak; düşük risk (<%5), orta risk (%5-20) ve yüksek risk (>%20) kategorileri belirlendi. Tüm POPF gelişen hastalarda fistül gelişme ihtimali %29.5, POPF gelişmeyen hastalarda fistül

gelişme ihtimali %12 idi. Fistül gelişme olasılığı ua-FRS skorlarına göre POPF gelişen grupta anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalarda fistül gelişme ihtimali %36, POPF gelişmeyen hastalarda fistül gelişme ihtimali %13 idi. Fistül gelişme olasılığı ua-FRS skorlarına göre POPF gelişen grupta anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Bulgular tablo 4.6’da özetlenmiştir.

Tablo 4.6: Uluslararası valide klinik risk skorlarının analizi.

	POPF			Klinik Olarak Anlamlı POPF		
	Yok (n=18)	Var (n=12)	p	Yok (n=21)	Var (n=9)	p
FRS						
	1 (2)	4.50 (2)	0.003	1 (3)	5 (2)	<0.001
FRS (%)						
	6.6 (6.5)	12.9 (0)	0.006	6.6 (9.7)	12.9 (0)	<0.001
a-FRS (%)						
	4.4 (4.8)	11.95 (8.7)	0.004	4.45 (5.1)	15.0 (7.3)	<0.001
ua-FRS (%)						
	12.0 (12.5)	29.5 (21.8)	<0.001	13.0 (12.5)	36.0 (18.5)	<0.001

Pankreas kesit yüzeyindeki floresan sinyalinin; floresan-zaman eğrisine dönüştürülerek yapılan kantitatif analiz sonucunda yoğunluk ve akış olarak iki grupta ele alınabilecek parametreler hem tüm POPF gelişen hastalar için hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için analiz edildi.

Grafiklerde bazal floresan yoğunluğu floresansın ortak hepatik arterde görüldüğü anda kesit yüzeyindeki ortalama kontrast yoğunluğu (Mean Intenstiy F_{min}), POPF gelişmeyen ve gelişen hastalar arasında, tüm POPF için (126.82 ± 26.97 'ye karşı 126.97 ± 22.01 , $p=0.827$) ve klinik olarak anlamlı POPF için (125.83 ± 26.00 'a karşı 131.87 ± 22.30 , $p=0.549$) benzerdi. F_{min} anında parankimdeki kontrastın dağılımının ne kadar homojen ya da heterojen olduğunu belirlemek için analiz edilen standart sapma (STD F_{min}), POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tüm POPF için (58.94 ± 11.79 'a karşı 55.89 ± 11.45 , $p=0.489$) ve klinik olarak anlamlı POPF için (57.94 ± 11.26 'a karşı 57.22 ± 12.92 , $p=0.880$) benzerdi. Bu anındaki ortanca kontrast yoğunluğu (Median

Intenstiy F_{min}), POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında, tüm POPF ve klinik olarak anlamlı POPF için benzerdi (sırasıyla $p=0.475$, $p=0.247$).

Grafiklerde floresan yoğunluğunun tepe noktası maksimum floresan yoğunluğu (F_{max}) anındaki kesit yüzeyindeki ortalama kontrast yoğunluğu (Mean Intensity F_{max}), tüm POPF için, fistül gelişen gupta fistül gelişmeyen gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (187.83 ± 17.83 'e karşı 174.43 ± 16.90 , $p=0.049$). Klinik olarak anlamlı POPF için fistül gelişen grupta fistül gelişen gruba kıyasla düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakındı (186.23 ± 17.54 'e karşı 173.69 ± 18.36 , $p=0.087$). F_{max} anında parankimdeki kontrastın dağılımının ne kadar homojen ya da heterojen olduğunu belirlemek için analiz edilen standart sapma (STD F_{max}), tüm POPF için (33.33 ± 6.95 'e karşı 38.82 ± 5.98 , $p=0.034$) ve klinik olarak anlamlı POPF için (33.75 ± 7.10 'a karşı 39.68 ± 5.02 , $p=0.032$) analiz edildiğinde her ikisinde de fistül gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Bu POPF gelişen grupta floresan dağılımının daha heterojen olduğu anlamına gelmektedir. Bu anındaki ortanca kontrast yoğunluğu (Median Intensity F_{max}), POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında, tüm POPF ve klinik olarak anlamlı POPF için benzerdi (sırasıyla $p=0.245$, $p=0.350$).

Tüm grafikteki ortalama floresan yoğunluğu (Mean Intensity) ve ortanca floresan yoğunluğu (Median Intensity) hem tüm POPF gelişen hastalar için (sırasıyla $p=0.511$ ve $p=0.268$), hem klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için (sırasıyla $p=0.533$ ve $p=0.981$) benzerdi.

Kontrast yoğunluğu ölçümünün maksimum potansiyeline göre ne kadar arttığını gösteren Maksimum Güçlendirme Yüzdesi-Ortalama Olarak Temel Çizgi (%ME_{MB}) değeri tüm POPF için; fistül gelişmeyen hastalarda fistül gelişenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (40.09 ± 45.68 'e karşı 32.31 ± 60.87 , $p=0.033$). Bu anlamlı fark klinik olarak anlamlı fistül için mevcut değildi (39.43 ± 64.55 'e karşı 26.06 ± 15.49 , $p=0.349$). Floresan-zaman grafiklerinden elde edilen yoğunluk parametrelerinin analizi tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7: Floresan - zaman grafiklerinden elde edilen yoğunluk parametrelerinin analizi.

	POPF	Klinik Olarak Anlamlı POPF
--	------	----------------------------

	Yok (n=18)	Var (n=12)	p	Yok (n=21)	Var (n=9)	p
Mean Intensity F_{min}						
	126.82±26.97	126.97±22.01	0.827	125.83±26.00	131.87±22.30	0.549
STD F_{min}						
	58.94±11.79	55.89±11.45	0.489	57.94±11.26	57.22±12.92	0.880
Median Intensity F_{min}						
	110.22±33.58	118.33±23.60	0.475	109.29±31.47	123.22±24.34	0.247
Mean Intensity F_{max}						
	187.83±17.83	174.43±16.90	0.049	186.23±17.54	173.69±18.36	0.087
STD F_{max}						
	33.33±6.95	38.82±5.98	0.034	33.75±7.10	39.68±5.02	0.032
Median Intensity F_{max}						
	181.44±21.39	171.58±17.64	0.245	179.19±20.59	171.56±19.11	0.350
Mean Intensity						
	166.66±28.23	163.85±19.30	0.511	168.42±18.11	164.30±27.36	0.533
Median Intensity						
	171.41±29.15	167.32±22.79	0.268	172.19±19.84	168.75±29.20	0.981
Maksimum Güçlendirme Yüzdesi-Ortalama Olarak Temel Çizgi (%ME_{MB})						
	40.09±45.68	32.31±60.87	0.033	39.43±64.55	26.06±15.49	0.349

Floresan-zaman eğrisinden elde edilen parametrelerin bir diğer grubu akış parametreleri de hem tüm POPF gelişen hastalar için hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için analiz edildi.

Grafiklerde maksimum kontrast yoğunluğuna ulaşma zamanı (TTP), POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında, tüm POPF için (1073.06±687±26'e karşı 1228.00±610.18, p=0.511) ve klinik olarak anlamlı POPF için (1058.71±665.96'a karşı 1313.11±614.43, p=0.167) benzerdi. Maksimum floresan yoğunluğunun yarısına ulaşılması için gereken zaman (T_{1/2max}) tüm POPF için fistül gelişmeyen hastalarda fistül gelişen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı (223.94±377±41'e karşı 323.83±406.45, p=0.026). Klinik olarak anlamlı POPF için fistül gelişmeyen hastalarda fistül gelişen hastalara göre kısaydı ve fark neredeyse istatistiksel olarak

anlamlıydı (232.95 ± 349.24 'e karşı 336.11 ± 474.88 , $p=0.054$). Floresan-zaman eğrisinin eğimi (slp) hem tüm POPF için hem de klinik olarak anlamlı POPF için, fistül gelişmeyen hastalarda fistül gelişenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı (sırasıyla $0,3801 \pm 0,28$ 'e karşı $0,1316 \pm 0,09$, $p=0.015$ ve $0,3697 \pm 0,27$ 'ye karşı $0,0927 \pm 0,35$, $p=0.008$). Floresan-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA) POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında, tüm POPF ve klinik olarak anlamlı POPF için benzerdi (sırasıyla $p=0.625$ ve $p=0.388$). Floresan sinyali yakalama süresi değişiklik gösterdiği için her bir kare veya zaman noktası için eğri altında kalan hesaplanıp tüm örneklerde aynı zaman süresini temsil edecek şekilde eğri altında kalan alan hesaplaması standart hale getirilerek kare başına eğri altında kalan alan normalizasyonu (EAA_N) ile değerlerin karşılaştırılması sağlandı. EAA_N , POPF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında, tüm POPF ve klinik olarak anlamlı POPF için benzerdi (sırasıyla $p=0.109$ ve $p=0.522$). Floresan - zaman grafiklerinden elde edilen akış parametrelerinin analizi tablo 4.8'de özetlenmiştir.

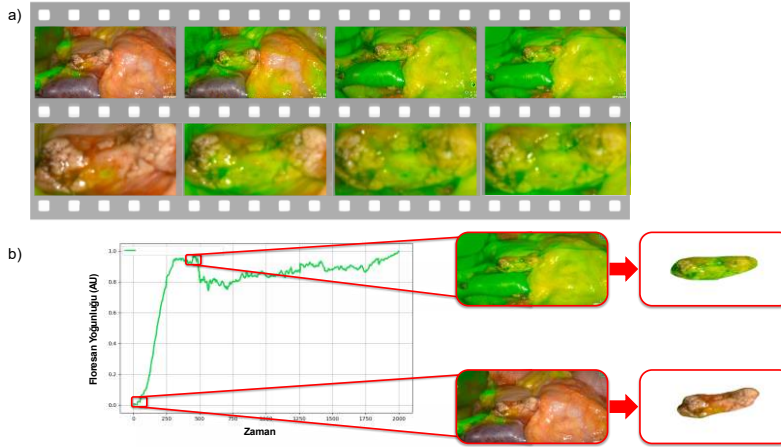
Tablo 4.8: Floresan - zaman grafiklerinden elde edilen akış parametrelerinin analizi.

