



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PANKREATİKODUODENEKTOMİ SONRASI GÖRÜLEN
KLİNİK İLİŞKİLİ PANKREATİK FİSTÜLÜ
ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr.MEHMET BATUHAN ÖRS

NİSAN - 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PANKREATİKODUODENEKTOMİ SONRASI GÖRÜLEN
KLİNİK İLİŞKİLİ PANKREATİK FİSTÜLÜ
ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr.Mehmet BATUHAN ÖRS

Tez Danışmanı
Doç.Dr.Oğuzhan ÖZŞAY

NİSAN-2023

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki tıpta uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık tutan tüm hocalarıma.

Tezimin tüm aşamalarında sabrı, ilgisi ve yol göstericiliği için tez danışmanım Doç. Dr. Oğuzhan Özşay'a.

Dert ortaklığı yaptığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve emekleriyle iş yükümüzü hafifleten tüm mesai arkadaşlarıma.

Evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum anne ve babama, asla yalnız yürümeme izin vermeyen kardeşime.

Hoşgörüsü, fedakarlığı ve desteği ile zoru kolay kılan Sevgili Eşim Yeliz Ölçer Örs'e ve biricik kızım İpek Örs'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Mehmet BATUHAN ÖRS

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
BEYAN.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pankreasın Embriyolojisi	2
2.2. Pankreasın Fizyolojisi.....	2
2.2.1. Ekzokrin Pankreas	2
2.2.2. Endokrin Pankreas	3
2.3. Pankreas Anatomisi	4
2.3.1. Pankreasın Vasküler Anatomisi.....	5
2.3.1.1 Arteriyel Kanlanması	5
2.3.1.2. Venöz Drenajı.....	6
2.3.1.3. Lenfatik Drenajı	6
2.3.1.4. Pankreasın Vasküler Anomalileri	6
2.3.2. Pankreasın Sinir Ağı	7
2.4. Pankreas Cerrahisi	7
2.4.1. Distal Pankreatektomi	7
2.4.2. Total Pankreatektomi	7
2.4.3. Pankreatikoduodenektomi	8
2.4.3.1. Pankreatikoduodenektomi Sonrası Görülen Komplikasyonlar	10
2.4.3.1.1. Mide Boşalım Güçlüğü (MBG).....	12
2.4.3.1.2. Postoperatif Pankreatik Fistül (POPF).....	13
2.4.3.1.3. Postoperatif Pankreatik Hemoraji (PPH)	17
2.4.3.1.4. İntraabdominal Abse (İAA)	18
2.4.3.1.5. Postoperatif Akut Pankreatit (POAP)	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	30

6. SONUÇ	42
7. KAYNAKÇA	43
EKLER	54
EK-1: Etik Kurul Onay.....	54
EK-2: Orijinallik Analizi	55



KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: Amerikan Anestezistler Topluluğu (American Society of Anesthesiologists)
BL	: Biyokimyasal sızıntı (Biochemical leak)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-reaktif protein
CR-POPF	: Klinik ilişkili postoperatif pankreatik fistül (Clinical relevant postoperative pancreatic fistula)
DM	: Diabetes Mellitus
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi
ISGPF	: Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu (International Study Group Of Pancreatic Surgery)
ISGPS	: Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Surgery)
İAA	: İntrabdominal abse
MBG	: Mide boşaltım güçlüğü
MR	: Manyetik rezonans
NGT	: Nazogastrik tüp
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
PD	: Pankreatikoduodenektomi
PG	: Pankreatikogastrostomi
PJ	: Pankreatikojejunosomi
PLO	: Platelet lenfosit oranı
PNI	: Prognostik Nutrisyonel İndeks (Prognostic nutritional index)
POAP	: Postoperatif akut pankreatit
POPF	: Postoperatif pankreatik fistül
PP	: Pankreatik polipeptid
PPH	: Postoperatif pankreatik hemoraji
PTK	: Perkütan transhepatik kolanjiografi (Percutaneous transhepatic cholangiography)
SMA	: Süperior mezenterik arter
SMV	: Süperior mezenterik ven
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Pankreatikoduodenektomi sonrası görülen başlıca komplikasyonlar

Tablo 2: Pankreas cerrahisi için Clavien-Dindo Sınıflaması

Tablo 3: ISGPS'nin konsensüs tanımlamasına göre MBG dereceleri.

Tablo 4: POPF sınıflandırmaları (ISGPS'nin 2016'daki güncel tanımı dikkate alınarak)

Tablo 5: Postoperatif pankreatik fistül gelişimini etkileyen risk faktörleri

Tablo 6: Periapüller bölge lezyonlarının yerleşimlerine ve malignite durumlarına göre kategorizasyonu

Tablo 7: PD uygulanan hastaların postoperatif pankreatik fistül gelişimi açısından kategorizasyonları

Tablo 8: Hastaların perioperatif özellikleri ile CR-POPF gelişimi arasındaki ilişki

Tablo 9: PD sonrası CR-POPF gelişimi ile ilişkili perioperatif faktörler ve postoperatif sonuçlar

Tablo 10: Postoperatif sonuçlar

Tablo 11: Risk faktörlerinin univaryant ve multivaryant analizleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Modifiye Blumgart yöntemi ile yapılan PJ aşamaları

Şekil 2: POPF oluşum algoritması

Şekil 3: Hastaların komorbidite durumu ve CR-POPF ilişkisi

Şekil4: PD sonrası taburcu edilen hastaların yeniden yatış nedenleri



BEYAN

“Pankreatikoduodenektomi sonrası görülen klinik ilişkili pankreatik fistül” başlıklı tez çalışmamın bana ait olduğunu, yazımı esnasında başka bir çalışmadan kopya çekilmediğini ve hazırlanış aşamasında etik kuralların ihlal edilmediğini beyan ederim. Bu tezdeki bilgiler akademik ve etik kurallar dahilinde elde edilmiştir. Başka yayınlardan elde edilerek tezde kullanılan bilgiler alıntılanmış olup kaynakları kaynakça kısmında belirtilmiştir. Ayrıca, bu tezin çalışılması ve yazımı esnasında telif hakları ihlal edilmemiştir.



ÖZET

Giriş ve Amaç: Pankreatikoduodenektomi (PD) periampuller bölge patolojilerinin küratif tedavisi için temel cerrahi prosedürdür. Son on yılda, perioperatif yönetimdeki gözle görünür şekilde artan gelişmelere rağmen; PD sonrası morbidite oranları halen yüksek seyretmektedir. PD sonrası erken ve uzun dönem morbiditeyi arttıran en can sıkıcı komplikasyon postoperatif pankreatik fistül (POPF) dür ve klinik ciddiyetine göre biyokimyasal sızıntı (Biochemical leak, BL) ve klinik ilişkili Grade B/C pankreatik fistül (Clinical relevant postoperative pancreatic fistula, CR-POPF) olarak sınıflandırılır. Şimdiye dek PD sonrası CR-POPF oluşumları ile ilişkili preoperatif malnütrisyon durumunu da içeren çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak, preoperatif immün-nutrisyonel durumunun bir göstergesi olarak preoperatif prognostik nutrisyonel indeks (Prognostic nutritional index, PNI) değerinin ($[\text{serum albümin g/dl} \times 10] + [\text{toplam lenfosit sayısı} \times 0.05]$) CR-POPF oluşumları ile ilişkisi konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. Bu çalışmada, farklı periampüller patolojiler nedeniyle PD uygulanan bir kohortta özellikle preoperatif PNI değerine odaklanarak CR-POPF oluşumları ile ilişkili klinikopatolojik faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, Ocak 2018 ile Şubat 2023 tarihleri arasında PD uygulanan toplam 152 hasta dahil edildi. Pankreatik fistül oluşumlarını, Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu'nun kategorizasyonuna göre BL ve CR-POPF olarak kaydettik. Kohort CR-POPF gelişimine göre ikiye ayrıldı ve demografik, preoperatif, intraoperatif ve nihai patoloji dahil postoperatif bulgular univaryant analizle karşılaştırıldı. İstatiksel anlamlı ($p < 0.1$) olan parametreler multivariant binary lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası CR-POPF iken, ikincil sonlanım noktası Clavien-Dindo sınıflamasına göre Grade 3-4 yani ciddi postoperatif komplikasyonlar idi.

Bulgular: Toplam 152 PD uygulanan hastanın 68 (44.7%)'i kadındı, ortalanca yaş ise 66 (29-87) idi. Amerikan Anestezistler Derneği skoru ≥ 3 olan 26 (17.1%) ve preoperatif bilier drenaj uygulanan 78 (51.3%) hasta kaydedildi. Kohortun 13.1%'i ($n = 20$) CR-POPF yaşadı. Univaryant analizde, yumuşak pankreas remnant dokusu (OR [odds ratio], 0.291; 95% CI [confidence interval], 0.092-0.917; $p = 0.035$), pankreas başı duktal adenorsinoma dışı patolojik tanı (OR, 2.577; 95% CI, 0.886-7.502; $p =$

0.082), PNI değeri (OR, 0.909; 95% CI, 0.829-0.997; p = 0.043) ve postoperatif serum c-reaktif protein (CRP) seviyesi (OR, 1.007; 95% CI, 1.0- 1.014; p = 0.035) istatistiksel anlamlıydı. Multivariant analizde sırasıyla yumuşak pankreatik remnant dokusu ve PNI CR-POPF gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (OR, 0.255; 95% CI, 0.076-0.852; p = 0.026 ve OR, 0.890; 95% CI, 0.808-0.980; p = 0.018).

Sonuçlar: Bu çalışmada, yumuşak pankreas remanant dokusu ve düşük preoperatif PNI değeri PD uygulanan hastalarda CR-POPF gelişimi için bağımsız risk faktörleriydi. PD uygulanması planlanan hastalarda, preoperatif PNI seviyesinin belirlenmesinin avantajı CR-POPF risk sınıflandırması ve perioperatif hasta yönetimine, diğer prognostik faktörlere ek olarak, katkı sağlayabilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik fistül, prognostik nutrisyonel indeks, CRP, Whipple

ABSTRACT

Introduction and Aim: Pancreaticoduodenectomy (PD) is the main surgical procedure for the curative treatment of periampullary pathologies. Despite the visibly increasing advances in perioperative management over the last decade; Morbidity rates after PD still remain high. The

most bothersome complication that increases the early and long-term morbidity after PD is postoperative pancreatic fistula (POPF) and is classified as biochemical leak (BL) and clinically relevant Grade B/C pancreatic fistula (CR - POPF) according to clinical severity. Numerous risk factors have been identified so far, including preoperative malnutrition, associated with the occurrence of CR-POPF after PD. However, there is limited information on the relationship between as an indicator of preoperative immune-nutritional status, preoperative prognostic nutritional index (PNI) value ($[\text{serum albumin g/dl} \times 10] + [\text{total lymphocyte count} \times 0.05]$) and CR-POPF occurrences. In this study, we aimed to investigate the clinicopathological factors associated with CR-POPF formations, focusing especially on the preoperative PNI value in a cohort undergoing PD due to different periampullary pathologies.

Materials and Methods: A total of 152 patients who underwent PD between January 2018 and February 2023 in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of General Surgery were included in this retrospective study. We recorded POPF occurrences as BL and CR-POPF according to the International Study Group of Pancreatic Fistula categorization. The cohort was divided according to the development of CR-POPF and postoperative findings including demographic, preoperative, intraoperative and final pathology were compared with univariant analysis. Parameters with statistical significance ($p < 0.1$) were evaluated by multivariant binary logistic regression analysis. While the primary endpoint of the study was CR-POPF, the secondary endpoint was Grade 3-4 (severe postoperative complications) according to the Clavien-Dindo classification.

Results: Of the 152 patients who underwent PD, 68 (44.7%) were female, and the median age was 66 (29-87). 26 (17.1%) patients with an American Society of Anesthesiologists (ASA) score of ≥ 3 and 78 (51.3%) who underwent preoperative biliary drainage were enrolled. 13.1% ($n = 20$) of the cohort experienced CR-POPF. In univariant analysis, soft pancreatic remnant tissue (OR [odds ratio], 0.291; 95% CI

[confidence interval], 0.092-0.917; $p = 0.035$), pathological diagnosis other than pancreatic head ductal adenocarcinoma (OR, 2.577; 95% CI, 0.886 -7.502; $p = 0.082$), PNI value (OR, 0.909; 95% CI, 0.829-0.997; $p = 0.043$), and postoperative serum CRP level (OR, 1.007; 95% CI, 1.0- 1.014; $p = 0.035$) was statistically significant. In multivariate analysis, soft pancreatic remnant tissue and PNI were determined as independent risk factors for the development of CR-POPF, respectively (OR, 0.255; 95% CI, 0.076-0.852; $p = 0.026$ and OR, 0.890; 95% CI, 0.808-0.980; $p = 0.018$).

Results: Of the 152 patients who underwent PD, 68 (44.7%) were female, and the median age was 66 (29-87). 26 (17.1%) patients with an ASA score of ≥ 3 and 78 (51.3%) who underwent preoperative biliary drainage were enrolled. 13.1% ($n = 20$) of the cohort experienced CR-POPF. In univariate analysis, soft pancreatic remnant tissue (OR [odds ratio], 0.291; 95% CI [confidence interval], 0.092-0.917; $p = 0.035$), pathological diagnosis other than pancreatic head ductal adenocarcinoma (OR, 2.577; 95% CI, 0.886 -7.502; $p = 0.082$), PNI value (OR, 0.909; 95% CI, 0.829-0.997; $p = 0.043$), and postoperative serum CRP level (OR, 1.007; 95% CI, 1.0- 1.014; $p = 0.035$) was statistically significant. In multivariate analysis, soft pancreatic remnant tissue and PNI were determined as independent risk factors for the development of CR-POPF, respectively (OR, 0.255; 95% CI, 0.076-0.852; $p = 0.026$ and OR, 0.890; 95% CI, 0.808-0.980; $p = 0.018$).

Conclusions: In this study, soft pancreatic remnant tissue and low preoperative PNI were independent risk factors for the development of CR-POPF in patients undergoing PD. The advantage of determining the preoperative PNI level in patients scheduled for PD is that it may contribute to CR-POPF risk stratification and perioperative patient management, in addition to other prognostic factors.

Keywords: Pancreatic fistula, prognostic nutritional index, CRP, Whipple

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Periampuller bölgenin benign ve malign lezyonlarının küratif tedavisinde tercih edilen ana cerrahi prosedür pankreatikoduodenektomidir. Tarihsel süreç içerisinde cerrahi tekniklerdeki gelişimlere paralel olarak mortalite oranlarında düşüş gözlenirse de komplikasyon oranları halen yüksek seyretmektedir. Postoperatif pankreatik fistül (POPF), postoperatif hemoraji (PPH), mide boşalım güçlüğü (MBG), intra-abdominal abse, enfeksiyon ve safra kaçağı PD sonrası karşılaşılabilen komplikasyonlardan başlıcalarıdır. PD sonrası morbiditeyi belirleyen en önemli faktör ise POPF'dir (1). POPF, intraabdominal abse, kanama, sepsis ve şok gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlarla yakın ilişkilidir (2). Ayrıca, POPF gelişen hastalarda hastane yatış süreleri, maliyetleri ve hastaneye yeniden yatış oranları da artmaktadır (3). Bu bağlamda, POPF'nin erken tanısı, yönetimi ve POPF gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi önem kazanmıştır. Tarihsel süreç içerisinde merkezler arası değişiklikler gösteren tanımlamalar olsa da Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic of Fistula, ISPGF) tarafından yapılan ve 2016'da revize edilen tanım üzerinde konsensüs oluşmuş ve ortak bir dil sağlanmıştır (4) (5). Bu tanım doğrultusunda, POPF; klinik ciddiyetine göre biyokimyasal sızıntı (biochemical leak, BL) ve daha ciddi komplikasyonlarla ilişkili olan Grade B ve C fistül olarak sınıflandırılmaktadır. POPF yönetiminde uygulanan tedavi stratejilerinin etkinliğinin sınırlı olması POPF gelişiminde risk faktörlerinin önceden bilinmesinin ve POPF'nin erken tanınmasının önemini artırmıştır. Taşıdığı bu klinik önem sebebiyle, POPF gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ve prediktif parametreler de çalışmaların odak noktası haline gelmiştir. Şimdiye dek bu çalışmalarda PD sonrası CR-POPF oluşumları ile ilişkili preoperatif immunitrisyonel durumu da yansıtan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Biz de bu çalışmada, farklı periampüller patolojiler nedeniyle PD uygulanan bir hasta grubunda klinik ilişkili postoperatif pankreatik fistül (clinical relevant postoperative pancreatic fistula, CR-POPF) oluşumları ile ilişkili iyi bilinen klinikopatolojik faktörlerin yanı sıra prognostik nutrisyonel indeks (Prognostic Nutritional Index, PNI) değeri gibi immunitrisyonel durumu yansıtan belirteçleri de araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın Embriyolojisi

Pankreas endodermiden köken alan ventral ve dorsal tomurcuğun birleşimi sonucu meydana gelir. Küçük ventral tomurcuk pankreas başının inferioru ve unsinat prosesi, büyük dorsal kısım ise pankreas başının superioru, gövde ve kuyruk kısmını oluşturur.

İntrauterin hayatın 7.haftasında, dorsal ve ventral tomurcuk kanalları pankreasın baş kısmında ana pankreas kanalını(Wirsung) oluşturmak üzere birleşir. Dorsal parçanın proksimal kısmı da aksesuar bir kanal (Santorini) olarak kalır.

Dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının duktal kanal sistemlerinin başarısız birleşmesi “pankreas divisium” olarak tanımlanır ve pankreasın en sık konjenital anomalisidir. %6-10 oranında görülmektedir (6).

2.2. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas salgıladığı enzim ve hormonlarla hem endokrin hem de ekzokrin sistemde önemli görevleri olan bir organdır. Pankreasın %82’si asiner hücrelerinden, %4’ü duktus hücrelerinden, %4’ü vasküler yapılardan, %2’si endokrin hücre gruplarından, geri kalanı ise ekstraselüler matriks elemanlarından oluşur (7).

Pankreasın büyük kısmını oluşturan asiner hücreler salgıladıkları enzimlerle besinlerin sindiriminde rol oynarken, Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre grubu ise başlıca insülin ve glukagon sekresyonu ile kan glikoz metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur.

2.2.1. Ekzokrin Pankreas

Pankreasın hacimsel yönden ana hücre grubu olan asiner hücreler, birbirlerine gap-junctionlarla bağlıdır ve besin alınımına cevaben salgıladıkları enzimlerle sindirimde rol oynarlar. Sentez görevleri nedeniyle gelişmiş golgi organı ve endoplazmik retikuluma sahip bu hücreler salgılarını duktal sistem aracılığıyla duodenuma aktarır. Enzimlerin çoğu pankreasın otodijesyondan korunması için zimojen granülleri içerisinde inaktif formda bulunur ve tripsin enzimi tarafından duodenum içerisinde aktif hale getirilir. Tripsinojeni tripsine ise enterokinaz dönüştürür.

