T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PANKREATODUODENEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA, PANKREAS KESİT YÜZEYİ HÜCRESELLİĞİNE GÖRE DÜZENLENEN STEROİD TEDAVİSİNİN, POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Osman Sinan Özsezen

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PANKREATODUODENEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA, PANKREAS KESİT YÜZEYİ HÜCRESELLİĞİNE GÖRE DÜZENLENEN STEROİD TEDAVİSİNİN, POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Osman Sinan Özsezen

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tolga Canbak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir özveriyle çalışmalarımıza rehberlik eden ve mesleki deneyimlerini bizlere en iyi şekilde aktaran klinik eğitim sorumlum, Prof. Dr. Fikret Ezberci'ye

Tez danışmanlığımı üstlenen, konu seçiminden araştırılmanın yürütülmesine dek beni sınırlamayıp özgür bırakan çok değerli tez hocam Doç. Dr. Tolga Canbak'a

Asistanlık süresince kendilerinden akademik ve pratik birçok şey öğrendiğim kliniğimizin tüm uzman doktorlarına, bu sürecin keyifli, eğlenceli ve bir o kadar da öğretici olmasına vesile olan asistan arkadaşlarıma,

Kendimi bildim bileli doktor olmama vesile olan, bana ilk beyaz önlüğü giydiren, her alandaki engin bilgisiyle kendine hayran bırakan sevgili babam Dr. Mahir Özsezen'e, ailesi için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp bizi her zaman mutlu eden biricik annem Aytül Özsezen'e, bu dünyadaki kanatsız melek olduğuna inandığım çok sevgili kardeşim Esra Özsezen'e

Asistanlık sürecimin en zor zamanlarında bile yanımda olan, beni hep daha yükseğe taşıyan ve bunun için destekleyen, güvenini ve varlığını yanımda hissetmekten gurur duyduğum sevgili eşim Uzm. Dr. Eda Özsezen'e sonsuz saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Osman Sinan Özsezen

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ vi
TABLOLAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tarihçe 2
2.2. Pankreas 3
2.2.1. Embriyoloji 3
2.2.2. Histoloji 3
2.2.3. Anatomi 4
2.2.3.1. Pankreas 4
2.2.3.1.1. Baş 4
2.2.3.1.2. Uncinat Proçes 5
2.2.3.1.3. Boyun 5
2.2.3.1.4. Gövde 5
2.2.3.1.5. Kuyruk 5
2.2.3.2. Koledok 5
2.2.3.3. Ampulla Vateri 6
2.2.4. Fizyoloji 7
2.2.4.1 Ekzokrin Fonksiyonlar 7
2.2.4.1 Endokrin Fonksiyonlar 7
2.2.5. Etiyoloji 8
2.2.5.1. Sigara 8
2.2.5.2. Diyet 8
2.2.5.3. Kronik Pankreatit 8
2.2.5.4. Herediter Faktörler 8
2.2.5.5. IPMN 9
2.2.6. Periampullar Bölge Tümörlerinin Patoloji 9

2.2.6.1. Pankreas Kökenli Tümörler 9
2.2.6.2. Duodenum ve Ampulla Vateri Kökenli Tümörler 9
2.2.6.3. Diğer Premalign (Öncü) Lezyonlar 10
2.2.7. Evreleme 10
2.2.7.1. Japanese Pancreas Society (JPS) Evreleme Sistemi 10
2.2.7.2. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) TNM Evreleme Sistemi 10
2.2.8. Klinik Bulgular 11
2.2.8.1. Kilo Kaybı ve Anoreksi 11
2.2.8.2. Sarılık (Jaundice) 11
2.2.8.3. Karın Ağrısı 11
2.2.8.4. Bulantı ve Kusma 12
2.2.8.5. Diğer Temel Belirtiler 12
2.2.8.6. Diabet 12
2.2.8.7. Migratuar Tromboflebit (Trousseau Belirtisi) 12
2.2.9. Laboratuar Değerleri 12
2.2.9.1. Biyomoleküler Belirteçler 13
2.2.10. Tanısal Görüntüleme 13
2.2.10.1. Ultrason 13
2.2.10.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 14
2.2.10.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) 15
2.2.10.4. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) 15
2.2.10.6. Endoskopik Ultrasonografi (EUS) 16
2.2.10.7. Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK) 17
2.2.10.8. Positron Emisyon Tomografisi (PET) 17
2.2.11. Preoperatif Biyopsi Endikasyonları 17
2.2.12. Cerrahi 18
2.2.12.1. Endikasyonlar 18
2.2.12.2. Cerrahi Prosedürler 19
2.2.12.2. Cerrahi Sonrası Komplikasyonlar 21
2.2.12.2.1 Pankreatik Fistül 21
2.2.12.2.1.1 Pankreatik Fistülde Glukokortikoidlerin Yeri 25
2.2.12.2.2 Gecikmiş Mide Boşalması (DGE) 26
2.2.12.2.3 Post Pankreatektomi Hemoraji 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. İstatistiksel Analizler 33
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ 42
7. KAYNAKLAR 42

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

SİMGELER

mg	: Miligram
kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
cc	: Santimetre küp

KISALTMALAR

PD	: Pankreatoduodenektomi
POPF	: Post Operatif Pankreatik Fistül
DGE	: Gecikmiş Mide Boşalması (Delayed Gastric Emptying)
PPH	: Post Pankreatektomi Hemoraji
ISGPS	: International Study Group on Pancreatic Surgery
IHPBA	: International Hepato-Pancreato Biliary Association

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: PD sonrası DGE'nin ISGPS'e göre tanımı 30
Tablo 2. Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması 35
Tablo 3. Gruplara Göre Clavien-Dindo Sınıflamasının Karşılaştırılması..... 36
Tablo 4. Gruplara Göre POPF, PPH, DGE Sınıflamasının Karşılaştırılması 37
Tablo 5. Asiner Hücre >40 ile Asiner Hücre ≤40 grupları arasında POPF Sınıflamasının Karşılaştırılması 38
Tablo 6. Asiner Hücre >40 ile Kontrol grupları arasında POPF Sınıflamasının Karşılaştırılması 38
Tablo 7. Asiner Hücre ≤40 ile Kontrol grupları arasında POPF Sınıflamasının Karşılaştırılması 39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Metilprenizolon anti-enflamatuar etki mekanizması 26
Şekil 2: PD sonrası POPF'nin ISGPS'e göre tanımı 31
Şekil 3: PD sonrası PPH'ın ISGPS'e göre tanımı 32

ÖZET

Özsezen, OS, Pankreatoduodenektomi uygulanan hastalarda, pankreas kesit yüzeyi hücreselliğine göre düzenlenen steroid tedavisinin, postoperatif komplikasyonlara etkisi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2024

Amaç: Pankreatoduodenektomi uygulanan hastalarda postoperatif önemli komplikasyonlardan biri de pankreatik fistüldür. Pankreatik fistülün etiyolojik nedenlerinden biri olan pankreatik inflamasyonun, steroid tedavisi ile baskı altına alınıp, fistül insidansını düşürerek mortalite ve morbidite oranlarını azaltmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Pankreatoduodenektomi uygulanacak hastalara ameliyat günü sabahı rutin 40 mg metilprednizolon intravenöz verildi. Bu zamanlama, ilacın potansiyel anti-inflamatuar etkisinin pankreas travmasından önce başlamasını sağlamak için planlandı. Pankreas transeksiyon hattının rutin donmuş kesit analizi sırasında patolog, deneğin riskli bir hasta olup olmadığını cerraha bildirir. Pankreasın transeksiyon kenarında %40'ın üzerinde asini olan hastalar riskli hasta olarak tanımlandı. Pankreasın kesit hattında %40'tan az asini varsa, ilk dozdan sonra metilprednizolon tedavi kesilir ve normal postoperatif tedaviye devam edildi. Hasta risk grubuna aitse, postoperatif birinci ve ikinci günün sabahında saat 06:30'da günlük 40 mg metilprednizolon intravenöz olarak verildi. Postoperatif dönemde hastalar pankreatik fistül, gecikmiş mide boşalması, kanama komplikasyonlarına göre kayıt edildi. Bu durumlar için IHPBA kılavuzlarındaki tanımlar dikkate alınarak sınıflandı. Bulgular retrospektif olarak taranıp dosyalandı.

Bulgular: Gruplar arasında ASA sınıflaması dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hastalarda cinsiyet dağılımında belirgin bir

farklılık gözlenmemiştir. Gruplar arasında yaş, ameliyat sonrası klinikte yatış süresi ve kilo değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Asiner hücre oranı ≤40 olan hastalarda POPF insidansı daha düşüktür (%75.0), asiner hücre oranı >40 olan hastalarda ise bu oran daha yüksektir (%51.2). Tedavi almayan hastalarda ise POPF oranı diğer gruplara göre daha düşüktür (%40.9). Bu gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Gruplar arasında DGE insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Her üç grupta da benzer düzeyde DGE görülmüştür. Gruplara göre PPH dağılımı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Sonuç: Pankreatoduodenektomi sonrası metilprednisolon tedavisi POPF insidansını azaltmada etkin değildir.

Anahtar Kelimeler: Pankreatoduodenektomi, asiner hücre, steroid, pankreatik fistül

ABSTRACT

Ozsezen, OS, The Effect of Steroid Therapy Regulated According to Pancreatic Section Surface Cellularity on Postoperative Complications in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy, Specialty Thesis, Department of General Surgery, Ümraniye Training and Research Hospital, Istanbul, 2024.

Aim: One of the important postoperative complications in patients undergoing pancreatoduodenectomy is pancreatic fistula. We aimed to suppress pancreatic inflammation, one of the etiological factors of pancreatic fistula, with steroid therapy to reduce the incidence of fistula and thereby decrease mortality and morbidity rates.

Material and Methods: Patients undergoing pancreatoduodenectomy were administered routine intravenous methylprednisolone 40 mg on the morning of the operation day. This timing was planned to ensure that the potential anti-inflammatory effect of the drug begins before pancreatic trauma. During routine frozen section analysis of the pancreatic transection line, the pathologist informs the surgeon whether the subject is a high-risk patient. Patients with more than 40% asini at the transection edge of the pancreas were defined as high-risk patients. If there were less than 40% asini in the pancreatic transection line, methylprednisolone therapy was discontinued after the first dose, and normal postoperative treatment was continued. If the patient belonged to the risk group, 40 mg of methylprednisolone was administered intravenously at 06:30 on the morning of the first and second postoperative days. During the postoperative period, patients were recorded for pancreatic fistula, delayed gastric emptying, and bleeding complications. These were classified according to the definitions in the IHPBA guidelines. Findings were retrospectively scanned and documented.

Results: There was no statistically significant difference in ASA classification distribution between groups. There was no significant difference observed in gender distribution among patients. There was no statistically significant difference in terms of age, postoperative clinical length of stay, and weight values between groups. The incidence of POPF was lower in patients with ≤40% asini (%75.0), whereas it was higher in patients with >40% asini (%51.2). The POPF rate was lower in untreated patients compared to other groups (%40.9). There was a significant difference between these groups. There was no statistically significant difference detected in terms of DGE incidence among the groups. DGE was observed at similar levels in all three groups. There was no significant difference in terms of PPH distribution between groups.

Conclusion: Methylprednisolone therapy after pancreatoduodenectomy is not effective in reducing the incidence of POPF.

Keywords: Pancreatoduodenectomy, asini, steroid, pancreatic fistula

1. GİRİŞ VE AMAÇ

PD, periampullar bölge tümörlerinin tedavi seçenekleri arasında kür şansı ve uzun sağ kalım açısından en önemlisidir. Her ne kadar kompleks ve riskli bir cerrahi olsa da son 20 yılda yüksek hacimli merkezlerde mortalite oranları %5'in altına düşmüştür. Radyoloji alanındaki teknolojik gelişmeler daha erken evrede periampullar tümörleri saptayabilmemize ve operasyona uygun olup olmadığına karar verebilmemize yardımcı olmaktadır. Yoğun bakım şartlarının iyileşmesi, hasta bakımının artması, ameliyat öncesi hasta hazırlığı ve hasta seçimi de buna yardımcı olmaktadır. Yine de morbidite oranları %30-50 civarında seyredebilmektedir. Bu morbiditelerin arasında en sık POPF, DGE ve PPH gelmektedir. Bu alanda yapılacak çalışmalarla morbiditeleri anlayıp önüne geçebilmek hedeflenmelidir.

Cerrahi uygulanan pankreas dokusunun transeksiyon hattında hemen bir inflamasyon kaskadı başlar. Bu inflamasyonun önlenmesi ya da azaltılmasının komplikasyonlar üzerinde etkisi mevcuttur. Biz bu çalışmada pankreatoduodenektomi uygulanan hastalarda postoperatif önemli komplikasyonlardan pankreatik fistülün etiyolojik nedenlerinden biri olan pankreatik inflamasyonun, steroid tedavisi ile baskı altına alınıp, fistül insidansını düşürerek mortalite ve morbidite oranlarını gözlemlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Pankreatoduodenektomi (PD) cerrahisinin tarihçesi, uzun ve dikkat çekici bir geçmişe sahiptir. Antik dönemlerde, pankreasın anatomisi ve işlevi hakkında çok az bilgi vardı. M.Ö. 300'lerde Herophilus, pankreası tanımlayan ilk kişiydi ve M.S. 100'lerde, Rufus tarafından "pankreas" olarak adlandırıldı. Bu dönemde pankreatoduodenektomi gibi karmaşık cerrahi işlemler gerçekleştirilmiyordu.