POPF			Klinik Olarak Anlamlı POPF		
Yok (n=18)	Var (n=12)	p	Yok (n=21)	Var (n=9)	p
Maksimum Floresan Yoğunluğuna Ulaşma Zamanı (TTP)					
1073.06 $\pm$ 687.26	1228.00 $\pm$ 610.18	0.511	1058.71 $\pm$ 665.96	1313.11 $\pm$ 614.43	0.167
Maksimum Floresan Yoğunluğunun Yarisına Ulaşılması İçin Gereken Zaman ($T_{1/2max}$)					
223.94 $\pm$ 377.41	323.83 $\pm$ 406.45	0.026	232.95 $\pm$ 349.24	336.11 $\pm$ 474.88	0.054
Floresan-Zaman Eğrisinin Eğimi (slp)					
0,3801 $\pm$ 0,28	0,1316 $\pm$ 0,09	0.015	0,3697 $\pm$ 0,27	0,0927 $\pm$ 0,35	0.008
Floresan-Zaman Eğrisinin Altında Kalan Alan (EAA)					
1538.35 $\pm$ 513.77	1424.13 $\pm$ 555.72	0.625	1515.29 $\pm$ 544.77	1439.86 $\pm$ 500.87	0.388
Floresan-Zaman Eğrisinin Altında Kalan Alan - Normalize Edilmiş (EAA_N)					
0,7670 $\pm$ 0,12	0,6694 $\pm$ 0,15	0.109	0,7424 $\pm$ 0,14	0,6995 $\pm$ 0,15	0.522

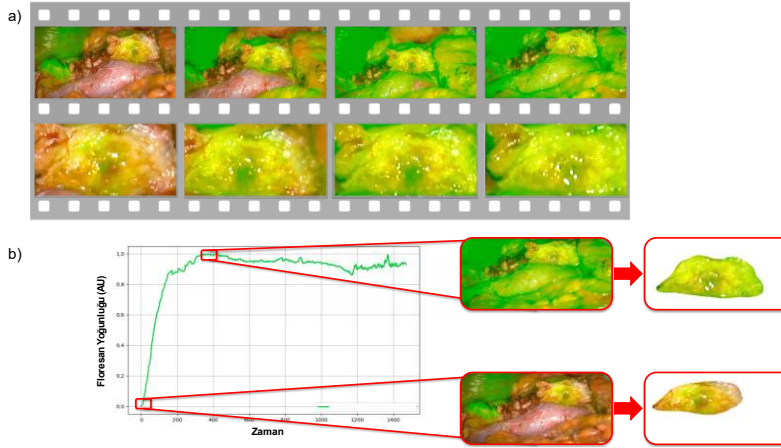
Örnek olarak hazırlanmış şekillerin ilkinde derece B POPF gelişmiş bir hastanın analizi şekil 4.1'de şematize edilmiştir. Şekil 4.1a ameliyat sırasındaki video kaydı ve kantitatif analiz öncesi kırılmış halini gösteren akış, şekil 4.2a ise floresan-zaman grafiği ile F_{max} ve F_{min} hesaplaması sırasında arka planların silinmiş halini

göstermektedir. 30 yaşında kadın hasta ampuller adenokarsinom nedeniyle pankreatikoduodenektomi ameliyatı geçirmiştir. Derece B POPF gelişen hastada perkütan apse drenajı yapılarak fistül kontrol altına alınmıştır. Bu hastanın perfüzyon parametrelerinde $F_{\max}$ 166 AU, $F_{1/2\max}$ 178 frame, Zirveye ulaşma zamanı (TTP) 490 frame ve eğrinin eğimi 0,17 AU/frame olarak hesaplanmıştır. Diğer bir örnek şekilde ise fistül gelişmemiş bir hastanın analizi şekil 4.2’de özetlenmiştir. Şekil 4.2a ameliyat sırasındaki video kaydı ve kantitatif analiz öncesi kırpılmış halini gösteren akış, şekil 4.2a ise floresan-zaman grafiği ile $F_{\max}$ ve $F_{\min}$ hesaplaması sırasında arka planların silinmiş halini göstermektedir. 62 yaşında erkek hasta pankreas başında asiner kistadenom nedeniyle pankreatikoduodenektomi ameliyatı geçirmiştir. Bu hastanın perfüzyon parametrelerinde $F_{\max}$ 210 AU, $F_{1/2\max}$ 71 frame, Zirveye ulaşma zamanı (TTP) 414 frame ve eğrinin eğimi 0,29 AU/frame olarak hesaplanmıştır.

Şekil 4.1: Derece B POPF gelişmiş bir hastanın analizi



Şekil 4.2: POPF gelişmemiş bir hastanın analizi



5. TARTIŞMA

Geçmişte pankreatikoduodenektominin yüksek postoperatif mortalite ve morbidite oranları ile periampuller tümörlerin kötü prognozu bir araya geldiğinde pankres cerrahisi bir karamsarlığa yol açmaktaydı. 1970-1980'li yıllarda %25-30 olan postoperatif mortalite oranları günümüzde dramatik olarak azalarak %2-4 oranlarına gerilemiştir.(251) Ameliyat ve anestezi tekniklerindeki iyileşmeler, yoğun bakım pratiğindeki iyileşmeler, komplikasyonların daha iyi anlaşılması ve yönetilebilmesi ve yüksek hacimli merkezlere yönelik merkezileşmek postoperatif mortalite oranlarındaki bu dramatik düşüşe olumlu katkılar sağlamıştır.(252) Postoperatif mortalite oranındaki bu dramatik azalmaya rağmen postoperatif morbidite pankreatikoduodenektomi sonrası halen %25 oranındadır.(253) Pankreatikodudonektomi sonrası morbiditenin, hastanede kalış süresinin ve dolayısıyla sağlık harcamalarının ana belirleyici POPF meydana gelmesi ya da gelmemesidir. Klinik anlamlı POPF insidansı, %10.9 ile 15.8 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.(254)

Anastomozun yapıldığı ilk andan itibaren, ardışık olarak belirlenen “kontrol noktaları” aracılığıyla anastomoz kaçağı ya da POPF riski bir tahmin sistemine dönüşmektedir. Son yıllarda, POPF tahmininin pankreatik rezeksiyonların yönetimindeki önemi giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. Belirlenen risk ilişkileri, tahmin edici skorlar sistemlerine entegre edilmiştir. Tahmin araçlarının klinik uygulamada yaygın kullanılması, yüksek risk altındaki hastaların erken değerlendirilmesine olanak tanımış ve anastomoz kaçağını önlemeye potansiyel olarak katkıda bulunabilecek stratejilerin uygulanmasını sağlamıştır. Ancak, POPF'ün etkili bir şekilde tahmin edilmesi hala bir zorluk teşkil etmekte ve bunun birden fazla etkileşen biyolojik parametrelerden etkilenebileceği düşünülmektedir. POPF gelişme riski zaman içinde değişkenlik gösterebilir; bu değişim anastomozun yapılmaya başlandığı anda hastanın, cerrahın ve pankreasın kendinin içerdığı riskler ile birlikte ameliyat sırasında ve sonrasındaki bakım süreçleri boyunca artarak ya da azalarak devam eder. POPF risk tahmini süreci, tek bir sabit risk değerlendirmesinden daha ziyade, dinamik bir tahminler bütünü sistemine dönüştürülebilir. Bu dönüşüm; iyileşmeyi hedeflemek, ek önleyici stratejiler planlamak ve erken müdahalede bulunmak için kullanılmalıdır.

Öncelikle pilot çalışma olarak dizayn edilen çalışmamızda yaptığımız ilk analiz, kohortumuzdaki hastalarda POPF gelişme oranları ve fistül risklerinin hesaplanması ve uluslararası valide edilmiş fistül risk skorları ile kolerasyonuna bakmaktı. Kohorttaki hastaların FRS'na göre POPF gelişme ihtimali hem tüm POPF gelişen hastalar için hem klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için anlamlı idi (sırasıyla $p=0.006$ ve $p<0.001$). Kohortun a-FRS analiz edildiğinde hem tüm POPF gelişen hastalar için hem klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için anlamlı idi (sırasıyla $p=0.004$ ve $p<0.001$). Son olarak ua-FRS analiz edildiğinde hem tüm POPF gelişen hastalar için hem klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için anlamlı idi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Bu bilgidan yola çıkarak uluslararası valide edilmiş üç skollama sistemi ile kohortumuzdaki hastaların POPF meydana gelme risklerinin uyumlu olduğunu ve analizin doğru yapılması için kohorttaki hastalarda uyumsuzluk olmadığı tespit edilmiştir.

Pankreatikoduodenektomi esnasında rezeksiyon sonrası remnant pankreas iskemisinin değerlendirilmesi fikri yaklaşık 25 yıl önce ortaya atılmış olsa da yeterince üzerinde durulmamış bir antitedir. Strasberg ilk olarak 1998 yılında 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada(255) pankreas transeksiyon yüzeyindeki kanlanmayı klinik olarak ve doppler destekli değerlendirdi. En az iki arteryal kanama alanı saptanan hastaların kanlanması uygun olarak değerlendirildi. 24 hastada uygun kanlanma saptanırken 16 hastada uygun kanlanma saptanmadı. Uygun kanlanma saptanmayan bu hastalarda pankreas portal venin soluna 1,5-2 cm daha mobilize edilerek tekrar transekte edildi. 16 hastanın 15'inde uygun kanlanma izlendi. Yalnızca bir hastada tümörü rezeke edebilmek için aberran bir damarın bağlanması gerekti ve bu hastada uygun kanlanma sağlanamadı. 40 hastanın 18'inde eksternal pankreas stenti kullanıldı. Ana pankreatik kanalı geniş olan hastalarda stent kullanılmadı. Tüm hastalara ameliyat sonrası somatostatin analogu oktreotid verildi. 40 hastalık bu seride mortalite izlenmezken yalnızca retranseksiyona rağmen uygun kanlanma sağlanamamış olan bir hastada pankreatik fistül izlendi. Bu çalışma, literatürde ilk defa pankreatikojejunostomi anastomozuna yetersiz kan akışının anastomoz kaçağına neden olabileceği fikrini ortaya attı. Strasberg, ön sonuçlarını yayınladıktan 3 yıl sonra 123 hastalık başka bir seri daha yayınladı.(256) Bu serideki en önemli bulgu pankreatikojejunostomi sonrası pankreatik fistülün, uygun kanlanan pankreas güdüğüne yapılan optimize edilmiş duct-to-mucosa pankreatikojejunostomi

anastomoz tekniği ile birlikte neredeyse her zaman önlenebileceğiydi. Çalışmanın sonuçlarında 123 hastanın 76'sında pankreas transeksiyon yüzeyindeki kan akımı uygun olarak değerlendirildi. Kalan 47 hastada, yine bir önceki serilerinde olduğu gibi pankreas SMV-portal ven aksından sola doğru 1,5-2 cm daha mobilize edilerek tekrar transekte edildi. 47 hastanın 45'inde uygun kanlanma izlenirken 2 hastada uygun kanlanma izlenmedi. Bu 2 hastada (%1,6) pankreatik fistül gelişti. Bu iki hasta dışında 2 hastada (%1,6) intraabdominal apse gelişti. Standart bir tanımın olmadığı o yıllarda pankreatikojunostomi anastomoz başarısızlığı bu iki durumdan birinin olması olarak tanımlanmaktaydı. Tüm kohorttaki pankreatikojunostomi anastomoz başarısızlığı %3,2 (4/123) idi. Strasberg yaptığı çalışmalarda transeksiyon hattında iskemi ile POPF arasında bir ilişki kurmaya başlamış olsa da o yıllarda hem uluslararası kabul edilmiş bir POPF tanımı yoktu hem POPF gelişimine katkısı olan diğer faktörler net aydınlatılamamıştı. Strasberg'in çalışmaları sayesinde ile pankreas boynunda yapılan transeksiyon hattında iskeminin pankreatik fistül gelişimine katkıda bulunan bir faktör olduğu argümanını desteklemiştir.

Rousek 2023 yılında yaptığı bir kadavra çalışmasında anastomoz hattında iskemiye neden olabilecek önemli bir faktör üzerinde durmuştur.(257) Pankreatikoduodenektomi esnasında remnant pankreasın arteriyel kanlanmasını sağlayan dorsal pankreatik arterin orjini ile pankreatikojunostomi anastomozunun iyileşmesi arasında bir ilişki olabileceğini öne sürmüştür. Ana hepatik arter ve çölyak trunkustan kaynaklanan dorsal pankreatik arterin prosedür sırasında kesilebileceğini yani riskli anatomik bölgede olduğunu, buna karşın splenik arter veya SMA'den kaynanlanan dorsal pankreatik arterin transeksiyon hattından geçmediği ve güvenli anatomik bölgede olduğunu öne sürmüştür. Bu arteriyel beslenme ağının bozulmasına neden olan faktörlerden biri de iki arteriyel beslenme sahasının kesişimi olan pankreas boyununu transeksiyon sonrası besleyen tek arter olan dorsal pankreatik arterin bir hayli değişken anatomik varyasyonlara sahip olması olabilir. Dorsal pankreatik pankreatikoduodenektomi sırasında pankreasın aşırı mobilize edilmesiyle ya da arter normal pozisyonundayken doğrudan yaralanabilir. Arter anormal bir kökene sahip olduğunda, muhtemelen yaralanmaya daha yatkındır. İki arterial beslenme bölgesinden gelen dallar pankreasın boynunda buluşmaktadır. SMV ve portal ven hizasındaki

pankreas boynuna direk giren arter yoktur. Bu bilgiler ışığında pankreas boynu vasküler kesişim alanı olarak tanımlanmaktadır. Pankreatikoduodenektomi esnasında bu dalların ligasyonu nedeniyle bu bölgede ve pankreatikojejunal anastomozda relatif iskemi meydana gelebilmektedir. Bu relatif iskemi pankreatikojejunostomi anastomozunda kaçak ile sonuçlanabilmektedir.