Asiner hücre salgısı hormonal ve nöral yollarla kontrol edilir. Açlık halinde dahi pankreasın bazal bir sekresyon hızı vardır. Besin alınımı ise pankreas salgılarını artırıcı etkiye sahiptir. Mideden proksimal ince bağırsağa ulaşan asidik özellikteki gastrik içeriğin nötralize edilmesi duodenal mukozanın korunması ve pankreatik enzimlerin optimal çalışmasının sağlanması açısından gereklidir. Bu tamponlama daha çok sekretinin etkisiyle olmaktadır.

Pankreasın sindirim sürecindeki ekzokrin salgılarının düzenlenmesi sefalik, gastrik ve intestinal olmak üzere üç faza ayrılır.

Sefalik faz; besinin görülmesi, kokusu ve tadı ile ilişkilidir. Gastrik faz aşaması ise gıdaların mideye dolması ile başlar. Midedeki besinin varlığı vagal refleksleri ve duodenumdaki G hücrelerinden gastrin salınımını uyarır. Her iki faz da pankreastan bikarbonat içeriği zengin sıvı salınımında düşük etkiye sahiptir.

Kimusun duodenuma ulaşmasıyla başlayan intestinal faz ise pankreatik salgıların düzenlenmesinde en etkin aşamadır. Proksimal ince bağırsaktaki kimus duodenal S hücrelerini sekretin salınımı için uyararak duktal hücrelerden bikarbonat salınmasını sağlar. Sekretin, duodenuma ulaşan asidik özellikteki mide içeriğinin nötralize edilmesinde major uyarıcı etkindir. Duodenal I hücreleri ise daha çok lipidlerin etkisiyle asiner hücreleri uarması için kolesistokin salgılar. Kolesistokinin bikarbonat salgılatıcı etkisi ise sekrete kıyasla azdır. Vazovagal refleksler de pankreatik sekresyonu artırır. Sentroasiner hücreler ise pankreatik sıvı içeriğindeki sıvı ve elektrolitlerin salgılanmasından sorumludur.

2.2.2. Endokrin Pankreas

Endokrin pankreas, langerhans adacıkları içerisindeki glukagon salgılayan alfa hücreleri, insülin salgılayan beta hücreleri, somatostatin salgılayan delta hücreleri, ghrelin salgılayan epsilon hücreleri ve pankreatik polipeptid (PP) salgılayan PP (F) beş ana hücreden oluşur. Beta hücreleri merkezde yerleşmiştir ve adacığın yaklaşık %70'ini oluşturur. Endokrin pankreas bu hücre gruplarından salgılanan hormonlarla başlıca kan glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar.

Glukagon: Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan glukagon, etkisini glukoneogenezi, hepatik hücrelere etki ederek glikojenolizi ve keton cisimlerini artırarak gösterir.

İnsülin: Beta hücreleri tarafından salgılanır. Kan glikoz düzeyi insülin salgısının ve sentezinin ana düzenleyicisidir. Kan glikozu dışında, plazma aminoasit ve yağ asidi kontrasyonları da insülin salgılanmasını uyarır. Nöral sinyaller ve glukagon gibi diğer hormonların parakrin etkisinin de insülin sentezinde rolü bulunmaktadır. İnsülin, karaciğerdeki glukoneogenezi inhibe ederken, hücre içerisine GLUT 4 üzerinden glikoz transportunu artırır. Ayrıca, glikojen sentezini, glikozun trigliseridlere dönüşümünü ve protein sentezini de aktive eder. Tüm bunların net etkisi, insülinin kan glikozunu düşürmesi yönündedir.

Somatostatin: Delta hücrelerinden salınan ve gastrointestinal sistem sekresyonlarını ve motilitesini azaltan somatostatin vücutta farklı dokularda da bulunabilir. İnsülin salınımını inhibe eder. Somatostatin analogları klinikte pankreatik ve enterik fistüllerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Ghrelin: Epsilon hücrelerinden salgılanan ghrelin mide fundusunda da bulunur. Parakrin etkileşim yolu ile beta hücrelerinin insülin cevabını azaltır ve insülinin karaciğer üzerindeki etkisini inhibe eder. İştah ve büyüme hormonu salınımı üzerinde etkisi vardır.

Pankreatik Poliipeptid: PP (F) hücreleri tarafından salgılanan pankreatik poliipeptidin en güçlü uyarıcısı enteral proteinler ve yağlardır. Glikozun etkisi ise protein ve yağlara kıyasla daha azdır. Kolinerjik stimülasyon PP salınımını uyarır. Glukagon ve somatostatinin ise pankreatik poliipeptid salınımını azaltıcı etkisi vardır. Pankreasın vagal uyarısı PP sekresyonunun en önemli düzenleyicisidir. PP, pankreasın ekzokrin salgılarını ve safra sekresyonunu azaltırken insülinin karaciğer üzerindeki etkilerini ve mide asit salgısını artırır.

2.3. Pankreas Anatomisi

Pankreas duodenum ve dalak hilusu arasında oblik uzanım gösteren retroperitoneal bir organdır. Erişkinlerde yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda, 70-75 gram ağırlığındadır.

Lomber 1. ve 2. vertebraların önünde yer alan pankreas mide, duodenum, dalak, sol böbrek, sol sürrenal bez, transvers kolon ve jejunum ile komşudur.

Ayrıca portal ven, superior mezenterik ven, splenik ven, superior mezenterik arter, splenik arter gibi major vasküler yapılarla yakın komşuluk ilişkisi ve anatomik

varyasyonlar barındırabilmesi cerrahlar için pankreası zorlu kılar ve anatomisinin önemini artırır.

Pankreas baş, unsinat proses, boyun, gövde, kuyruk olmak üzere beş bölümden oluşur.

Baş: Duodenumla çevrelenmiş olan pankreas başının arkasında v.cava inferior ve renal vasküler yapılar yer alır.

Unsinat Proses: Pankreas başının portal veni saracak şekilde büyümesiyle oluşan bu kısım ventral tomurcuktan gelişmiştir.

Boyun: Superior mezenterik arter ve venin anteriorunda yer alır. Splenik ven bu hizada superior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluşturur.

Gövde: Pankreasın boyun ve kuyruk arasında kalan bölümüdür. Posteriorunda splenik arter ve ven seyrederek. Psödokistler de en çok bu kısımda lokalize olmaktadır.

Kuyruk: Sol böbreğin önünde dalak hilusuna uzanan kısımdır. Bu komşuluk nedeniyle splenektomi esnasında yaralanma riski taşır.

2.3.1. Pankreasın Vasküler Anatomisi

2.3.1.1 Arteriyel Kanlanması

Pankreasın kan akımı çölyak arter ve süperior mezenterik arterden çıkan arterlerle sağlanır. Aorta'dan çıkan çölyak arter; common hepatik, splenik ve sol gastrik olmak üzere 3 dal verir. Gastroduodenal arter, common hepatik arterin karaciğere seyri esnasında ayrılır ve sonrasında da superior pankreatikoduodenal arter (anterior, posterior) dalını verir. Superior pankreatikoduodenal arter, duodenum ve pankreas başının kanlanmasına katkı verir. SMA'dan ayrılan inferior pankreatikoduodenal (anterior, posterior) arter de yine pankreas başı ve duodenumun kanlanmasında rol oynar. Superior ve inferior pankreatikoduodenal arterler arasında bir ark oluşur. Çölyak trunkustan çıkan splenik arter de pankreas ve gövde kuyruğuna paralel seyrederek verdiği dallarla bu bölgelerin beslenmesini sağlar. SMA'nın dalı olan inferior pankreatik arter de splenik artere paralel seyrederek gövde ve kuyruk kısmının kanlanmasına destek olur.

2.3.1.2. Venöz Drenajı

Pankreasın venöz drenajı genellikle arterlere paralel seyreder ve portal ven vasıtasıyla karaciğere ulaşır. Pankreatikoduodenal venler superior mezenterik vene drene olurlar. Burada inferior anterior pankreatikoduodenal venin henle trunkusuna katıldıktan sonra SMV'ye drene olduğu unutulmamalıdır. Dalak hilusundan başlayan splenik ven pankreas gövde ve kuyruğunun arkasında seyreder ve bu bölgenin venöz drenajında rol alır. Pankreas boyun hizasında superior mezenterik ven (SMV) ile birleşerek portal veni meydana getirir. Inferior mezenterik ven ise bazen SMV'ye açılrsa da çoğunlukla splenik venle birleşir.

2.3.1.3. Lenfatik Drenajı

Pankreas zengin bir lenfatik ağı sahiptir. Bu zengin lenfatik ağ nedeniyle pankreas kanserleri hızlı yayılım gösterir. Pankreasın gövde ve kuyruğunun lenfatik drenajı hepatik, splenik ve orta kolik arter çevresi lenf nodlarına doğru olmaktadır, pankreas baş kısmının drenajı ise pankreatikoduodenal lenf nodlarına, hepatoduodenal ve pilorik lenf nodlarına olur.

2.3.1.4. Pankreasın Vasküler Anomalileri

Hepatikopankreatobiliyer sistemde vasküler varyasyonlar özellikle arteriyel sistemde venöz sisteme nispeten sık görülür. Bu durum cerrahların işini zorlaştıran etmenlerden birisidir. O nedenle, vasküler varyasyonların ameliyat öncesi tespit edilmesi olası komplikasyonların önüne geçilebilmesi açısından önemlidir. %50-80 olguda normal vasküler patern izlenirken sağ hepatik arterin, a.hepatika propria yerine superior mezenterik arterden ayrılması "*replaced sağ hepatik*" arter olarak adlandırılır ve %13-26 oranında olguda görülür (8).

Sağ hepatik arter SMA haricinde; gastroduodenal arterden, sağ gastrik arterden ve splenik arterden de köken alabileceği gibi renal arterden de dallanabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9).

Sol hepatik arterin sık görülen varyasyonu sol gastrik arterden köken almasıdır. Ayrıca common hepatik arterin de bazı varyasyonlarına rastlanmaktadır. En yaygın olanı, common hepatik arterin çölyak trunkus yerine SMA orijinli olmasıdır.

2.3.2. Pankreasın Sinir Ağı

Pankreas parasempatik sinir ağını vagal trunkustan alırken, sempatik sinir ağını ise T6-10 torasik splanknik sinirler ve çölyak pleksustan alır. Pankreas kanseri hastalarında medikal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda çölyak ganglion blokajı ağrı palyasyonu açısından çözüm olabilmektedir.

2.4. Pankreas Cerrahisi

2.4.1. Distal Pankreatektomi

Lezyonların pankreas gövdesine ya da kuyruğuna lokalize olduğu durumlarda distal pankreatektomi tercih edilmektedir. Günümüzde bu ameliyat konvansiyonel, laparoskopik ya da robotik yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Malign patolojiler sebebi ile yapılan distal pankreatektomide lenf nodları diseksiyonunun da tek parça halinde çıkarılması için dalak da spesmene dahil edilir. Lenf nodu diseksiyonu endikasyonu olmadığı durumlarda dalak koruyucu distal pankreatektomi uygulanabilir. Disekte edilen lenf nodları SMA anterioru ve lateralindeki lenf nodları, çölyak lenf nodları ve N1 grubu lenf nodlarıdır. Pankreasın transeksiyonu ve distal güdüğün kapatılmasında cerrahlar arasında farklı tercihler söz konusu olabilmektedir. Operasyonda öncelikle gastrokolik ligaman açılarak küçük omentum boşluğuna girilir. Mide ve dalağın ayrılması için gastrosplenik ligaman kesilir. Dalağın mobilizasyonu için splenorenal ve splenofrenik ligamanlar da açılır. Mide arka duvarı pankreastan ayrıldıktan sonra inferior mezenterik ven ve ardından splenik arter ile ven bağlanır. Ardından pankreas cerrahın tercih ettiği yöntemle kesilir.

2.4.2. Total Pankreatektomi

Total pankreatektomi, ilk kez 1944 yılında Priestley ve arkadaşları tarafından hiperinsülinizm tanısı olan bir hastada başarıyla uygulanmıştır (10). Bu cerrahi sonrası, pankreasın kan şekerinin düzenlenmesindeki rolünün ortadan kalkması sonucu hayatı tehdit eden metabolik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Glukagon yokluğunda hipoglisemi ataklarına vücut cevap veremez. Bu hastalardaki mortalite nedenlerinin başında da hipoglisemi atakları gelmektedir (11).

2.4.3. Pankreatikoduodenektomi

Pankreatikoduodenektomi; pankreas başının, duodenumun, ana safra kanalının (koledok) distal kısmının, safra kesesinin ve midenin bir bölümünün de rezeksiyonunu içerisine alan cerrahi bir prosedürdür. Periapuller bölgenin malign ve semptomatik benign lezyonlarının kütatif tedavisinde tercih edilen ana cerrahi yöntemdir. Günümüzde konvansiyonel, laparoskopik ve robotik yaklaşımlarla uygulanabilmektedir. Klinik ve radyolojik olarak desteklenen endikasyonun varlığında PD öncesi doku tanısı gerekli değildir. Klasik PD (Whipple)' de, cerrahın tercihine bağlı olarak farklı insizyonlar seçenekler arasındadır. Operasyona ilk olarak karın içerisinin metastatik hastalık açısından incelenmesi ile başlanmalıdır. Ekplorasyonda tespit edilen rezeksiyona engel durumlar tablo sunulmuştur.

Ardından gastrokolik ligaman açılarak küçük omentum boşluğuna girilir ve kolon, duodenum ile pankreastan izole edilir. Kocher manevrası yapılarak duodenum medialize edilir. SMV pankreas boynunun alt sınırından itibaren diseke edilir. Bu aşamada SMA'nın tümörle ilişkisi de palpasyonla değerlendirilmeye çalışılır. A.Hepatica communis ile A.gastroduodenalis bileşkesi bulunur ve gastroduodenal arter transeke edilir. A.hepatica communis çölyak trunkustan orjin aldığı noktaya, portal ven ise pankreas başına kadar diseke edilir. Diseksiyonun tamamlanmasının ardından engel bir durum yoksa rezeksiyon aşamalarına geçilir. Safra kesesi, karaciğer yatağından ayrıldıktan sonra sistik arter ve sistik kanal bağlanarak çıkarılır ve koledok sistik kanal birleşiminin üzerinden kesilir. Mide antrumdan, jejunum ise Treitz ligamanının hemen distal kısmından rezeke edilir. Pankreasın transeksiyonu ise SMV orijin alınarak yapılır. Rekonstrüksiyona pankreas anastomozu ile başlanır ve safra yolları ile devam edilir. Pankreas anastomozunda pankreatikogastrostomi (PG) ve pankreatikojejunostomi (PJ) gibi farklı teknikler cerrahlar tarafından tercih edilmektedir. Bu anastomoz tiplerinin postoperatif sonuçlar açısından üstünlükleri olmadığı çalışmalarda gösterilse de (12) aksini iddia eden yayınlar da bulunmaktadır (13).

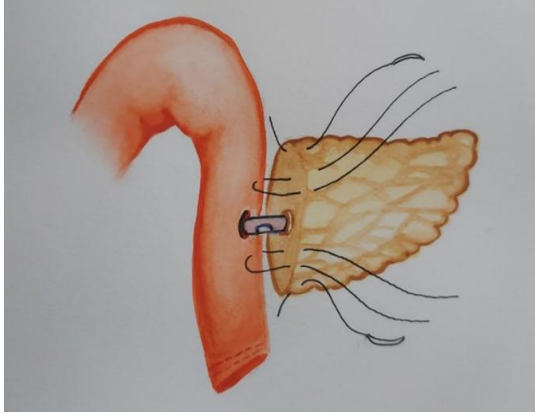
Pankreatik güdüğün rekonstrüksiyonunda PJ tercih edilen olgularda duktus-mukoza ve invajinasyon yöntemleri uygulanabilmektedir. Her iki anastomoz tekniği arasında postoperatif klinik sonuçlar açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar (14) olmakla

birlikte yüksek hacimli merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından duktus-mukoza yönteminin daha sık tercih edildiği görülmektedir (15). Ayrıca, her iki anastomoz tekniğinde çeşitli modifikasyonlar geliştirilmiştir. Kakita, Cattell-Warren ve Blumgart yöntemleri de duktus-mukoza anastomoz tekniğinin bu modifikasyonlarından olup POPF insidansı yönünden aralarında fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (16). Anastomoz teknikleri arasında kanıtlanmış bir üstünlük olmamasından dolayı yöntemin seçimini cerrahın kararı belirlemektedir.

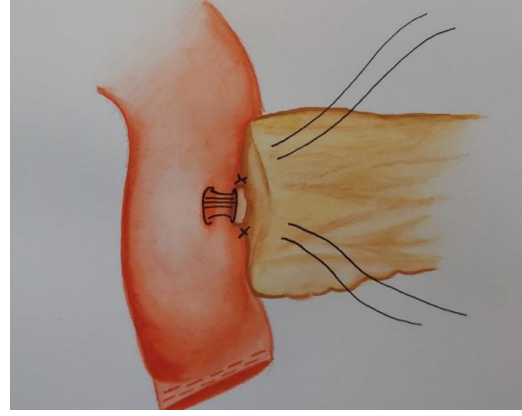
PJ Anastomoz Yöntemleri

Geleneksel PJ anastomozu, iki kat halinde oluşturulur. Jejunumun anti-mezenterik yüzeyinde yapılan enterotominin ardından arka kat, jejunum ile remnant pankreasın kesi yüzeyinin arka duvarı arasında 3.0 emilmeyen sütürler ile yapılır. Jejunal açıklık ve pankreas kanalı arasında 5.0 ya da 6.0 monofilament emilebilir sütürlerle duktomukozal anastomoz uygulanır. Bu anastomoz esnasında internal stentin kılavuzluğundan yararlanılır. Sütür sayıları ana pankreas kanalı çapına göre değişkenlik gösterebilir. Ardından jejunum ile remnant pankreasın ön yüzü arasında 3.0 emilmeyen sütürler kullanılarak ön kat oluşturulup anastomoz tamamlanır.