Pankreas cerrahisinin tarihinde önemli bir dönüm noktası, 19. yüzyılın sonlarına kadar geri gitmektedir. William Stewart Halsted tarafından 1899 yılında gerçekleştirilen ilk başarılı ampuller tümör rezeksiyonu, PD'ye giden yolu açmıştır. Halsted, pankreasın bir kısmını ve duodenumu çıkaran bir prosedür gerçekleştirmiş ve bu ameliyat, PD olarak adlandırılmıştır (1).

1912'de Berlin'de Kausch, periampuller tümörlerin tedavisi için PD'yi iki evrede gerçekleştirmiştir. Bir yıl sonra, Hirschel tek evrede PD yapmıştır. Ancak, bu dönemlerde PD prosedürleri oldukça nadir olarak uygulanmış ve daha yaygın olan transduodenal yaklaşım Hasret'in tanımladığı şekilde devam etmiştir (2).

1935 yılı, pankreatoduodenektomi cerrahisinin önemli bir dönüm noktasıdır. Allen Oldfather Whipple, pankreatoduodenektomi serisi yayınlamış ve bu ameliyatın ardından "Whipple Ameliyatı" olarak adlandırılmıştır. Whipple'ın çalışmaları, PD'nin daha yaygın bir şekilde uygulanmasını teşvik etmiştir. 1941'de Whipple ve Trimble tarafından tek evreli başarılı PD gerçekleştirilmiş ve bu prosedürün güncellemesi yapılmıştır (3).

Son yıllarda PD cerrahisi, yüksek hacimli merkezlerde daha düşük mortalite oranlarına sahip olmuş ve bu ameliyatın endikasyonları genişlemiştir. Günümüzde, pankreatoduodenektomi cerrahisi, periampuller bölge tümörlerinin tedavisinde temel bir yaklaşım olmuştur.

2.2. Pankreas

2.2.1. Embriyoloji

Pankreasın embriyolojik gelişimi, fetal hayatın erken dönemlerinde dorsal ve ventral pankreatik tomurcuklarının oluşumu ile başlar. Fetal hayatın 26. gününde dorsal pankreatik tomurcuğu, 32. gününde ise ventral pankreatik tomurcuğu, ön barsağın kaudal (alt) kısmından çıkarlar. Her iki tomurcuk da başlangıçta sağa doğru dönerler ve ventral pankreasın ortaya çıktığı yerde birleşirler. Bu birleşme, embriyonik dönemin 6. haftasında gerçekleşir (4).

Daha sonra, duodenumun gelişimi sırasında pankreasın pozisyonu da değişir. Duodenum döndükçe, pankreas da sola doğru kayar. Bu hareket, erişkinde pankreas başının inferior (alt) kısmının ve uncinat proçesinin ventral pankreatik tomurcuğundan kaynaklandığı bir konum oluşturur. Diğer yandan, pankreasın gövdesi ve kuyruğu dorsal pankreatik tomurcuğundan gelişir.

Dorsal ve ventral pankreatik kanalları, pankreasın gelişimi sırasında önemli bir rol oynar. Dorsal pankreatik kanalın büyük bir kısmı, ventral pankreatik kanal ile birleşerek ana pankreatik kanalı (Wirsung) oluşturur. Ancak, insanların %5-10'unda dorsal ve ventral pankreatik kanalları birleşmez ve bu durumda pankreas bölgelerinin çoğu Santorini (Duktus accesorius) kanalı ile minor papillaya açılır. Ayrıca, sadece ventral pankreatik tomurcuğun küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (5).

2.2.2. Histoloji

Pankreas hem sindirim enzimleri üreten ekzokrin hem de hormonlar üreten endokrin bir salgı organı olarak işlev görür. Pankreasın ekzokrin kısmı, dışsal bir kapsülle çevrili olup, asiner hücreleri tarafından oluşturulan saf seröz salgı ünitesine sahiptir. Bu asiner hücreler, ribozomlarca zenginleştirilmiş bazal sitoplazmaya sahiptir ve bazofilik olarak boyanırlar. Salgı ürünleri, zimojenik granüller şeklinde apikal sitoplazmada toplanır. Pankreasın baş, boyun ve korpus bölgelerinin salgılarını toplayan Wirsung kanalı ve başın bir bölümünün salgısını toplayan Santorini kanalı, yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelyum ile döşeli olabilir. Arada goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de bulunabilir. İnsan ekzokrin pankreası, su ve

iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler üretir. Bu enzimler arasında tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elastaz ve amilaz bulunur. Bu salgı, sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Ek olarak, pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemlidir (6).

Papilla Vateri, ampullanın duodenuma açıldığı noktadır ve özellikle foveoler benzeri hücreler ile goblet hücreleri içeren bir epitelle kaplıdır. Papilla Vateri epiteli, diğer duodenal bölgelerden farklılık gösterir ve emilim yapmayan bir karakteristik fırçamsı kenar veya mikrovillus yapısına sahiptir. Bu bölgede ayrıca fibrovasküler kor yapıları ve Santorini kapakçıkları olarak adlandırılan yapılar bulunur (7,8,9).

Majör papilla, pankreatik asinileri ve duktulleri içerirken, minör papilla daha küçük çaplıdır ve pankreatik asiner yapılar ile nöroendokrin hücre toplulukları içerir. Bu iki papilla arasındaki farklar, koledok ve ana pankreatik duktusun ayrımını yapmada kullanılabilir. Koledok, safra içeriği, kalın bir kas tabakası ve daha fazla papiller katlantı içerirken, minör papilla daha küçük çaplıdır ve goblet hücresi taşıyan epitelle özelliklidir. Minör papilla, ayrıca nöroendokrin hücre topluluklarına sahipken, majör papilla bu hücreleri nadiren içerir (8,10,11).

2.2.3. Anatomi

2.2.3.1. Pankreas

Pankreasın anatomisi oldukça karmaşıktır ve cerrahi olarak beş ana bölüme ayrılır: Baş, uncinat proçes, boyun, gövde ve kuyruk.

2.2.3.1.1. Baş

Pankreasın başı, retroperitoneal bölgede sağda duodenumun yanında ve transvers mezokolonla komşu olarak bulunur. Ön yüzü pilor ve transvers mezokolonla temas halindedir. Anterior pankreatikoduodenal damar arkusu pankreasın ön yüzünde duodenal kurvatüre uyumlu bir trase izler. Posterior arkus, pankreas başının arka yüzündeki en önemli oluşumdur ve sağ böbreğin hilusu, inferior vena kava ve sağ diyafram krusuna komşuluk gösterir. Ortak safra kanalının son kısmı ile ilişkilidir (12).

2.2.3.1.2. Uncinat Proçes

Uncinat proçesi, pankreasın başının arka yüzeyinin sol alt parçasında yer alır ve genellikle portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında bulunur. Sagital kesitte unsinat proçesi, superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde konumlanır. Unsinat proçesi varsa, pankreas boynunun ayrılması sırasında superior mezenterik damarlar veya portal venin yaralanmasını önlemek önemlidir (12).

2.2.3.1.3. Boyun

Boyun, pankreasın superior mezenterik damarlar arasında yer aldığı bölümdür ve duodenumun 2. ve 3. kısımları boyun boyunca ileri derecede fikse edilmiştir. Sağda, gastroduodenal arter, anterior superior pankreatikoduodenal arteri verir ve bu arter boynun ve başın üst bölümünün kanlanmasını sağlar. Posterior yüzeyi, superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven ile komşudur (12).

2.2.3.1.4. Gövde

Pankreasın gövdesi, superior mezenterik damarların solunda yer alır ve transvers mezokolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü, omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyinden ayıran çift kat periton tabakası ile kaplıdır (12).

2.2.3.1.5. Kuyruk

Kuyruk kısmı, pankreasın visseral yüzeyine uzanır ve dalağın hilusuyla ilişkilidir. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile, splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılır ve kuyruğun sonunda yer alır. Dalağın korunması gerekiyorsa, splenik venin dallarının yaralanmamasına dikkat edilmelidir (12).

2.2.3.2. Koledok

Koledok, genellikle 6 ila 8 cm uzunluğunda ve 4 ila 5 mm çapında bir tüptür. Dört farklı bölüme ayrılır: supraduodenal, retroduodenal, retropankreatik ve intramural. Supraduodenal bölüm, hepatoduodenal ligaman içinde bulunurken, retroduodenal bölüm vena cava inferior'un önünde uzanır. Retropankreatik bölüm, V.

cava inferior'un posteriorunda ve V. Porta'nın solunda yer alır. Son olarak, intramural bölüm, duodenumun ikinci kısmının duvarında bulunur ve "Papilla duodeni major"e açılır. Bu bölümün uzunluğu yaklaşık olarak 1 ila 1,5 cm kadardır. Bu son bölüm, "Ampulla Vateri" adını alır ve çevresinde düz kas lifleri içeren "Oddi sfinkteri" bulunur, bu sfinkter safra akışını kontrol eder (13,14).

Koledok, safra taşlarının ve diğer atıkların karaciğerden bağırsaklara taşınmasında önemli bir rol oynar. Sağ ve sol hepatik kanallar, karaciğerden ayrıldıktan sonra ortak hepatik kanalı oluşturur. Daha sonra sistik kanal bu yapıya katılır ve bu bileşim koledok olarak adlandırılır. Koledok, pankreasın başının arkasından geçer ve pankreatik duktus ile birleşir. Bu birleşim sonucunda "Ampulla Vateri" oluşur ve duodenumun ikinci kısmına açılır. Nadiren, koledok duodenumun üçüncü kısmına da sonlanabilir (15).

2.2.3.3. Ampulla Vateri

Ampulla Vateri karaciğerden gelen safra ile pankreastan gelen sindirim enzimlerini bir araya getirir. Özellikle yağların sindirimi ve emilimine yardımcı olan safra tuzlarının salgılanmasında önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, pankreastan gelen enzimler, karbonhidratlar ve proteinlerin sindirimini kolaylaştırmak için bu bölgede salgılanır.

Ampulla Vateri'nin ana bileşenleri koledok ve ana pankreatik duktustur. Bu iki kanalın birleştiği bu bölge, sindirim sıvılarının ve enzimlerinin duodenum adı verilen ince bağırsağın ikinci kısmına aktığı bir geçiş noktasıdır. Burada, pankreastan gelen sindirim enzimleri ile safra, besin maddelerinin sindirimini kolaylaştırarak sindirim sürecine katkı sağlar.

Ampulla Vateri'nin sağlıklı işlevi, sindirim sisteminin etkin çalışması ve sindirim süreçlerinin düzenlenmesi için hayati önem taşır. Ancak, bazı durumlarda bu bölgede tıkanıklıklar veya tümörler gibi problemler ortaya çıkabilir. Ampulla Vateri kanserleri, pankreas kanserine göre daha nadir görülen ancak ciddi bir durum olan kanser türlerindendir (16).

2.2.4. Fizyoloji

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin işlevleri olan bir bezdir. Bu iki işlev, besinlerin sindirilmesi ve kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesi gibi vücut için hayati önem taşır.

2.2.4.1 Ekzokrin Fonksiyonlar

Pankreasın ekzokrin bölümü, besinlerin sindirilmesine katkıda bulunur. Günde yaklaşık 500-800 ml sıvı salgılar ve bu salgıda karbonhidrat, protein ve yağların sindirimini sağlayan enzimler bulunur. Pankreatik amilaz, aktif formda salgılanan tek enzimdir ve karbonhidratların sindiriminde rol oynar. Diğer sindirim enzimleri ve bikarbonat, duodenum mukozasında üretilen enterokinaz tarafından aktive edilir. Bu enzimler, besinlerin sindirilmesi için gereklidir ve sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından uyarılırlar.

Ayrıca, pankreas sıvısı yüksek bikarbonat içeriği nedeniyle alkali bir yapıya sahiptir. Bu, pankreasın salgısının mide asidini nötralize etmesine ve barsaklarda sindirim sürecine yardımcı olmasına yardımcı olur.

2.2.4.1 Endokrin Fonksiyonlar

Pankreasın endokrin fonksiyonları, Langerhans adacıklarında gerçekleşir. Bu adacıkların başlıca üç tip hücresi vardır: alfa (A), beta (B) ve delta (D) hücreleri. Ayrıca, F hücreleri, D-1 hücreleri ve EC hücreleri gibi başka hücre tipleri de bulunur.

Alfa hücreleri, glukagon salgılar ve bu hormon kan glukoz seviyelerini artırır.

Beta hücreleri, insülin salgılar ve bu hormon kan glukoz seviyelerini düşürür.

Delta hücreleri, somatostatin salgılar ve bu hormonun başlıca rolü diğer hormonların salınımını düzenlemektir.

F hücreleri, pankreatik polipeptid salgılar ve sindirim süreçlerine katılır.

D-1 hücreleri, vazoaktif intestinal polipeptid salgılar ve barsak hareketlerini düzenler.