Strasbesg'in 2001'de yayınladığı çalışmadan 2021 yılına kadar, literatürde pankreasta İSY kullanımı ile ilgili yalnızca üç vaka raporu yayınlandı. İlk vaka raporu Subar tarafından 2015'ye yayınlandı.(142) 39 yaşında bir kadın hastada laparoskopik pankreatikoduodenektomi sırasında anastomozdan hemen önce yapılan İSY-YKÖ görüntülemeye pankreas transeksiyon hattında İSY görülmemesi üzerine bu segment rezeke edilerek anastomoz yapıldı. Hastada POPF gelişmedi. İkinci vaka raporu Rho tarafından 2018'de yayınlandı.(143) 68 yaşında bir kadın hastada laparoskopik pankreatikoduodenektomi sırasında pankreatikojejunostomi anastomozu yapıldıktan sonra İSY ile perfüzyonu değerlendirildi. Anterior sütur hattında perfüzyon defekti saptandı, anastomoz cerrahi yapıştırıcı (*Greenplast Q*) ile güçlendirildi. Hastada derece A POPF ve derece B gecikmiş mide boşalması meydana geldi, konservatif olarak tedavi edildi. Üçüncü vaka raporu Iguchi tarafından 2021 yılında yayınlandı.(144) 79 yaşında bir erkek hastada orta segment koruyucu pankreatektomi sırasında dorsal pankreatik arterin korunmasına dikkat edildi ve rezeksiyon sonrası İSY ile 4,6 cm'lik pankreas remnantının kanlanması kontrol edildi. Hastada distal pankreatektomi güdüğünden derece B fistül gelişti, konservatif olarak tedavi edildi. Sugimoto 2015 yılında yaptığı çalışmada pankreasın perfüzyonunu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi bazlı perfüzyon datası kullanmış ve organa yüksek arteriyel akış ve kısa ortalama geçiş süresi ile POPF arasında bir ilişki saptamıştır.(258) Bu ilişki aynı zamanda pankreasın histolojisi ile de ilişkili bulunmuştur. Yüksek arteriyel akış ve kısa ortalama geçiş süresi olan hastalarda yapılan immunohistokimyasal incelemede daha az fibrozis saptanmıştır. Domuzlarda sol taraflı pankreatik iskemi modelini, floresan tabanlı geliştirilmiş gerçeklik ile inceleyen bir başka çalışmada Wakabayashi ve ark. pankreasın perfüzyonunu gerçek zamanlı olarak kesin bir şekilde niceliklendirme ve görselleştirme imkanı sağlamıştır.(259) Bu modelde POPF'ün önlenmesi için ideal rezeksiyon çizgisini belirleyebilecek ve cerrahi akışa minimal etkisi olan optik görüntüleme teknolojileri

araştırılmış ve hücrel parametreler aracılığıyla doğrulamışlardır. Pankreas güdüğü hipoperfüzyonunun, transeksiyon sınırında lokal nekroz ve inflamasyona yol açan ana mekanizma olabileceğini ve pankreas güdüğünün perfüzyonunun değerlendirilmesinin, postoperatif pankreas fistül riskini öngörmek için uygun olabileceği öne sürülmüştür. Literatürde artık pankreas perfüzyonunun değerlendirmede İSY kullanma fikri ortaya çıkmaya başlamıştır.

Pankreas, arteriyel ve venöz iskemiye karşı oldukça duyarlı bir organdır ve önemli bir bulgu olarak, pankreatik nekrozun oluşumu için enfarktüsün zorunlu olmadığı belirtilmiştir. Geçici hipoperfüzyon, akut pankreatit ile ilişkili patolojik kaskadı tetiklemek için yeterli olabilir. İskemi ve hipoperfüzyonun pankreatik nekroza neden olduğu gösterilmiştir. Pankreatitin indüklenmesinden kısa süre sonra mikrosirkülasyonda değişiklikler meydana gelmektedir. Değişiklikler homojen olmadığı için, toplam pankreatik kan akışı bölgesel pankreatik kan akışı ile korele değildir. Patolojik şantların varlığı, kapiller durgunluk nedeniyle önemli doku hipoksisine yol açmakta ve bu durum pankreatik nekrozun oluşumuna önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Reperfüzyon hasarı, akut pankreatitin şiddetini artıran ve asiner hücre yıkımı ile aktive enzimlerin salınmasına yol açan bir faktördür. Bu sürecin ana tetikleyicisi, iskemi ve hipoperfüzyondur ve sonuçta ortaya çıkan durum akut pankreatittir.(260) İntraabdominal sıvıda analiz edilen tripsin ve lipazın aktivasyonu POPF oluşumundaki ilk adım olarak ele alınabilir. Bunu hipoperfüzyon ve lokal iskemi takip eder, bu durum da pankreatik nekroz ile sonuçlanmaktadır.(261) Postoperatif akut pankreatit, POPF öncülü olarak yeni bir antite olarak değerlendirilmektedir.(262-264) Pankreatik remnantın mikrosirkülatuar durumunun, rekonstrüksiyondan önce ve erken postoperatif dönemde, gerçek zamanlı, klinik olarak kullanılabilir ve tekrarlanabilir bir şekilde nesnel olarak değerlendirilmesi, bu konuların tam olarak anlaşılabilmesi için kritik görünmektedir.(265) Doussot ve ark.'nın yaptığı, pankreas transeksiyon yüzeyinin İSY ile değerlendirildiği çalışma bu hipotezi desteklemektedir. Araştırmanın sonuçlarına göre, 30 hastanın %30'unda postoperatif akut pankreatit gelişmiş ve bunların %20'sinde BT ile doğrulanmıştır. İSY floresan anjiyografi ile hastaların %20'sinde pankreas güdüğünde hipoperfüzyon gözlemlenmiş ve bu durum, biyolojik postoperatif akut pankreatit ($p=0.011$) ve BT ile doğrulanmış postoperatif akut pankreatit ($p=0.041$) oluşumuyla

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir. Klinik olarak anlamlı POPF oranı, pankreas güdüğünde hipoperfüzyon saptanan hastalarda %40 iken, normal perfüzyon saptanan hastalarda %4 olarak bulunmuştur. Çalışmada hipoperfüzyon için hem transeksiyon yüzeyinin perfüzyon paterninin homojen olup olmamasına hem de enjeksiyondan perfüzyona kadar geçen süre dikkate alınmıştır.(266)

Bu hipotez ve literatürdeki mevcut birikim ışığında, İSY floresan anjiyografi kullanılarak pankreas transeksiyon yüzeyinin perfüzyonunun değerlendirilmesinin, POPF ile olan ilişkisinin araştırılması gerektiğini düşünerek bu çalışmayı tasarladık. Yaklaşık 70 yıldır tıbbi uygulamaların çeşitli alanlarında yaygın olarak kullanılan ve insanlar üzerinde minimal yan etkiye ve mükemmel bir güvenlik profiline sahip olan İSY'in kullanımının, bu değerlendirmeyi objektif bir şekilde gerçekleştirmemize olanak tanıyacağını öngördük. Kullanılacak cihazların basit, ekonomik ve kolay ulaşılabilir olması da bu yöntemin tercih edilmesini desteklemektedir. Değerlendirme sırasında kullanılan yöntemler, sonuçların objektifliğine katkı sağlamıştır. Bu metodolojiyle yapılan objektif değerlendirmenin POPF riski ile ilişkilendirilebilir olması, hipotezimizin temel taşıını oluşturmaktadır.

İSY-YKÖ floresan anjiyografi kantitizasyonu için daha önce yapılmış hayvan deneyi modellerinde iskemik hasar oluşturulan bölgelerde elde edilen perfüzyon verileri ile iskemi veya normal perfüzyonun direkt göstergeleri kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Bilgisayar destekli kantitatif değerlendirme dahil olmak üzere, bölgesel akışının ölçülmesi için uygulanabilir, güvenilir ve geçerli bir teknik olarak kabul edilmektedir. Mezenter iskemi modeli yaratılan tavşanlarda iskemik segmentlerde ve reperfüzyon segmentlerinde İSY floresan yoğunluğu ile mikroküre tekniği arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir. Bu iskemik hasar için doğrudan bir göstergedir.(267) Domuzlar için yapılmış bir başka modelde bölgesel perfüzyon ile İSY-YKÖ floresan anjiyografi sırasında elde edilen eğrinin eğimi (slope), mikroküre ile ölçülen bölgesel kan akışıyla güçlü bir korelasyon göstermiştir. Yine maksimum yoğunluk (F_{max}) mikroküre ile ölçülen bölgesel kan akışıyla kabul edilebilir bir korelasyon göstermiştir. Maksimum floresan yoğunluğuna ulaşma zamanı (TTP), tüm bölgelerde tutarlı sonuç vermemekle birlikte, yalnızca bir bölgede kabul edilebilir bir ters korelasyon göstermiştir.(268) Yine başka bir deneysel modelde, mezenter iskemi modeli yaratılan domuzlarda yapılmış İSY-YKÖ tabanlı incelemede maksimum floresan yoğunluğuna

ulaşma zamanı (TTP) ile hücrel enerji durumu (lokal kapiller laktat, mitokondriyal solunum hızı) ve metabolizmanın farklı belirteçleri arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu model iskemik ve vaskülarize alan arasındaki sınırın İSY ile etkili bir şekilde tespit edilebileceğine dair sağlam kanıtlar sunmuştur.(269) Domuzlarda yapılan benzer bir çalışmada, İSY-YKÖ perfüzyon kartografilerinden elde edilen maksimum floresan yoğunluğuna ulaşma zamanı (TTP), perfüzyon ile güçlü bir negatif kolerasyon göstermiştir. Bu kolerasyon aynı çalışmada başka bir optik görüntüleme tekniği olan hiperspektral görüntüleme ile karşılaştırılmış ve iskeminin metabolik göstergesi olan lokal kapiller laktat prediksyonunda hiperspektral görüntüleme daha iyi bir performans göstermiştir.(270)

Bizim sonuçlarımızda; kantitatif İSY-YKÖ değerlendirmesindeki yoğunluk parametrelerinden bazal floresan yoğunluğu (F_{min}), kohortumuzda hem tüm POPF gelişen hastalar için hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için benzerdi (sırasıyla $p=0.827$ ve $p=0.549$). Yine tüm video kaydı boyunca yani tüm floresan-zaman eğrisi boyunca hesaplanan ortalama yoğunluk (mean intensity) ve ortanca yoğunluk (median intensity), hem tüm POPF gelişen hastalar için hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için benzerdi. Kontrast yoğunluğu ölçümünün maksimum potansiyeline göre ne kadar arttığını veya geliştiğini gösteren, yani bir dokudaki kan akışına veya kontrast maddenin emilimine bağlı olarak ne kadar güçlendirildiğini ya da daha belirgin hale geldiğini ölçmek için kullanılan maksimum güçlendirme yüzdesi - ortalama olarak temel çizgi ($\%ME_{MB}$) ölçümünün referansının medyan değeri olduğunu belirtir. Medyan değeri temel olarak maksimum gelişme yüzdesi hesaplanır. Tüm POPF gelişen hastalar için incelendiğinde $\%ME_{MB}$ POPF gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.033$). Klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için ise, anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.349$). Tüm POPF gelişen hastalar için incelendiğinde maksimum floresan yoğunluğu (F_{max}), POPF gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (187.83 ± 17.83 vs 174.43 ± 16.90 , $p=0.049$). Klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için ise, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, POPF gelişmeyen grupta POPF gelişen gruba kıyasla daha yüksek F_{max} gözlemlendi (186.23 ± 17.54 vs 173.69 ± 18.36 , $p=0.087$). F_{max} hem prelinik hem de kolorektal rezeksiyon sonrası anastomoz kaçacağını inceleyen klinik çalışmalarda organ perfüzyonu

ile pozitif bir kolerasyon göstermiştir.(63-66, 268) İSY-YKÖ floresan görüntülemeye pankreas transeksiyon yüzeyinin ne kadar “iyi” perfüze olduğunu gösteren klasik parametrelerin yanında bu perfüzyon paterninin ne kadar normal dağıldığını yani ne kadar homojen olduğunu test etmek için F_{max} parametresinin standart sapması da hesaplanmıştır. F_{max} değerinin standart sapması hem tüm POPF gelişen hastalarda hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için bakıldığında POPF gelişmeyen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (sırasıyla $p=0.034$ ve $p=0.032$). Perfüzyonun indirekt göstergesi olan floresansın ne kadar fazla olduğu kadar transeksiyon yüzeyine ne kadar homojen dağıldığı da iki grup arasında anlamlı fark yaratmıştır.