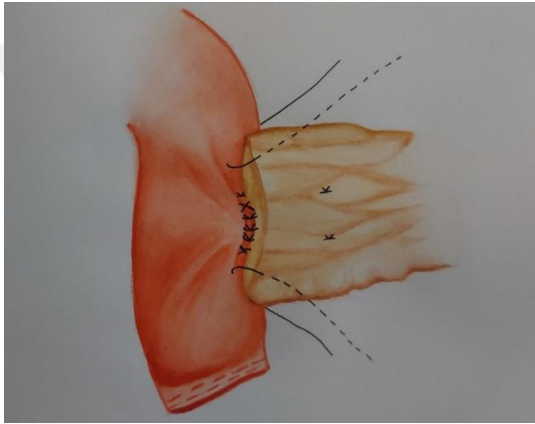
Modifiye Blumgart tekniği de duktomukozal yöntemin bir alt tipidir. Bu anastomoz tekniğine jejunumun anti-mezenterik yüzeyinde yapılan küçük bir enterotomi ile başlanmaktadır. Kesi yüzeyinde pankreatik kanal bir stent yardımıyla lokalize edilir. İlk olarak, ana pankreas kanalının üst ve alt kısmından, 3.0 emilmeyen transpankreatik sütürler remnant pankreas kesi yüzeyinin 2 cm lateralinden geçilir. Daha sonra bu sütürler jejunumda yapılan enterotominin altından seromusküler olarak ilerletilir ve u sütürleri tamamlamak üzere pankreastan dorsal-ventral aks yönünde geçirilir. Duktus-mukoza anastomozu geleneksel anastomozdaki şekliyle yapılır ve bu anastomozun arka katmanı tamamlandıktan sonra remnant pankreasın ön yüzüne u sütürler bağlanır. Sonrasında duktus-mukoza anastomozunun üst katmanı tamamlanır. U sütürler bu kez ventral-dorsal eksen yönünde geçirilerek pankreasın arka yüzeyine bağlanır. Anastomozda toplam 4 adet u sütür bulunmaktadır. Bunların 2'si ventral-dorsal, 2'si ise dorsal-ven eksen yönündedir (17). (Şekil 5)



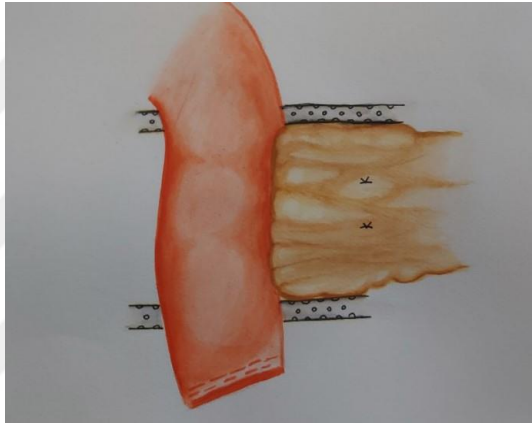
1. Transpankreatik u-sütürler



2. Posterior duvar sütürleri



3. Anterior duvar sütürleri ve
duktus-mukoza anastomozu



4. Tamamlanan transpankreatik u-sütürleri

Şekil 5: Modifiye Blumgart yöntemi ile yapılan PJ anastomozu aşamaları

2.4.3.1. Pankreatikoduodenektomi Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve artan deneyim sonucunda özellikle yüksek volümlü merkezlerde mortalite oranlarında azalma gözlenirse de pankreatikoduodenektomi sonrası morbidite oranları halen yüksek seyretmektedir (18). Yıllar içerisinde gelişmelere paralel olarak pankreatikoduodenektomi sonrası mortalite oranları %3'ün altına inmiş fakat morbidite oranları halen %44-52 arasında seyretmektedir (4).

Mide boşalım güçlüğü (MBG), pankreatik fistül, intraabdominal enfeksiyon, kanama, yara yeri enfeksiyonu, postoperatif akut pankreatit ve batın içi abse bu komplikasyonların başlıcalarıdır.

Tablo 1: Pankreatikoduodenektomi sonrası görülen başlıca komplikasyonlar

Pankreatikoduodenektomi sonrası görülen komplikasyonlar
-Mide boşalım güçlüğü (MBG) -Pankreatik fistül (POPF) -Kanama (PPH) -Batın içi abse -Pankreatit -Safra kaçakları

Pankreas cerrahisi sonrası gelişen komplikasyon oranlarında merkezler arasında farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bu da komplikasyonların tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde ortak bir sınıflandırma sistemi ihtiyacını doğurmuştur. Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Surgery, ISPGS) tarafından pankreas cerrahisi sonrası sık görülen MBG, POPF ve kanama gibi komplikasyonlara yönelik tanımlamalar bulunsa da genel komplikasyonları da içeren ortak sınıflandırma sistemi yoktur. Bu noktadan hareketle Clavien ve arkadaşları tarafından, komplikasyonların yönetimi için uygulanması gereken tedavi yöntemlerine dayalı bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. (19) Bu sınıflandırma sisteminin önemli avantajlardan birisi de basit ve objektif olmasıdır.

Tablo 2: Pankreas cerrahisi için Clavien-Dindo Sınıflaması

Derece	Özellikler
1	Farmakolojik, cerrahi, endoskopik ya da radyolojik müdahale olmaksızın normal postoperatif seyirden sapma olması durumu. Antiemetik, antipiretik, analjezik, diüretik, elektrolitler izin verilen teropatik rejimler arasındadır. Yara yeri enfeksiyonları sebebi ile yatak başında açılan yaralar da bu gruba dahildir.
2	Evre 1 de tanımlanan farmakolojik ajanlar haricindeki ilaçlarla tedavi gerektiren komplikasyonların varlığı. TPN ve kan transfüzyonu da bu gruba dahildir.
3	Cerrahi, endoskopik ya da radyolojik girişim gereksinimi olması durumu
3a	Genel anestezi altında olmayan girişimler
3b	Genel anestezi altında olan girişimler
4	Hayatı tehdit eden komplikasyonların varlığı (Yoğun bakım yönetimi gerektiren)
4a	Tek organ disfonksiyonu gelişimi (Diyaliz dahil)
4b	Çoklu organ yetmezliği gelişmesi durumu
5	Mortalite olması durumu

TPN: Total parenteral nutrisyon

2.4.3.1.1. Mide Boşalım Güçlüğü (MBG)

Pankreatikoduodenektomi sonrası görülen komplikasyonlardan birisi de mide boşalım güçlüğüdür (MBG). Gıda alınımını tolere edememe, mide fonksiyonunda bozulma ile karakterize olan gecikmiş mide boşalması, nazogastrik sonda gereksiniminin uzaması ya da yeniden nazogastrik sonda takılma ihtiyacının ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. Ayrıca, endoskopik ya da kesitsel görüntüleme ile mekanik bir obstrüksiyon olmadığını ya da anastomozlarda teknik problem bulunmadığının da gösterilmesi gerekir. Merkezler arası değişen farklı tanımlamalar olmasına karşın ISGPS'nin üzerinde konsensüs oluşan tanımlamasında MBG 3 dereceye ayrılır. Bu doğrultuda, nazogastrik tüp (NGT) ihtiyacı 4-7 gün arası sürüyor ya da postoperatif 3.gün sonrası yeniden NGT gereksinimi doğuyorsa Grade A olarak tanımlanmaktadır. Grade B MBG'de ise NGT 8-14 gün arası tutulmakta ya da postoperatif 7.gün sonrası yeniden NGT yerleştirilme gereksinimi doğmaktadır. Grade C MBG'de NGT gereksinimi 14 günden daha fazla olur ya da daha önceden çıkarılan NGT'ün tekrar takılması gündeme gelir (20).

Tablo 3: ISGPS'nin konsensüs tanımlamasına göre MBG dereceleri.

MBG derecesi	NGT gereksinimi	Katı gıdaları tolere edememe (PO gün)	Kusma ve Gastrik dilatasyon	Prokinetik kullanımı
A	4-7 gün ya da PO3.gün sonrası yeniden takılması	7	±	±
B	8-14 gün ya da PO7.gün sonrası yeniden takılması	14	+	+
C	>14 gün ya da PO14.gün sonrası yeniden takılması	21	+	+

ISGPS: Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Surgery), MBG: Mide boşalım güçlüğü, NGT: Nazogastrik tüp, PO: postoperatif

Pankreatikoduodenektomi sonrası sık görülen komplikasyonlardan birisi olan mide boşalmasındaki gecikme, hastanede yatış süresini uzatmanın yanı sıra morbiditeyi de olumsuz yönde etkilemektedir (21). Konservatif takip ve medikal tedavi öncelikli

yaklaşım olsa da bazı olgularda süreç uzayabilmekte ve endoskopi gibi ek işlemler gerekebilmektedir. Bu nedenle, morbiditeyi de yakından ilgilendiren gecikmiş mide boşalması önem taşımakta ve bu sık görülen komplikasyonu önleyebilme adına yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmalardan birisinde, mide ile jejunum arasındaki anastomozun antekolik ya da retrokolik yapılması arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (22). Başka bir çalışmada ise Billroth II ile Roux-en-Y rekonstrüksiyonu karşılaştırılmış ve Billroth II rekonstrüksiyonu yapılan olgularda gecikmiş mide boşalması insidansında anlamlı bir azalma görülmemiştir (23). Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi ile klasik pankreatikoduodenektomiyi MBG açısından karşılaştıran bir çalışmada da her iki grup arasında MBG insidansında anlamlı fark izlenmemiştir (24).

Tüm bu araştırmalar MBG'nin önlenmesi adına üzerinde henüz konsensüs oluşan bir cerrahi teknik ya da oluşum mekanizması olmadığını göstermektedir. Bu nedenle bu alanda yapılacak çalışmalara günümüzde ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.3.1.2. Postoperatif Pankreatik Fistül (POPF)

Pankreatikoduodenektomi sonrası yaygın görülen komplikasyonlardan birisi olan postoperatif pankreatik fistül (POPF) morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. POPF; batın içi abse, kanama ve şok tablosu gibi ek komplikasyonlara da yol açabilen mortalite ile ilişkili bir komplikasyondur. Ayrıca hastane maliyetlerini artırır, hastanede kalış süresini uzatır (25).

Bu durum nedeniyle çalışmalar cerrahların korktuğu bir komplikasyon olan POPF üzerinde yoğunlaşmıştır. POPF'yi erken tanımak, doğru hasta yönetimi ve fistüle zemin hazırlayan risk faktörlerini bilmek önem kazanmıştır. Tüm bu araştırmalara rağmen yıllar içerisinde POPF oranlarında büyük ölçüde bir değişim yaşanmamıştır (26).

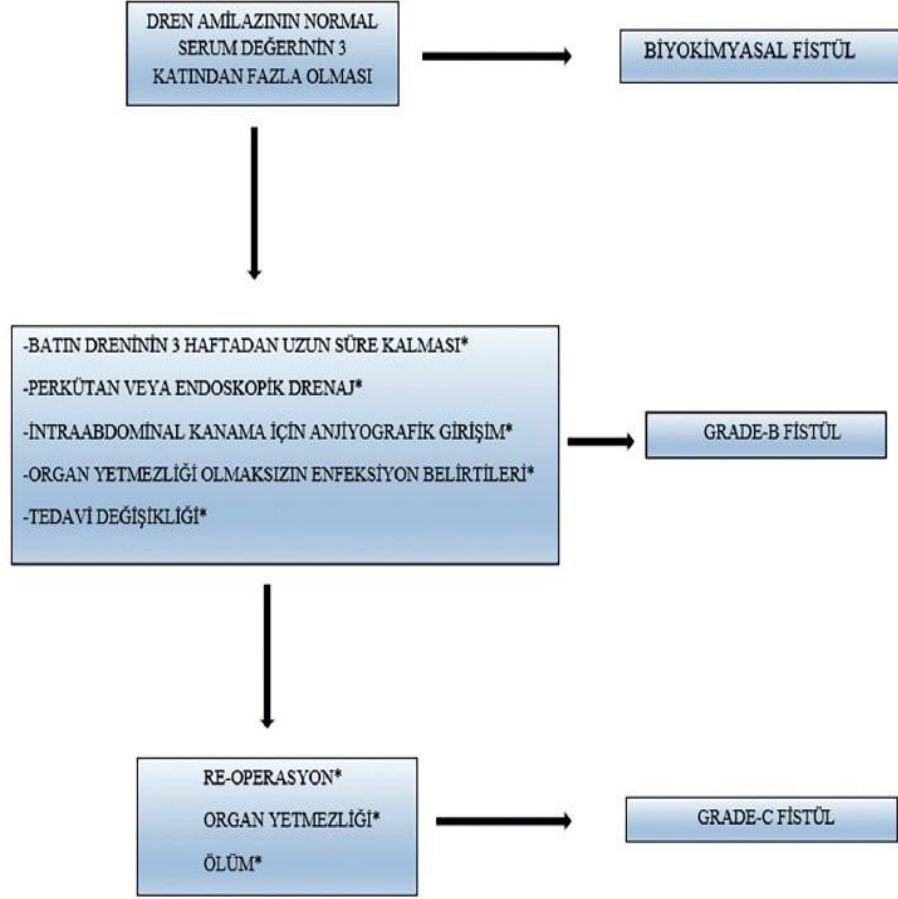
Literatürde POPF için farklı tanımlamalar olsa da üzerinde konsensüs oluşan tanımlama ISGPF tarafından yapılmıştır. ISGPF 2005 yılında yaptığı tanımlamayı 2016 yılında güncellemiştir. Postoperatif 3.gün dren sıvısından alınan örnekteki amilaz değerinin normal üst sınırın 3 katından fazla olma durumu 2005 yılında Grade A pankreatik fistül olarak tanımlanırken, 2016 yılında yapılan güncelleme ile bu tanım biyokimyasal sızıntı (biochemical leak, BL) olarak revize edilmiştir. Bu hasta grubu

postoperatif yönetiminde bir değişiklik olmaması ile Grade B'den ayrılır. Grade B POPF ise postoperatif seyrinde bazı klinik değişiklikler ile karakterizedir. Bu klinik değişiklikler başlıca; ameliyat esnasında yerleştirilen drenlerin 3 haftadan uzun süre tutulması, perkütan ya da endoskopik yöntemle yeniden dren yerleştirilmesi, organ yetmezliği olmaksızın enfeksiyon varlığı, fistül ilişkili intraabdominal kanama nedeniyle transfüzyon ya da girişimsel (anjio) işlem gereksinimi olarak sıralanabilir. Fistüle bağlı organ yetmezliği gelişmesi, re-laparotomi ve ölüm durumunda ise Grade C pankreatik fistülden bahsedilir (4) (5).

Grade B ve C fistül, klinik ilişkili postoperatif pankreatik fistül olarak adlandırılır. (Clinical relevant postoperative pancreatic fistula, CR-POPF)

Tablo 4: POPF sınıflandırmaları (ISGPFF'nin 2016'daki güncel tanımı dikkate alınarak)
ISGPFF: Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Fistula), BL: Biyokimyasal sızıntı (biochemical leak), POPF: Pankreatik fistül

	BL	Grade B POPF	Grade C POPF
Amilaz değeri üst sınırın 3 katından fazla yükselmiş.	Evet	Evet	Evet
3 haftadan uzun süren peripankreatik drenaj	Hayır	Evet	Evet
Postoperatif yönetimde değişiklik	Hayır	Evet	Evet
Endoskopik ya da perkütan yolla yeniden dren yerleştirilmesi	Hayır	Evet	Evet
POPF ilişkili kanama sebebiyle anjiyografik işlem	Hayır	Evet	Evet
POPF ilişkili enfeksiyon	Hayır	Evet	Evet
POPF ilişkili reoperasyon	Hayır	Hayır	Evet
POPF ilişkili organ yetmezliği	Hayır	Hayır	Evet
POPF ilişkili ölüm	Hayır	Hayır	Evet



Şekil 6: ISPGF tarafından 2016 yılında revize edilen POPF tanımlamasına göre fistül oluşum algoritması

ISGPGF: Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Fistula),

Morbidite ve mortaliteyle olan ilişkisi sebebiyle POPF araştırmacıların her dönemde ilgisini çekmeyi başarmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların yoğunlaştığı noktalardan birisi de POPF'yi etkileyen risk faktörleridir. Bu çalışmalarda; yumuşak pankreas dokusu, dar ana pankreatik kanal (< 3 mm), erkek cinsiyet, yüksek beden kitle indeksi, kan transfüzyonu, venöz rekonstrüksiyon, pankreas anastomozunun tipi, operasyon süresi, pankreas adenokarsinomu patolojisinin varlığı, preoperatif albümin değeri, somatostatin analoglarının ve fibrin doku örtülerinin kullanımı gibi faktörler, postoperatif dönemdeki parametreler CR-POPF ile ilişkileri açısından incelenmiştir. (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) . Ayrıca ISGPS tarafından pankreas doku kıvamı ve ana pankreatik kanal çapı dikkate alınarak dört kategorili bir konsensüs sınıflaması

tanımlanmıştır. Bu sınıflama doğrultusunda Grade A, POPF açısından en düşük risk grubunu oluştururken Grade D ise en yüksek riskli grubu meydana getirir (34).

Tablo 5: Postoperatif pankreatik fistül gelişimini etkileyen risk faktörleri

POPF risk faktörleri
<u>Preoperatif faktörler</u> Vücut kitle indeksi (VKİ) Kilo kaybı ve immün-nutrisyonel durum İleri yaş Cinsiyet Komorbidite durumu
<u>Perioperatif faktörler</u> Pankreas dokusunun kıvamı Ana pankreas kanalı çapı İntraoperatif kan kaybı Lezyonun lokalizasyonu ve patolojisi Vasküler rekonstrüksiyon durumu Operasyon süresi Anastomoz tipi Cerrahın deneyimi

POPF gelişen hastalar asemptomatik seyredebileceği gibi bu hasta grubunda ölüme varan komplikasyonlar da meydana gelebileceği için hastaların postoperatif seyri heterojenite içerir ve yakın takip gerektirir. POPF ile ilişkili komplikasyonların patofizyolojisinde temel olarak pankreatik sıvının bulaşı rol oynamaktadır. Bunun sonucunda da inflamatuvar bir yanıt gelişir. Beyaz küre, akut faz reaktanlarında ve serum amilaz değerinde artış görülürken, vital bulgularda ateş ve taşikardi gibi değişiklikler izlenebilir. Eş zamanlı olarak bilgisayarlı tomografide de peripankreatik koleksiyonlar görüntülenebilir (35). Bu nedenle, postoperatif dönemde hastanın klinik seyrindeki herhangi bir değişiklik ya da yukarıdakilerden birisinin varlığında akla mutlaka POPF getirilmelidir. Dren amilaz yüksekliğinin de POPF ile uyumlu saptanması halinde hastanın POPF açısından yakın klinik takibi gerekir. Bu hastalarda sıvı elektrolit bozuklukları ve malnutrisyon gelişebileceği (36) göz önünde bulundurularak replasman tedavisine hemen başlanır. Uygun protokollerle intravenöz hidrasyon uygulanırken oral alımda da kısıtlamaya gidilir (37). Dren sıvısından kültür alınmasının ardından hastanın tedavisine ampirik olarak antibiyotik de eklenir ve kültür sonucu sonrası etkene yönelik antibiyotik tedavisine geçilir. Vücuttaki

enflamasyona bağlı olarak enerji gereksinimi artan ve oral alımı kısıtlanan hastada malnutrisyonun önüne geçmek de fistül yönetiminde önemli basamaklardan birisidir. Eğer mümkünse daha fizyolojik ve maliyetsiz olması sebebiyle enteral beslenme öncelikli seçenek olup mümkün olmadığı durumlarda parenteral beslenme tercih edilmelidir (38).