EC hücreleri, sekretin, motilin ve substance-P gibi hormonları salgılar.

2.2.5. Etiyoloji

Pankreas kanseri, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur ve sıklıkla ölümcül bir seyir izler. Pankreas kanserinin etiyolojisi oldukça karmaşıktır ve çeşitli risk faktörleri bu hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir.

2.2.5.1. Sigara

Sigara içimi, pankreas kanseri ile en güçlü ilişkilendirilen risk faktörlerinden biridir. Sigara içen bireylerde pankreas kanseri riski, içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazladır. Sigara içimi, pankreas duktus hücrelerinde hiperplazi ve atipik değişikliklere neden olabilir. Nitrosamin içeren sigaraların, pankreas için karsinojenik olduğu bulunmuştur (17).

2.2.5.2. Diyet

Beslenme alışkanlıkları da pankreas kanseri riskini etkileyebilir. Yüksek oranda kızarmış et ve doymamış yağ içeren yiyeceklerin tüketimi pankreas kanserinin riskini artırabilirken, taze sebzeler ve meyveler içeren bir diyet koruyucu olabilir (17).

2.2.5.3. Kronik Pankreatit

Kronik pankreatit, pankreas kanseri riskini artırabilir. Kronik pankreatitli hastalarda yaşam boyu pankreas kanseri riski yükselir. Özellikle alkol tüketimi ile kronik pankreatit arasında bir ilişki bulunmuştur. Alkolün pankreas kanserine doğrudan neden olduğu düşünülmemekle birlikte, alkole bağlı kronik pankreatit, pankreas adenokarsinomunun gelişimine katkıda bulunabilir (18).

2.2.5.4. Herediter Faktörler

Aile geçmişi, pankreas kanseri riskini etkileyebilir. Herediter pankreatit, hastalarda yaşam boyu riski artırabilir. Ayrıca, bazı genetik faktörlerin pankreas kanseri riskini artırabileceği gösterilmiştir (18).

2.2.5.5. IPMN

İntramukozal Papiller Musinöz Neoplazi (IPMN): IPMN, pankreas duktal epitelinde başlayan bir değişiklik olarak kabul edilir ve duktal adenokarsinomanın öncü lezyonu olarak düşünülür. Erken tanı, IPMN ile ilişkili tümörlerin prognozunu olumlu yönde etkileyebilir (19).

2.2.6. Periampullar Bölge Tümörlerinin Patoloji

Pankreas periampullar tümörler, pankreas, ampulla Vateri, duodenum ve distal koledok gibi çevreleyen yapılarla ilişkili olarak gelişen malign neoplazilerdir. Bu tümörlerin kökeni ve histopatolojik özellikleri incelendiğinde, farklı alt tipler ve öncü lezyonlar görülmektedir (20).

2.2.6.1. Pankreas Kökenli Tümörler

Pankreas periampullar tümörlerin büyük bir kısmı pankreasın baş bölgesinden kaynaklanır. Bu tür tümörler genellikle duktal adenokarsinoma olarak sınıflandırılır ve agresif bir seyir gösterirler. Pankreasın baş bölgesindeki tümörler sıklıkla safra yollarına, duodenuma ve ampulla Vateri'ye komşu bölgelere yayılırlar. Bu nedenle tanı ve tedavi zorlu olabilir. Histopatolojik olarak, duktal adenokarsinomlar pankreasın iç yapısında yoğun, fibrotik ve skirröz bir kitle oluştururlar. İntestinal ve müsinöz-intestinal özellikler taşıyan bu tümörlerde, nukleuslar oval, hiperkromatik ve psödostratifize görünümde olabilir. Tümörün derecesine göre hücresel atipi ve mitoz görülür. İntestinal tip adenomlar da bu tür tümörlerin öncü lezyonları arasında yer alır ve adenokarsinoma dönüşebilirler (21,22).

2.2.6.2. Duodenum ve Ampulla Vateri Kökenli Tümörler

Ampulla Vateri ve duodenumda köken alan tümörler daha nadir görülse de genellikle daha iyi bir prognoza sahiptirler. Ampulla Vateri'nin preinvaziv lezyonları, özellikle düşük dereceli displazili noninvaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi ve yüksek dereceli flat intraepitelyal neoplazi şeklinde sınıflandırılır. Bu tür lezyonlar, yuvarlak nükleuslu küboidal hücreler ve sitolojik atipi ile karakterizedirler (23,24).

2.2.6.3. Diğer Premalign (Öncü) Lezyonlar

Ampulla Vateri bölgesinde görülen intestinal tip adenomlar, tübüler, villöz veya tübülovillöz paternler gösteren benign epitelyal neoplazilerdir. Bu adenomlar, adenokarsinoma dönüşebilir ve sıklıkla intestinal veya müsinöz-intestinal özellikler taşıyan tümörler ortaya çıkar. Noninvaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi ise daha nadir görülür ve pankreas ve safra duktuslarında intraduktal papiller neoplaziye benzer bir görünüm sergiler. Flat intraepitelyal neoplazi (displazi) ise ekzofitik büyüme göstermeyen tümörlerdir ve oval yuvarlak atipik nukleuslar, mitozlar ve nukleuslarda polarite kaybı içerirler (25).

2.2.7. Evreleme

Pankreas kanseri, hastalığın doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve etkili bir tedavi planının oluşturulabilmesi için kritik bir adımdır. Bu bölümde, pankreas kanserinin evrelemesi için kullanılan farklı sistemler ve bu sistemlerin temel prensipleri ele alınacaktır.

2.2.7.1. Japanese Pancreas Society (JPS) Evreleme Sistemi

Japon hastalar için özel olarak geliştirilen JPS evreleme sistemi, pankreatik kanseri değerlendirmek için kullanılır. Bu sistem lokal tümör büyümesini ve pankreasa yakın dokuların tutulumunu değerlendirmek için daha hassas bir yaklaşım sunar. Ancak, karmaşık bir sistem olduğu için Batı ülkelerinde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.2.7.2. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) TNM Evreleme Sistemi

Pankreas kanserinin evrelemesinde en yaygın kullanılan sistemlerden biri AJCC TNM Evreleme Sistemi'dir. Bu sistem, tümörün boyutu (T), bölgesel lenf nodlarının durumu (N) ve uzak metastazın varlığı (M) temelinde oluşturulmuştur. Bu sistemin amacı, hastalığın doğru bir şekilde sınıflandırılmasını ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesini sağlamaktır.

AJCC TNM Evreleme Sistemi Detayları:

T (Primer Tümör): Tümörün boyutu ve yeri hakkında bilgi verir.

N (Bölgesel Lenf Nodları): Bölgesel lenf nodlarının metastaz durumunu belirler.

M (Uzak Metastaz): Uzak metastazın varlığını veya yokluğunu değerlendirir.

Bu evreleme sistemleri, hastalığın yayılma derecesini belirlemede ve tedavi yaklaşımını planlamada önemli bir rol oynar. Özellikle lenf nodu metastazı, hastanın prognozu açısından belirleyici bir faktördür. Hastaların tedavi ve izleme planlarını belirlerken bu evreleme sonuçlarına dayanılır.

2.2.8. Klinik Bulgular

Pankreas kanseri, başlangıçta belirtileri belirsiz ve nonspesifik olabilen bir hastalıktır. Erken teşhisin önemli olduğu bu kanserin klinik bulguları, hastalığın ilerlediği evrede daha belirgin hale gelebilir. Bu nedenle, belirtileri iyi tanımak ve hastaları erken dönemde tanı ve tedavi için yönlendirmek hayati önem taşır.

2.2.8.1. Kilo Kaybı ve Anoreksi

Pankreas kanserinde en sık görülen semptom kilo kaybıdır. Hastaların çoğu, tanı aldıklarında kilosunun %10'undan fazlasını kaybetmiştir. Bu kilo kaybına genellikle anoreksi (iştahsızlık) eşlik eder ve hastalar gıda alımına karşı isteksizlik gösterir.

2.2.8.2. Sarılık (Jaundice)

Sarılık, özellikle periampuller kanserlerde sıkça görülür. Sarılık, genellikle safra yolu veya ampuller bölgenin tıkanması sonucu ortaya çıkar. Ancak sarılığın başlama zamanı, tümörün konumuna ve ilerlemesine bağlı olarak değişebilir. Sarılık, hastalığın ilerlediği aşamada daha belirgin hale gelebilir.

2.2.8.3. Karın Ağrısı

Karın ağrısı, pankreas kanseri hastalarının %70'inde görülen bir semptomdur. Ağrı genellikle epigastriyumda hissedilir ve safra yolu tıkanmasına, pankreas kanalının tıkanmasına veya retroperitoneal invazyona bağlı olarak ortaya çıkabilir.

2.2.8.4. Bulantı ve Kusma

Pankreas kanserinde bulantı ve kusma, duodenal tıkanıklığa veya gastropareziye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu semptomlar genellikle mide çıkışının engellendiği durumlarda görülür.

2.2.8.5. Diğer Temel Belirtiler

Pankreas kanseri hastalarında ayrıca halsizlik, erken doyma, iştahsızlık, koyu idrar, steatore (yağın dışkılarda görülmesi), kaşıntı gibi temel belirtiler de gözlemlenebilir.

2.2.8.6. Diabet

Pankreas kanseri hastalarının bir kısmında, diyabet gelişebilir. Bu, pankreas kanseri ile ilişkilendirilen bir hormon olan pankreatik polipeptidin etkisiyle olabilir. Diyabetin aniden ortaya çıkması, pankreas kanseri için bir uyarı işareti olabilir.

2.2.8.7. Migratuar Tromboflebit (Trousseau Belirtisi)

Pankreas kanseri, migratuar tromboflebit gibi tromboembolik komplikasyonlara neden olabilir. Bu, hastalarda tromboz riskini artırabilir.

Ayrıca fizik muayene sırasında sol supraklaviküler lenfadenopati (Virchow nodülü), periumbilikal nodüller (Sister Mary Joseph nodülü), palpabl karaciğer kitlesi, palpabl pelvik kitle (Blummer'ın shelf) veya assit gibi ilerlemiş hastalık veya metastaza işaret edebilecek bulgulara dikkat edilmelidir (26, 27).

2.2.9. Laboratuar Değerleri

Pankreas kanseri, erken dönemde tanı koymak zorlayıcı bir hastalıktır ve belirgin laboratuvar bulguları nadiren bulunur. Ancak, pankreas kanserini tanılamak ve hastanın tedavi sürecini yönlendirmek için çeşitli biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Özellikle pankreasın salgıladığı enzimlerin düzeylerinin izlenmesi, hastanın beslenme durumunu değerlendirmek için kullanışlı olabilir.

Periampüller kanserler, özellikle ampuller tümörler, serum alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) seviyelerinde yükselmeye neden olurlar. Bu yükselmeler, tümöre bağlı obstrüksiyonun arttıkça daha belirgin hale gelir. Sarılığın

süresi uzarsa, protrombin zamanı da uzayabilir. Ayrıca, bazı hastalarda serum amilaz seviyelerinde artış görülebilir. Bu belirtiler ampuller bölgesinde ülseratif bir lezyonun olasılığını artırabilir (28).

2.2.9.1. Biyomoleküler Belirteçler

CA 19-9, pankreas ve safra sisteminden kaynaklanan tümörlerle yakından ilişkilendirilen bir tümör belirleyicisidir. Pankreas kanseri tanısında klinik kullanımda en önemli tümör belirleyicisi olarak kabul edilir. Ancak, CA 19-9, tümöral dokunun kitlesel büyüklüğüne bağlı olarak yükselir ve lokalize tümörlerde tanısal değerini azaltabilir. Ayrıca, kronik pankreatit gibi diğer hastalıklarda da serum düzeylerinde yükselme gözlenebilir. Bu nedenle CA 19-9, tanı için kullanılmak yerine genellikle hastalığın seyrini izlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılır (28).

Pankreas kanseri tanısında kullanılmış bir dizi diğer tümör belirleyici vardır, ancak bunların hiçbiri tek başına yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir. Bu belirleyiciler arasında CEA (karsinoembriyojenik antijen), CA 125, CA 50, CA 242, CA 494, CAM 17-1, TAG 72, SPAN-1, DUPAN-2 ve Elastaz-1 bulunur. Bunlar, pankreas ve periampuller kanserlerin tanısında kullanılmamalıdır (29).

2.2.10. Tanısal Görüntüleme

2.2.10.1. Ultrason

Ultrason, pankreas kanserinin teşhisinde yaygın olarak kullanılan bir başlangıç noktasıdır. Bu yöntem, düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği sayesinde tercih edilir. Ultrasonografide, pankreas kanseri lezyonları her zaman net bir şekilde görülmese de safra yollarının tıkanmasının belirtileri gibi önemli bulguları tespit etmede yardımcı olabilir.

Ultrasonun, pankreas kanserinin boyutuna bağlı olarak farklı bir duyarlılık seviyesi vardır. Büyük tümörlerde (3 cm'den büyük), duyarlılık yüksektir ve yaklaşık %95'e ulaşabilir. Ancak, daha küçük tümörlerde bu duyarlılık düşebilir. Ayrıca, barsak gazları nedeniyle bazı hastalarda iyi bir görüntü alamama riski bulunmaktadır.