Kantitatif İSY floresan değerlendirmesindeki akış parametrelerinden maksimum floresan yoğunluğuna ulaşma zamanı (TTP), hem tüm POPF gelişen hastalar için hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için benzerdi (sırasıyla $p=0.511$ ve $p=0.167$). TTP parametresi, prelinik çalışmalarda iskemik dokuların perfüzyonu ile iyi bir kolerasyon gösterirken normal perfüze olan dokularda beklenen performansı gösterememiştir.(268, 269) Kolorektal rezeksiyon sonrası anastomoz kaçağını inceleyen klinik çalışmalarda ise sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda anastomoz kaçağı görülen hastalarda anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır;(63, 64, 67) ancak bazı çalışmalarda ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir.(65, 66) Bir başka akış parametresi olan eğim (slp) hem tüm POPF gelişen hastalar için ($0,3801 \pm 0,28$ vs $0,1316 \pm 0,09$, $p=0.015$) hem de klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için incelendiğinde ($0,3697 \pm 0,27$ vs $0,0927 \pm 0,35$, $p=0.008$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde POPF gelişmeyen grupta POPF gelişen gruba kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç eğim (slp) parametresinin POPF gelişimi açısından potansiyel bir gösterge olabileceğine işaret etmektedir. Eğim (slp) parametresi prelinik çalışmalarda iskemi için kabul edilebilir bir performans göstermiştir.(267, 268, 271) Kolorektal rezeksiyon sonrası anastomoz kaçağını inceleyen birkaç klinik çalışmada organ perfüzyonu ile kolerasyon göstermiş olsa da bir çalışmada benzer performansı gösterememiştir.(63-65) Maksimum floresan yoğunluğunun yarısına ulaşılması için gereken zaman ($T_{1/2max}$) parametresinin geçerliliği prelinik çalışmalarda araştırılmamış olsa da klinik çalışmalardaki performansı eğim (slp) parametresi ile benzer şekilde organ perfüzyonu ile kolerasyon göstermiştir ve benzer

şekilde yine aynı çalışmada maksimum floresan yoğunluğuna ulaşma zamanı (TTP) gibi iyi bir performans gösterememiştir.(63-65) Bizim kohortumuzda da $T_{1/2max}$, hem tüm POPF gelişen hastalar için bakıldığında POPF gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük iken ($223.94 \pm 377 \pm 41$ vs 323.83 ± 406.45 , $p= 0.026$) klinik olarak anlamlı POPF gelişen hastalar için bakıldığında (232.95 ± 349.24 vs 336.11 ± 474.88 , $p=0.054$) fark istatistiksel olarak neredeyse anlamlı olacak şekilde POPF gelişmeyen grupta düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda perfüzyon değerlendirilmesinin ameliyat sırasında yapılan kayıtların sonradan değerlendirilmesi ile yapıldığı için intraoperatif herhangi bir strateji değişikliği yapılmamıştır. Bu değerlendirme gerçek zamanlı yapılırsa cerrahın fistül risk skorları yüksek olan hastalar için ameliyat sırasında karar verme stratejisini etkileyebilecek bir yöntemle dönüşme pontansiyeline sahiptir. Tüm parametreler incelendiğinde İSY ile pankreas transeksiyon yüzeyinin kantitatif perfüzyon değerlendirmesi klinik olarak anlamlı fistülleri ön görmekten ziyade hastada fistül gelişip gelişmeyeceğini ön görmekte daha başarılıdır. Yüksek fistül riskine sahip olan hastalar için ameliyat sırasında hipoperfüzyonun objektif olarak ortaya konması, cerrahın transeksiyon hattını portal venin daha soluna kaydırmasına ya da belki de rezeksiyonu total pankreatektomiye tamamlamaya cesaretlendirebilecek somut bir kanıt oluşturma pontansiyeline sahiptir. Bunun yanı sıra Amsterdam grubunun çalışmasında(146) ortaya koyduğu gibi cerrahi teknik, örneğin transpankreatik U sütur, hipoperfüzyonun oluşmasına katkı sunuyor olabilir. Kesit yüzeyinde, pankreasın parankim içi marjinal arterlerinin hemostazı sırasında da hipoperfüzyona neden olabilecek kadar koagülasyon bu olumsuz sonuca katkı sunabilir. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile gerekirse teknik modifikasyonlarla kesit yüzeyinde hipoperfüzyona neden olacak engellenebilir faktörler ortadan kaldırılmalıdır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlaması örnek büyüklüğünün 30 hasta olmasıdır. Ön sonuçlar için yeterli olsa da daha büyük kohortlarda denemeye ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra halen üzerinde konsensus bulunmayan pankreas için İSY uygulaması belirsizliğini korumaktadır. Pankreas kesit yüzeyinin kanlanması değerlendirmek için gereken İSY dozu, kameranın kesit yüzeyine uzaklığı gibi faktörler sonuçları etkileyebilir. Bunun yanı sıra video kayıtlarından analizin yapılması için başlıca engel hareket ve nefes

artefaktlarıdır. Bu artefaktlar sonradan ortadan kaldırılabilirler de gerek peripankreatik dokuların İSY ile floresans yayması gerek ameliyat odası ışıkları analizin özellikle yoğunluk parametrelerini etkileyebilmektedir. Bunu gerçek zamanlı yapacak, ilgili alanı takip ederek analiz eden, yoğunluk parametrelerini bir referans değere göre değerlendiren yapay zeka destekli bilgisayar algoritmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Yapay zeka öğrenme modelleri için de daha büyük kohortlarda yapılmış benzer denemelere ihtiyacımız devam etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak tıpta 70 yıldan fazladır kullanılan İSY ve yeni teknolojilerden olan YKÖ floresan görüntüleme pankreas kanlanması objektif olarak ortaya koyma potansiyeline sahiptir. İSY ve YKÖ kameralar kolay ulaşılabilir, görece ucuz ve kolay uygulanabilir yöntemlerdir. Remnant pankreasın hipoperfüzyonunun İSY-YKÖ ile ortaya konması POPF tahmini için uygulanabilir bir yöntemdir. Gecelekte yapılacak çalışmalarda remnant pankreas perfüzyonu ile kantitatif perfüzyon parametrelerinin ilişkisinin daha net ortaya konması gerekmektedir. Daha büyük kohortlarla yapılacak çalışmalarda İSY-YKÖ floresan anjiyografi parametrelerinin eşik değerlerinin belirlenmesi ve hipoperfüzyon paternlerinin kantitatif analizler ile ortaya konmasını hedeflemekteyiz. POPF riski yüksek hastalarda, intraoperatif ve gerçek zamanlı yapay zeka destekli değerlendirmenin cerrahlara yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Gelecekte, intraoperatif olarak yüksek POPF riski saptanması halinde, pankreasın re-transeksiyonu ve hatta rezeksiyonun total pankreatektomiye genişletilmesi için cerrahlara objektif bir kanıt sunmayı hedeflemekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Mishra A, Behera RK, Behera PK, Mishra BK, Behera GB. Cyanines during the 1990s: A Review. *Chem Rev.* 2000;100(6):1973-2012.
2. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(1):15-27.
3. Kochubey V, Kulyabina T, Tuchin V, Altshuler G. Spectral Characteristics of Indocyanine Green upon Its Interaction with Biological Tissues. *Optics and Spectroscopy.* 2005;99:560-6.
4. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest.* 1960;39(4):592-600.
5. Zhou JF, Chin MP, Schafer SA, editors. Aggregation and degradation of indocyanine green. *Photonics West - Lasers and Applications in Science and Engineering;* 1994.
6. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätälä T, Spillmann T, Tuchin VV, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012;2012:940585.
7. Carski TR, Staller BJ, Hepner G, Banka VS, Finney RA, Jr. Adverse Reactions After Administration of Indocyanine Green. *JAMA.* 1978;240(7):635-.
8. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17(4):231-3.
9. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology.* 1994;101(3):529-33.
10. Speich R, Saesseli B, Hoffmann U, Neftel KA, Reichen J. Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration. *Ann Intern Med.* 1988;109(4):345-6.
11. Alford R, Simpson HM, Duberman J, Hill GC, Ogawa M, Regino C, et al. Toxicity of organic fluorophores used in molecular imaging: literature review. *Mol Imaging.* 2009;8(6):341-54.
12. Zhu B, Sevik-Muraca EM. A review of performance of near-infrared fluorescence imaging devices used in clinical studies. *Br J Radiol.* 2015;88(1045):20140547.
13. Lütken CD, Achiam MP, Osterkamp J, Svendsen MB, Nerup N. Quantification of fluorescence angiography: Toward a reliable intraoperative assessment of tissue perfusion - A narrative review. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(2):251-9.
14. Goncalves LN, van den Hoven P, van Schaik J, Leeuwenburgh L, Hendricks CHF, Verduijn PS, et al. Perfusion Parameters in Near-Infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green: A Systematic Review of the Literature. *Life (Basel).* 2021;11(5).
15. Fox IJ, Wood EH. Indocyanine green: physical and physiologic properties. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1960;35:732-44.
16. Van Keulen S, Hom M, White H, Rosenthal EL, Baik FM. The Evolution of Fluorescence-Guided Surgery. *Mol Imaging Biol.* 2023;25(1):36-45.
17. Flower RW. Injection technique for indocyanine green and sodium fluorescein dye angiography of the eye. *Invest Ophthalmol.* 1973;12(12):881-95.
18. Muraleedharan S, Tripathy K. Indocyanine Green (ICG) Angiography. *StatPearls.* Treasure Island (FL) with ineligible companies. Disclosure: Koushik Tripathy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