POPF yönetiminde bir diğer aşama ise batın içersinin görüntülenmesidir. Bilgisayarlı tomografi ile batın içersi koleksiyon, abse varlığı ya da ek patolojiler açısından değerlendirilir. Buradaki kritik noktalardan birisi de eğer varsa koleksiyon ya da absenin mevcut drenlerle drenajının sağlanıp sağlanamadığıdır. Mevcut drenlerin batın içersindeki koleksiyonu drene etmesi durumunda ek işlem gereksinimi doğmaz ve drenaj miktarı da göz önünde bulundurularak drenler çekilir. (BL’de 3 haftadan kısa süre, CR-POPF’de 3 haftadan uzun süre tutulur.) Intraoperatif konulan drenlerin batın içersindeki koleksiyonu drene etmemesi durumunda ise perkütan ya da endoskopik yöntemle dren yerleştirilerek drenaj sağlanır. Batın içersindeki koleksiyon ya da absenin drene edilmesi fistül yönetiminde kritik öneme sahiptir. Çünkü bu koleksiyonların drene edilmemesi halinde intrabdominal abse, sepsis ve sonunda da ölüm gibi hayatı tehdit eden durumlarla karşılaşılabilir. Endoskopik/perkütan yollarla drene edilemeyen koleksiyonu bulunan CR-POPF hastalarında sistemik bulgular varlığında sepsisin önlenmesi için re-operasyon gerekebilir. POPF sebebiyle tekrar opere edilen hastalarda mortalite oranlarının yüksek seyrettiği de unutulmamalıdır (39). Re-operasyona alınan hastalarda, pek çok cerrahi seçenek bulunmaktadır. Bunlar arasından hastaya en uygun olanı cerrah tarafından belirlenir. Özetle; CR-POPF’nin yönetiminde konservatif takip ya da drenaj kataterlerinin yerleştirilmesi için ek girişimler çoğu zaman yeterli olmaktadır. Kaynak kontrolünün sağlanamadığı bazı durumlarda ise intrabdominal abse, buna bağlı sistemik belirtiler ve sepsis gelişebilir. Bu hasta grubunda ise cerrahi seçenekler devreye girer.

2.4.3.1.3. Postoperatif Pankreatik Hemoraji (PPH)

Pankreatikoduodenektomi sonrası postoperatif dönemde görülen kanama PD’nin en ölümcül komplikasyonlarından birisidir (40). Bu nedenle erken tanısı, tanımlaması ve yönetimi son derece önemlidir. PPH tanımlanırken; zamanı(erken ya da geç), yeri (ekstraluminal / intraluminal), şiddeti(hafif, orta, ciddi), pankreatik fistül gibi eroziv

nedenlere bağılı olup olmaması yönünden değerlendirilir. Ameliyat sonrası ilk 24-48 saat içerisinde olan kanamalar erken kanama olarak tanımlanırlar ve genellikle cerrahi teknikteki yetersizlik kaynaklıdır (27).

Pankreatik cerrahi sonrası kanama ile ilgili farklı tanımlamalar olsa da ISGPS pankreas cerrahisi sonrası kanamanın zamanı, lokalizasyonu ve şiddetini de göz önünde bulundurarak kanamayı 3 evreye ayırmaktadır. Grade A'da hastanın postoperatif yönetiminde geçici değişiklikler olurken, klinik duruma ve taburculuğun gecikmesine etkisi zayıftır. Grade B'de ise tanı ve tedaviye yönelik ek işlemler ile klinik yönetimde değişiklik gerekir. Kan transfüzyonu ihtiyacı ve yeniden yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi olabileceği gibi endoskopik müdahale, embolizasyon ve relaparotomi gibi invaziv yöntemlere de ihtiyaç olabilir. Grade C ise yaşamı tehdit edici boyutta kanama ile ilişkili olup hasta hemodinamik açıdan stabil değildir ve bu hasta grubunda yatış süresi uzamıştır (41).

Postoperatif geç dönem kanamaları daha kötü prognozludur. Pankreatik fistül, safra fistülü ve abse gibi intrabdominal patolojiler vasküler erozyona yol açarak geç dönemde hemorajiye neden olabilir. Yine operasyon esnasında geniş lenf nodu diseksiyonu sonrası oluşabilen psödoanevrizmalar da geç dönem kanama ile ilişkilidir (42). Ayrıca, pankreatik fistülle ilişkili kanamalar da kötü prognozludur ve bu olgularda mortalite oranları yükselmektedir (27). En güçlü risk faktörlerinden olan postoperatif pankreatik fistül oranı düşürülerek mortalite oranlarında azalma sağlanabilir (43). Geç dönem kanamalarında endovasküler cerrahi seçenekleri relaparotomi ve endoskopiye kıyasla daha düşük mortalite oranları sebebiyle üstündür (40).

2.4.3.1.4. İntraabdominal Abse (İAA)

İntraabdominal abse çoğunlukla pankreatik fistül ve safra fistülü ile ilişkilidir. Bu nedenle; biliyer güdükten safra sızıntısını ve safra mikroorganizmaları ile batın içerisinin kontaminasyonunu engellemek ve postoperatif pankreatik fistül oranını azaltmak intraabdominal abse gelişimini önlemek açısından akla getirilmelidir (44).

Postoperatif dönemde görülebilen koleksiyonlar ile İAA karıştırılmamalıdır. Postoperatif İAA'da koleksiyondan farklı olarak görüntülemelerinde duvar formasyonu ve yoğun içerikli sıvı içerisinde hava izlenir. İntraabdominal abseler

sepsise bağlı mortalite sebebi olabilirler. Bu nedenle doğru yönetimleri önemlidir. 4 cm'den büyük abseler ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda drene edilerek uygun antibiyotik tedavisi başlanırken, 4 cm'nin altındaki abselerde ise antibiyotik tedavisi yeterli olabilmektedir (44). Tedaviye dirençli olgularda mantar enfeksiyonları da dikkate alınmalıdır.

2.4.3.1.5. Postoperatif Akut Pankreatit (POAP)

Postoperatif pankreatit, postoperatif dönemde rezidü pankreas dokusunda dem, peripankreatik sıvı ve serum amilaz değerinin 48 saat yüksek seyretmesi olarak tanımlanabilir (45). Patofizyolojisinde pankreas rezeksiyon hattının intraoperatif iskemik hasarının rol oynadığı düşünülmektedir (46). Normalin st sınırına yükselen amilaz değeri ve c-reaktif proteinin (CRP) 180 mg/l'nin üzerine çıkması ise klinik ilişkili postoperatif akut pankreatit olarak tanımlanır ve artmış CR-POPF riski taşıdığı gösterilmiştir (47). Son yıllarda POAP'ın CR-POPF ile ilişkisine yönelik çalışmaların sayısı artmaktadır. Öte yandan, klinik ilişkili postoperatif akut pankreatit, CR-POPF'den bağımsız olarak yüksek morbidite ilişkili bulunmuştur (45). Kısacası, POAP'ın CR-POPF patofizyolojisinde bir faktör olarak rol oynadığı görülmektedir (26). Bu nedenle, gelecekte bu alandaki çalışmaların artmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Dizaynı ve Sonlanım Noktaları

Çalışmamız etik kurul tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2018 ile Şubat 2023 tarihleri arasında benign ya da malign periampuller patolojiler sebebiyle PD uygulanan 152 hasta dahil edildi. Preoperatif radyolojik değerlendirme bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile yapıldı. Tümörler için rezektabilitate kurumsal multidisipliner tümör konseyinde görüşüldü. SMV- portal ven (PV) tümöral invazyonu olan hastalar için sıklıkla venöz rezeksiyon ve rekonstrüksiyon uygulanırken, preoperatif ve/veya peroperatif arter invazyonu saptananlar için PD tercih edilmedi.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası CR-POPF iken, ikincil sonlanım noktası Clavien-Dindo sınıflamasına göre Grade 3-4 yani ciddi postoperatif komplikasyonlar idi.

Veri toplanması

Bireysel hasta verileri elektronik tıbbi kayıtlardan çıkarıldı. Kaydedilen preoperatif faktörler yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri (VKİ), ASA skorları, komorbiditeler (diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve tütün kullanımı), preoperatif biliyer drenaj durumu, total bilirubin seviyesi, önceki ameliyat öyküsü, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) ve prognostik nutrisyonel indeks (prognostic nutritional index, PNI)'i içeriyordu. Kaydedilen perioperatif faktörler arasında nihai patoloji, tahmini intraoperatif kan kaybı, remnant pankreas dokusu kıvamı (yumuşak ve sert), ana pankreas kanalı çapı (≤ 3 mm ve > 3 mm) ve venöz rekonstrüksiyon ihtiyacı yer aldı. Kaydedilen postoperatif data arasında postoperatif 1. gün ortalama platelet hacmi (mean platelet volüme, MPV) ve serum CRP seviyesi, ek komplikasyonlar (mide boşalım güçlüğü, cerrahi alan enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi), hastanede yatış süresi ve postoperatif ilk 90 günde hastaneye yeniden yatış yer aldı. Preoperatif laboratuvar verileri cerrahiden en fazla 3 gün öncesindeki alınmış serum örneklerinden elde edilen sonuçlardan kaydedildi. PNI, albumin (g/dl) değeri ve periferik kandaki toplam lenfosit sayısının bir fonksiyonu olarak hesaplandı:

(albumin g/dL x 10) + (toplam lenfosit sayısı x 0,05) (48). NLO ve PLO ise sırasıyla nötrofil ve platelet sayılarının lenfosit sayısına oranıydı. Remnant pankreatik kalıntı doku kıvamı (yumuşak veya sert) ve ana pankreatik kanal çapı (≤ 3 mm veya > 3 mm) cerrah tarafından intraoperatif olarak belirlendi. Pankreas duktal adenokarsinom veya kronik pankreatit dışındaki patolojik tanılar POPF gelişimi için yüksek riskli patoloji olarak kabul edildi (yani duodenal, safra, ampullar, adacık hücresi tümörleri ve iyi huylu tümörler). Tüm postoperatif komplikasyonlar Uluslararası Pankreas Fistülü Çalışma Grubu, Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu ve Clavien-Dindo sınıflandırmasına göre kaydedilmiştir. ISGPF Grade B/C ve Clavien-Dindo Grade 3-4 komplikasyonlar sırasıyla CR-POPF ve şiddetli olarak kabul edildi.

Perioperatif Yönetim

Operasyon öncesi hastalar Anestezi, Kardiyoloji ve Göğüs Hastalıkları Departmanları tarafından değerlendirildi. Preoperatif immün-nutrisyonel destek tedavi rutin olarak uygulanmadı. Hastaların cerrahi saha temizliği 1 gün önce yapıldı. Tüm hastalara operasyon öncesi anti-embolik çorap giydirildi. Hastalar operasyona en az 8 saatlik açlık sonrası alındı. Operasyon öncesi genel anestezi altında ameliyat salonunda NGT, idrar sondası ve santral venöz katater takıldı.

Bu kohorttaki tüm hastalara üç farklı cerrah yönetiminde klasik Whipple prosedürü uygulanmıştır. Hastalara cilt insizyonundan hemen önce profilaktik antibiyoterapi tipik olarak üçüncü kuşak sefalosporin (1 gr /doz) ile yapıldı; intraoperatif 4 saatte bir tekrarlandı ve postoperatif ilk 3 gün devam edildi (1 gr/12 saatte bir). Ameliyattan önce safra kültürü veya kan kültürü sonucu varsa profilaktik antibiyoterapi değiştirildi. Pankreatikojejunostomilerin tümü, daha önce tanımlandığı gibi Modifiye Blumgart yöntemi (17) ile yapıldı ve ana pankreas kanalı ile jejunum arasına internal stent yerleştirildi. Ayrıca, pankreatikojejunostomi ve hepatikojejunostomi anastomozlarının komşuluklarına toplam iki adet intraperitoneal pankreatik vakumsuz silikon dren de rutin olarak konuldu.

Hastalar postoperatif erken dönemde kurumsal protokole uygun olarak yoğun bakımda takip edildi ve çoğu hasta postoperatif 1. günde servise alındı. Serum hematoloji ve biyokimya laboratuvar ölçümleri günlük olarak değerlendirildi. Postoperatif 1. günde çoğu hasta için düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (40 mg enoksaparin sodyum

/ gün) ile derin ven trombozu profilaksisine başlandı ve en az 3 ay devam edildi. Nazogastrik tüpler hastaların çoğunda postoperatif 1. veya 2. günde çıkarıldı. Ağızdan beslenmeye başlama zamanı bireyseldi. Hastaların çoğu karın şişkinliği, mide bulantısı veya kusma olmaması durumunda postoperatif 1. veya 2. günden itibaren berrak bir sıvı diyet aldı. İleusun klinik belirtileri veya gecikmiş mide boşalması (örneğin, şişkinlik, mide bulantısı, kusma) yoksa diyet giderek arttırıldı. Hastalara rutin olarak enteral ya da parenteral nutrisyonel beslenme destek ürünü verilmedi. İntraoperatif konulan intraperitoneal drenlerin debisi günlük olarak izlendi. Postoperatif 3. günde tüm hastaların intraoperatif konulan intraperitoneal drenlerinden kantitatif dren sıvısı amilaz seviyesini belirlemek için örnek alındı. ISGPF tanımına bağlı olarak postoperatif 3. günde veya sonrasında kurumumuzun normal serum amilaz seviyesi aralığının üst seviyesinin üç katından daha yüksek bir dren amilaz değeri BL olarak kabul edildi (Enstitümüzde serum amilaz seviyesinin normal üst sınırı 100 IU/l'dir). Takip eden günlerde CR-POPF için klinik şüphesi olan hastalarda (örn. ateş, ağrı, dren içeriği miktarı veya karakterinde değişiklik) dren sıvısı amilaz değeri kontrol edildi. Dren hacmi 24 saatte ≤ 100 ml olduğunda, dren sıvısı amilaz değerleri POPF için tanısal olmayanlarda ve drenin çıkarılması için şilöz fistül veya intraperitoneal hemoraji gibi başka bir neden olmayan hastalarda intraperitoneal drenler postoperatif 3. günde çıkarıldı. Klinik şüphe durumunda, intraperitoneal sıvı koleksiyonlarını ve/veya apseleri değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapıldı. Bazı hastalar ise drenle taburcu edildi ve drenler daha sonra poliklinik kontrollerinde çekildi.

İstatistiksel Analiz

Hastalar CR-POPF varlığına göre 2 gruba ayrıldı ve tüm veriler karşılaştırıldı. Median (minimum-maximum) veya ortalama ($\pm$ standart sapma) olarak sunulan sürekli değişiklikler T-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler yüzdelik sayılar olarak rapor edildi ve uygunluğuna göre Chi-square ya da Fisher-Exact test kullanılarak karşılaştırıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (geriye doğru değişken seçimli) CR-POPF gelişimi ile ilişkili bağımsız faktörleri belirlemek için gerçekleştirildi. Çok değişkenli analize girebilmesi için bağımsız faktörlerin tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olması gerekiyordu ($p < 0.1$). Sonuçlar %95 güven aralıkları (confidence interval, CI) ve

olasılık oranları (odds ratio, OR) olarak sunuldu. p değeri < 0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statics for Mac, Sürüm 26.0 (IBM Corp, Armonok, Newyork, ABD) kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 69 (45.3%)’una pankreas başı, 51 (33.5%)’ine ampüller, 24 (15.7%)’üne distal koledok ve 8’ine (5.2%) duodenum lokalizasyonundaki beningn ya da malign tümörler için PD uygulanmıştı. (Tablo: 6)

Tablo 6: Periampuller bölge lezyonlarının yerleşimlerine ve malignite durumlarına göre kategorizasyonu

Lokalizasyon	Toplam	Malign		Benign	
		(n)	(%)	(n)	(%)
Pankreas başı	69	57	82.6	12	17.4
Distal koledok	24	24	100	0	0
Ampulla	51	46	90.1	5	9.9
Duodenum	8	7	87.5	1	12.5

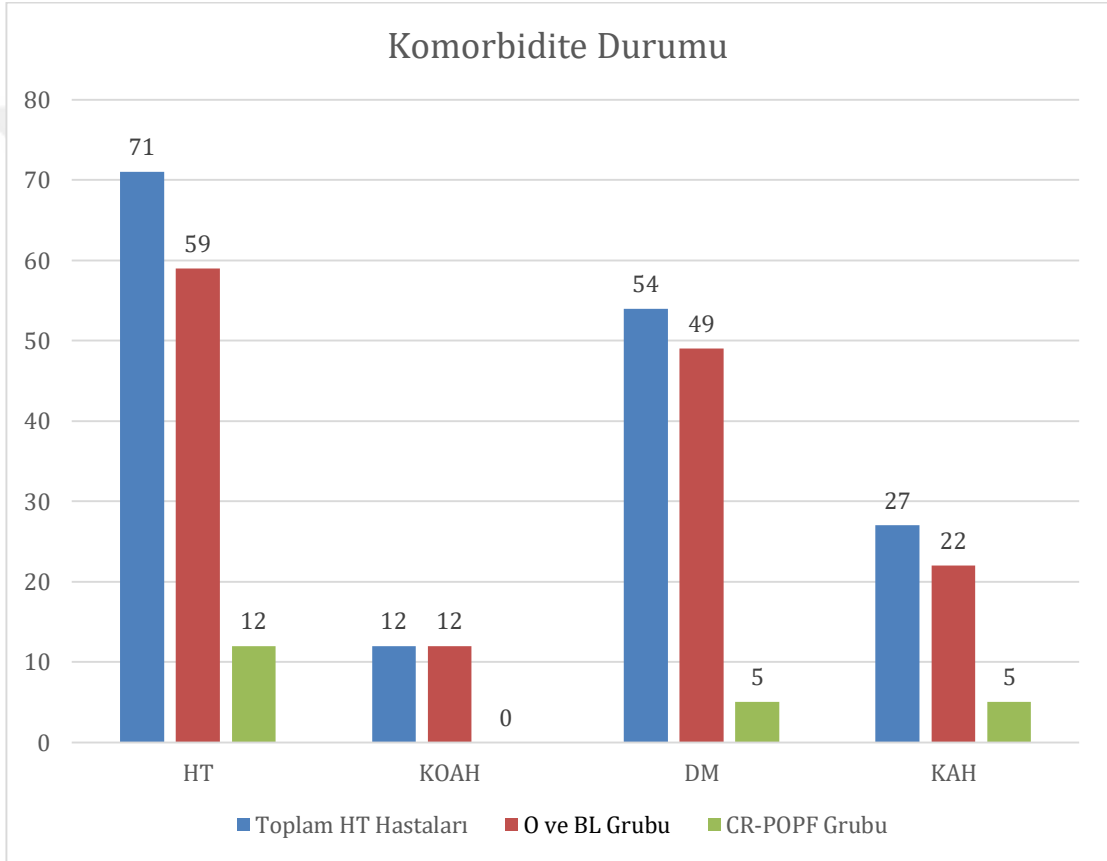
Preoperatif özellikler ve CR-POPF

Bu serideki hastaların preoperatif demografik ve klinikopatolojik özellikleri ile CR-POPF gelişimi arasındaki ilişki Tablo 9’da özetlenmiştir. Toplam 152 hastanın 20 (13.1%)’sinde CR-POPF gözlendi. CR-POPF grubundaki 20 hastanın 12 (60%)’sinde hipertansiyon, 5 (25%)’inde diabetes mellitus ve 5 (25%)’inde de koroner arter hastalığı mevcuttu (Şekil 7). Bu komorbiditeler ile CR-POPF gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Yine CR-POPF gelişen 20 hastanın 4 (20%)’ünde ASA skoru ≥ 3 idi ve bu istatistiksel anlamlı değildi ($p = 0.960$). Kohorttaki 152 hastanın toplam 78 (51.3 %)’ine, CR-POPF gelişen 20 hastanın ise 11 (55 %)’ine preoperatif bilier drenaj uygulanmıştı ve bu CR-POPF gelişimi ile ilişkili değildi ($p = 0.909$). Yüksek riskli patoloji, CR-POPF gelişen 20 hastanın 15’inde (75%) var iken, CR-POPF gelişmeyen 132 hastanın 71’inde (53.8%) saptandı ($p = 0,092$). Son olarak, CR-POPF gelişen hastalardaki median PNI değeri gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı daha düşüktü. (35,82 [30.11-48.11]’e karşı 38,86 [18,21-58,07]; $p = 0.015$).