Ultrason, pankreas kanseri dışında, safra yolu tıkanıklıkları ve periampuller kanserler gibi hastalıkların teşhisinde de etkilidir. Ayrıca, pankreas kanseri ile ilişkilendirilen diğer belirtiler ve komplikasyonlar, ultrason ile gözlemlenebilir.

Ultrasonun bazı sınırlılıkları vardır. Özellikle barsak gazlarının neden olduğu görüntüleme zorlukları yaşanabilir. Bu nedenle, bazı durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) gibi daha gelişmiş görüntüleme yöntemleri gerekebilir. Renkli Doppler ultrasonografi, tümörün damarlara invazyonunu göstermede yardımcı olabilir (30).

2.2.10.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Pankreas kanserinin tanısal görüntülemesinde bilgisayarlı tomografi (BT), önemli bir rol oynamaktadır. BT, hastanın ağzından veya damar içinden kontrast madde verilerek çok fazlı, ince kesitli, yüksek kaliteli görüntüler elde etmek için kullanılır. Bu yöntem sayesinde pankreasın başı ve periampuller bölgesindeki kitlelerin %96'sı tespit edilebilir. BT'nin yanlış pozitiflik oranı düşüktür, bu nedenle genellikle sağlam pankreas dokusunu taklit eden fokal pankreatit gibi durumlar nedeniyle yanlış sonuçlar vermez.

Pankreas kanserinin evrelemesinde BT önemli bilgiler sunar. Kitle büyüklüğü ve pankreas çevresindeki dokularla ilişkisi tespit edilerek, tümörün lokal rezektabilitesi değerlendirilir. Mezenterik damarlara veya portal vene doğru yayılma, inoperabilite kriterlerinden biri olarak kabul edilir. Mezenterik ven dalları arasındaki direkt yayılma, inoperabiliteye yol açabilir ve bu durumda cerrahi müdahale zorlaşabilir. BT, tümör ile damarlar arasındaki yağ planlarının durumunu gösterir ve venöz tutulumun varlığını değerlendirir.

Lenf nodu büyümeleri de pankreas kanserinin evrelemesinde önemlidir. Ancak BT, 1 cm'den küçük lenf nodları için spesifik değildir. Özellikle lenf nodlarındaki büyüme, çevresel damarlarla ilişkilendirildiğinde, tümörün yayılma derecesini belirlemede yardımcı olur. Venöz tutulum, BT ile görsel olarak değerlendirilir ve tümör ile damarlar arasındaki sınırların netliği, cerrahi müdahale kararını etkiler (30,31,32,33,34,35).

2.2.10.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP)

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), pankreas ve periampuller kanserlerin tanı ve evrelemesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ancak bu yöntemin net etkinliği hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, MR'ın tümörün cerrahi olarak çıkarılabilirliğini belirleme konusunda bilgisayarlı tomografi (BT) ile aynı düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu, tümörün ne kadar büyük olduğunu ve çevresindeki dokularla ilişkisini değerlendirmek için MR'ın kullanılabileceği anlamına gelir. Özellikle yüksek hızlı MR'ın, tümörün evrelemesi ve cerrahi çıkarılabilirliği değerlendirmede BT'ye üstün olduğunu iddia eden bazı yayınlar bulunmaktadır.

MR Kolanjiopankreatikografi (MRCP), invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir ve pankreatik ve bilier tıkanıklıkların tanısal değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem ayrıca pankreatik ve bilioenterik anastomozların işlevselliğini değerlendirmek için kullanılabilir.

Ancak MR ve MRCP'nin dezavantajları da vardır. Özellikle, tespit edilen patolojiden biyopsi yapma veya safra yollarını stentleme gibi invazif müdahaleleri gerçekleştirmek için uygun değillerdir.

Manyetik rezonans görüntüleme, pankreas ve periampuller kanserlerin tanı ve evrelemesindeki rolü hala gelişmekte olan bir alandır ve invaziv tanısal yöntemlerin yerini alabileceği düşünülmektedir (36,37,38,39,40).

2.2.10.4. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

Dekompresyon ve tanı aşamasında ERCP, safra yolu tıkanıklıklarının tedavisi ve tanısında etkilidir. Deneyimli ekipler tarafından gerçekleştirildiğinde yüksek başarı oranlarına sahiptir ve düşük komplikasyon riski taşır.

Ameliyat öncesi değerlendirmede, pankreas kanseri nedeniyle sarılık gelişen hastalarda, ERCP genellikle ameliyat öncesi hazırlık aşamasında kullanılmaz. Bu, ERCP işlemi sırasında potansiyel komplikasyonların (kanama, perforasyon, pankreatit) riskli olması nedeniyledir. Ancak ameliyat gerekmeyen hastalarda, kaşıntıyı hafifletmek ve sepsisli, beslenmesi bozuk veya yüksek riskli hastalarda ameliyatın risklerini azaltmak için kullanılabilir (41).

Palyatif amaçlı ERCP, inoperabl veya ameliyat edilemeyen hastalarda sarılığın palyatif (semptomları hafifletici) tedavisi için kullanılır. Bu, biliyer stentlerin yerleştirilmesini içerebilir ve hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

Yüksek riskli durumlarda, safra taşı öyküsü olan veya BT taramalarında pankreatik veya periampuller kitlesi saptanmayan hastalarda, tıkanıklık sarılığının nedenini belirlemek için ERCP tercih edilebilir (42).

2.2.10.6. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Pankreas kanserinin tanısal görüntülemesinde Endoskopik Ultrasonografi (EUS), önemli bir rol oynar. EUS, şüpheli pankreas veya periampuller lezyonların tanısı için tercih edilen bir yöntemdir. Ayrıca, tümörün evresini belirlemek, damar invazyonunu değerlendirmek, tümör büyüklüğünü saptamak ve lenf bezlerini incelemek için kullanılır.

EUS'nin en önemli avantajlarından biri, yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlamasıdır. Bu sayede, tümörlerin detaylı değerlendirmesi yapılabilir ve küçük lezyonlar dahi saptanabilir. Ayrıca, EUS, endoluminal ince iğne aspirasyonu (FNA) ile birleştirildiğinde, dokusal tanı koymada son derece etkilidir. Bu, malign ve benign lezyonların ayrımını yapmak için kullanılır.

Damara invazyonun tespiti, tümörün rezektabilitesini değerlendirmede önemlidir. EUS, portal ven ve superior mezenterik ven gibi önemli damarlara olan yakınlığı değerlendirmek için kullanılır. Ayrıca, lenf bezlerinin büyümesini saptamak için de kullanışlıdır.

Ancak, EUS'nin kullanımı bazı kısıtlamalara sahiptir. Yüksek maliyeti, sedasyon gerektirmesi, karaciğerin sınırlı değerlendirilmesi ve uygulayan kişiye bağımlılığı gibi faktörler, rutin kullanımını sınırlar. Bu nedenle, EUS genellikle pankreas veya periampuller kanser şüphesi olan vakalarda veya diğer görüntüleme yöntemleri sonuçsuz kaldığında tercih edilir (43,44).

2.2.10.7. Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK)

Periampuller kanserlerin neden olduğu bilier obstrüksiyonların değerlendirilmesinde PTK oldukça faydalıdır. Bu prosedür, proksimal bilier anatomiyi belirlemek için kullanılır ve rekonstrüksiyon için önemli bilgiler sağlar.

PTK, obstrüktif tip periampuller kanseri olan hastalarda safra yollarının drenajını sağlamak için kullanılabilir. Bu, hastaların semptomlarını hafifletmek ve tedavi seçeneklerini değerlendirmek açısından önemlidir.

Daha önce mide rezeksiyonu veya pankreatikoduodenektomi gibi işlemler geçirmiş ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) gibi yöntemlerle safra yollarının kateterizasyonu başarısız olan sarılıklı hastaların tedavisinde özellikle önemlidir. Bu hastalar için PTK, bilier sistemdeki sorunları ele almada etkili bir seçenek sunar (36).

2.2.10.8. Positron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli gama ışınlarını saptayarak, vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya USG'den daha güvenilir olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Aynı zamanda bu yöntemin lenf nodu metastazlarını saptamada etkili olduğu da bildirilmiştir.

PET, kanser hücrelerinin artmış glukoz metabolizması temeline dayanır. Bu nedenle pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını ve lenf nodu metastazlarını tespit etmede, ayrıca kronik pankreatitten ayırt etmede BT'den daha güvenilir olduğu görülmüştür. Ancak yüksek maliyeti nedeniyle PET, yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir ve bu nedenle periampuller kanserlerin değerlendirmesindeki rolü henüz tam olarak belirlenme aşamasındadır (45,46,47,48).

2.2.11. Preoperatif Biyopsi Endikasyonları

Pankreas veya periampuller kitlesi olduğu kabul edilen ve genel durumu iyi olan hastalarda malignitenin histolojik teyidi gereksizdir, çünkü ameliyat kararı

hastanın klinik durumu ve radyolojik bulgularına bağlıdır. Bu hastalarda ameliyat, tıbbi geçmişleri ve fizik muayeneleri göz önüne alındığında genellikle önceliklidir. Malignite, negatif biyopsi ile kesin olarak dışlanamaz ve ameliyat öncesinde doku desteğinin talep edilmesi, cerrahiden en fazla fayda sağlayabilecek olan küçük çaplı tümörleri taşıyan hastaları ameliyat olma şansından mahrum bırakabilir.

Neoadjuvan (ameliyat öncesi) kemoterapi veya radyoterapi düşünülen hastalarda biyopsi, tümörün histolojik tipini belirlemek ve tedaviye yanıtı izlemek için gerekebilir. Bu, tedavi planını yönlendirmeye yardımcı olabilir ve hastanın yanıtına göre tedavinin ayarlanmasına olanak tanır.

Palyatif (semptomları hafifletmeye yönelik) kemo-radyoterapi için uygun hastalarda biyopsi, tedaviye başlamadan önce histolojik teyit için kullanılabilir. Bu hastalar genellikle cerrahiye uygun olmayan veya genel sağlık durumları ameliyatı zorlaştıran hastalardır.

Kolayca ulaşılabilen duodenal veya ampuller kitlelerde, endoskopik olarak veya ameliyat sırasında biyopsi alınabilir. Ancak, endoskopik biyopsi yalancı negatif sonuçlar verebilir. Bu nedenle, duodenal veya ampuller kitlenin benign (iyi huylu) olduğu ancak kitlenin tamamen çıkarılmasından sonra doğrulamak daha güvenilir olabilir (49,50).

2.2.12. Cerrahi

2.2.12.1. Endikasyonlar

Pankreas kanseri, genellikle geç dönemde teşhis edilen ve prognozu kötü olan bir kanser türüdür. Ancak bazı durumlarda cerrahi müdahale uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Pankreas kanserinin ameliyat endikasyonları, hastanın klinik durumu, radyolojik bulgular ve tümörün yayılma derecesine bağlı olarak değerlendirilmelidir.

Pankreas kanserinin histolojik teyidi, bazı durumlarda karmaşık olabilir. Bu nedenle, ameliyatın endikasyonu sadece doku tanısıyla değil, aynı zamanda hastanın genel durumu, semptomları ve radyolojik incelemelerle belirlenir. Doku tanısı gerekmeyebilir, çünkü ameliyatın kendisi, hastanın yaşam kalitesini artırabilir ve semptomları hafifletebilir.

Cerrahi müdahale, lokal ve bölgesel hastalığı olanlarda etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak sistemik metastazların varlığı cerrahiye kontrendikasyon teşkil eder. Bu nedenle, hastanın önceden görüntüleme yöntemleriyle (örneğin BT, endoskopik USG) değerlendirilmesi gereklidir. Rezeksiyon sadece hastalığın %80'ine kadarına uygulanabilir, %20'sinde ise metastazlar veya vasküler invazyonlar cerrahi öncesinde tespit edilemeyebilir.

Ameliyat endikasyonlarını değerlendirirken, superior mezenterik, çölyak veya hepatik arterlerin sarıldığı veya portal venin tıkandığı gibi vasküler komplikasyonların bulunmaması gereklidir. Bu tür vasküler sorunlar cerrahi müdahaleyi zorlaştırabilir.

Hastaların büyük bir karın ameliyatına dayanabilmesi için genel sağlık durumları ve fizyolojik rezervleri iyi olmalıdır. Hastaların yaşları mutlak bir kontrendikasyon oluşturmamalıdır, ancak diğer hastalıklar, organ fonksiyonları ve ameliyat riski dikkatlice değerlendirilmelidir (50,52).

2.2.12.2. Cerrahi Prosedürler

Periampuller tümörler, özellikle pankreas başı kanseri gibi kötü huylu lezyonlar için cerrahi müdahalenin tek küratif tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Ancak, cerrahi tedaviye uygun hastalar, tanı anında sınırlı bir grupta yer alır. Bu hastalarda küratif tedavi amacıyla tercih edilen yöntem "Pankreatikoduodenektomi"dir (PD).

Pankreatikoduodenektomi (PD), pilorusun korunduğu (Pilor Koruyucu Pankreatikoduodenektomi) veya korunmadığı (Whipple Operasyonu) cerrahi prosedürler olmak üzere iki farklı teknikle uygulanır. Pilorusun koruyucu bir şekilde muhafaza edilmesi, cerrahi prosedürün kolaylık ve hız açısından avantajlar sunmasının yanı sıra hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi ve gastrektomi sonrası sendromların oluşmasını engelleme potansiyeli taşır (53).