19. Hsu SL, Kao YH, Wu WC. Effect of indocyanine green on the growth and viability of cultured human retinal pigment epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20(4):353-62.
20. Chang AA, Zhu M, Billson F. The interaction of indocyanine green with human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1463-7.
21. Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery.* 2003;52(1):132-9; discussion 9.
22. Ma CY, Shi JX, Wang HD, Hang CH, Cheng HL, Wu W. Intraoperative indocyanine green angiography in intracranial aneurysm surgery: Microsurgical clipping and revascularization. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(10):840-6.
23. Vega-Moreno DA, Janković D, Azouz H, Nakipuria M, Kato Y. Dual Microscope Indocyanine Green Video Angiography and Endoscopic Review to Treat Intracranial Aneurysm: A Review of the Literature Regarding a Case. *Asian J Neurosurg.* 2023;18(4):701-7.
24. Peña-Tapia PG, Kemmling A, Czabanka M, Vajkoczy P, Schmiedek P. Identification of the optimal cortical target point for extracranial-intracranial bypass surgery in patients with hemodynamic cerebrovascular insufficiency. *J Neurosurg.* 2008;108(4):655-61.
25. Bruneau M, Sauvageau E, Nakaji P, Vandesteene A, Lubicz B, Chang SW, et al. Preliminary personal experiences with the application of near-infrared indocyanine green videoangiography in extracranial vertebral artery surgery. *Neurosurgery.* 2010;66(2):305-11; discussion 11.
26. Haga S, Nagata S, Uka A, Akagi Y, Hamada Y, Shono T. Near-infrared indocyanine green videoangiography for assessment of carotid endarterectomy. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(8):1641-4; discussion 4.
27. Rubens FD, Ruel M, Fremes SE. A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG. *Heart Surg Forum.* 2002;5(2):141-4.
28. Detter C, Russ D, Iffland A, Wipper S, Schurr MO, Reichenspurner H, et al. Near-infrared fluorescence coronary angiography: a new noninvasive technology for intraoperative graft patency control. *Heart Surg Forum.* 2002;5(4):364-9.
29. Masroor M, Ahmad A, Wang Y, Dong N. Assessment of the Graft Quality and Patency during and after Coronary Artery Bypass Grafting. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11).
30. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 1999;29(12):604-7.
31. White KP, Sinagra D, Dip F, Rosenthal RJ, Mueller EA, Lo Menzo E, et al. Indocyanine green fluorescence versus blue dye, technetium-99M, and the dual-marker combination of technetium-99M + blue dye for sentinel lymph node detection in early breast cancer-meta-analysis including consistency analysis. *Surgery.* 2023.
32. Ferreira H, Smith AV, Wattiez A. Application of Indocyanine Green in Gynecology: Review of the Literature. *Surg Technol Int.* 2019;34:282-92.
33. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3749-56.

34. Randall LM, Wenham RM, Low PS, Dowdy SC, Tanyi JL. A phase II, multicenter, open-label trial of OTL38 injection for the intra-operative imaging of folate receptor-alpha positive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;155(1):63-8.
35. Tanyi JL, Randall LM, Chambers SK, Butler KA, Winer IS, Langstraat CL, et al. A Phase III Study of Pafolacianine Injection (OTL38) for Intraoperative Imaging of Folate Receptor-Positive Ovarian Cancer (Study 006). *J Clin Oncol.* 2023;41(2):276-84.
36. Hackethal A, Hirschburger M, Eicker SO, Mücke T, Lindner C, Buchweitz O. Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery - A Critical Evaluation of Options. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(1):54-62.
37. Bombardelli J, Farhat S, De La Fuente Hagopian A, Hua J, Schusterman MA, 2nd, Echo A. Evaluation of Intraoperative Anastomotic Patency with Angiography in Microsurgical Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023;11(9):e5230.
38. Anker AM, Prantl L, Strauss C, Brébant V, Baringer M, Ruewe M, et al. Clinical Impact of DIEP Flap Perforator Characteristics - A Prospective Indocyanine Green Fluorescence Imaging Study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(8):1526-33.
39. Wang Z, Jiao L, Chen S, Li Z, Xiao Y, Du F, et al. Flap perfusion assessment with indocyanine green angiography in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Microsurgery.* 2023;43(6):627-38.
40. Gurtner GC, Jones GE, Neligan PC, Newman MI, Phillips BT, Sacks JM, et al. Intraoperative laser angiography using the SPY system: review of the literature and recommendations for use. *Ann Surg Innov Res.* 2013;7(1):1.
41. Yuan Y, Li X, Bao X, Huangfu M, Zhang H. The magic mirror: a novel intraoperative monitoring method for parathyroid glands. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1160902.
42. Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, Harris SE, Hornick JL, Colson YL, et al. Safety and feasibility of near-infrared image-guided lymphatic mapping of regional lymph nodes in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):546-54.
43. Schlottmann F, Patti MG. Esophageal Adenocarcinoma Lymphatic Drainage with ICG Fluorescence Imaging. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(2):384-5.
44. Cianchi F, Indennitate G, Paoli B, Ortolani M, Lami G, Manetti N, et al. The Clinical Value of Fluorescent Lymphography with Indocyanine Green During Robotic Surgery for Gastric Cancer: a Matched Cohort Study. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(10):2197-203.
45. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3704-10.
46. Skubleny D, Dang JT, Skulsky S, Switzer N, Tian C, Shi X, et al. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy using indocyanine green and infrared or fluorescent imaging in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(6):2620-31.
47. Ahn H-m, Son GM, Lee IY, Shin D-H, Kim TK, Park SB, et al. Optimal ICG dosage of preoperative colonoscopic tattooing for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. *Surgical Endoscopy.* 2022;36(2):1152-63.
48. Park SY, Park JS, Kim HJ, Woo IT, Park IK, Choi GS. Indocyanine Green Fluorescence Imaging-Guided Laparoscopic Surgery Could Achieve Radical D3

Dissection in Patients With Advanced Right-Sided Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(4):441-9.

49. Di Berardino S, Capolupo GT, Caricato C, Caricato M. Sentinel lymph node mapping procedure in T1 colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16310.
50. Carrara A, Motter M, Amabile D, Pellicchia L, Moscatelli P, Pertile R, et al. Predictive value of the sentinel lymph node procedure in the staging of non-metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(10):1921-8.
51. Su H, Xu Z, Bao M, Luo S, Liang J, Pei W, et al. Lateral pelvic sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence navigation: can it be a powerful supplement tool for predicting the status of lateral pelvic lymph nodes in advanced lower rectal cancer. *Surgical Endoscopy*. 2023;37(5):4088-96.
52. Zhou SC, Tian YT, Wang XW, Zhao CD, Ma S, Jiang J, et al. Application of indocyanine green-enhanced near-infrared fluorescence-guided imaging in laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection for middle-low rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4502-11.
53. Watanabe J, Ohya H, Sakai J, Suwa Y, Goto K, Nakagawa K, et al. Long-term outcomes of indocyanine green fluorescence imaging-guided laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection for clinical stage II/III middle-lower rectal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Tech Coloproctol*. 2023;27(9):759-67.
54. Cho M, Kim KY, Park SH, Kim YM, Kim HI, Hyung WJ. Securing Resection Margin Using Indocyanine Green Diffusion Range on Gastric Wall during NIR Fluorescence-Guided Surgery in Early Gastric Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21).
55. Konstantinidis MK, Ioannidis A, Vassiliu P, Arkadopoulos N, Papanikolaou IS, Stavridis K, et al. Preoperative tumor marking with indocyanine green (ICG) prior to minimally invasive colorectal cancer: a systematic review of current literature. *Front Surg*. 2023;10:1258343.
56. Baiocchi GL, Gheza F, Molino S, Arru L, Vaira M, Giacomuzzi S. Indocyanine green fluorescence-guided intraoperative detection of peritoneal carcinomatosis: systematic review. *BMC Surg*. 2020;20(1):158.
57. Lim ZY, Mohan S, Balasubramaniam S, Ahmed S, Siew CCH, Shelat VG. Indocyanine green dye and its application in gastrointestinal surgery: The future is bright green. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(9):1841-57.
58. Ladak F, Dang JT, Switzer N, Mocanu V, Tian C, Birch D, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2019;33(2):384-94.
59. Van Daele E, Van Nieuwenhove Y, Ceelen W, Vanhove C, Braeckman BP, Hoorens A, et al. Near-infrared fluorescence guided esophageal reconstructive surgery: A systematic review. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(3):250-63.
60. Liu D, Liang L, Liu L, Zhu Z. Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(1):57-66.
61. Trastulli S, Munzi G, Desiderio J, Cirotto R, Rossi M, Parisi A. Indocyanine green fluorescence angiography versus standard intraoperative methods for prevention of anastomotic leak in colorectal surgery: meta-analysis. *Br J Surg*. 2021;108(4):359-72.

62. Liu RQ, Elnahas A, Tang E, Alkhamesi NA, Hawel J, Alnumay A, et al. Cost analysis of indocyanine green fluorescence angiography for prevention of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2022;36(12):9281-7.
63. Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S, et al. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surgical Endoscopy.* 2017;31(10):4184-93.
64. Son GM, Kwon MS, Kim Y, Kim J, Kim SH, Lee JW. Quantitative analysis of colon perfusion pattern using indocyanine green (ICG) angiography in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2019;33(5):1640-9.
65. Hayami S, Matsuda K, Iwamoto H, Ueno M, Kawai M, Hirono S, et al. Visualization and quantification of anastomotic perfusion in colorectal surgery using near-infrared fluorescence. *Tech Coloproctol.* 2019;23(10):973-80.
66. Iwamoto H, Matsuda K, Hayami S, Tamura K, Mitani Y, Mizumoto Y, et al. Quantitative Indocyanine Green Fluorescence Imaging Used to Predict Anastomotic Leakage Focused on Rectal Stump During Laparoscopic Anterior Resection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;30(5):542-6.
67. Amagai H, Miyauchi H, Muto Y, Uesato M, Ohira G, Imanishi S, et al. Clinical utility of transanal indocyanine green near-infrared fluorescence imaging for evaluation of colorectal anastomotic perfusion. *Surgical Endoscopy.* 2020;34(12):5283-93.
68. Gomez-Rosado J-C, Valdes-Hernandez J, Cintas-Catena J, Cano-Matias A, Perez-Sanchez A, del Rio-Lafuente F-J, et al. Feasibility of quantitative analysis of colonic perfusion using indocyanine green to prevent anastomotic leak in colorectal surgery. *Surgical Endoscopy.* 2022;36(2):1688-95.
69. Faber RA, Tange FP, Galema HA, Zwaan TC, Holman FA, Peeters K, et al. Quantification of indocyanine green near-infrared fluorescence bowel perfusion assessment in colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2023;37(9):6824-33.
70. Ahn HM, Son GM, Lee IY, Park SH, Kim NS, Baek KR. Optimization of indocyanine green angiography for colon perfusion during laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2021;23(7):1848-59.
71. Serra-Aracil X, Lucas-Guerrero V, Garcia-Nalda A, Mora-López L, Palliserà-Lloveras A, Serracant A, et al. When should indocyanine green be assessed in colorectal surgery, and at what distance from the tissue? Quantitative measurement using the SERGREEN program. *Surg Endosc.* 2022;36(12):8943-9.
72. Son GM, Nazir AM, Yun MS, Lee IY, Im SB, Kwak JY, et al. The Safe Values of Quantitative Perfusion Parameters of ICG Angiography Based on Tissue Oxygenation of Hyperspectral Imaging for Laparoscopic Colorectal Surgery: A Prospective Observational Study. *Biomedicines.* 2023;11(7).
73. Iwamoto M, Ueda K, Kawamura J. A Narrative Review of the Usefulness of Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Perfusion Assessment in Colorectal Surgery. *Cancers (Basel).* 2022;14(22).
74. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM. Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J Clin Invest.* 1962;41(5):1169-79.
75. Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, Odaira M, Niiya T, Kusano T, et al. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. *World J Surg.* 2008;32(8):1763-7.