Tablo 7: PD uygulanan hastaların postoperatif pankreatik fistül gelişimi açısından kategorizasyonları

Fistül Dereceleri	Hasta sayıları (n)	Yüzdelik oran
0	80	52.6
BL	52	34.2
Grade B	14	9.2
Grade C	6	3.9

Şekil 7: Hastaların komorbidite durumları ve CR-POPF'ye göre dağılımı



ISGPGF: Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Fistula), HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus

* ISGPF'nin 2016 tanımlamasına göre sınıflandırıldı. Fistül olmayan grubu 0 ve Grade A (biyokimyasal leak) oluşturdu. Grade B ve C ise fistül olan gruba dahil edildi.

Tablo 8: Hastaların perioperatif özellikleri ile CR-POPF gelişimi arasındaki ilişki

Klinik ilişkili pankreatik fistül				
Preoperatif faktörler	Toplam	Fistül olmayan grup* (0 ve BL)	Fistül grubu* (Grade B-C)	P değeri
	(N=152)	(N=132)	(N=20)	
Yaş yıl, median	66 (29-87)	65,5 (29-87)	67,5 (45-82)	0,639
Cinsiyet, kadın (%)	68 (44,7)	58 (43)	10 (50)	0,790
Beden kitle indeksi (kg/m ²), ≥30 (%)	31 (20,4)	28 (21,2)	3 (9,7)	0,766
Hipertansiyon, evet (%)	71 (46,7)	59 (44,6)	12 (60)	0,299
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, evet (%)	12 (7,9)	12 (9,1)	0 (0)	0,368
Koroner Arter Hastalığı, evet (%)	27 (17,8)	22 (16,7)	5 (25)	0,356
Diabetes Mellitus, evet (%)	54 (35,5)	49 (37,1)	5 (25)	0,421
Sigara kullanımı, evet (%)	27 (17,8)	24 (18,2)	3 (15)	1,000
Batın cerrahisi öyküsü, evet (%)	30 (19,7)	27 (20,5)	3 (15)	0,766
Preoperatif biliyer drenaj, evet (%)	78 (51,3)	67 (50,8)	11 (55)	0,909
ASA durumu, 3-4 (%)	26 (17,1)	22 (16,7)	4 (20)	0,960
Yüksek riskli patoloji**, evet (%)	86 (56,6)	71 (53,8)	15 (75)	0,092
Prognostik nutrisyonel indeks, median	38,58 (18,21-58,07)	38,86 (18,21-58,07)	35,82 (30.11-48.11)	0,015
Nötrofil lenfosit oranı (NLO), median	2,22 (0,71-19,50)	2,04 (1,08-17,89)	2,04 (1,08-19,5)	0,601
Platelet lenfosit oranı (PLO), median	144,96 (15-563,41)	147,02 (15-509)	141,25 (75,61-563,41)	0,872
Total bilirubin düzeyi, median	0,79 (0,06-10,59)	0,75 (0,06-10,59)	1,19 (0,14-6,55)	0,300

* ISGPF'nin 2016 tanımlamasına göre sınıflandırıldı. Fistül olmayan grubu 0 ve Grade A (biyokimyasal sızıntı) oluşturdu. Grade B ve C ise fistül olan gruba dahil edildi.

** Pankreas adenokarsinomu ve kronik/otoimmün pankreatit haricindeki tanılar, yüksek riskli patoloji olarak tanımlandı. İstatiksel açıdan anlamlı olan değerler kalın puntolu yazıldı.

ISGPGF: Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Fistula),

Perioperatif faktörler ve CR-POPF

Perioperatif faktörler ile CR-POPF gelişimi arasındaki ilişki tablo de gösterilmiştir. CR-POPF gelişen hasta grubundaki (n = 20) yumuşak pankreas remnant dokusu oranı (n = 16, 80%) CR-POPF gelişmeyen hasta grubundaki (n = 132) yumuşak pankreas remnant dokusu oranından (n = 87, 57.2%) anlamlı yüksek gözlemlendi (p=0.03). 152 hastanın 59 (38.8%)'unda ana pankreas kanal çapı ≤3 mm idi. Bunlardan 49'u (37.1%) CR-POPF gelişmeyen hasta grubunda iken 10'u CR-POPF (50%) gelişen hasta grubunda idi (p = 0.392). Bu çalışmaya dahil edilen PD uygulanan hastaların 26 (17.1%)'sına k venöz rezeksiyon ve rekonstrüksiyon yapılmıştı ve bunların 6'sında (30%) CR-POPF geliştiği gözlemlendi (p = 0.115).

Postoperatif sonuçlar ve CR-POPF

Postoperatif sonuçlar ile CR-POPF oluşumları arasındaki ilişki tablo 10'da özetlenmiştir. PD uygulanan toplam 152 hastanın postoperatif 1. gündeki mean CRP değeri 174.36 ($\pm 73,29$) idi. CR-POPF gelişen hastalardaki mean CRP değeri (206,99 mg/L $\pm 81,55$) CR-POPF gelişmeyen hastalarinki ile (169,47 ± 71) karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandı ($p = 0.032$). PD uygulanan 152 hastanın 28 (18.4%)'inde Clavien-Dindo > Grade 2 ciddi komplikasyon vardı. Bunlardan 11(55 %) 'i CR-POPF gelişen hasta grubunda iken 17 (12.8 %) 'si CR-POPF gelişmeyen hasta grubunda görüldü ($p < 0.01$). Postoperatif mide boşalım gücü (MBG) çalışmamıza dahil edilen 152 hastanın 28'inde (18,4 %) ve CR-POPF gelişen 20 hastanın 3 (15 %) görüldü ($p = 1.000$). Son olarak CR-POPF gelişen hasta grubunda median yatış süresi ise 21 (8 - 57) gün idi ve istatistiksel anlamlı daha uzundu ($p < 0.01$).

Tablo 9: PD sonrası CR-POPF gelişimi ile ilişkili perioperatif faktörler ve postoperatif sonuçlar

Klinik ilişkili Postoperatif Pankreatik Fistül				
Perioperatif ve Posoperatif faktörler	Toplam	Fistül olmayan grup* (0 ve BL)	Fistül grubu* (Grade B-C)	P değeri
	(N=152)	(N=132)	(N=20)	
Pankreas dokusu, yumuşak (%)	87 (57,2)	71 (53,8)	16 (80)	0,030
Pankreatik kanal çapı, ≤ 3 mm (%)	59 (38,8)	49 (37,1)	10 (50)	0,392
Venöz rekonstrüksiyon, evet (%)	26 (17,1)	20 (15,2)	6 (30)	0,115
Operasyon süresi, dakika, median	381,50 (240-780)	381,50 (240-780)	390 (240-720)	0,653
Intraoperatif kan transfüzyonu, Ü, median	0 (0-6)	0 (0-6)	1 (0-4)	0,201
Postoperatif 1.gün CRP değeri (mg/L) mean	174,36 ($\pm 73,29$)	169,42 ($\pm 6,17$)	206,99 ($\pm 18,23$)	0,032
Postoperatif 1.gün MPV değeri (fL), median	10,30 (7,8-12,4)	10,35 (7,8-12,4)	10,05 (9,10-12,30)	0,501
Clavien-Dindo derecesi, > 2 (%)	28 (18,4)	17 (12,8)	11 (55)	< 0.01
Mide Boşalım Güçlüğü, (%)	28 (18,4)	25 (18,9)	3 (15)	1.000
Hastane yatış süresi, median, gün	12 (6-57)	11 (6-53)	21 (8-57)	< 0.01

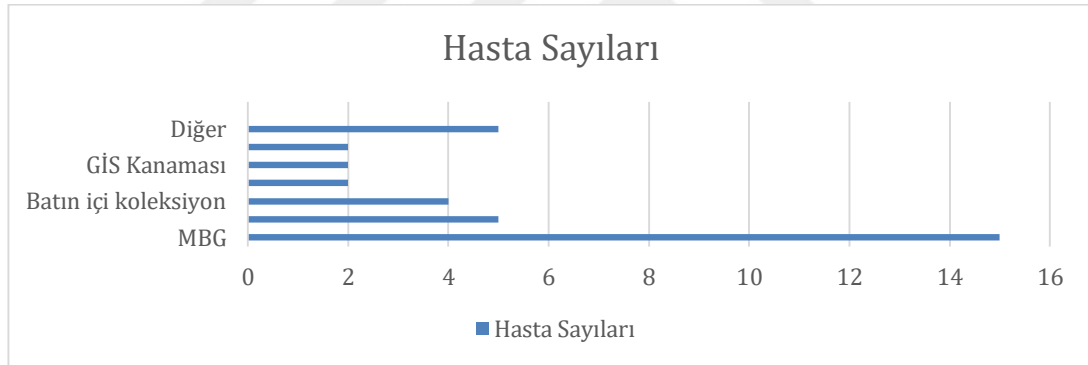
CR-POPF: Klinik ilişkili postoperatif pankreatik fistül (Clinical relevant postoperative pancreatic fistula), BL: Biyokimyasal sızıntı (Biyokimyasal leak), MPV: Ortalama platelet hacmi (mean platelet volume), CRP: C reaktif protein

ISGPF'nin tanımlamasına göre fistül olmayan (0 ve BL) grup ile fistül grubunun (Grade B ve C) risk faktörleri açısından karşılaştırılması

*Pankreas adenokarsinomu ve kronik/otoimmün pankreatit haricindeki tanılar, yüksek riskli patoloji olarak tanımlandı.

Toplam kohorttaki (n =152) 9 hasta (5.9 %) farklı endikasyonlar nedeniyle yeniden opere edildi. 4 hasta postoperatif kanama, 1 hasta ileus, 1 hasta enterokütan fistül, 2 hasta ise batın içi abse sebebiyle opere edildi. 1 hasta da ise postoperatif direkt bilirubin değerlerinde açıklanamayan artış mevcuttu. Bu hasta opere edilerek bilioenterik anastomozu yenilendi. Bu hastanın anastomozunun bir parazit tarafından mekanik olarak obstrükte edildiği intraoperatif görüldü.

PD uygulanan toplam hasta grubundaki (n = 152) 44 hasta (28.9 %) farklı nedenlerle tekrar hospitalize edildi. Hastaneye yeniden yatış endikasyonları arasında mide boşalım güçlüğü (MBG) en sık olanıydı. 15 hasta (9.8 %) MBG sebebiyle yeniden hastaneye yatırıldı. 5 hasta yara yeri enfeksiyonu, 4 hasta batın içi koleksiyon, 2 hasta karaciğer absesi, 2 hasta gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, 2 hasta genel durum bozukluğu, 2 hasta üriner sistem enfeksiyonu, 1 hasta kolanjit, 1 hasta pulmoner tromboemboli (PTE), 1 hasta ise vasküler oklüzyon gelişmesi üzerine yeniden hospitalize edildi.



Şekil 8: Pankreatikoduodenektomi uygulandıktan sonra taburcu edilen hastaların hastaneye yeniden yatış nedenleri

GİS: Gastrointestinal sistem, KC: Karaciğer, MBG: Mide boşalım güçlüğü

Tablo 10: Postoperatif sonuçlar

	N
Komplikasyonlar	
MBG	28
PF ilişkili kanama	5
Yara yeri enfeksiyonu	38
CR-POPF	20
Ortalama yatış süresi	12
Re-Operasyon	8
Yeniden hastane yatışı	44
90 günlük mortalite	3

Tablo 12: ISGPF'nin tanımlamasına göre fistül olmayan (0 ve BL) grup ile fistül grubunun (Grade B ve C) risk faktörleri açısından karşılaştırılması ve univaryant, multivaryant analizleri.

	Univaryant Test				Multivaryant Test		
	N	OR	%95 CI	P değeri	OR	CI	P değeri
Pankreas dokusu							
Sert	65	referans	referans	referans			
Yumuşak	87	0,291	0,092-0,917	0,035	0,255	0,076-0,852	0,026
PNI	152	0,909	0,829-0,997	0,043	0,890	0,808-0,980	0,018
Yüksek Riskli Patoloji*							
Hayır	66	referans	referans	referans			
Evet	86	2,577	0,886-7,502	0,082	2,455	0,794-7,590	0,119
Postoperatif 1.gün CRP değeri (mg/L)	152	1,007	1-1,014	0,035	1,007	1-1,14	0,052

MBG; Mide boşalım güçlüğü, CR-POPF; klinik ilişkili postoperatif pankreatik fistül (clinical relevant postoperative pancreatic fistula), PF: Pankreatik fistül

CR-POPF risk faktörleri

Univaryant analizde saptanan CR-POPF ile ilişkili klinikopatolojik faktörlerinden yumuşak pankreas remnant dokusu (OR [odds ratio], 0.291; 95% CI [confidence interval], 0.092-0.917; p = 0.035), pankreas başı duktal adenorsinoma dışı patolojik tanı (OR, 2.577; 95% CI, 0.886-7.502; p = 0.082), preoperatif PNI değeri (OR, 0.909; 95 % CI, 0.829 - 0.997; p = 0.043) ve postoperatif serum CRP seviyesi (OR, 1.007; 95% CI, 1.0- 1.014; p = 0.035) multivaryant analize dahil olma kriterlerini karşıladı. Bunlardan sırasıyla yumuşak pankreatik remnant dokusu ve PNI, CR-POPF gelişimi için bağımsız risk faktörü idi (OR, 0.255; 95% CI, 0.076-0.852; p = 0.026 ve OR, 0.890; 95% CI, 0.808-0.980; p = 0.018).

ISGPF: Uluslararası Pankreatik Fistül Çalışma Grubu (International Study Group of Pancreatic Fistula), CRP: C reaktif protein, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks (prognostic nutritional index), (OR: Olasılık oranı (odds ratio), CI: Güven aralığı (confidence interval)

*Pankreas adenokarsinomu ve kronik/otoimmün pankreatit haricindeki tanılar, yüksek riskli patoloji olarak tanımlandı.

5. TARTIŞMA

Postoperatif morbidite ve mortalite ile yakın ilişkisi nedeniyle literatürdeki çalışmalar POPF üzerinde yoğunlaşmıştır. Tüm bu araştırmalara, artan cerrahi deneyime ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen POPF oranlarının halen yüksek seyrediyor oluşu ve POPF yönetiminde kullanılan tedavi stratejilerinin etkinliklerinin sınırlı olması POPF'ye zemin hazırlayan mekanizmaların ve risk faktörlerinin önceden bilinmesinin önemini artırmıştır. POPF riskini artıran faktörlerin önceden bilinmesi POPF'nin önlenmesi ve yönetilmesi açısından cerraha katkı sağlayabilir. Preoperatif ve perioperatif hangi parametrelerin POPF riskini tahmin edebilme açısından anlamlı olduğu araştırmacılar için ilham noktası olmuştur. Literatürde yaş, beden kitle indeksi, cinsiyet, yandaş hastalıklar, preoperatif biliyer drenaj durumu, sigara kullanımı, malnutrisyon, kan labarotuvuar bulguları ve radyolojik görüntüleme sonuçları gibi pek çok preoperatif klinik parametre CR-POPF ilişkisi yönüyle incelenmiştir (27) (49) (50) (51). Bunlara intraoperatif pankreas dokusu, ana pankreas kanalı çapı, operasyon süresi, kan transfüzyonu, anastomoz tipi gibi perioperatif faktörler de ilave edilmiştir (31) (38) (52). Ayrıca "Postoperatif yakın dönemde hangi parametrelerdeki değişimler CR-POPF için güçlü uyarıcılar olabilir?" sorusuna yanıt aranmıştır. Biz de çalışmamızda literatüre benzer doğrultuda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörleri inceledik. Yumuşak pankreas dokusunun CR-POPF riskini arttırdığı literatürle (1) (53) uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ortaya kondu. Düşük preoperatif PNI değeri ve CR-POPF ilişkisi literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda yer almaktaydı.

Literatürdeki CR-POPF gelişiminde rol oynayan faktörlere odaklanan çalışmalardan birisi de Zhang ve arkadaşlarının 27.740 hastayı dahil ettikleri meta-analizleridir (27). Bu çalışmada hastaların % 17'sinde CR-POPF görülmüştür. Erkek cinsiyet, dar ana pankreas kanalı, yumuşak pankreas dokusu, kan transfüzyonu bu çalışmada CR-POPF için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada pankreas adenokarsinomu patolojisi, vasküler rekonstrüksiyon ve preoperatif kemoterapi ise CR-POPF açısından koruyucu faktörler olarak tespit edilmiştir. Bir başka meta-analizde ise Kielbowski ve arkadaşları 6225 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir (28). Bu araştırmada erkek cinsiyetin, yumuşak pankreasın, ana pankreas kanalın 3 mm'den dar olmasının CR-POPF için risk faktörü olduğu ortaya konarken vasküler rekonstrüksiyonun koruyucu

olduğu gösterilmiştir. Yaş, sigara, alkol, diabetes mellitus (DM), albumin, biliyer drenaj, operasyon süresi ve kan transfüzyonu ise CR-POPF gelişimini etkilememiştir. Ellis ve arkadaşlarının 15.033 hastayı kapsayan çalışmalarında CR-POPF oranı %16,7 olarak hesaplanmıştır (54). Bu araştırmada erkek cinsiyet, VKİ'nin 30'dan fazla olması, preoperatif minimal kilo kaybı, diyabet ve adenokarsinom tanıları bulunmaması, neoadjuvan kemoterapi almaması ve biliyer obstrüksiyon olmaması fistülle ilişkili parametreler olarak belirlenmiştir. Bizim sonuçlarımızda büyük ölçüde bu çalışmalarla örtüşmekteydi.