Cerrahi tedavinin temel amacı, cerrahi sınırda (R0) tümör hücreleri bırakmadan tümörün çıkarılmasını sağlamaktır. Bu sınır incelemesi, sadece pankreasın kesit yüzeyini değil, aynı zamanda posterior duvarı, ünsinat sınırı (SMA), portal ven sulkusu, koledok, duodenum ve mide kesit sınırlarını içermelidir. Makroskopik olarak R0 pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların %68'inde medial sınırda, %47'sinde

posterior sınırda mikroskobik tümör (R1) tespit edilebilir. Bu oran, SMA sınırında %74'e kadar yükselebilir (54,55). İşbirliği yaparak cerrah ve patolog tarafından intraoperatif frozen inceleme ile R1 oranı azaltılabilir. Ancak, R0 rezeksiyonu yapılan hastalarda bile lokal nüks oranı %67 ile %85 arasında değişmektedir. Bu nedenle R1 rezeksiyonu yapılan hastalarda nüks riski daha yüksektir. Bu tür agresif tümörlerde makroskopik olarak tümör bırakılması durumunda cerrahi müdahaleye girişmek doğru olmayabilir.

Distal kolanjiosekral kanseri (%90) ve ampuller kanseri (%80) olan hastalarda rezektabilite oranı yüksektir, ancak pankreas kanseri olanlarda bu oran (%20) daha düşüktür. Cerrah, rezeksiyon sınırlarının histolojik prognostik faktörlerden biri olduğunu akılda tutmalıdır ve negatif cerrahi sınırı sağlamak için farklı vasküler rekonstrüksiyonlar gerekebilir. Bu, yalnızca yüksek hacimli merkezlerde mümkün olabilir (56).

Pankreas kanserinde lenf nodu metastazı, cerrahi diseksiyon sonrası doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Tümör çapı 2 cm'nin altında olsa bile, lenf nodu metastaz oranı %50'nin üzerindedir ve tümör çapı dikkate alınmadığında bu oran %75'e ulaşabilir. Optimal lenf nodu diseksiyonunun ne kadar geniş olması gerektiği hala tartışmalıdır. International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) konsensus raporuna göre, standart lenf diseksiyonu Japon peripankreatik lenf nodu numaralandırma sistemine dayanarak belirli lenf nodlarına odaklanmalıdır (57).

PD sonrası ölüm oranı son on yılda büyük ölçüde azalmıştır ve deneyimli merkezlerde %0 ila %5 arasındadır. Bununla birlikte, PD hala %50'ye kadar postoperatif komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. En sık görülen komplikasyon, postoperatif enfeksiyonlardır ve çoğu hasta cerrahi öncesi tıkanma sarılığı ile ilişkilendirilen sepsis riski taşır. Bazı cerrahlar, preoperatif safra drenajının postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini öne sürse de, bu konuda yapılan prospektif randomize çalışmalar belirgin bir avantaj gösterememiştir ve bu yaklaşımın muhtemel komplikasyonları ve artan maliyetlerinin altını çizmiştir (58).

Bu nedenle, sarılık genellikle hastalar için ciddi bir sorun oluşturmaz ve çoğu hastada ameliyat öncesi sarılığın çözülmesine gerek yoktur. Ancak, çok yüksek bilirubin düzeyleri (>30 mg/dl) olan hastalar, ciddi koşullar geliştirenler ve metastatik

hastalık şüphesi bulunanlar için preoperatif safra drenajı düşünülebilir. Biliyer dekompresyon, metastatik hastalık durumunda kalıcı olarak dekomprese edilene kadar sürdürülmelidir (59).

Sonuç olarak, periampuller tümörlerin cerrahi tedavisi, tanı anında uygun hastalarda küratif olabilir. Ancak, bu cerrahi prosedürlerin karmaşıklığı ve riskleri nedeniyle deneyimli cerrahi merkezlerde uygulanması gereklidir.

2.2.12.2. Cerrahi Sonrası Komplikasyonlar

2.2.12.2.1 Pankreatik Fistül

Pankreatik fistül, pankreasın cerrahi müdahale sonrası sızıntı yapması durumunu ifade eder (60). Bu durum, pankreatik cerrahi işlemlerin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir ve ciddi sonuçlara yol açabilir. Pankreatik fistül, cerrahi prosedürler sonrası hastalar için önemli bir endişe kaynağıdır.

Pankreatik fistülün sıklığı cerrahi yönteme ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişebilir. Özellikle pankreas başı kanseri gibi pankreatik cerrahi işlemleri sonrası pankreatik fistül riski daha yüksek olabilir. Bu fistül, cerrahi prosedürün tipine ve cerrahın deneyimine bağlı olarak %3 ila %45 arasında değişen oranlarda görülebilir. Ayrıca, pankreatik fistülün varlığı veya şiddeti, hastanın sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir (61,62).

Pankreatik fistülün ortaya çıkmasına yol açan çeşitli nedenler ve risk faktörleri vardır. Bu faktörlerin bilinmesi, cerrahi öncesi değerlendirme ve müdahale planlaması açısından önemlidir. Cerrahi sırasında pankreastan ayrılan kanalların tam olarak kapatılamaması veya hasar görmesi, fistül riskini artırabilir. Pankreasın kanserle etkilenme derecesi, cerrahi sonrası fistül riskini etkileyebilir. Özellikle büyük tümörler veya pankreasta yaygın tümör varlığı, fistül riskini artırabilir. Hastanın yaş, diyabet gibi mevcut sağlık sorunları ve bağışıklık sistemi, pankreatik fistül riskini etkileyebilir. Bu nedenle, hastaların genel sağlık durumu cerrahi planlamasında dikkate alınmalıdır. Tecrübeli bir cerrahın operasyonu yönetmesi, pankreatik fistül riskini azaltabilir. Cerrahi ekibin deneyimi ve becerileri, komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir. Pankreasta yetersiz kan akışı, pankreatik dokunun iyileşme yeteneğini etkileyebilir ve fistül riskini artırabilir (63).

Pankreatik fistül, cerrahi sonrası dönemde ortaya çıkabilen belirgin semptomlara neden olabilir. Bu durum hastada şiddetli karın ağrısı ile kendini gösterebilir. Ağrı genellikle ameliyat sonrası günlerde veya haftalarda başlar ve giderek artabilir. Pankreatik sıvıların bağırsaklara sızması nedeniyle sık ve sulu dışkılama yaşayabilirler. Bu durum, vücudun sindirim işlevini bozabilir. Pankreatik fistülün neden olduğu sindirim sorunları, hastanın iştahını kaybetmesine ve kilo kaybetmesine yol açabilir. Fistül, karın boşluğundan sızan sıvının neden olduğu enfeksiyonlara yol açabilir. Bu, ateş, titreme ve enfeksiyon belirtileri gibi sistemik problemlere neden olabilir (64).

Pankreatik fistül, hızlı bir şekilde tanımlanıp tedavi edilmelidir, çünkü ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Tedavi yöntemleri arasında medikal tedavi, drenaj prosedürleri ve yeniden ameliyat gibi seçenekler bulunabilir (65).

Hafif pankreatik fistüller genellikle ilaçlarla tedavi edilebilir. Bu ilaçlar, pankreas salgısını inhibe etmek ve enflamasyonu azaltmak amacıyla kullanılabilir. Pankreatik fistülün neden olduğu sindirim sorunları nedeniyle, hastaların bazen beslenmeye ihtiyacı olabilir. Bu durumda, parenteral beslenme veya sıvıların damardan verilmesi gerekebilir. Büyük veya karmaşık pankreatik fistüllerin tedavisi için, karın boşluğunu boşaltmak için drenaj prosedürleri uygulanabilir. Bu prosedürler sırasında, fistülün neden olduğu sıvıların drenajı yapılır ve enfeksiyon riski azaltılır. Bazı vakalarda, pankreatik fistülün cerrahi olarak düzeltilmesi gerekebilir. Özellikle büyük fistüller veya diğer tedavi yöntemleri etkili değilse, yeniden ameliyat gerekebilir. Pankreatik fistül nedeniyle oluşan semptomları hafifletmek ve yönetmek de önemlidir. Bu semptomlar arasında ağrı, iştah kaybı ve ishal bulunabilir. Bu semptomları hafifletmek için uygun ilaçlar veya diyet önerileri verilebilir (62).

Pankreatik fistülün cerrahi prosedürler sonrası önlenmesi, cerrahlar için önemli bir hedeftir. Bu tür fistüllerin oluşumunu azaltmak için çeşitli stratejiler kullanılır. Pankreatik fistül riskini azaltmak için uygun cerrahi tekniklerin kullanılması önemlidir. Bu, pankreasın dikkatlice kesilmesi, pankreatik dokunun korunması ve dikişlerin düzgün bir şekilde yapılmasını içerebilir. Cerrahlar, pankreasın hangi kısmının çıkarılacağını belirlerken hastanın genel sağlık durumu ve fistül riskini dikkate almalıdır. Bazı durumlarda, daha az invazif bir ameliyat seçeneği fistül riskini

azaltabilir. Ameliyat sırasında, pankreatik sıvıların dikkatli bir şekilde yönetilmesi önemlidir. Bu, pankreatik sıvıların sızmasını önlemeye yardımcı olabilir. Özel dikişler veya pankreasın geçici olarak kapatılması gibi önlemler alınabilir. Bazı cerrahi prosedürlerde, ameliyat sonrası drenaj tüpleri yerleştirilir. Bu tüpler, olası sıvı birikimini boşaltmaya yardımcı olabilir ve fistül riskini azaltabilir. Cerrahi sonrası izlem süreci çok önemlidir. Cerrahlar, pankreatik fistülün erken belirtilerini yakından izlemeli ve gerektiğinde tedaviye hemen başlamalıdır. İyi beslenme, enfeksiyon kontrolü ve hastanın genel sağlık durumunun optimize edilmesi, pankreatik fistül riskini azaltmaya yardımcı olabilir (22,66).

Pankreatik fistül, cerrahi müdahale sonrası hastalarda oluşabilen ciddi bir komplikasyondur. Erken tanı ve uygun tedavi, bu komplikasyonun etkilerini azaltmada kritik öneme sahiptir. Pankreatik fistülün belirtileri arasında karın ağrısı, ateş, karın şişkinliği ve bulantı gibi nonspesifik semptomlar bulunabilir. Bu semptomlar, hastanın yakın izlenmesini gerektirir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri, pankreatik fistülün tanısında yardımcı olabilir. Bu görüntüleme çalışmaları, sıvı birikimi veya pankreatik sıvının varlığını gösterebilir (64,65).

Pankreatik fistülün hafif vakaları, hasta yakından izlenirken oral veya enteral beslenme desteği ile tedavi edilebilir. İlaçlar, ağrıyı kontrol etmek ve inflamasyonu azaltmak için reçete edilebilir. Endoskopik tedavi, pankreatik fistülün tıkanmasına veya drene edilmesine yardımcı olabilir. Endoskopik stent yerleştirme veya pankreas kanallarının endoskopik olarak örtülmesi gibi prosedürler bu amaçla kullanılabilir. Cerrahi tedavi, pankreatik fistülün şiddetli veya tedaviye yanıt vermeyen vakalarında gerekebilir. Fistülün kaynağını kapatmak veya pankreatik sıvıların drene edilmesini sağlamak için cerrahi prosedürler uygulanabilir. Nadiren, pankreatik fistülün tekrarlayan veya kronik hale gelmiş durumlarında, pankreatektomi (pankreasın çıkarılması) düşünülebilir. Bu radikal bir tedavi seçeneğidir ve genellikle son çare olarak kullanılır (65).

Pankreatik fistül, pankreas cerrahisi sonrası karşılaşılan ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle, pankreatik fistülün önlenmesi cerrahi prosedürlerin başarılı bir şekilde uygulanmasının önemli bir parçasıdır. Pankreatik cerrahi için

uygun hastaların seçimi kritiktir. Risk faktörleri ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak cerrahi adaylarının titiz bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Pankreatik cerrahi, deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Cerrahların pankreatik fistül riskini azaltmak için uygun cerrahi teknikleri ve önlemleri uygulama yetenekleri önemlidir. Güncel ve kanıta dayalı cerrahi tekniklerin kullanılması, pankreatik fistül riskini azaltabilir. Özellikle pankreatik sütürleme ve pankreatik anastomoz teknikleri üzerinde özel dikkat gerekmektedir. Bazı durumlarda, cerrahi sırasında pankreatik sıvıların drene edilmesi gerekebilir. Bu, pankreatik fistül riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Cerrahi sırasında intraoperatif monitörizasyon, pankreatik dokunun durumunu izlemek için kullanılabilir. Bu, potansiyel sorunları erken teşhis etmeye yardımcı olabilir. Bazı cerrahi vakalarda, pankreatik fistül riskini azaltmak için ilaçlar kullanılabilir. Özellikle somatostatin ve analogları, bu amaçla tercih edilen ilaçlardır (67,68).