76. Mitsuhashi N, Kimura F, Shimizu H, Imamaki M, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local anatomy in hepatobiliary surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(5):508-14.
77. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*. 2009;115(11):2491-504.
78. Majlesara A, Golriz M, Hafezi M, Saffari A, Stenau E, Maier-Hein L, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017;17:208-15.
79. Schwarz C, Plass I, Fitschek F, Punzengruber A, Mittlböck M, Kampf S, et al. The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection. *Sci Rep*. 2019;9(1):8421.
80. Billingsley KG, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Segment-oriented hepatic resection in the management of malignant neoplasms of the liver. *J Am Coll Surg*. 1998;187(5):471-81.
81. Miyata A, Ishizawa T, Tani K, Shimizu A, Kaneko J, Aoki T, et al. Reappraisal of a Dye-Staining Technique for Anatomic Hepatectomy by the Concomitant Use of Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):e27-36.
82. Aoki T, Murakami M, Yasuda D, Shimizu Y, Kusano T, Matsuda K, et al. Intraoperative fluorescent imaging using indocyanine green for liver mapping and cholangiography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(5):590-4.
83. Oddi A, Di Nicola V, Panzini A, Berni A, Lucci S, Greco L, et al. [The intraoperative visualization of the bile ducts by the use of fluorescent substances. A feasibility study]. *G Chir*. 1996;17(11-12):620-3.
84. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2010;97(9):1369-77.
85. Verbeek FP, Schaafsma BE, Tummers QR, van der Vorst JR, van der Made WJ, Baeten CI, et al. Optimization of near-infrared fluorescence cholangiography for open and laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2014;28(4):1076-82.
86. Verbeek FP, van der Vorst JR, Schaafsma BE, Hutteman M, Bonsing BA, van Leeuwen FW, et al. Image-guided hepatopancreatobiliary surgery using near-infrared fluorescent light. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(6):626-37.
87. Schols RM, Bouvy ND, van Dam RM, Masclee AA, Dejong CH, Stassen LP. Combined vascular and biliary fluorescence imaging in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2013;27(12):4511-7.
88. Schols RM, Bouvy ND, Masclee AA, van Dam RM, Dejong CH, Stassen LP. Fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a feasibility study on early biliary tract delineation. *Surg Endosc*. 2013;27(5):1530-6.
89. Ashitate Y, Stockdale A, Choi HS, Laurence RG, Frangioni JV. Real-time simultaneous near-infrared fluorescence imaging of bile duct and arterial anatomy. *J Surg Res*. 2012;176(1):7-13.
90. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Intraoperative indocyanine green fluorescent imaging for prevention of bile leakage after hepatic resection. *Surgery*. 2011;150(1):91-8.
91. Ikeda F, Yamamoto K, Fujioka S, Okamoto R, Yabushita K, Miyake M, et al. Laparoscopic findings in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2001;33(3):267-70.

92. van den Bos J, Schols RM, Boni L, Cassinotti E, Carus T, Luyer MD, et al. Near-infrared fluorescence cholangiography assisted laparoscopic cholecystectomy (FALCON): an international multicentre randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2023;37(6):4574-84.
93. Dip F, LoMenzo E, Sarotto L, Phillips E, Todeschini H, Nahmod M, et al. Randomized Trial of Near-infrared Incisionless Fluorescent Cholangiography. *Ann Surg.* 2019;270(6):992-9.
94. Serban D, Badiu DC, Davitoiu D, Tanasescu C, Tudosie MS, Sabau AD, et al. Systematic review of the role of indocyanine green near-infrared fluorescence in safe laparoscopic cholecystectomy (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(2):187.
95. Schols RM, Connell NJ, Stassen LP. Near-infrared fluorescence imaging for real-time intraoperative anatomical guidance in minimally invasive surgery: a systematic review of the literature. *World J Surg.* 2015;39(5):1069-79.
96. Buchs NC, Hagen ME, Pugin F, Volonte F, Bucher P, Schiffer E, et al. Intra-operative fluorescent cholangiography using indocyanin green during robotic single site cholecystectomy. *Int J Med Robot.* 2012;8(4):436-40.
97. Daskalaki D, Aguilera F, Patton K, Giulianotti PC. Fluorescence in robotic surgery. *J Surg Oncol.* 2015;112(3):250-6.
98. Ahmad A. Use of indocyanine green (ICG) augmented near-infrared fluorescence imaging in robotic radical resection of gallbladder adenocarcinomas. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2490-4.
99. Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, Takahashi H, Eguchi H, Yano M, et al. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol.* 2009;100(1):75-9.
100. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Kiriya S, Shigekawa Y, Yamaue H. Combined use of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography and a fluorescence navigation system for identifying hepatic metastases. *World J Surg.* 2010;34(12):2953-9.
101. Kudo H, Ishizawa T, Tani K, Harada N, Ichida A, Shimizu A, et al. Visualization of subcapsular hepatic malignancy by indocyanine-green fluorescence imaging during laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc.* 2014;28(8):2504-8.
102. Sposito C, Maspero M, Belotti P, Simonotti N, Altomare M, Ciana P, et al. Indocyanine Green Fluorescence-Guided Surgery for Gastrointestinal Tumors: A Systematic Review. *Ann Surg Open.* 2022;3(3):e190.
103. Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, Kawaguchi Y, Satou S, Kaneko J, et al. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):440-8.
104. Lim C, Vibert E, Azoulay D, Salloum C, Ishizawa T, Yoshioka R, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: current facts and future implications. *J Visc Surg.* 2014;151(2):117-24.
105. Handgraaf HJM, Boogerd LSF, Höppener DJ, Peloso A, Sibinga Mulder BG, Hoogstins CES, et al. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: A retrospective multicenter analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(8):1463-71.
106. Marino MV, Di Saverio S, Podda M, Gomez Ruiz M, Gomez Fleitas M. The Application of Indocyanine Green Fluorescence Imaging During Robotic Liver Resection: A Case-Matched Study. *World J Surg.* 2019;43(10):2595-606.

107. Marino MV, Podda M, Fernandez CC, Ruiz MG, Fleitas MG. The application of indocyanine green-fluorescence imaging during robotic-assisted liver resection for malignant tumors: a single-arm feasibility cohort study. *HPB (Oxford)*. 2020;22(3):422-31.
108. Mehdorn AS, Richter F, Hess K, Beckmann JH, Egberts JH, Linecker M, et al. The Role of ICG in Robot-Assisted Liver Resections. *J Clin Med*. 2022;11(12).
109. Katada T, Hashidate H, Yokoyama N, Sudo N, Mitsuma K, Otani T. Initial Features of Hepatic Metastases From Pancreatic Cancer: Histological and Radiological Appraisal of Hepatic Micrometastases Detected by Real-Time Fluorescent Imaging. *Pancreas*. 2017;46(9):1196-201.
110. Handgraaf HJM, Sibinga Mulder BG, Shahbazi Feshtali S, Boogerd LSF, van der Valk MJM, Fariña Sarasqueta A, et al. Staging laparoscopy with ultrasound and near-infrared fluorescence imaging to detect occult metastases of pancreatic and periampullary cancer. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205960.
111. Hiyama E. Fluorescence Image-Guided Navigation Surgery Using Indocyanine Green for Hepatoblastoma. *Children (Basel)*. 2021;8(11).
112. Qiu R, Wu Y, Su J, Chen L, Liao M, Zhao Z, et al. Deploying Indocyanine Green Fluorescence-Guided Navigation System in Precise Laparoscopic Resection of Pediatric Hepatoblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24).
113. Shen Y, Zheng M, Li J, Tan T, Yang J, Pan J, et al. Clinical Application of Indocyanine Green Fluorescence Imaging in the Resection of Hepatoblastoma: A Single Institution's Experiences. *Front Surg*. 2022;9:932721.
114. Zhang Y, Zhang Y, Zhu J, Tao H, Liang H, Chen Y, et al. Clinical application of indocyanine green fluorescence imaging in laparoscopic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A pilot study (with video). *Surgery*. 2022;171(6):1589-95.
115. Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Kobayashi K, Mori K, Arita J, Sakamoto Y, et al. Portal vein territory identification using indocyanine green fluorescence imaging: Technical details and short-term outcomes. *J Surg Oncol*. 2017;116(7):921-31.
116. Kawaguchi Y, Nomura Y, Nagai M, Koike D, Sakurao Y, Ishida T, et al. Liver transection using indocyanine green fluorescence imaging and hepatic vein clamping. *Br J Surg*. 2017;104(7):898-906.
117. Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Kato M, Iso Y, et al. Intraoperative assessment of reconstructed vessels in living-donor liver transplantation, using a novel fluorescence imaging technique. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(2):100-4.
118. Hashimoto T, Miki K, Imamura H, Sano K, Satou S, Sugawara Y, et al. Sinusoidal perfusion in the veno-occlusive region of living liver donors evaluated by indocyanine green and near-infrared spectroscopy. *Liver Transpl*. 2008;14(6):872-80.
119. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Ishizawa T, Satou S, Kaneko J, Tamura S, et al. Identification of veno-occlusive regions in a right liver graft after reconstruction of vein segments 5 and 8: application of indocyanine green fluorescence imaging. *Liver Transpl*. 2013;19(7):778-9.
120. Panaro F, Benedetti E, de Chambrun GP, Habibeh H, Leon P, Bouyabrine H, et al. Indocyanine green fluorescence angiography during liver and pancreas transplantation: a tool to integrate perfusion statement's evaluation. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2017;7(3):161-6.

121. Sanchez EQ, Chinnakotla S, Khan T, Nikitin D, Vasani S, Randall HB, et al. Intraoperative imaging of pancreas transplant allografts using indocyanine green with laser fluorescence. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(3):258-60.
122. Garcia-Roca R, Walczak D, Tzvetanov I, Khan A, Oberholzer J. The application of indocyanine green to evaluate duodenal perfusion in pancreas transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(1):226-8.
123. Figueroa R, Golse N, Alvarez FA, Ciacio O, Pittau G, Sa Cunha A, et al. Indocyanine green fluorescence imaging to evaluate graft perfusion during liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019;21(4):387-92.
124. Dai B, Guissi NEI, Sulyok LF, Bryski MG, Wang Y, Wang D, et al. Advantages of using indocyanine green in liver transplantation: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022;10(2):110.
125. Olmedilla L, Lisbona CJ, Pérez-Peña JM, López-Baena JA, Garutti I, Salcedo M, et al. Early Measurement of Indocyanine Green Clearance Accurately Predicts Short-Term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(3):613-20.
126. de Muynck L, White KP, Alseidi A, Bannone E, Boni L, Bouvet M, et al. Consensus Statement on the Use of Near-Infrared Fluorescence Imaging during Pancreatic Cancer Surgery Based on a Delphi Study: Surgeons' Perspectives on Current Use and Future Recommendations. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3).
127. von Burstin J, Eser S, Seidler B, Meining A, Bajbouj M, Mages J, et al. Highly sensitive detection of early-stage pancreatic cancer by multimodal near-infrared molecular imaging in living mice. *Int J Cancer*. 2008;123(9):2138-47.
128. Tran Cao HS, Kaushal S, Lee C, Snyder CS, Thompson KJ, Horgan S, et al. Fluorescence laparoscopy imaging of pancreatic tumor progression in an orthotopic mouse model. *Surg Endosc*. 2011;25(1):48-54.
129. Tummers WS, Kimura RH, Abou-Elkacem L, Beinat C, Vahrmeijer AL, Swijnenburg RJ, et al. Development and Preclinical Validation of a Cysteine Knottin Peptide Targeting Integrin $\alpha\beta 6$ for Near-infrared Fluorescent-guided Surgery in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018;24(7):1667-76.
130. Juhl K, Christensen A, Rubek N, Karnov KKS, von Buchwald C, Kjaer A. Improved surgical resection of metastatic pancreatic cancer using uPAR targeted in vivo fluorescent guidance: comparison with traditional white light surgery. *Oncotarget*. 2019;10(59):6308-16.
131. Hutteman M, van der Vorst JR, Mieog JS, Bonsing BA, Hartgrink HH, Kuppen PJ, et al. Near-infrared fluorescence imaging in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Eur Surg Res*. 2011;47(2):90-7.
132. Paiella S, De Pastena M, Landoni L, Esposito A, Casetti L, Miotto M, et al. Is there a role for near-infrared technology in laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors? Results of the COLPAN "colour-and-resect the pancreas" study. *Surgical Endoscopy*. 2017;31(11):4478-84.
133. Hoogstins CES, Boogerd LSF, Sibinga Mulder BG, Mieog JSD, Swijnenburg RJ, van de Velde CJH, et al. Image-Guided Surgery in Patients with Pancreatic Cancer: First Results of a Clinical Trial Using SGM-101, a Novel Carcinoembryonic Antigen-Targeting, Near-Infrared Fluorescent Agent. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3350-7.
134. Tummers WS, Miller SE, Teraphongphom NT, Gomez A, Steinberg I, Huland DM, et al. Intraoperative Pancreatic Cancer Detection using Tumor-Specific Multimodality Molecular Imaging. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(7):1880-8.