Risk faktörlerini inceleyen çalışmaların yanı sıra literatürde fistül riskini tahmin etmede kullanılan farklı skorlama sistemleri de mevcuttur. Bunlardan birisi de Callery ve arkadaşlarının geliştirdiği skorlama sistemidir (33). Bu fistül skorlama sisteminde pankreas dokusu, ana pankreas kanalı çapı, yüksek riskli patoloji ve intraoperatif kan kaybına göre puanlama yapılmakta ve fistül riskinin tahmin edilmesi amaçlanmaktadır. Pankreasın yumuşak vasıflı yapısı, ana pankreas kanalının dar olması, pankreas adenokarsinomu ve kronik pankreatit dışındaki patolojilerin varlığı ve intraoperatif kan kaybının fazla olması halinde CR-POPF riskinin arttığı gösterilmiştir. Chen ve arkadaşlarının benzer yöndeki çalışmalarında ise VKİ'nin > 28 (kg/m²) olması, yumuşak pankreas dokusu, ana pankreas kanalının dar olması ve intraoperatif kan kaybı derecesi fistül skorlama sisteminde kullanılan parametreler olarak görülmektedir (55). Kantor ve arkadaşlarının skorlama sisteminde ise beş prediktif faktör belirlenmiştir (56). Cinsiyet, pankreas kanal çapı, pankreas dokusu, preoperatif toplam bilirubin düzeyi ve VKİ bu fistül skorlama sisteminde kullanılan parametrelerdir. Bize göre de skorlama sistemleri PD öncesi CR-POPF riskini tahmin etmek için kullanılabilirler. Fakat tüm risk faktörü parametrelerinin aynı değere sahip gözükmesi bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz pankreas dokusunun kıvamını ve ana pankreas kanal çapının önemini gölgelemektedir. Ayrıca klinik uygulamada da bu iki değeri major faktör kabul eden Fourtier ve arkadaşlarının çalışması bize göre daha uygulanabilir ve gerçekçidir. Bizim de katkı sağladığımız PNI ve literatürdeki güncel parametrelerin de yeni risk skorlama sistemleri açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

İnflamatuvar belirteçlerin ve nutrisyonel parametrelerin CR-POPF'ye etkisini araştıran çalışmaların sıklığı son dönemde artmaktadır (57) (58) (59). Fakat literatürdeki

Çalışmaların daha çok postoperatif dönemdeki veriler üzerinde yoğunlaşması dolayısıyla preoperatif dönemde CR-POPF riskini önceden tahmin etme amacıyla kullanılabilecek parametrelere yönelik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Ayrıca, mevcut çalışmaların çoęu pankreas dışındaki gastrointestinal sistem cerrahilerine odaklanmıştır (60). Tüm bu gerçekler ışığında pankreas cerrahisi öncesi hastanın nutrisyonel durumunun CR-POPF'ye olan etkisini araştıran çalışmalar önem kazanmaktadır. Biz de bu noktadan hareketle NLO, PLO ve PNI gibi inflamasyonu ve nutrisyonel durumu işaret eden parametrelerle CR-POPF ilişkisini ortaya koymayı ve kendi sonuçlarımızı literatür ile kıyaslamayı amaçladık. Toplam lenfosit sayısının hastanın immün sistemi ve nutrisyonel durumunu yansıtan önemli göstergelerden birisi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (48) (61) (62). Yine albumin de hastanın beslenme durumunu gösteren önemli belirteçlerdendir (62). Ayrıca hipoalbumininin zayıf doku iyileşmesi ve anastomoz hattında azalmış kollajen sentezi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (63). Bu durum albumin ve lenfosit sayıları üzerinden kolaylıkla hesaplanabilen PNI'nın hastanın immünolojik ve nutrisyonel tablosunu tahmin etmede kullanılabilecek bir yöntem olup olmadığına ve CR-POPF'yle nasıl bir ilişki taşıdığına dair soruları da akıllara getirmektedir. Tomoyuki ve arkadaşlarının PNI'nın CR-POPF ile ilişkisini araştırdığı çalışmada 45'in altındaki bir preoperatif PNI değerinin CR-POPF için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (59). Bir başka çalışmada ise Akgl ve arkadaşları PNI'nın 40'ın altında olmasının artmış morbidite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (64). Jabłońska ve arkadaşlarının distal pankreatektomi uygulanan hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada postoperatif komplikasyon gelişen hasta grubunda albumin ve lenfosit sayılarının daha düşük olduğu görülmüştür (65). Bununla birlikte POPF oranları da düşük PNI'lı grupta daha yüksek izlenmiştir. Kanda ve arkadaşlarının çalışmasında da düşük PNI'nın POPF ile ilişkili olduğu ve bozulmuş immün-nütrisyon durumunun postoperatif komplikasyonlarda artışa yol açtığı bildirilmiştir (62). Yine bu çalışmada preoperatif beslenme desteğinin albumin ve lenfosit sayılarını artırarak postoperatif sonuçlarda iyileşmeye yol açtığı da belirtilmiştir. Sato ve arkadaşları da düşük PNI'nın CR-POPF ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (66). Rungsakulkij ve arkadaşları ise postoperatif 3.gündeki 40.5'den düşük PNI değerinin POPF'nin bir habercisi olabileceğini raporlamışlardır (67). Fakat aynı gün dren sıvısından llen

amilaz değerinin olması bize grebu çalışmanın önemini azaltmaktadır. Bizim alışmamızda da CR-POPF gelişen grupta PNI değeri anlamlı olarak daha düşüktü. Bizim sonuçlarımıza göre PNI, preoperatif bozulmuş immün-nutrisyonel tabloyu ve artmış CR-POPF riskini yansıtabilecek bir belirteç olabilir. Bu nedenle, PNI'nın preoperatif immün-nütrisyon desteği verilecek hastaların seçiminde fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz. CR-POPF oranlarında iyileşme sağlanması amacıyla preoperatif immün-nutrisyonel destek planlanacak hasta seçiminde PNI etkin rol oynamaya aday gibi gözükse de bu yönde daha büyük örneklem boyutuna ve daha çok çalışmaya gereksinim duyulduğu göze çarpmaktadır. Bununla birlikte literatürde preoperatif bozulmuş immün-nütrisyonel durumun düzeltilmesine yönelik tedavilerin, postoperatif genel komplikasyon oranlarını azalttığını bildiren yayınlar (68) olmasına rağmen CR-POPF sonuçlarına nasıl etki göstereceği halen netlik kazanmamıştır. Bu nedenle PNI'yı CR-POPF'ye etkisi açısından prediktif faktör olarak inceleyen çalışmaların yanı sıra literatürde PNI'yı artırmaya yönelik tıbbi müdahalelerin postoperatif sonuçlarda nasıl bir değişime yol aacağına dair araştırmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatür incelendiğinde pankreas dokusu kıvamının POPF için en belirgin risk faktörü olduğu söylenebilir. Pankreas doku kıvamının POPF'yi etkilediğine dair literatürde konsensüs oluştuğu görülmektedir. Genel olarak pankreas kıvamı yumuşak ve sert olarak ikiye ayrılmaktadır. Bazı merkezlerde pankreas kıvamı elastografi ya da ameliyat öncesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntülemelerle değerlendirilse de deneyimli cerrahın operasyon sırasında palpasyon yöntemiyle pankreas dokusunu tarif etmesi önerilmektedir (34) (50). Bu subjektif gibi görünse de patoloğ tarafından tespit edilen fibrozis derecesi ile korele olduğuna dair yayınlar mevcuttur (69). Biz de kliniğimizde uyguladığımız gibi pankreas dokusunun deneyimli cerrah tarafından intraoperatif olarak değerlendirilmesini önermekteyiz. Fakat her ne kadar açık yaklaşımlı cerrahilerde bu yöntem uygulanabilir gözükse de laparoskopik ve robotik yöntemlerle yapılan pankreatikoduodenektomide cerrahın palpasyonu ile pankreas kıvamı değerlendirmek mümkün olmayacağı için preoperatif elastografi ya da BT ve MR gibi görüntüleme seçenekleri tercih edilebilir.

Yumuşak pankreas dokusu, literatür taramasında POPF için en yaygın ve kabul gören risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Pankreasın yumuşak kıvamda olmasının

CR-POPF oranlarında artış ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (69) (33) (42) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (55) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82). Peki yumuşak pankreas CR-POPF için neden tehlike unsurudur? Bu soru pek çok çalışmanın da çıkış noktasını oluşturmuştur. Bu konuda ortaya atılan ve yaygın kabul gören hipotezlerin başında yumuşak pankreasın daha az fibrozis içermesi gelmektedir. Yumuşak pankreasta yağın normal parankimin yerini alarak parankim mikroyapısının bozulması da nedenler arasındadır (83). Oysaki fibrozis pankreatik dokuyu sıkılaştırarak anastomoz bütünlüğüne katkı sağlar ve fistül riskini azaltır (84). Yumuşak pankreas dokusu iskekiye de daha duyarlıdır (33) (55). Bu nedenle diseksiyon ve sütür atılması esnasında hasarlanma ihtimali de artmıştır (27). Hatta bu açıdan yapılan bir çalışmada transeksiyon hattının iskekiye açısından değerlendirilmesi ve şüphe duyulması durumunda kesinin biraz daha genişletilmesi önerilmektedir (85). Öte yandan yumuşak pankreas dokusunda ekzokrin fonksiyonlar korunmuştur (86) (87) (88). Bu da proteolitik enzim içeriği zengin sıvının artışı ile birlikte anastomozun fibrotik pankreas dokusuna kıyasla daha çok aşınmasına yol açar (50). Yumuşak pankreas bu enzim içerikli sıvıya daha duyarlıdır. Ayrıca yumuşak pankreas bezinde duktal kanallardaki tıkanma oranı daha az olacağı için yumuşak pankreas daha dar pankreatik kanalla ilişkilidir. Belyaev ve arkadaşlarının çalışmasında sütür tutma kapasitesinin doku sertliği ile korele olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, transduktal sütürlerin sütür tutma kapasitesinin transparankimal olanlardan daha yüksektir. Bu nedenle ana pankreatik kanalın sütür hattına dahil edilmesi anastomoz bütünlüğü açısından önerilmektedir (89). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yumuşak pankreas dokusuna sahip hastalarda CR-POPF oranları anlamlı şekilde artmış olarak bulundu. Bu nedenle yumuşak pankreasa sahip hasta grubu artan CR-POPF riskinden dolayı perioperatif dönemde dikkatli takip edilmelidir. Bu hasta grubundaki perioperatif klinik değişiklikler ve laboratuvar parametrelerindeki bozukluklar CR-POPF açısından şüphe uyandırmalı ve ek tedavi planlamalarına perioperatif erken dönemde başlama kararı gözden geçirilmelidir.

Risk faktörleri arasında “yüksek riskli patoloji” tanımlaması pankreas adenokarsinomu ve kronik pankreatit tanısı olan hastalar haricindeki tanı grubu için kullanılmaktadır (33). Esasen bu lezyonların pankreas dokusunda meydana getirdiği histopatolojik etki pankreatik fibrozistir (90) ve bu nedenle pankreastaki fibrozisin

CR-POPF açısından koruyucu rolü düşünülerek bu tanılar haricindeki periampuller lezyonlar fistül açısından “yüksek riskli” olarak sınıflandırılmıştır. Pankreas adenokarsinomlarında pankreas dokusunda desmoplastik reaksiyon gelişmekte bu da pankreas dokusunun fibrozis miktarını artırmaktadır (81). Fibrozisin nispeten daha az görüldüğü yüksek riskli patoloji hasta grubunda CR-POPF oranlarının yüksek olması bu açıdan bakıldığında şaşırtıcı değildir. Literatürde de pankreas adenokarsinomu ve pankreatit tanılı hasta grubunda CR-POPF oranlarının yüksek riskli patolojiye sahip hasta grubuna oranla daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (27) (73) (54) (91). Bizim çalışmamızda da anlamlı fark bulunmamasına rağmen yüksek riskli patoloji grubunda CR-POPF oranının yüksek olması dikkat çekiciydi. Biz bu sonucumuzun yüksek riskli patoloji tanılı hastaların bazılarının pankreas dokusunun da sert kıvamlı olabileceğini ve bu kritere ilişkin literatürde konsensüs oluşmamasını buna bağlamaktayız.

Çalışmaların odaklandığı bir diğer prediktif faktör ise ana pankreas kanalının çapıdır. Ana pankreas kanalının dar ya da geniş olması CR-POPF’yi etkiliyor mu sorusuna araştırmacılar tarafından cevap aranmaya geçmişte olduğu gibi günümüzde de devam edilmektedir. Literatür ana pankreas kanalının dar olmasının CR-POPF riskini artırdığını destekleyen çalışmalarla doludur (27) (33) (70) (92) (74) (93) (94, 95) (96) (97) (98) (99). Bu çalışmaların çoğunda pankreas kanalı, bizim çalışmamızda da olduğu üzere dar ve geniş olarak 2 ana gruba ayrılırken 3 mm kesme (cut-off) değer kabul edilmiştir. Fakat, kanalı dar ve geniş olarak sınıflandırırken kesme (cut-off) değeri 2mm (94) ya da 5 mm (100) olarak kabul eden çalışmalar da mevcuttur. Dar pankreas kanalının hangi mekanizmalarla CR-POPF riskini artırdığını araştıran bir çalışmada yumuşak pankreas dokusu varlığında duktal tıkanma daha az görüleceği için kanalda dilatasyonun da bununla korele bir şekilde daha dar olacağı belirtilmiştir (33). Bir diğerinde ise dar ana pankreas kanalının tıkanıklığa ve ayrışmaya yatkın olduğuna yer verilmiştir (83). Pankreas kanalının çapını önemli kılan sebepler arasına dar kanalın, rekonstrüksiyonu cerrahi teknik açısından zorlaştırması da eklenebilir (33). Ayrıca, yumuşak pankreas dokusu ve korunmuş ekzokrin fonksiyonlarla ilişkili olan (27) dar ana pankreatik kanal postoperatif akut pankreatit oranını artırarak CR-POPF insidansını olumsuz yönde etkiler (101). Biz de dar kanalın yumuşak pankreas kanalı ile birlikteliğinin asıl CR-POPF sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü bu hasta

grubunda bizim de sonuçlarımıza uyumlu olarak ana faktör pankreas kanalının çapının dar olmasından ziyade pankreas kıvamının yumuşaklığıdır. Anlamlı fark gözükmemesini ise bu durumu kısmen tolere eden anastomoz esnasında loop gözlük kullanımı ile ilişkilendirmekteyiz. Özetle, risk faktörü temelli literatür araştırmalarının ortak sonuçları, yumuşak pankreas ve dar ana pankreas kanalının CR-POPF için başlıca iki prediktif faktör olduğunu işaret etmektedir. ISPGS de bu iki faktörü dikkate alarak 4 evreli yeni bir konsensüs sınıflandırması oluşturmuştur. Bu çalışmada pankreas kıvamının, ana pankreas kanalı çapına kıyasla fibrozise ve ekzokrin fonksiyonların üzerindeki etkisiyle CR-POPF ile daha güçlü ilişki içerisinde olduğu ifade edilmiştir (34). Bu çalışmada, sert pankreas dokusu ve pankreas kanalının 3 mm'den geniş olması Grade A, CR-POPF açısından en düşük riskli grup olarak tanımlanmıştır. Yumuşak pankreas dokusu ve pankreas kanalı çapının 3 mm ve daha küçük olması ise Grade D, en yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızda da ISPGS'nin sınıflandırmasına paralel olarak en yüksek CR-POPF oranı Grade D sınıfında görüldü. CR-POPF gelişen 20 hastanın 11'i Grade D grubunda yer almaktaydı. Biz de bu sonuçlar ışığında CR-POPF'yi öngörmede pankreas dokusunun diğer tüm faktörlerden daha kritik bir role sahip olduğuna inanmaktayız.

NLO ve PLO gibi inflamatuvar ve beslenme durumunu yansıtan oranlar da literatürün güncel konuları arasındadır. Toya ve arkadaşlarının distal pankreatektomi uygulanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada NLO'nun POPF'yi tahmin etmedeki etkisinin zayıf olduğu fakat NLO oranı düşük hasta grubunda POPF'nin iyileşme süresinin daha kısa sürdüğü gösterilmiştir (58). Caputo ve arkadaşları PD uygulanan hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada NLO ve PLO'nun Grade C CR-POPF'yi tahmin etme amacıyla kullanılabilecek prediktif değerler olduğunu bildirmişlerdir (102). Kumamoto ve arkadaşları ise yüksek NLO oranlarının artmış postoperatif komplikasyonlarla ve POPF ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (103). Bir başka çalışmada yüksek NLO oranına sahip hasta grubunda postoperatif kanama ve abdominal koleksiyon riskinin artış gösterdiğinden bahsedilmiştir (57). Garnier ve arkadaşları ise yaptıkları araştırmada postoperatif 3.gündeki NLO oranının 8.5'dan küçük olmasının POPF'yi dışlamada bir kriter olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (104). Kınacı ve arkadaşlarının çalışmasında postoperatif NLO ve PLO değerlerinin CR-POPF'yi öngörmede prediktif bir rolü olmadığı gösterilmiştir (105). Arıkan ve arkadaşları da

NLO'nun postoperatif sonuçlara etkisini araştırmışlar ve NLO'nun POPF riskini öngörebilmek için tek başına kullanılmayacağını bildirmişlerdir (106). Bir başka çalışmada ise NLO ve PLO oranları yüksek hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da postoperatif komplikasyon oranları daha yüksekti (65). Literatürdeki postoperatif dönem üzerine yoğunlaşmanın aksine biz preoperatif NLO ve PLO değerlerinin CR-POPF'yi öngörmedeki etkilerini araştırdık ve NLO ve PLO değerlerinin CR-POPF riski ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı sonucuna vardık. Literatür incelendiğinde preoperatif NLO ve PLO'nun CR-POPF'ye etkisi hakkında kanaat oluşturacak sayıda çalışma olmadığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle, risk faktörü odaklı araştırmalara preoperatif NLO ve PLO'nun da dahil edilmesini literatüre katkı sunulması açısından önermekteyiz.