Pankreatik fistül, pankreatik cerrahi sonrası yaygın ve ciddi bir komplikasyon olabilir. Bu komplikasyonun belirtileri ve yönetimi, hastanın iyileşme süreci için kritik önem taşır. Pankreatik fistül, enfeksiyon riskini artırabilir. Yara enfeksiyonları veya iç enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlar, dikkatli bir şekilde yönetilmelidir. Antibiyotik tedavisi ve gerekirse drenaj, enfeksiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Pankreatik sıvının birikmesi sonucu karın boşluğunda abse oluşabilir. Bu durum cerrahi müdahale gerektirebilir. Pankreatik fistül, karın zarının iltihaplanmasına (peritonit) neden olabilir. Bu ciddi bir durumdur ve acil cerrahi müdahale gerektirir. Pankreatik fistül, vücuttan sıvı ve elektrolit kaybına neden olabilir. Bu nedenle, hastanın sıvı dengesi yakından izlenmeli ve gerekirse sıvı takviyesi yapılmalıdır. Pankreatik fistül, sindirim enzimlerinin kaybına neden olabilir, bu da malabsorpsiyon ve kilo kaybına yol açabilir. Nutrisyonel destek ve vitamin takviyeleri gerekebilir. Bazı vakalarda, pankreatik fistülün yönetimi için tekrarlayan cerrahi müdahaleler gerekebilir. Bu, abse veya apse drenajı gibi komplikasyonların düzeltilmesini içerebilir. Pankreatik fistül, pankreatik enzim üretimini etkileyebilir. Bu nedenle, hastalar pankreatik enzim takviyeleri alabilirler. Pankreatik fistülün yönetimi sırasında hastaların uzun vadeli izlemi önemlidir. Bu, potansiyel komplikasyonların erken teşhis edilmesine ve tedavi edilmesine yardımcı olabilir (69).

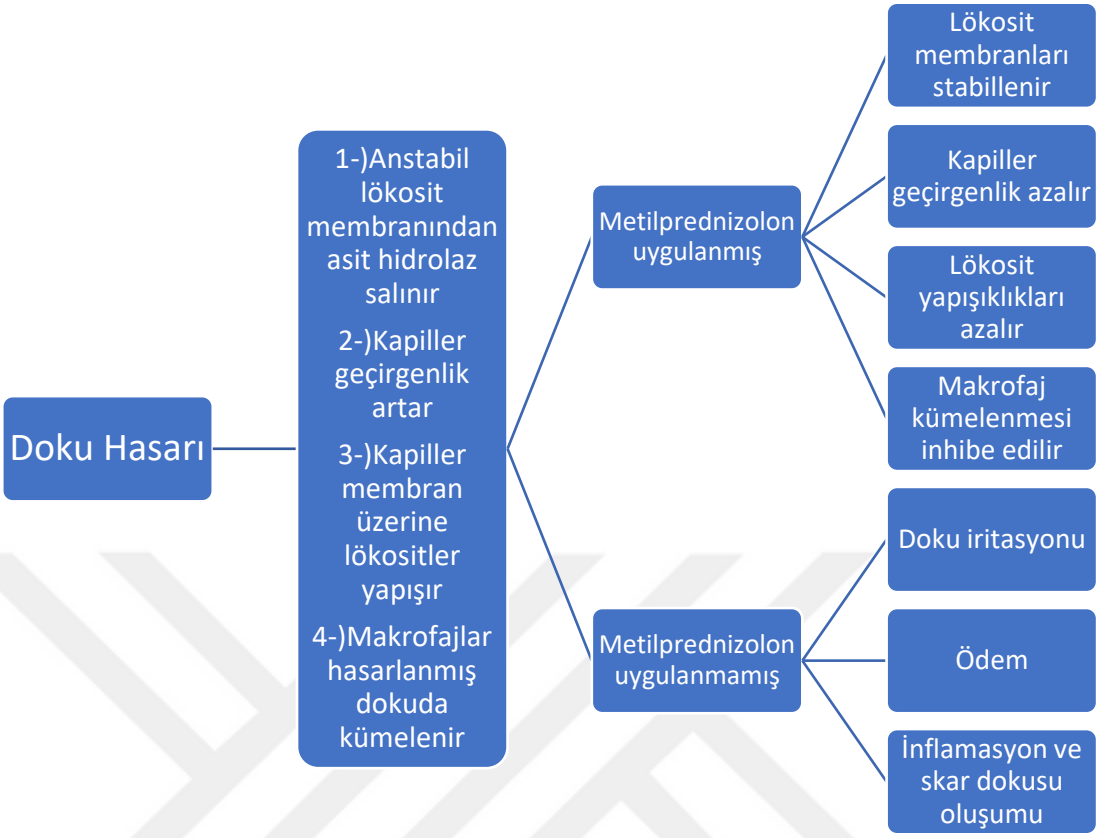
Pankreatik fistülün yönetimi karmaşık olabilir ve her hasta için farklılık gösterebilir. Tedavi yaklaşımı, fistülün şiddetine, hastanın genel sağlık durumuna ve diğer faktörlere bağlı olarak belirlenmelidir. Bu nedenle, pankreatik fistülün etkili bir şekilde yönetilmesi için bir multidisipliner yaklaşım genellikle gereklidir.

2.2.12.2.1.1 Pankreatik Fistülde Glukokortikoidlerin Yeri

Pankreatikoduodenektomi, ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir dizi potansiyel sorunu beraberinde getiren bir cerrahi işlemdir. Bu komplikasyonlar arasında postoperatif pankreatik fistül (POPF), postpankreatektomi kanama (PPH) ve gecikmiş mide boşalması (DGE) gibi sorunlar yer almaktadır. POPF, özellikle önemli bir komplikasyon olarak kabul edilmekte olup, hastaların iyileşme sürecini uzatma ve hastanede kalış süresini artırma potansiyeline sahiptir. Pankreatikoduodenektomi sonrası komplikasyonların azaltılmasına yönelik araştırmalar, hidrokortizon gibi bir anti-enflamatuar ilacın kullanımının potansiyel faydalarını incelemiştir. Hidrokortizonun, enflamatuar yanıtı baskılama kapasitesi nedeniyle, PD sonrası komplikasyonların azaltılmasında etkili olabileceği önerilmiştir. Yüksek riskli hastalarda hidrokortizon kullanımının (asiner hücrelerin %40'tan fazla olduğu hastalar) büyük komplikasyonları azalttığını göstermektedir. Bu bulgular, hidrokortizonun özellikle yüksek riskli hastalar için potansiyel bir tedavi protokolü olduğunu önermektedir.

Hidrokortizonun PD sonrası tripsinojen salınımı üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmalarda, hidrokortizonun tripsinojen salınımını etkilemediğini, ancak büyük komplikasyonlarda belirgin bir azalma sağladığını gösterilmiştir. Bu, hidrokortizonun PD sonrası komplikasyonların azaltılmasında tripsinojen salınımı yerine inflamasyonu hedeflediğini düşündürmektedir.

Hidrokortizonun, özellikle yüksek riskli hastalarda büyük komplikasyonları azaltmada etkili olabileceği ve bu tedavi yaklaşımının daha fazla araştırma ve klinik uygulama için değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir. Hidrokortizonun etkili ve ekonomik bir ilaç olması, bu tedavi yaklaşımını geniş bir hasta popülasyonunda kullanmanın potansiyelini arttırmaktadır (70,71).



Şekil 1: Metilprednizolon anti-enflamatuar etki mekanizması (92)

2.2.12.2.2 Gecikmiş Mide Boşalması (DGE)

PD, malign alt biliyer tıkanıklık, pankreas başı tümörleri ve kronik pankreatit gibi durumlar için endikedir. Bu cerrahi prosedür, zaman içinde evrim geçirmiş ve yüksek hacimli merkezlerde ölüm oranının %5'in altına düştüğü, ancak hala önemli bir morbidite ile ilişkilendirilen bir işlem haline gelmiştir. Cerrahi sonrası pankreatik fistül, PD sonrası korkulan bir komplikasyon olmasına rağmen, DGE, bu prosedürün en yaygın görülen komplikasyonudur (84,85).

DGE, gastrik motilite fonksiyonlarının bozulması sonucu ortaya çıkar ve klinik olarak kusma, yüksek nazogastrik tüp çıkışı veya oral diyet intoleransı şeklinde belirtilerle kendini gösterir. Literatürde birçok DGE tanımı bulunmakla birlikte, Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu (ISGPS), DGE'yi postoperatif 3. günden sonra nazogastrik tüp gereksinimi veya postoperatif 7. günde oral diyetin

başarısızlığı olarak tanımlar. ISGPS tanımı, DGE'yi artan şiddet sırasında A, B ve C olarak derecelendirir (86).

PD sonrası DGE'nin insidansı literatürde geniş bir aralıkta rapor edilmiştir. Yapılan bir derleme, ISGPS tanımına göre incelenen 52 çalışma ve 11,669 PD vakasında ortalama %27.7 insidansı ortaya koymaktadır. Ancak, bazı merkezlerde rutin olarak nazogastrik tüp kullanımı gibi faktörler, DGE oranlarında belirgin farklılıklara neden olabilir. Ayrıca, sadece B ve C dereceleri kliniğe anlamlı olarak kabul edilen DGE oranlarında da geniş bir değişkenlik bulunmaktadır (87).

PD sonrası DGE'yi azaltmaya yönelik birçok rekonstrüktif teknik önerilmiştir. Pylorus koruyucu pankreatoduodenektomi (PPPD), standart PD'ye kıyasla morbiditenin azaltılması amacıyla reintegre edilmiştir. Ancak, literatürde PPPD sonrası DGE insidansı konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalar, PPPD'nin DGE riskini artırdığını öne sürerken, diğerleri böyle bir ilişki bulamamıştır (88).

Pankreatoduodenektomi sonrası DGE insidansını azaltma amacıyla pylorusun rezekte edildiği pankreatoduodenektomi varyasyonları da incelenmiştir. Pylorusun rezeke edildiği pankreatoduodenektomi (PRPD) veya subtotal mide korunarak yapılan pankreatoduodenektomi (SSPPD), PPPD'ye kıyasla daha düşük DGE insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu sonuçlar çoğunlukla retrospektif çalışmalara dayanmaktadır ve daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (88).

DGE, hastalar için önemli bir rahatsızlık kaynağıdır ve hastane yatış süresini uzatarak maliyeti artırabilir. Ancak, literatürde DGE'nin klinik önemini değerlendirmek için genel kabul görmüş bir tanımın eksikliği, araştırmalarda tutarsız sonuçlara neden olmuştur. Gelecekteki çalışmalarda, DGE'nin tanımının standardizasyonu ve cerrahi tekniklerin etkilerini değerlendirmek için daha fazla yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (89,90,91).

Pankreas kanseri cerrahisinde DGE, cerrahi sonrası komplikasyonların önemli bir bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, bu sorunla başa çıkma konusunda henüz net bir yönergeler belli değildir. Pylorusun rezeksiyonu gibi teknik değişikliklerin DGE üzerindeki etkileri hala belirsizdir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte, bu alandaki ilerlemeler, cerrahi sonrası

komplikasyonları azaltma ve hastaların yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahip olabilir.

2.2.12.2.3 Post Pankreatektomi Hemoraji

Pankreas cerrahisi, özellikle yüksek hacimli merkezlerde yapılan girişimlerle birlikte, son iki dekatta önemli ölçüde azalmış perioperatif mortaliteye sahip olsa da morbidite hala dikkate değerdir.

Gelişen teknikler, kritik bakım yönetimi, perkütan girişimsel radyoloji ve daha iyi hasta seçimi ve hazırlığı, pankreas cerrahisindeki perioperatif ölümleri belirgin şekilde azaltmıştır. Ancak, cerrahi sonrası morbidite hala yüksektir ve bu morbiditenin önemli bir yüzdesini postoperatif hemoraji oluşturmaktadır.

Pankreas cerrahisi sonrası kanamalar genellikle belirli komplikasyonlarla ilişkilidir. En sık görülen ilişkili komplikasyonlar arasında gecikmiş mide boşalması, anastomoz kaçağı veya POPF, karın içi apse bulunmaktadır (75-82).

Postoperatif hemorajinin zaman, lokasyon ve şiddet temelinde tanımlanması hem tedavi hem de araştırma açısından önemlidir. PPH, erken ve geç olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Erken PPH genellikle operasyon sırasında uygun hemostazın teknik başarısızlığı veya perioperatif koagülopatinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Diğer yandan, geç PPH genellikle operasyon komplikasyonlarından kaynaklanır ve genellikle intraabdominal apseler, pankreatik fistül veya intraabdominal drenajlarla ilişkilidir.

Hemorajinin kaynağı, arteriyel veya venöz damarlar, anastomoz dikiş hatları, rezeksiyon alanları, mide veya duodenum ülseri, erode olmuş ve patlamış psödoanevrizmalar veya daha önce yerleştirilmiş endobiliar stentlerden kaynaklanabilir. Tanı, abdominal drenajlardan veya nazogastrik tüpten kan kaybı, hematemez veya melena, hastanın klinik bozulması, açıklanamayan hipotansiyon veya taşikardi veya laboratuvar bulguları gibi belirtilerle ortaya çıkar. "Sentinel bleed," yani büyük kanama öncesinde abdominal drenajlardan veya nazogastrik tüpten küçük miktarlarda kan kaybı, PPH'nin belirtisi olabilir ve bu olayın zamanında tanınması ciddi ve ölümcül sonuçları önleyebilir (83).