135. Tummers WS, Miller SE, Teraphongphom NT, van den Berg NS, Hasan A, Longacre TA, et al. Detection of visually occult metastatic lymph nodes using molecularly targeted fluorescent imaging during surgical resection of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2019;21(7):883-90.
136. Rho SY, Kim JS, Chong JU, Hwang HK, Yoon DS, Lee WJ, et al. Indocyanine Green Perfusion Imaging-Guided Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Potential Application in Retroperitoneal Margin Dissection. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(8):1470-4.
137. Shirata C, Kawaguchi Y, Kobayashi K, Kobayashi Y, Arita J, Akamatsu N, et al. Usefulness of indocyanine green-fluorescence imaging for real-time visualization of pancreas neuroendocrine tumor and cystic neoplasm. *J Surg Oncol*. 2018;118(6):1012-20.
138. Constantinescu DP, Constantinescu MI, Ciocan RA, Chiorescu S, Pop MG, Pintea DS, et al. Near infrared light examination as part of the management of sporadic pancreatic head insulinoma: Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;64:35-40.
139. Kou HW, Yu MC, Chong SW, Hsu HY, Chou HH, Lee CW, et al. Successful Localization and Resection of Small Pancreatic Cystic Insulinoma Using Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Case Report and Literature Review. *Pancreas*. 2020;49(10):1388-92.
140. Newton AD, Predina JD, Shin MH, Frenzel-Sulyok LG, Vollmer CM, Drebin JA, et al. Intraoperative Near-infrared Imaging Can Identify Neoplasms and Aid in Real-time Margin Assessment During Pancreatic Resection. *Ann Surg*. 2019;270(1):12-20.
141. Lu G, van den Berg NS, Martin BA, Nishio N, Hart ZP, van Keulen S, et al. Tumour-specific fluorescence-guided surgery for pancreatic cancer using panitumumab-IRDye800CW: a phase 1 single-centre, open-label, single-arm, dose-escalation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):753-64.
142. Subar D, Pietrasz D, Fuks D, Gayet B. A novel technique for reducing pancreatic fistulas after pancreaticojejunostomy. *J Surg Case Rep*. 2015;2015(7).
143. Rho SY, Kim SH, Kang CM, Lee WJ. Is ICG-enhanced image able to help predicting pancreatic fistula in laparoscopic pancreaticoduodenectomy? *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(1):29-32.
144. Iguchi T, Iseda N, Hirose K, Ninomiya M, Honboh T, Maeda T, et al. Indocyanine green fluorescence to ensure perfusion in middle segment-preserving pancreatectomy: a case report. *Surgical Case Reports*. 2021;7(1):262.
145. Xi S, Zhang W, Qian D, He C, Zuo X, Cai J, et al. Study on the application value of fluorescent laparoscopy in pancreatic tumor surgery. *Gland Surg*. 2023;12(10):1403-13.
146. Chen JW, Lof S, Zwart MJW, Busch OR, Daams F, Festen S, et al. Intraoperative Fluorescence Imaging During Robotic Pancreatoduodenectomy to Detect Suture-Induced Hypoperfusion of the Pancreatic Stump as a Predictor of Postoperative Pancreatic Fistula (FLUOPAN): Prospective Proof-of-concept Study. *Ann Surg Open*. 2023;4(4):e354.
147. Rousek M, Whitley A, Kachlík D, Balko J, Záruba P, Belbl M, et al. The dorsal pancreatic artery: A meta-analysis with clinical correlations. *Pancreatology*. 2022;22(2):325-32.
148. Ibukuro K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001;30(1-2):87-104.

149. Horiguchi A, Ishihara S, Ito M, Asano Y, Yamamoto T, Miyakawa S. Three-dimensional models of arteries constructed using multidetector-row CT images to perform pancreatoduodenectomy safely following dissection of the inferior pancreaticoduodenal artery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):523-6.
150. Madoff DC, Denys A, Wallace MJ, Murthy R, Gupta S, Pillsbury EP, et al. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics.* 2005;25 Suppl 1:S191-211.
151. Okahara M, Mori H, Kiyosue H, Yamada Y, Sagara Y, Matsumoto S. Arterial supply to the pancreas; variations and cross-sectional anatomy. *Abdom Imaging.* 2010;35(2):134-42.
152. Negoï I, Beuran M, Hostiuc S, Negoï RI, Inoue Y. Surgical Anatomy of the Superior Mesenteric Vessels Related to Pancreaticoduodenectomy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(5):802-17.
153. Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg.* 1983;146(5):539-50.
154. Witzel O. Aus der Klinik des Herrn Prof. Trendelenburg. Beiträge zur Chirurgie der Bauchorgane. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1886;24(3):326-54.
155. Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile-duct. *The Boston Medical and Surgical Journal.* 1899;141(26):645-54.
156. MAYO-ROBSON A, editor *La chirurgie du pancréas.* XIII Internat Congress of Med(Paris), 1990; 1900: Chirurgie generale.
157. Körte A. Geschichte Phrygiens. Gordion: Ergebnisse der Ausgrabung im Jahre. 1900:1-27.
158. Desjardins A. Technique de la pancreatectomie. *J Rev Chir.* 1907;35:945-73.
159. Sauve L. Des pancreatectomy et specialement de la pancreatectomie cephalique. *Revue de chirurgie.* 1908;37:335-85.
160. Coffey RC. XVII. Pancreato-enterostomy and Pancreatectomy: A Preliminary Report. *Ann Surg.* 1909;50(6):1238-64.
161. Kehr H. Die gut-und bösartigen Neubildungen der Gallenblase und der Gallengänge unter besonderer Berücksichtigung eigener Erfahrungen. *Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie: Achter Band.* 1914:471-624.
162. Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitrage zur Klinischen Chirurgie.* 1912;78:439-86.
163. Hirschel G. Die Resektion des Duodenum mit der Papilla wegen Karzinoms. *Munch Med Wsch.* 1914;61:1728-9.
164. Dragstedt LR, Dragstedt CA, McClintock J, Chase C. Extirpation of the duodenum. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1918;46(5):584-90.
165. Tenani O. Contributo alla chirurgia della papilla del Vater. *Policlinico.* 1922;29:291.
166. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg.* 1935;102(4):763-79.
167. Brunschwig A. Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma-pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1937;65:681-4.
168. IR T. A one stage operation for the cure of carcinoma of the ampulla of Vater and the head of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1941;73:711-22.

169. Hunt VC. SURGICAL MANAGEMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER AND OF THE PERIAMPULLARY PORTION OF THE DUODENUM. *Ann Surg.* 1941;114(4):570-602.
170. Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1946;82:623-31.
171. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB (Oxford).* 2011;13(6):377-84.
172. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
173. Hackert T, Hinz U, Pausch T, Fesenbeck I, Strobel O, Schneider L, et al. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surgery.* 2016;159(3):872-7.
174. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-91.
175. Williamsson C, Ansari D, Andersson R, Tingstedt B. Postoperative pancreatic fistula-impact on outcome, hospital cost and effects of centralization. *HPB.* 2017;19(5):436-42.
176. Perri G, van Hilst J, Li S, Besselink MG, Hogg ME, Marchegiani G. Teaching modern pancreatic surgery: close relationship between centralization, innovation, and dissemination of care. *BJS Open.* 2023;7(5).
177. Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):655-62.
178. Lyu Y, Li T, Cheng Y, Wang B, Chen L, Zhao S. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28(3):139-46.
179. Daamen LA, Smits FJ, Besselink MG, Busch OR, Borel Rinkes IH, van Santvoort HC, et al. A web-based overview, systematic review and meta-analysis of pancreatic anastomosis techniques following pancreatoduodenectomy. *HPB.* 2018;20(9):777-85.
180. Boggi U, Napoli N, Costa F, Kauffmann EF, Menonna F, Iacopi S, et al. Robotic-Assisted Pancreatic Resections. *World Journal of Surgery.* 2016;40(10):2497-506.
181. Zhao Z, Yin Z, Hang Z, Ji G, Feng Q, Zhao Q. A systemic review and an updated meta-analysis: minimally invasive vs open pancreaticoduodenectomy. *Sci Rep.* 2017;7(1):2220.
182. McMillan MT, Zureikat AH, Hogg ME, Kowalsky SJ, Zeh HJ, Sprys MH, et al. A Propensity Score-Matched Analysis of Robotic vs Open Pancreatoduodenectomy on Incidence of Pancreatic Fistula. *JAMA Surg.* 2017;152(4):327-35.
183. Verma V, Li J, Lin C. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Systematic Review of Postoperative Morbidity, Mortality, and Complications. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(3):302-13.
184. Cheng T-Y, Sheth K, White RR, Ueno T, Hung C-F, Clary BM, et al. Effect of Neoadjuvant Chemoradiation on Operative Mortality and Morbidity for Pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgical Oncology.* 2006;13(1):66-74.

185. Gong L, Huang X, Wang L, Xiang C. The effect of preoperative biliary stents on outcomes after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42):e22714.
186. Filson A, Gaskins JT, Martin RCG. A meta-analysis and systematic review of intraoperative bile cultures association with postoperative complications in pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2023;173(5):1231-9.
187. Pretzsch E, Heim A, Heiliger C, Pretzsch CM, Ilmer M, Weniger M, et al. Specific intraoperative antibiotic therapy abrogates the negative effect of biliary contamination on the Comprehensive Complication Index after pancreatic head resection. *Surgery*. 2022;171(6):1642-51.
188. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM, Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):1-14.
189. Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Wang CS, Chen SC, et al. Pancreaticoduodenal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *J Surg Res*. 1997;67(2):119-25.
190. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg*. 2008;32(3):419-28.
191. Miller BC, Christein JD, Behrman SW, Drebin JA, Pratt WB, Callery MP, et al. A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(1):172-79; discussion 9-80.
192. de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2005;92(9):1117-23.
193. Correa-Gallego C, Brennan MF, D'angelica M, Fong Y, Dematteo RP, Kingham TP, et al. Operative drainage following pancreatic resection: analysis of 1122 patients resected over 5 years at a single institution. *Ann Surg*. 2013;258(6):1051-8.
194. Fisher WE, Hodges SE, Silberfein EJ, Artinyan A, Ahern CH, Jo E, et al. Pancreatic resection without routine intraperitoneal drainage. *HPB (Oxford)*. 2011;13(7):503-10.
195. Van Buren G, 2nd, Bloomston M, Hughes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg*. 2014;259(4):605-12.
196. McMillan MT, Fisher WE, Van Buren G, 2nd, McElhany A, Bloomston M, Hughes SJ, et al. The value of drains as a fistula mitigation strategy for pancreatoduodenectomy: something for everyone? Results of a randomized prospective multi-institutional study. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(1):21-30; discussion - 1.
197. Yu B, Park CM, Gil E, Yoo K, Choi KJ, Yoon SJ, et al. Clinical impact of lactate on postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective study of 1,043 patients. *Pancreatology*. 2023;23(3):245-50.
198. De Schryver N, Wittebole X, Hubert C, Gigot JF, Laterre PF, Castanares-Zapatero D. Early hyperlactatemia predicts pancreatic fistula after surgery. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:109.
199. Adiamah A, Ranat R, Gomez D. Enteral versus parenteral nutrition following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(7):793-801.