“Akut faz reaktanlarındaki postoperatif değişiklikler CR-POPF'nin erken uyarıcıları mıdır” sorusuna cevap arayan Kanda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperatif 3.günde 1.güne kıyasla CRP seviyelerindeki artışın CR-POPF ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir (107). Çünkü CRP'nin yarılanma ömrü 19 saattir ve ek inflamatuvar olay olmaması halinde CRP'nin postoperatif 2.gün sonrası düşmesi beklenmektedir. Bu düşüşün olmaması ise pankreas sızıntısına sekonder yaşanan inflamatuvar süreci akla getirmektedir. Mintziras ve arkadaşlarının çalışmasında % 16 hastada CR-POPF geliştiği gözlenmiştir (108). Bu çalışmada postoperatif 3.gündeki CRP değerinin 203'den fazla olmasının CR-POPF'yi tahmin etmede önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Takeishi ve arkadaşları da CRP değerinin CR-POPF ile ilişkisini araştırmışlardır (93). Onların çalışmasında postoperatif 2.günkü CRP değerinin 12,8 g/dl'den fazla olmasının CR-POPF riskini artırdığı raporlanmıştır. Bir başka çalışmada da postoperatif 4.günkü CRP seviyesinin CR-POPF'nin bağımsız bir öngörücüsü olduğu ortaya konmuştur (109). Tüm bu çalışmalar ışığında postoperatif 3.gün dren sıvısı örneği sonucunda BL geliştiği görülen hastalarda BL'nin CR-POPF'ye dönüşüp dönüşmeyeceğini tahmin ederken CRP'nin rehberliğinden yararlanabilir miyiz, sorusu da aklara gelmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CR-POPF gelişen hastalarda postoperatif 1.gündeki CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da fistül izlenmeyen gruba kıyasla yüksekti. Bu nedenle, özellikle yüksek riskli hasta grubunda postoperatif yakın dönemdeki CRP değerlerinin dikkatli incelenmesi gerekmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda CRP

seviyelerinin de CR-POPF açısından artan riski işaret etmesi halinde somatostatin analoglarının kullanımı da dahil olmak üzere tedavi planında bazı değişiklikler ile dren kültürü gönderilmesi ve BT ile batın içerisinin değerlendirilmesi gibi tanısal seçenekler gündeme gelebilir. Öte yandan, CR-POPF gelişen ya da gelişecek hastalarda CRP'nin yükseldiği konusunda literatürde fikir birliğine varılmış gibi görünse de farklı kesme (cut-off) değerlerin rapor edilmesi cerrahlar açısından handikap olarak gözükmektedir. Bu nedenle evrensel bir kesme (cut-off) değeri benimsenmesi için de yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tarihsel süreç içerisinde daha iyi postoperatif sonuçlar adına cerrahlar tarafından farklı pankreas anastomoz tipleri ve teknik varyasyonlar deneyimlenmiştir. Hangi rekonstrüksiyon şeklinin daha düşük CR-POPF oranı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar da literatürdeki yerini almıştır (110) (111). Chen ve arkadaşları pankreatikogastrostomi (PG) rekonstrüksiyonunda intestinal enzimler ve safranin yokluğunda inaktif formdaki pankreas kaynaklı zimojen granüllerinin aktif forma dönüşümünün azalacağından ve bunun da anastomozu daha az aşındıracağından hareketle PG'nin pankreatikojejunostomiye(PJ) göre daha güvenli olduğunu savunmuşlardır (112). PG ile PJ'nin kıyaslandığı çalışmalarda PG'nin PJ'ye oranla daha düşük CR-POPF insidansı ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar (113) (114) (115) olmakla birlikte; her iki anastomoz tipinde fistül riski açısından fark olmadığını ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (116, 117, 118). Anastomoz tipine ilişkin araştırmalarda invajinasyon ve duktus-mukoza PJ teknikleri de karşılaştırılmıştır (119). Hua ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanalizde invajinasyon PJ uygulanan hastalarda CR-POPF oranının duktus-mukoza PJ tercih edilenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (120). Zhang ve arkadaşlarının metaanalizlerinde ise her iki rekonstrüksiyon tekniği arasında CR-POPF açısından fark görülmemiştir (121). PJ'nin farklı anastomoz tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda konsensüse varılamadığı görülmektedir (14, 119, 122). Ayrıca, PJ'nin duktus-mukoza anastomoz tekniğinin bir alt tipi olan Modifiye Blumgart yöntemi ile geleneksel anastomozu karşılaştıran çalışmalar da vardır (123) (124). Ozsay ve arkadaşlarının çalışmasında Modifiye Blumgart anastomoz grubu ile geleneksel anastomoz yapılan hastalar karşılaştırılmış ve Modifiye Blumgart'ın daha düşük CR-POPF oranlarına sahip olduğu ortaya konulmuştur (17). Bununla birlikte benzer sonuçlar taşıyan araştırmalar

(125) olmasına karşın literatürde aksini iddia edenler de bulunmaktadır (122). Hangi anastomoz modelinde fistül riskinin daha düşük olacağına dair ortak bir kanaat oluşmadığı görülmektedir. Öte yandan, ISPGS'nin çalışmasında standardize edilmiş bir tekniği tekrarlayanın, bu teknikte uzmanlaşmanın ve deneyimin artırılmasının önemine dikkat çekilmiştir (126). Bu çalışmada loop gözlük kullanılmasının da fistül riskini azalttığı kaydedilmiştir. Bizim kliniğimizde %13,1'lik CR-POPF oranının literatürdeki çalışmalara (34, 35, 54, 66, 75, 81, 96) kıyasla düşük seyretmesinin aynı anastomoz tipinin tekrarlanmasından ve loop gözlük kullanılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenle CR-POPF insidansının azaltılması için hangi anastomoz yönteminin tercih edileceğinden bağımsız olarak aynı anastomoz tipinin tekrarlanarak bu konudaki deneyimin artırılmasını ve cerrahın loop gözlük kullanmasını öneriyoruz.

Hastalara preoperatif biliyer drenaj uygulanmasının postoperatif sonuçları ve CR-POPF oranlarını nasıl etkilediği de literatürde cevap aranan sorular arasındadır. Chen ve arkadaşlarının meta-analizlerinde preoperatif biliyer drenaj uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında POPF ve genel morbidite oranları açısından fark görülmemiştir (127). Fakat biliyer drenaj uygulanan grupta yara enfeksiyonu ve diğer enfeksiyöz komplikasyon oranlarının yüksek olması dikkati çekmiştir. Chu ve arkadaşlarının çalışmalarında da preoperatif biliyer drenaj uygulamasının POPF ve komplikasyon oranlarında değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (128). Bu yayınların tersine, Nakeeb ve arkadaşlarının çalışmasında ise preoperatif biliyer drenaj uygulanan hastalarda POPF insidansı ve postoperatif komplikasyon oranlarında artış izlenmiştir (129). Sewnath ve arkadaşları da preoperatif biliyer drenajın postoperatif sonuçlara ve POPF oranlarına etkisi olmadığını bildirmişlerdir (130). Bu çalışmada bilirubin düzeylerindeki düşüşün postoperatif sonuçlarda iyileşmeye yol açmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bilirubin düzeyinin ve biliyer drenaj uygulanmasının POPF insidansı ile ilişkili olmadığı ortaya kondu. Literatürde de bizim sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (131). Literatürdeki bu çalışmaları göz önünde bulundurduğumuzda, preoperatif bilirubin düzeyinin ve biliyer drenaj uygulaması sonrası bilirubin düzeylerindeki düşüşün CR-POPF'ye ve postoperatif sonuçlara olumlu yönde etkisi olmadığını görüyoruz. üüERCP ve PTK gibi işlemlerin kendi riskleri ve postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlardaki artışa

olan etkileri de dikkate alındığında preoperatif biliyer drenajın hiperbilirubinemisi olan hastalarda rutin uygulanmasını önermemekteyiz. Bununla birlikte, kolanjite bağlı sistemik belirtilerin varlığında ya da operasyonun çeşitli nedenlerle gecikecek olması halinde biliyer drenaj tercih edilebilir.

Artan yaşla birlikte genel postoperatif komplikasyonlara paralel olarak POPF oranının da arttığını gösteren araştırmalar (51) (132) literatürde yerini alırken, bizim çalışmamızda yaş ve CR-POPF insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu farklılığının sebebinin literatürdeki çalışmalara dahil edilen hasta grupları arasındaki yaş farkı olduğuna inanmaktayız. Çünkü, Ricardo ve arkadaşları 80 yaş ve üzeri popülasyonda POPF riskinin arttığını gösterirken (132) bizim çalışmamızdaki hastaların yaşları ortalama 66 idi. Ayrıca literatürde yaş ve POPF arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirerek bizim sonuçlarımızı destekleyen yayınlar da bulunmaktadır (133). Biz de yaştan bağımsız bir prediktif değer olmasından ziyade bozulmuş immünnutrisyon, yandaş hastalıklar gibi olumsuz tıbbi durumlarla birlikteliği halinde CR-POPF riskini artıracaklarını düşünmekteyiz.

Mathur ve arkadaşlarının DM'nin CR-POPF ile ilişkisini araştırdığı çalışmalarında, DM'nin CR-POPF için koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. DM'nin bunu pankreastaki fibrozisi artırma yoluyla sağladığı düşünülmektedir (134). Bizim çalışmamızda ise DM ve CR-POPF arasında anlamlı ilişkili saptamadık. Çünkü çalışmamız retrospektifti ve hastaların ne zaman DM tanısı aldığı ve DM'nin tipi bilinmiyordu. Ayrıca hastaların perioperatif dönemdeki kan şekeri regülasyonlarını gösteren sağlıklı bilgilere ve HbA1C gibi objektif değerlere sahip değildik.

Kan transfüzyonunun CR-POPF riskini artırdığına dair metaanalizler ve çalışmalar bulunmaktadır (27). Bunlardan birinde Chen ve arkadaşları (55) intraoperatif kan kaybı ve kan transfüzyonu arasındaki farkın 800 mL'den fazla olması halinde CR-POPF gelişme riskinin arttığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise intraoperatif kan transfüzyonu ve CR-POPF arasında anlamlı ilişki yoktu. Çünkü hastaların intraoperatif kan kaybı hakkında yeterli bilgiye sahip değildik. Operasyon esnasında yapılan transfüzyonun endikasyon kriterleri ise hastayı intraoperatif yöneten anestezi doktorlarının değişimi dolayısıyla farklılıklar göstermekteydi. Biz de intraoperatif kan transfüzyonunun, intraoperatif yapılan sıvı replasmanı ile birlikte dikkate alınması

gerektiğini düşünüyoruz. Çünkü aşırı kan kaybı ile birlikte anastomoz hattında oluşan iskeminin olumsuz etkilerinin yanı sıra, hastanın hemodinamik stabilitesini sağlamak adına yapılan agresif sıvı tedavisinin de doku ödemi artırarak anastomoz bütünlüğüne zarar verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (33).

Vücut kitle indeksinin CR-POPF insidansını artırdığını destekleyen yayınlar bulunmaktadır (135) (136) (137) (138). Genel kanaat VKİ yüksekliğinin, yağlı ve yumuşak pankreasla olan ilişkisi nedeniyle CR-POPF oranlarını artırdığı yönündedir. Bizim çalışmamızda VKİ değeri ile CR-POPF insidansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle VKİ verileri hasta cevapları üzerinden hesaplandığı için tartışmalıdır. Daha güvenilir sonuçlara ulaşabilmek için preoperatif BT görüntülemeleri kullanılarak ölçümler yapılması daha sağlıklı olacaktır. Ayrıca literatürde VKİ değerleri ile ilgili farklı cut-off değerleri kullanılması da çalışmalar arasında uyumsuz sonuçlar doğurmuş olabilir.

Araştırmacıların ilgisini çeken bir konu da somatostatin analoglarının CR-POPF riskini azaltmadaki rolleri olmuştur. Somatostatin analoglarının kullanımı konusunda literatürde konsensüs oluşmadığı görülmektedir (139) (130). Bu çalışmalardan bazıları somatostatin analoglarının kullanılmasının CR-POPF insidansında azalmaya yol açtığını gösterirken (140) (141) bazı çalışmalarda ise somatostatin analoglarının perioperatif dönemde profilaktik kullanımının CR-POPF oranlarında anlamlı değişiklik yapmadığı görülmüştür (142) (143) (144). Somatostatin analoglarının pankreasın ekzokrin fonksiyonlarındaki inhibe edici etkisi ile komplikasyonları azalttığını düşünülmektedir (145). Biz ise çalışmamızda somatostatin analoglarının CR-POPF ile ilişkisini araştırmadık. Çünkü kliniğimizde somatostatin analogları postoperatif 3.gün dren sıvısından alınan örneğin sonucunun normal üst sınırın 3 katından fazla çıkması halinde başlanıyordu. Bu nedenle kliniğimizdeki veriler kullanılarak somatostatin analoglarının CR-POPF gelişimindeki rollerinden ziyade “BL’den CR-POPF’ye geçişi önlemedeki etkileri nedir?” sorusuna cevap aramak daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

6. SONUÇ

PD, periampuller lezyonların küratif tedavisinde günümüzde tercih edilen ana cerrahi prosedürdür. PD sonrası cerrahları korkutan komplikasyonların başında CR-POPF gelmektedir. Bu nedenle literatürdeki çalışmalar CR-POPF üzerine odaklansa da CR-POPF oranlarında istenilen iyileşme sağlanamamıştır. Morbidite ve mortalite ile yakın ilişkisi olan bu zahmetli komplikasyonun tedavisinde geliştirilen stratejilerin etkilerinin sınırlı olması CR-POPF oluşumundaki risk faktörlerinin önceden bilinmesinin önemini artırmaktadır. Çünkü bu daha başarılı bir hasta danışmanlığı ve risk bilgilendirmesinin yanı sıra hastaların perioperatif dönemdeki tıbbi yönetiminde de cerrahın daha dikkatli olması açısından uyarıcı olabilir. Biz de CR-POPF gelişimini etkileyen klinikopatolojik veriler, intraoperatif özellikler ve postoperatif sonuçları araştırdığımız ve sonuçlarımızı literatürle kıyasladığımız çalışmamızda remnant pankreas dokusunun yumuşak kıvamda olmasının CR-POPF riskini artırdığını literatürle uyumlu olarak ortaya koyduk. Bu nedenle yumuşak remnant pankreas dokusuna sahip hastaların yönetiminde CR-POPF açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Bu hastalardaki artmış CR-POPF riskinden dolayı postoperatif erken dönemde hasta yakından izlenmeli ve klinik parametrelerdeki değişiklikler CR-POPF açısından gözden geçirilmelidir. Bu hastalarda drenlerin uzun süre tutulması, sistemik inflamasyon bulgularının varlığında BT gibi görüntüleme yöntemleri ile batın içerisinin koleksiyon açısından değerlendirilmesi, dren sıvısından kültür gönderilmesi ve etkileri literatürde tartışmalı olsa da somatostatin analoglarının tedaviye eklenmesi gibi seçenekler gündeme gelebilir. Çalışmamızda ayrıca, hastanın inflamatuvar ve immün-nutrisyonel durumunu yansıtan PNI değerinin preoperatif dönemde düşük olmasının da CR-POPF riskini artırdığını gösterdik. Preoperatif PNI değeri düşük hasta grubunda ise bozulmuş immün-nutrisyonel durumun düzeltilmesi için hastaya operasyon öncesinde enteral destek ürünleri başlanması planlanabilir. Fakat literatürde bu yönde yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle PNI ve CR-POPF ilişkisine odaklanan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gözükmemektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Shubert CR, Wagie AE, Farnell MB, Nagorney DM, Que FG, Lombardo KR, et al. Clinical risk score to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: independent external validation for open and laparoscopic approaches. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(3):689-98.
2. 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*. 2017;96(19).
3. Pulvirenti A, Marchegiani G, Pea A, Allegrini V, Esposito A, Casetti L, et al. Clinical implications of the 2016 International Study Group on pancreatic surgery definition and grading of postoperative pancreatic fistula on 775 consecutive pancreatic resections. *Annals of surgery*. 2018;268(6):1069-75.
4. Harnoss JC, Ulrich AB, Harnoss JM, Diener MK, Büchler MW, Welsch T. Use and results of consensus definitions in pancreatic surgery: a systematic review. *Surgery*. 2014;155(1):47-57.
5. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal MA, 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.
6. Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2019;13(11):1089-105.
7. Abbasoğlu O. Türk HPB Cerrahi Derneği Karaciğer Safra Yolları ve Pankreas Cerrahisi 2019.
8. Goral V. Pancreatic cancer: pathogenesis and diagnosis. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2015;16(14):5619-24.
9. Vas D, Moreno Rojas J, Solà Garcia M. Replaced right hepatic artery arising from the distal renal artery, a new variation. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2022;44(10):1339-42.
10. Priestley JT, Comfort MW, Radcliffe Jr J. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma: survival and cure at sixteen months after operation presentation of metabolic studies. *Annals of Surgery*. 1944;119(2):211.
11. Gall F, Mühe E, Gebhardt C. Results of partial and total pancreaticoduodenectomy in 117 patients with chronic pancreatitis. *World journal of surgery*. 1981;5:269-73.
12. Keck T, Wellner U, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy for RECOstruction after PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2016;263(3):440.
13. Topal B, Fieuws S. Pancreatogastrostomy after pancreaticoduodenectomy? *The Lancet Oncology*. 2013;14(9):e340-e1.
14. Kilambi R, Singh AN. Duct-to-mucosa versus dunking techniques of pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: Do we need more trials? A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Journal of surgical oncology*. 2018;117(5):928-39.

15. Grobmyer S, Kooby D, Hochwald S, Blumgart L. Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection (Br J Surg 2009; 96: 741–750). *Journal of British Surgery*. 2010;97(1):134-.
16. Hirono S, Kawai M, Okada K-I, Miyazawa M, Kitahata Y, Hayami S, et al. Modified Blumgart mattress suture versus conventional interrupted suture in pancreaticojejunostomy during pancreaticoduodenectomy: randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2019;269(2):243.
17. Özşay O, Aydın MC. Effect of Modified Blumgart Anastomosis on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2022;33(2):119.
18. Schorn S, Demir IE, Vogel T, Schirren R, Reim D, Wilhelm D, et al. Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy—a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2019;404:141-57.
19. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009;250(2):187-96.
20. 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.
21. Hu H-L, Zhou X-D, Zhang Q, Shi X. Factors influencing delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy-a meta-analysis. *Hepato-gastroenterology*. 2014;61(134):1539-45.
22. Joliat G-R, Labgaa I, Demartines N, Schaefer M, Allemann P. Effect of antecolic versus retrocolic gastroenteric reconstruction after pancreaticoduodenectomy on delayed gastric emptying: a meta-analysis of six randomized controlled trials. *Digestive surgery*. 2016;33(1):15-25.
23. Ma F, Fan Y, Zhang L, Zhao Z, Nie Y, Chen M, et al. Roux-en-Y and Billroth II reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of complications. *BioMed Research International*. 2020;2020.
24. Busquets J, Martín S, Secanella L, Sorribas M, Cornellà N, Altet J, et al. Delayed gastric emptying after classical Whipple or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized clinical trial (QUANUPAD). *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2022;407(6):2247-58.
25. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, Amemiya H, Itakura J, Fujii H, et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(28):3722.
26. Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2018:105-18.
27. Zhang B, Yuan Q, Li S, Xu Z, Chen X, Li L, et al. Risk factors of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(26).
28. Kielbowski K, Bakinowska E, Uciński R. Preoperative and intraoperative risk factors of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy—systematic review and meta-analysis. *Polish Journal of Surgery*. 2021;93(6):1-10.

29. Mungroop T, van der Heijde N, Busch O, de Hingh I, Scheepers J, Dijkgraaf M, et al. Randomized clinical trial and meta-analysis of the impact of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula after distal pancreatectomy: CPR trial. *BJS open*. 2021;5(3):zrab001.
30. Sandini M, Malleo G, Gianotti L. Scores for prediction of fistula after pancreatoduodenectomy: a systematic review. *Digestive surgery*. 2016;33(5):392-400.
31. Xia T, Zhou J-Y, Mou Y-P, Xu X-W, Zhang R-C, Zhou Y-C, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after laparoscopic distal pancreatectomy using stapler closure technique from one single surgeon. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172857.
32. Peng Y-P, Zhu X-L, Yin L-D, Zhu Y, Wei J-S, Wu J-L, et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):185.
33. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer Jr CM. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(1):1-14.
34. Schuh F, Mihaljevic AL, Probst P, Trudeau MT, Müller PC, Marchegiani G, et al. A simple classification of pancreatic duct size and texture predicts postoperative pancreatic fistula: a classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Annals of Surgery*. 2022.
35. Smits FJ, Molenaar IQ, Besselink MG, Rinkes IHB, van Eijck CH, Busch OR, et al. Early recognition of clinically relevant postoperative pancreatic fistula: a systematic review. *HPB*. 2020;22(1):1-11.
36. Raman SP, Horton KM, Cameron JL, Fishman EK. CT after pancreaticoduodenectomy: spectrum of normal findings and complications. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(1):2-13.
37. Zink SI, Soloff EV, White RR, Clary BM, Tyler DS, Pappas TN, et al. Pancreaticoduodenectomy: frequency and outcome of post-operative imaging-guided percutaneous drainage. *Abdominal imaging*. 2009;34:767-71.
38. Ke Z-x, Xiong J-x, Hu J, Chen H-y, Li Q, Li Y-q. Risk factors and management of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: single-center experience. *Current medical science*. 2019;39:1009-18.
39. Torres OJM, Moraes-Junior JMA, Fernandes EdSM, Hackert T. Surgical Management of Postoperative Grade C Pancreatic Fistula following Pancreatoduodenectomy. *Visceral Medicine*. 2022;38(4):233-42.
40. Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Annals of surgery*. 2007;246(2):269.
41. 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.
42. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(2):186-91.
43. Wellner U, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, et al. Postpancreatectomy hemorrhage—incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18:464-75.