200. Wang XY, Cai JP, Huang CS, Huang XT, Yin XY. Impact of enhanced recovery after surgery protocol on pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of non-randomized and randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2020;22(10):1373-83.
201. Casadei R, Ricci C, Lazzarini E, Taffurelli G, D'Ambra M, Mastroberto M, et al. Pancreatic resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2014;43(8):1208-18.
202. Del Chiaro M, Rangelova E, Ansoorge C, Blomberg J, Segersvård R. Impact of body mass index for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(2):37-42.
203. Fang C-h, Chen Q-s, Yang J, Xiang F, Fang Z-s, Zhu W. Body Mass Index and Stump Morphology Predict an Increased Incidence of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Surgery*. 2016;40(6):1467-76.
204. Ekström E, Ansari D, Williamsson C, Andersson R, Tingstedt B, Aronsson L, et al. Impact of body constitution on complications following pancreaticoduodenectomy: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 2017;48:116-21.
205. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;244(6):931-7; discussion 7-9.
206. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(8):951-9.
207. Zhang JY, Huang J, Zhao SY, Liu X, Xiong ZC, Yang ZY. Risk Factors and a New Prediction Model for Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:1897-906.
208. Srivastava S, Sikora SS, Pandey CM, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Determinants of pancreatocenteric anastomotic leak following pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg*. 2001;71(9):511-5.
209. Cheng Q, Zhang B, Zhang Y, Jiang X, Zhang B, Yi B, et al. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2007;139(1):22-9.
210. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)*. 2014;16(1):46-55.
211. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007;246(6):1058-64.
212. Rozich NS, Landmann A, Butler CS, Bonds MM, Fischer LE, Postier RG, et al. Tobacco Smoking Associated With Increased Anastomotic Disruption Following Pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2019;233:199-206.
213. Perra T, Sotgiu G, Porcu A. Sarcopenia and Risk of Pancreatic Fistula after Pancreatic Surgery: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(14).
214. Ratnayake CB, Loveday BP, Shrikhande SV, Windsor JA, Pandanaboyana S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2018;18(8):996-1004.
215. Eshmunov D, Schneider MA, Tschuor C, Raptis DA, Kambakamba P, Muller X, et al. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in

- patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *HPB*. 2018;20(11):992-1003.
216. Marchegiani G, Ballarin R, Malleo G, Andrianello S, Allegrini V, Pulvirenti A, et al. Quantitative Assessment of Pancreatic Texture Using a Durometer: A New Tool to Predict the Risk of Developing a Postoperative Fistula. *World J Surg*. 2017;41(11):2876-83.
 217. Liu QY, Zhang WZ, Xia HT, Leng JJ, Wan T, Liang B, et al. Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17491-7.
 218. Su A-P, Zhang Y, Ke N-W, Lu H-M, Tian B-L, Hu W-M, et al. Triple-layer duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy with resection of jejunal serosa decreased pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Research*. 2014;186(1):184-91.
 219. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM. Prevention and Management of Pancreatic Fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(1):163-73.
 220. Xu SB, Jia CK, Liu L, Zhu HZ. The net parenchymal thickness predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a retrospective cohort study of objective data. *ANZ J Surg*. 2022;92(5):1097-104.
 221. Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, Kobayashi T, Gotohda N, Konishi M. In Patients with a Soft Pancreas, a Thick Parenchyma, a Small Duct, and Fatty Infiltration Are Significant Risks for Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(5):846-54.
 222. Nahm CB, Brown KM, Townend PJ, Colvin E, Howell VM, Gill AJ, et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB (Oxford)*. 2018;20(5):432-40.
 223. Partelli S, Andreasi V, Schiavo Lena M, Rancoita PMV, Mazza M, Mele S, et al. The role of acinar content at pancreatic resection margin in the development of postoperative pancreatic fistula and acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2021;170(4):1215-22.
 224. Xingjun G, Feng Z, Meiwen Y, Jianxin J, Zheng H, Jun G, et al. A score model based on pancreatic steatosis and fibrosis and pancreatic duct diameter to predict postoperative pancreatic fistula after Pancreatoduodenectomy. *BMC Surg*. 2019;19(1):75.
 225. Brunner M, Kovacevic J, Krautz C, Merkel S, Hartmann A, Grützmann R, et al. Analysis of Intraoperative Frozen Pancreatic Resection Margin and Prediction of Postoperative Pancreatic Fistula Risk During Pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2022;234(5):928-37.
 226. Zhou L, Xiao WM, Li CP, Gao YW, Gong WJ, Lu GT. Impact of Fatty Pancreas on Postoperative Pancreatic Fistulae: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:622282.
 227. Chen JY, Feng J, Wang XQ, Cai SW, Dong JH, Chen YL. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):5926-33.
 228. Kosaka H, Kuroda N, Suzumura K, Asano Y, Okada T, Fujimoto J. Multivariate logistic regression analysis for prediction of clinically relevant pancreatic fistula in the early phase after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(2):128-33.

229. Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, Smits FJ, van Woerden V, Linnemann RJ, et al. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg.* 2019;269(5):937-43.
230. Mungroop TH, Klompmaker S, Wellner UF, Steyerberg EW, Coratti A, D'Hondt M, et al. Updated Alternative Fistula Risk Score (ua-FRS) to Include Minimally Invasive Pancreatoduodenectomy: Pan-European Validation. *Ann Surg.* 2021;273(2):334-40.
231. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, Wada K, Sano K, Motoi F, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18(4):601-8.
232. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6858.
233. Serra F, Bonaduce I, Rossi EG, De Ruvo N, Cautero N, Gelmini R. The using of sealants in pancreatic surgery: A Systematic Review. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;64:102244.
234. Lai M, Zhou S, He S, Cheng Y, Cheng N, Deng Y, et al. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023(6).
235. Wang C, Zhao X, You S. Efficacy of the prophylactic use of octreotide for the prevention of complications after pancreatic resection: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7500.
236. Adiamah A, Arif Z, Berti F, Singh S, Laskar N, Gomez D. The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg.* 2019;43(7):1788-801.
237. Rompen IF, Merz DC, Alhalabi KT, Klotz R, Kalkum E, Pausch TM, et al. Perioperative Drug Treatment in Pancreatic Surgery-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(5).
238. Bootsma BT, Plat VD, van de Brug T, Huisman DE, Botti M, van den Boezem PB, et al. Somatostatin analogues for the prevention of pancreatic fistula after open pancreatoduodenectomy: A nationwide analysis. *Pancreatology.* 2022;22(3):421-6.
239. Li T, D'Cruz RT, Lim SY, Shelat VG. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection - A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology.* 2020;20(2):158-68.
240. Group: PS. Perioperative interventions to reduce pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: meta-analysis *British Journal of Surgery.* 2022;109(9):812-21.
241. Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg.* 2011;253(5):879-85.
242. Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, Katayose Y, Unno M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg.* 2012;99(4):524-31.
243. Andrianello S, Marchegiani G, Balduzzi A, Bastin A, Masini G, Esposito A, et al. Pros and pitfalls of externalized trans-anastomotic stent as a mitigation strategy of

- POPF: a prospective risk-stratified observational series. *HPB (Oxford)*. 2021;23(7):1046-53.
244. Guo C, Xie B, Guo D. Does pancreatic duct stent placement lead to decreased postoperative pancreatic fistula rates after pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis. *Int J Surg*. 2022;103:106707.
245. Huscher C, Perri G, Lazzarin G, Marchegiani G, Malleo G, Salvia R, et al. Coronary Artery Stent for Securing High-risk Pancreatico-jejunal Anastomosis After Pancreatoduodenectomy: A Pilot Series. *Ann Surg*. 2022;275(4):e665-e8.
246. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
247. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20-5.
248. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8.
249. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784-91.
250. Van Rossum G, Drake Jr FL. The python language reference. Python Software Foundation: Wilmington, DE, USA. 2014.
251. Narayanan S, Martin AN, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Zaydfudim VM. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res*. 2018;231:304-8.
252. Hunger R, Mantke R. Outcome Quality Beyond the Mean - An Analysis of 43,231 Pancreatic Surgical Procedures Related to Hospital Volume. *Ann Surg*. 2022;276(1):159-66.
253. Kokkinakis S, Kritsotakis EI, Maliotis N, Karageorgiou I, Chrysos E, Lasithiotakis K. Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022;21(6):527-37.
254. Mackay TM, Gleeson EM, Wellner UF, Williamsson C, Busch OR, Groot Koerkamp B, et al. Transatlantic registries of pancreatic surgery in the United States of America, Germany, the Netherlands, and Sweden: Comparing design, variables, patients, treatment strategies, and outcomes. *Surgery*. 2021;169(2):396-402.
255. Strasberg SM, McNevin MS. Results of a technique of pancreaticojejunostomy that optimizes blood supply to the pancreas. *J Am Coll Surg*. 1998;187(6):591-6.
256. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, Green DW, Jones KL, Ehlers JP, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg*. 2002;194(6):746-58; discussion 59-60.
257. Rousek M, Kachlík D, Záruba P, Pudil J, Schütz Š O, Balko J, et al. Vascular supply of postresection pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy: A cadaveric study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(36):e35049.
258. Sugimoto M, Takahashi S, Kobayashi T, Kojima M, Gotohda N, Satake M, et al. Pancreatic perfusion data and post-pancreaticoduodenectomy outcomes. *J Surg Res*. 2015;194(2):441-9.

259. Wakabayashi T, Barberio M, Urade T, Pop R, Seyller E, Pizzicannella M, et al. Intraoperative Perfusion Assessment in Enhanced Reality Using Quantitative Optical Imaging: An Experimental Study in a Pancreatic Partial Ischemia Model. *Diagnostics* (Basel). 2021;11(1).
260. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2006;93(5):518-30.
261. Ansorge C, Regner S, Segersvärd R, Strömmer L. Early intraperitoneal metabolic changes and protease activation as indicators of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012;99(1):104-11.
262. Rätty S, Sand J, Lantto E, Nordback I. Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of postoperative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(8):1131-9.
263. Wu Z, Zong K, Zhou B, Yin K, Zhang A, Li M. Incidence and risk factors of postoperative acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2023;10:1150053.
264. Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, Paiella S, Salvia R, et al. Postoperative hyperamylasemia (POH) and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy (POAP): State of the art and systematic review. *Surgery*. 2021;169(2):377-87.
265. Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB* (Oxford). 2016;18(8):642-51.
266. Doussot A, Decrock M, Calame P, Georges P, Turco C, Lakkis Z, et al. Fluorescence-based pancreas stump perfusion is associated with postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy a prospective cohort study. *Pancreatology*. 2021.
267. Toens C, Krones CJ, Blum U, Fernandez V, Grommes J, Hoelzl F, et al. Validation of IC-VIEW fluorescence videography in a rabbit model of mesenteric ischaemia and reperfusion. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(4):332-8.
268. Nerup N, Andersen HS, Ambrus R, Strandby RB, Svendsen MBS, Madsen MH, et al. Quantification of fluorescence angiography in a porcine model. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(4):655-62.
269. Diana M, Noll E, Diemunsch P, Dallemagne B, Benahmed MA, Agnus V, et al. Enhanced-reality video fluorescence: a real-time assessment of intestinal viability. *Ann Surg*. 2014;259(4):700-7.
270. Barberio M, Felli E, Seyller E, Longo F, Chand M, Gockel I, et al. Quantitative fluorescence angiography versus hyperspectral imaging to assess bowel ischemia: A comparative study in enhanced reality. *Surgery*. 2020;168(1):178-84.
271. Quero G, Lapergola A, Barberio M, Seeliger B, Saccomandi P, Guerriero L, et al. Discrimination between arterial and venous bowel ischemia by computer-assisted analysis of the fluorescent signal. *Surg Endosc*. 2019;33(6):1988-97.