44. Lin Y-J, Ho T-W, Wu C-H, Kuo T-C, Yang C-Y, Wu J-M, et al. Specific Bile Microorganisms Caused by Intra-Abdominal Abscess on Pancreaticoduodenectomy Patients: A Retrospective Cohort Study. *Current Oncology*. 2021;29(1):111-21.
45. Bonsdorff A, Helanterä I, Tarvainen T, Sirén J, Kokkola A, Sallinen V. Prediction and consequences of postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenectomy. *BJS open*. 2022;6(2):zrac012.
46. Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, Masini G, Malleo G, Bassi C, et al. Postoperative acute pancreatitis following pancreaticoduodenectomy: a determinant of fistula potentially driven by the intraoperative fluid management. *Annals of surgery*. 2018;268(5):815-22.
47. Partelli S, Tamburrino D, Andreasi V, Mazzocato S, Crippa S, Perretti E, et al. Implications of increased serum amylase after pancreaticoduodenectomy: toward a better definition of clinically relevant postoperative acute pancreatitis. *HPB*. 2020;22(11):1645-53.
48. Nanashima A, Hiyoshi M, Imamura N, Yano K, Hamada T, Kai K, et al. Preoperative Prognostic Nutritional Index is a significant predictive factor for posthepatectomy bile leakage. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2021;25(4):477-84.
49. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12:270-8.
50. Søreide K, Healey AJ, Mole DJ, Parks RW. Pre-, peri-and post-operative factors for the development of pancreatic fistula after pancreatic surgery. *Hpb*. 2019;21(12):1621-31.
51. Zelga P, Ali JM, Brais R, Harper SJ, Liao S-S, Huguet EL, et al. Negative predictive value of drain amylase concentration for development of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology*. 2015;15(2):179-84.
52. Roberts KJ, Hodson J, Mehrzad H, Marudanayagam R, Sutcliffe RP, Muiesan P, et al. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *HPB*. 2014;16(7):620-8.
53. Shen J, Guo F, Sun Y, Zhao J, Hu J, Ke Z, et al. Predictive nomogram for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: a retrospective study. *BMC cancer*. 2021;21(1):550.
54. Ellis RJ, Brock Hewitt D, Liu JB, Cohen ME, Merkow RP, Bentrem DJ, et al. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of surgical oncology*. 2019;119(8):1128-34.
55. Chen J-Y, Feng J, Wang X-Q, Cai S-W, Dong J-H, Chen Y-L. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(19):5926.
56. Kantor O, Talamonti MS, Pitt HA, Vollmer CM, Riall TS, Hall BL, et al. Using the NSQIP pancreatic demonstration project to derive a modified fistula risk score for preoperative risk stratification in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;224(5):816-25.
57. Coppola A, La Vaccara V, Caggiati L, Carbone L, Spoto S, Ciccozzi M, et al. Utility of preoperative systemic inflammatory biomarkers in predicting postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: Literature review and single center experience. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;13(10):1216.

58. Toya K, Tomimaru Y, Kobayashi S, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts healing time for postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2022;6(1):169-75.
59. Abe T, Amano H, Kobayashi T, Hanada K, Hattori M, Nakahara M, et al. Preoperative anthropomorphic and nutritious status and fistula risk score for predicting clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *BMC gastroenterology*. 2020;20(1):1-6.
60. Sakamoto T, Yagyu T, Uchinaka E, Morimoto M, Hanaki T, Watanabe J, et al. Combined prognostic nutritional index ratio and serum amylase level during the early postoperative period predicts pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *BMC surgery*. 2020;20(1):1-9.
61. Utsumi M, Aoki H, Nagahisa S, Nishimura S, Une Y, Kimura Y, et al. Preoperative nutritional assessment using the controlling nutritional status score to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *in vivo*. 2020;34(4):1931-9.
62. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Journal of British Surgery*. 2011;98(2):268-74.
63. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, Lert-Akayamanee N. Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(8):1248.
64. Akgül Ö, Bagante F, Olsen G, Cloyd JM, Weiss M, Merath K, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Journal of surgical oncology*. 2018;118(3):422-30.
65. Jabłońska B, Lampe P, Mrowiec S. The influence of nutritional status on the incidence of postoperative complications in patients following distal pancreatectomy. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2020;15(1):65-75.
66. Sato N, Tamura T, Minagawa N, Hirata K. Preoperative body mass index-to-prognostic nutritional index ratio predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2016;5(3):256.
67. Rungsakulkij N, Tangtawee P, Suragul W, Muangkaew P, Mingphruehdi S, Aeesoa S. Correlation of serum albumin and prognostic nutritional index with outcomes following pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7(1):28.
68. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World journal of surgery*. 2006;30:1284-9.
69. Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, et al. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *Hpb*. 2010;12(10):696-702.
70. Ke Z, Cui J, Hu N, Yang Z, Chen H, Hu J, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine*. 2018;97(35).
71. 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. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*. 2011;18(4):601-8.
72. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World journal of surgery*. 2008;32:419-28.
 73. Roberts KJ, Sutcliffe RP, Marudanayagam R, Hodson J, Isaac J, Muiesan P, et al. Scoring system to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a UK multicenter study. *Annals of surgery*. 2015;261(6):1191-7.
 74. Vallance AE, Young AL, Macutkiewicz C, Roberts KJ, Smith AM. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *Hpb*. 2015;17(11):1040-8.
 75. Grendar J, Jutric Z, Leal JN, Ball CG, Bertens K, Dixon E, et al. Validation of fistula risk score calculator in diverse North American HPB practices. *HPB*. 2017;19(6):508-14.
 76. Nishida Y, Kato Y, Kudo M, Aizawa H, Okubo S, Takahashi D, et al. Preoperative sarcopenia strongly influences the risk of postoperative pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;20:1586-94.
 77. Huang R, Liu B, Chen H, Bai X, Kong R, Wang G, et al. Risk factors and medico-economic effect of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015;2015.
 78. Casadei R, Ricci C, Taffurelli G, D'Ambra M, Pacilio CA, Ingaldi C, et al. Are there preoperative factors related to a "soft pancreas" and are they predictive of pancreatic fistulas after pancreatic resection? *Surgery today*. 2015;45:708-14.
 79. 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. *Annals of surgery*. 2006;244(6):931.
 80. Ansoorge C, Strömmer L, Andrén-Sandberg Å, Lundell L, Herrington M, Segersvärd R. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy. *Journal of British Surgery*. 2012;99(8):1076-82.
 81. Molasy B, Zemła P, Mrowiec S, Kusnierz K. Utility of fistula risk score in assessing the risk of postoperative pancreatic fistula occurrence and other significant complications after different types of pancreatic neuroendocrine tumor resections. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2022;103(6):340-9.
 82. 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*. 2014;16(1):46-55.
 83. 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 surgery*. 2019;19(1):1-8.
 84. Harrell KN, Jajja MR, Postlewait LM, Memis B, Maithel SK, Sarmiento JM, et al. Influence of margin histology on development of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *Journal of Surgical Research*. 2020;246:315-24.

85. 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. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(6):746-58.
86. Sato N, Yamaguchi K, Yokohata K, Shimizu S, Morisaki T, Mizumoto K, et al. Preoperative exocrine pancreatic function predicts risk of leakage of pancreaticojejunostomy. *Surgery*. 1998;124(5):871-6.
87. Uchida E, Tajiri T, Nakamura Y, Aimoto T, Naito Z. Relationship between grade of fibrosis in pancreatic stump and postoperative pancreatic exocrine activity after pancreaticoduodenectomy: with special reference to insufficiency of pancreaticointestinal anastomosis. *Journal of Nippon Medical School*. 2002;69(6):549-56.
88. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Duct-parenchymal ratio predicts exocrine pancreatic function after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *The American journal of surgery*. 1998;176(3):270-3.
89. Belyaev O, Rosenkranz S, Munding J, Herzog T, Chromik AM, Tannapfel A, et al. Quantitative assessment and determinants of suture-holding capacity of human pancreas. *journal of surgical research*. 2013;184(2):807-12.
90. Tsang SW, Zhang H, Lin C, Xiao H, Wong M, Shang H, et al. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis. *PloS one*. 2013;8(12):e82201.
91. Kamarajah SK, Bundred JR, Lin A, Halle-Smith J, Pande R, Sutcliffe R, et al. Systematic review and meta-analysis of factors associated with post-operative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *ANZ journal of surgery*. 2021;91(5):810-21.
92. Ouyang L, Liu R-d, Ren Y-w, Nie G, He T-l, Li G, et al. Nomogram predicts CR-POPF in open central pancreatectomy patients with benign or low-grade malignant pancreatic neoplasms. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
93. Takeishi K, Maeda T, Yamashita Y-i, Tsujita E, Itoh S, Harimoto N, et al. A cohort study for derivation and validation of early detection of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;20:385-91.
94. Sugimoto M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Shibasaki H, et al. Schematic pancreatic configuration: a risk assessment for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013;17:1744-51.
95. Akamatsu N, Sugawara Y, Komagome M, Shin N, Cho N, Ishida T, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significance of the ratio of the main pancreatic duct to the pancreas body as a predictor of leakage. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010;17:322-8.
96. Liu Q-Y, Zhang W-Z, Xia H-T, Leng J-J, Wan T, Liang B, et al. Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(46):17491.
97. Di Martino M, Mora-Guzman I, Blanco-Traba YG, Diaz MC, Khurram MA, Martin-Perez E. Predictive factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy and external validation of predictive scores. *Anticancer Research*. 2019;39(1):499-504.

98. Jin J, Xiong G, Li J, Guo X, Wang M, Li Z, et al. Predictive factors of postoperative pancreatic fistula after laparoscopic pancreatoduodenectomy. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(1).
99. Tajima Y, Kuroki T, Tsutsumi R, Fukuda K, Kitasato A, Adachi T, et al. Risk factors for pancreatic anastomotic leakage: the significance of preoperative dynamic magnetic resonance imaging of the pancreas as a predictor of leakage. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(5):723-31.
100. Sandini M, Bernasconi DP, Ippolito D, Nespoli L, Bainsi M, Barbaro S, et al. Preoperative computed tomography to predict and stratify the risk of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Medicine*. 2015;94(31).
101. Loos M, Strobel O, Dietrich M, Mehrabi A, Ramouz A, Al-Saedi M, et al. Hyperamylasemia and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: two different entities. *Surgery*. 2021;169(2):369-76.
102. Caputo D, Coppola A, Cascone C, Angeletti S, Ciccozzi M, La Vaccara V, et al. Preoperative systemic inflammatory biomarkers and postoperative day 1 drain amylase value predict grade C pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;57:56-61.
103. Kumamoto Y, Kaizu T, Tajima H, Nishizawa N, Ei S, Igarashi K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative morbidity in patients with distal cholangiocarcinoma. *Molecular and clinical oncology*. 2018;9(4):362-8.
104. Garnier J, Alfano M-S, Robin F, Ewald J, Al Farai A, Palen A, et al. Establishment and external validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio in excluding postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *BJS open*. 2023;7(1):zrac124.
105. Kinaci E, Sevinc MM, Ozakay A, Bayrak S, Cakar E, Sari S. Intraoperative acidosis is a new predictor for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2016;15(3):302-9.
106. Arikan TB, Sozuer EM, Topal U, Dal F, Bozkurt GK. The value and prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting pancreatic fistula in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors. 2020.
107. Kanda M, Fujii T, Takami H, Suenaga M, Inokawa Y, Yamada S, et al. Novel diagnostics for aggravating pancreatic fistulas at the acute phase after pancreatectomy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(26):8535.
108. Mintziras I, Maurer E, Kanngiesser V, Bartsch DK. C-reactive protein and drain amylase accurately predict clinically relevant pancreatic fistula after partial pancreaticoduodenectomy. *International Journal of Surgery*. 2020;76:53-8.
109. Chen G, Yi H, Zhang J. Diagnostic value of C-reactive protein and procalcitonin for postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surgery*. 2021;10(12):3252.
110. Lyu Y, Li T, Wang B, Cheng Y, Zhao S. Selection of pancreaticojejunostomy technique after pancreaticoduodenectomy: duct-to-mucosa anastomosis is not better than invagination anastomosis: a meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(40).
111. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2004;8:951-9.

112. Chen Z, Song X, Yang D, Li Y, Xu K, He Y. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized control trials. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014;40(10):1177-85.
113. Clerveus M, Morandeira-Rivas A, Picazo-Yeste J, Moreno-Sanz C. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18:1693-704.
114. Qin H, Luo L, Zhu Z, Huang J. Pancreaticogastrostomy has advantages over pancreaticojejunostomy on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2016;36:18-24.
115. Zhou Y, Yu J, Wu L, Li B. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on occurrences of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Asian journal of surgery*. 2015;38(3):155-60.
116. Crippa S, Cirocchi R, Randolph J, Partelli S, Belfiori G, Piccioli A, et al. Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2016;401:427-37.
117. Duffas J-P, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *The American journal of surgery*. 2005;189(6):720-9.
118. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*. 1995;222(4):580.
119. Fu S-J, Shen S-L, Li S-Q, Hu W-J, Hua Y-P, Kuang M, et al. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreatico-duodenectomy: an audit of 532 consecutive cases. *BMC surgery*. 2015;15(1):1-6.
120. Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19:1900-9.
121. Zhang S, Lan Z, Zhang J, Chen Y, Xu Q, Jiang Q, et al. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46449.
122. Kang YH, Kang JS, Lee M, Jung H-S, Yun W-G, Cho YJ, et al. Comparisons of short-term outcomes of anastomotic methods of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy: out-layer continuous suture versus modified Blumgart method. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2022;103(6):331-9.
123. Cao F, Tong X, Li A, Li J, Li F. Meta-analysis of modified Blumgart anastomosis and interrupted transpancreatic suture in pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Asian Journal of Surgery*. 2020;43(11):1056-61.
124. Kalev G, Marquardt C, Matzke H, Matovu P, Schiedeck T. The modified Blumgart anastomosis after pancreaticoduodenectomy: a retrospective single center cohort study. *Innovative surgical sciences*. 2020;5(3-4):105-9.
125. Wang W, Zhang Z, Gu C, Liu Q, Liang Z, He W, et al. The optimal choice for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized control trials. *International journal of surgery*. 2018;57:111-6.

126. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: a position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017;161(5):1221-34.
127. Chen Y, Ou G, Lian G, Luo H, Huang K, Huang Y. Effect of preoperative biliary drainage on complications following pancreatoduodenectomy: a meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(29).
128. Chu J, He S, Ke Y, Liu X, Wang P, Zhang W, et al. The effect of preoperative biliary drainage with or without pancreatic stenting on complications after pancreatoduodenectomy: a retrospective cohort study. *BioMed Research International*. 2021;2021.
129. El Nakeeb A, Salem A, Mahdy Y, El Dosoky M, Said R, Abd Ellatif M, et al. Value of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: A case-control study. *Asian journal of surgery*. 2018;41(2):155-62.
130. Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(6):726-34.
131. Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, Vasiliou P, Theodoraki K, Lappas C, et al. Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study. *World Journal of Surgery*. 2014;38(11):2967-72.
132. Casadei R, Ricci C, Lazzarini E, Taffurelli G, D'Ambra M, Mastroroberto M, et al. Pancreatic resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2014;43(8):1208-18.
133. Kollmar O, Moussavian M, Bolli M, Richter S, Schilling M. Pancreatojejunal leakage after pancreas head resection: anatomic and surgeon-related factors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11:1699-703.
134. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Annals of surgery*. 2007;246(6):1058-64.
135. Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Poultides GA, Fields RC, Bloomston M, et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes and survival after resection for gastric cancer. *Journal of Surgical Research*. 2015;195(1):74-82.
136. Zou S-Y, Wang W-S, Zhan Q, Deng X-X, Shen B-Y. Higher body mass index deteriorates postoperative outcomes of pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2020;19(2):163-8.
137. Ryu Y, Shin SH, Park DJ, Kim N, Heo JS, Choi DW, et al. Validation of original and alternative fistula risk scores in postoperative pancreatic fistula. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019;26(8):354-9.
138. 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;40:1467-76.
139. Peng JS, Joyce D, Brady M, Groman A, Attwood K, Kuvshinov B, et al. Risk-stratified analysis of pasireotide for patients undergoing pancreatectomy. *Journal of surgical oncology*. 2020;122(2):195-203.

140. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):2014-22.
141. Denbo JW, Slack RS, Bruno M, Cloyd JM, Prakash L, Fleming JB, et al. Selective perioperative administration of pasireotide is more cost-effective than routine administration for pancreatic fistula prophylaxis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21:636-46.
142. Yoon SJ, Lee O, Jung JH, Shin SH, Heo JS, Han IW. Prophylactic octreotide for postoperative pancreatic fistula in patients with pancreaticoduodenectomy: Risk-stratified analysis. *Medicine*. 2022;101(22):e29303.
143. Vuorela T, Harri M, Arto K, Caj H, Hanna S. Pasireotide administration after pancreaticoduodenectomy may decrease clinically relevant postoperative pancreatic fistula in high-risk patients with small pancreatic ducts, soft pancreatic parenchyma and cystic or neuroendocrine neoplasia. *Pancreatology*. 2020;20(4):757-61.
144. Jin K, Zhou H, Zhang J, Wang W, Sun Y, Ruan C, et al. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy. *Digestive Surgery*. 2015;32(3):196-207.
145. Büchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *The American journal of surgery*. 1992;163(1):125-31.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/96

23.02.2023

Sayın Doç.Dr.Oğuzhan Özşay

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Pankreatikoduodenektomi Sonrası Görülen Klinik İlişkili Pankreatik Fistülü Etkileyen Risk Faktörleri başlıklı OMÜ KAİK 2023/56 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 22.02.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

23.02.2023

/Prof.Dr.Ramis CÖMÜK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK-2: Orijinallik Analizi

Tez

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	161 words — 1%
2	tjtes.org Internet	52 words — < 1%
3	tgd.org.tr Internet	40 words — < 1%
4	www.utsakcongress.com Internet	38 words — < 1%
5	Çaviş, Mücahit. "Parsiyel Nefrektomi Yapılan Böbrek Kitlelerinde Renal, Padua ve Spare Nefrometri Skorlarının Peroperatif ve Postoperatif Cerrahi Sonuçları Öngörmedeki Rolünün Retrospektif Olarak Araştırılması", Bursa Uludag University (Turkey), 2023 ProQuest	27 words — < 1%
6	Kollmar, O.. "Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial", European Journal of Surgical Oncology, 200808 Crossref	20 words — < 1%
7	floradergisi.org Internet	20 words — < 1%