Tanısal araçlar arasında üst gastrointestinal endoskopi, anjiyografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve reoperasyon bulunmaktadır. PPH'nin şiddeti, kan kaybının miktarına veya transfüzyon ihtiyacına dayalı olarak hafif veya şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Hafif kanama, klinik bozulma olmadan ve transfüzyon gereksinimi olmadan küçük veya orta hacimli kan kaybını içerirken, şiddetli kanama, 24 saat içinde 4 veya 6 üniteye kadar paketlenmiş hücre transfüzyonu gerektiren veya 4 g/dl'den fazla hemoglobin düşüşüne veya şiddetli kan kaybına bağlı olarak tanımlanabilir (72,73,74).

PPH'nin doğru bir şekilde tanımlanması ve sınıflandırılması, klinik araştırmalar arasında tutarlılığı artırabilir ve cerrahi sonrası hemorajinin etkilerini değerlendirmek için standart bir temel sağlayabilir.

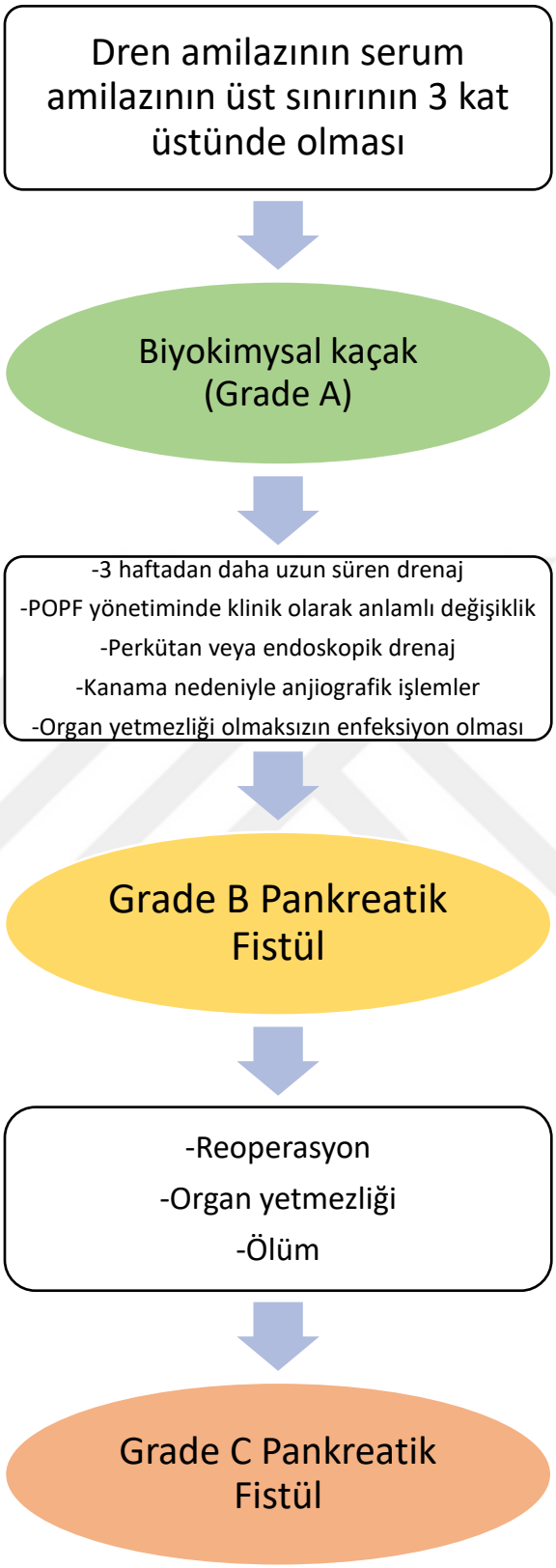
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2020 yılının Eylül ayı ile 2023 yılının Kasım ayı tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde periampullar bölge tümörü sebebiyle PD yapılmış olan hastalar retrospektif olarak tarandı.

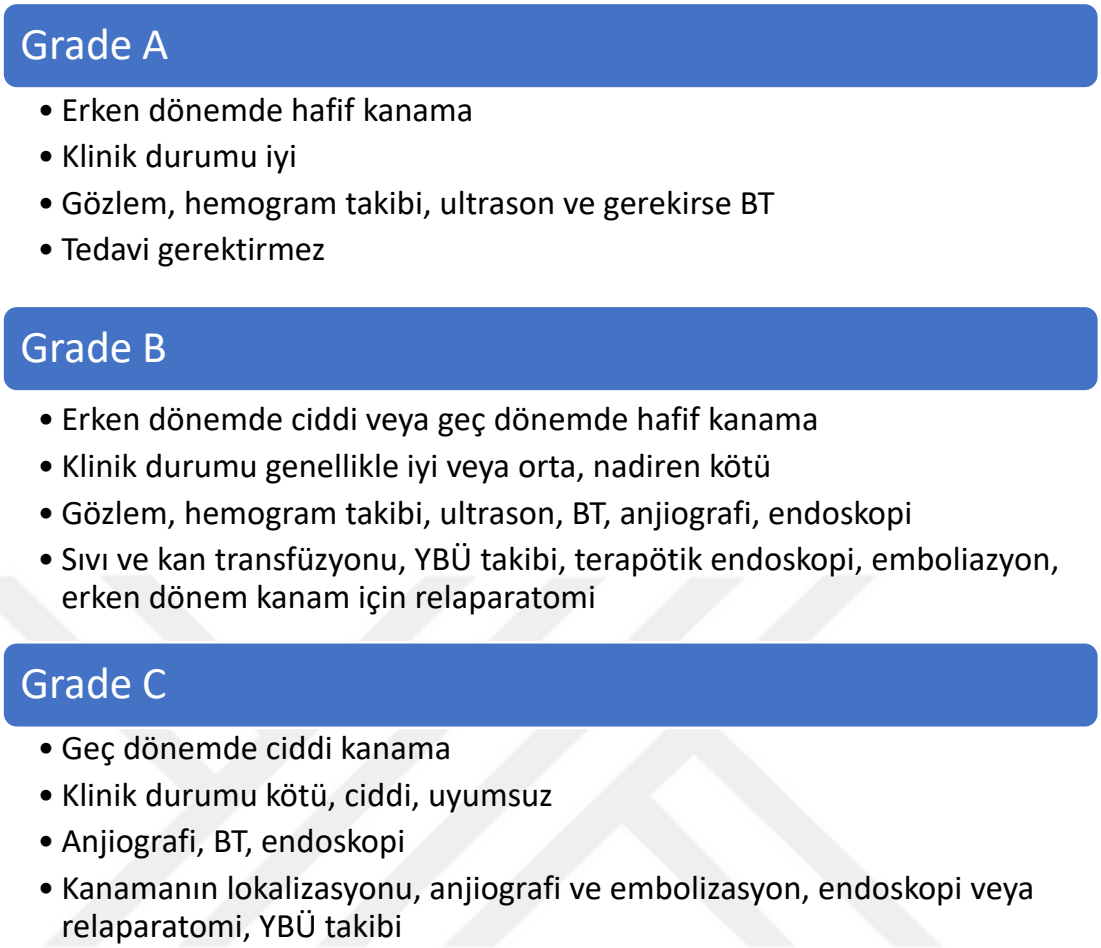
Olası veya kesin periampullar bölge tümörü sebebiyle PD operasyonu yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Operasyon öncesinden operasyona kadar olan sürece herhangi bir sebepten steroid tedavisi almış hastalar, operasyon sırasında PD haricinde başka bir cerrahi müdahalede bulunulmuş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların preoperatif ve postoperatif tıbbi servis dosyaları ile Health Information Systems(HIS) üzerinden postoperatif 30 günlük süreçteki tüm verileri retrospektif olarak incelendi. 30 günlük süreçte gelişen tüm komplikasyonlar incelendi. Clavien-Dindo sınıflamasına göre 1, 2, 3A, 3B, 4A, 4B ve 5 olarak sınıflandırıldı. Ayrıca International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA)'nın kabul ettiği 2016 yılında revize edilmiş olan International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)'in POPF, PPH, DGE tanımlamalarına göre bu komplikasyonlar grade A, B ve C olarak sınıflandırıldı.

DGE grade	Ngt gereksinimi	Katı gıda tölere edememe günü	Kusma/mide dilatasyonu	Prokinetik ajan kullanımı
A	PO 3 Gün<	PO 7. Gün	+/-	+/-
B	PO 7 Gün<	PO 14. Gün	+	+
C	PO 14 Gün<	PO 21. Gün	+	+

Tablo 1: PD sonrası DGE'nin ISGPS'e göre tanımı



Şekil 2: PD sonrası POPF'nin ISGPS'e göre tanımı



Şekil 3: PD sonrası PPH'ın ISGPS'e göre tanımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, kilo, cinsiyet, ASA skoru, asiner hücre oranı postoperatif yatış gün sayısı patolojik tanısı ve Charlson komorbidite indeksi (CCI)'ne göre komorbiditeleri (Koroner arter hastalığı/miyokard infarktüs öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş serebro vasküler hastalık/transisyel iskemik atak, periferik vasküler hastalık, demans, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, bağ doku hastalıkları, peptik ülser, karaciğer hastalıkları, diyabet, hemipleji/parapleji, kronik böbrek hastalığı, solid tümör, lösemi, lenfoma, AIDS/HIV) not edildi.

Tüm operasyonlar Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde görev yapan hepatopankreatobiliyer cerrahi ekibi tarafından standart olarak bilateral subcostal insizyon ile yapıldı.

31.05.2022 tarihinden itibaren olan hastalara operasyon sabahı 06:30'da sirkadiyen ritme uygun olacak şekilde intravenöz 40mg metilprednisolon uygulandı.

Operasyon sırasında rezeksiyon piyesi batın dışına alındıktan hemen sonra patoloji laboratuvarına götürülerek pankreas kesit yüzeyindeki asiner hücre oranı frozen kesitlerde uzman patologlar tarafından incelendi. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan edinilen frozen incelemesi sonuçlarında asiner hücre oranın %40'ın altında gelen hastalara steroid tedavisi devam edilmezken, %40'ın üstünde gelenlere postoperatif birinci ve ikinci günün sabahında 06:30'da olacak şekilde 2 doz daha intravenöz 40mg metilprednisolon uygulandı.

3.1. İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan yaş, ameliyat sonrası klinikte yatış gün, kilo gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Kilo değişkeninin normal dağılıma uyduğu, ameliyat sonrası klinikte yatış gün ve yaş değişkenlerinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Gruplara göre kilo, ameliyat sonrası klinikte yatış gün ve yaş değerlerinin karşılaştırılmasında gruplarda dengeli dağılım olmadığı için Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvurulmuştur.

Gruplara göre ASA sınıflaması, cinsiyet, Clavien-Dindo, POPF, PPH, DGE sınıflamasının karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin %41.0'inde (n=16) ASA sınıflaması 1, %41.0'inde (n=16) ASA sınıflaması 2, %15.4'ünde (n=6) ASA sınıflaması 3, %2.6'sında (n=1) ASA sınıflaması 4, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin %12.5'inde (n=1) ASA sınıflaması 1, %75.0'inde (n=6) ASA sınıflaması 2, %12.5'inde (n=1) ASA sınıflaması 3, tedavi almayan bireylerin %22.4'ünde (n=15) ASA sınıflaması 1, %46.3'ünde (n=31) ASA sınıflaması 2, %26.8'inde (n=18) ASA sınıflaması 3, %4.5'inde (n=3) ASA sınıflaması 4 olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre ASA sınıflaması dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (*χ2=7.945, p=0.242). Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin %38.4'i (n=15) kadın, %61.5'i (n=24) erkek, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin %37.5'i (n=3) kadın, %62.5'i (n=5) erkek, tedavi almayan bireylerin %38.8'i (n=26) kadın, %61.2'si (n=41) erkektir. Gruplara göre cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (*χ2=0.006, p=0.997). Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin yaş ortalaması 63.62±8.28 yıl, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin yaş ortalaması 66.38±5.50 yıl, tedavi almayan bireylerin yaş ortalaması 63.01±11.91 yıl olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (χ2=0.747, p=0.688). Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin ortalama ameliyat sonrası klinikte yatış süresi 15.95±9.98 gün, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin 11.38±4.10, tedavi almayan bireylerin ise 15.04±7.74 gündür. Gruplara göre ameliyat sonrası klinikte yatış süresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (χ2=1.819, p=0.403). Ayrıca gruplara göre bireylerin kilo değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (χ2=0.940, p=0.625) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	TEDAVİ DURUMU					
	Tüm Olgular (n=114)	**Asiner Hücre >40 (n=39)**	**Asiner Hücre ≤40 (n=8)**	**Tedavi Almayan (n=67)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**χ^2**	**p**
ASA, n (%)						
1	32 (28.1)	16 (41.0)	1 (12.5)	15 (22.4)	*χ2=7.945	0.242
2	53 (46.5)	16 (41.0)	6 (75.0)	31 (46.3)		
3	25 (21.9)	6 (15.4)	1 (12.5)	18 (26.8)		
4	4 (3.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (4.5)		
Cinsiyet, n (%)						
Kadın	44 (38.6)	15 (38.5)	3 (37.5)	26 (38.8)	*χ2=0.006	0.997
Erkek	70 (61.4)	24 (61.5)	5 (62.5)	41 (61.2)		
Yaş	63.46±10.42 63.0 (18-89)	63.62±8.28 63.0 (45-89)	66.38±5.50 66.5 (59-76)	63.01±11.91 64.0 (18-87)	χ2=0.747	0.688
Ameliyat Sonrası Klinikte Yatış Gün	15.10±8.41 14.0 (2-55)	15.95±9.98 14.0 (2-55)	11.38±4.10 9.5 (7-19)	15.04±7.74 14.0 (3-45)	χ2=1.819	0.403
Kilo	73.69±13.46 72.0 (45-116)	72.84±11.70 71.0 (52-97)	70.88±7.47 71.5 (62-84)	74.58±15.03 73.0 (45-116)	χ2=0.940	0.625

*χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği, *χ^2:Ki kare Testi*

Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin %41.0'inde (n=16) Clavien-Dindo sınıflamasına göre komplikasyon yok, %46.2'sinde (n=18) çok hafif, %7.7'sinde (n=3) cerrahi işlem, %5.1'inde (n=2) vefat iken, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin %50.0'sinde (n=4) komplikasyon yok, %50.0'sinde (n=4) çok hafif, tedavi almayan bireylerin %46.3'ünde (n=31) komplikasyon yok, %34.3'ünde (n=23) çok hafif, %10.4'ünde (n=7) cerrahi işlem, %9.0'unda (n=6) vefat olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre Clavien-Dindo dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (χ2=4.632, p=0.592) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara Göre Clavien-Dindo Sınıflamasının Karşılaştırılması

	TEDAVİ DURUMU					
	Tüm Olgular (n=114)	**Asiner Hücre >40 (n=39)**	**Asiner Hücre ≤40 (n=8)**	**Tedavi Almayan (n=67)**	**Test istatistiği**	
					χ^2	**p**
Clavien-Dindo						
Komplikasyon yok	51 (44.7)	16 (41.0)	4 (50.0)	31 (46.3)	χ2=4.632	0.592
Çok hafif	45 (39.5)	18 (46.2)	4 (50.0)	23 (34.3)		
Cerrahi işlem	10 (8.8)	3 (7.7)	0 (0.0)	7 (10.4)		
Vefat	8 (7.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	6 (9.0)		

χ^2:Ki kare Test İstatistiği

Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin %15.4'ünde (n=6) POPF yok, %30.8'inde (n=12) hafif, %51.2'sinde (n=20) orta, %2.6'sında (n=1) ağır bulunurken, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin %75.0'inde (n=6) POPF yok, %25.0'inde (n=2) hafif, tedavi almayan bireylerin %40.9'unda (n=27) POPF yok, %24.3'ünde (n=16) hafif, %30.3'ünde (n=20) orta, %4.5'inde (n=3) ağır olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre POPF dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ2=18.657, p=0.005). Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin %53.8'inde (n=21) PPH yok, %10.3'ünde (n=4) hafif, %35.9'unda (n=14) orta, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin %87.5'inde (n=7) PPH yok, %12.5'inde (n=1) hafif, tedavi almayan bireylerin %60.6'sında (n=40) PPH yok, %9.1'inde (n=6) hafif, %25.8'inde (n=17) orta, %4.5'inde (n=3) ağır olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre PPH dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (χ2=9.850, p=0.131). Ayrıca gruplara göre DGE dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (χ2=4.539, p=0.604) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara Göre POPF, PPH, DGE Sınıflamasının Karşılaştırılması

	TEDAVİ DURUMU					
	Tüm Olgular (n=114)	**Asiner Hücre >40 (n=39)**	**Asiner Hücre ≤40 (n=8)**	**Tedavi Almayan (n=67)**	**Test istatistiği**	
					χ^2	**p**
POPF						
Yok	39 (34.5)	6 (15.4)	6 (75.0)	27 (40.9)	χ2=18.657	**0.005**
Hafif	30 (26.5)	12 (30.8)	2 (25.0)	16 (24.3)		
Orta	40 (35.5)	20 (51.2)	0 (0.0)	20 (30.3)		
Ağır	4 (3.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (4.5)		
PPH						
Yok	68 (60.2)	21 (53.8)	7 (87.5)	40 (60.6)	χ2=9.850	0.131
Hafif	11 (9.7)	4 (10.3)	1 (12.5)	6 (9.1)		
Orta	31 (27.4)	14 (35.9)	0 (0.0)	17 (25.8)		
Ağır	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.5)		
DGE						
Yok	99 (87.6)	36 (92.3)	7 (87.5)	56 (84.8)	χ2=4.539	0.604
Hafif	6 (5.3)	2 (5.1)	0 (0.0)	4 (6.1)		
Orta	6 (5.3)	1 (2.6)	1 (12.5)	4 (6.1)		
Ağır	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)		

χ^2:Ki kare Test İstatistiği

Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin %15.4'ünde (n=6) POPF yok, %30.8'inde (n=12) hafif, %51.2'sinde (n=20) orta, %2.6'sında (n=1) ağır bulunurken, asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin %75.0'inde (n=6) POPF yok, %25.0'inde (n=2) hafif olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre POPF dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ2=14.766, p=0.002) (Tablo 5).

Tablo 5. Asiner Hücre >40 ile Asiner Hücre ≤40 grupları arasında POPF Sınıflamasının Karşılaştırılması

	TEDAVİ DURUMU			
	Asiner Hücre >40 (n=39)	**Asiner Hücre ≤40 (n=8)**	**Test istatistiği**	
			χ^2	**p**
POPF				
Yok	6 (15.4)	6 (75.0)	χ2=14.766	**0.002**
Hafif	12 (30.8)	2 (25.0)		
Orta	20 (51.2)	0 (0.0)		
Ağır	1 (2.6)	0 (0.0)		

χ^2:Ki kare Test İstatistiği

Asiner hücre oranı >40 olan bireylerin %15.4'ünde (n=6) POPF yok, %30.8'inde (n=12) hafif, %51.2'sinde (n=20) orta, %2.6'sında (n=1) ağır bulunurken, tedavi almayan bireylerin %40.9'unda (n=27) POPF yok, %24.3'ünde (n=16) hafif, %30.3'ünde (n=20) orta, %4.5'inde (n=3) ağır olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre POPF dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ2=9.053, p=0.029) (Tablo 6).

Tablo 6. Asiner Hücre >40 ile Kontrol grupları arasında POPF Sınıflamasının Karşılaştırılması

	TEDAVİ DURUMU			
	Asiner Hücre >40 (n=39)	**Tedavi Almayan (n=67)**	**Test istatistiği**	
			χ^2	**p**
POPF				
Yok	6 (15.4)	27 (40.9)	χ2=9.053	**0.029**
Hafif	12 (30.8)	16 (24.3)		
Orta	20 (51.2)	20 (30.3)		
Ağır	1 (2.6)	3 (4.5)		

χ^2:Ki kare Test İstatistiği

Asiner hücre oranı ≤40 olan bireylerin %75.0'inde (n=6) POPF yok, %25.0'inde (n=2) hafif bulunurken, tedavi almayan bireylerin %40.9'unda (n=27) POPF yok, %24.3'ünde (n=16) hafif, %30.3'ünde (n=20) orta, %4.5'inde (n=3) ağır olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre POPF dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi 2=6.845$, p=0.077) (Tablo 7).

Tablo 7. Asiner Hücre ≤40 ile Kontrol grupları arasında POPF Sınıflamasının Karşılaştırılması

	TEDAVİ DURUMU			
	Asiner Hücre ≤40 (n=8)	**Tedavi Almayan (n=67)**	**Test istatistiği**	
			χ^2	**p**
POPF				
Yok	6 (75.0)	27 (40.9)	$\chi 2=6.845$	0.077
Hafif	2 (25.0)	16 (24.3)		
Orta	0 (0.0)	20 (30.3)		
Ağır	0 (0.0)	3 (4.5)		

χ^2:Ki kare Test İstatistiği

5. TARTIŞMA

PD kür şansı ve uzun sağ kalım açısından periampuller bölge tümörlerinin tedavi seçenekleri arasında ilk sıradadır. Her ne kadar kompleks ve riskli bir cerrahi olsa da son 20 yılda yüksek hacimli merkezlerde mortalite oranları %5'in altına düşmüştür. Radyoloji alanındaki teknolojik gelişmeler periampuller tümörleri erken saptayabilmemize ve operasyona uygunluğuna karar verebilmemize yardımcı olmaktadır. Yoğun bakım şartlarının iyileşmesi, hasta bakımının artması, ameliyat öncesi hasta hazırlığı ve hasta seçimi de buna yardımcı olmaktadır. Yine de morbidite oranları %30-50 civarında seyretmektedir. Bu morbiditelerin arasında en sık karşılaşılanlar POPF, DGE ve PPH'dir. Morbiditelerin azaltılmasına yönelik çalışmalar mortalite oranlarının da aşağı çekilmesini sağlayacaktır.

PD sonrası lokal komplikasyonların temel mekanizmaları hala belirsizdir. Korkulan komplikasyonlardan POPF'nin önlenmesinin son derece zor olduğu kanıtlanmıştır (93). Deneysel modeller, asiner hücrelerin inflamatuar hücreler gibi davranabileceğini göstermektedir (94). PD ile ilişkili komplikasyonlarda kortikosteroidlerin etkisi şimdiye kadar yeterince çalışılmamıştır. Bu bağlamda periampuller tümör sebebiyle PD uygulanan hastaların perioperatif tedavisinde steroid kullanımını retrospektif olarak analiz eden bir çalışma ilginç sonuçlar verdi: İntraoperatif deksametazon alan hastaların diğer hastalara göre daha iyi uzun vadeli sağkalım oranlarına sahip oldukları görüldü (95). Kortikosteroidlerin, post-ERCP pankreatitini önlemede yararı bulunmamıştır (97), ancak cerrahi travma sonrası inflamasyon sürecinin etiyolojisinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır.

Pankreasın kesit hattındaki yüksek asiner hücre oranının komplikasyonlar için önemli bir risk olduğu bildirilmiştir (98). Bu çalışmalar, pankreasın kesit hattındaki inflamasyon kaskadının erken başladığını ve inflamasyon belirteçlerinin (NF-kB ve MCP-1) pik aktivasyonunun cerrahi travmadan 4 saat içinde görülebileceğini gösterdi. Aktivasyon, fibrotik pankreastan ziyade asiner hücre oranı yüksek pankreasta anlamlı derecede yüksek görülmüştür (99).

Çalışmamızda asiner hücre oranı %40'ın üstünde olan grupta POPF oranı literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur. Buna paralel asiner hücre oranı bakılmayan grupla, asiner hücre oranı %40'ın üstünde olan grup arasında POPF

insidansı açısından anlamlı fark olduğu gösterildi. POPF oranındaki farklılık dikkat çekicidir ve pankreas hücreselliğinin postoperatif komplikasyonlarda rol oynadığını göstermektedir.

Daha önceki çalışmalara dayanarak (98), pankreas hücreselliği yüksek hastalarda cerrahi travmaya bağlı oluşacak inflamasyonun azaltılmasına yönelik steroid tedavisini yalnızca yüksek riskli hastalara uyguladık. Pankreas kesit yüzeyi, kanser hücresi içermediği ispatlandıktan sonra donmuş kesitte incelenerek yüksek riskli hastalar (pankreas kesit hattında %40'tan fazla asiner hücre içeren) belirlendi. Önceki yayınlarda, pankreasın kesit hattında %40'tan az asiner hücre oranına sahip hastalar arasında neredeyse hiç komplikasyon olmadığı görülmüş. Bu nedenle %40 değeri risk sınırı olarak mevcut çalışmamızda kullanıldı.

Toplam postoperatif komplikasyonlarda azalma elde etme umuduyla yüksek riskli hastalara uygulanmak üzere iyi bilinen bir antiinflamatuar ilaç olan metilprednisolonu seçtik. Metilprednisolon aynı zamanda ucuz bir ilaçtır. Mevcut çalışmamızda, metilprednisolon alan yüksek riskli hastaların klinik olarak önemli (Grade B ve C) POPF insidansı %53.8 idi. Metilprednisolon grubundaki yüksek riskli olmayan hastalar da (POPF oranı %0 olanlarla birlikte) dahil edilirse, POPF oranı %44'e düşmektedir. Pankreas hücreselliği dikkate alınmaksızın metilprednisolon tedavisi verilmeyen grupla en az 1 doz metilprednisolon tedavisi verilen gruplar arasında POPF açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Allen ve ark.'nın çalışmasında PD sonrası pasireotid ile hidrokortizon tedavileri karşılaştırılmış ve pasiretoid grubunun 10% POPF oranına sahip olduğu belirtilmiştir (100). Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında 2 temel fark vardır. İlk olarak, bizim çalışmamızda metilprednisolon kullanıldı ve yalnızca yüksek riskli hastalara verildi, yani pankreatoduodektomi hastalarının sadece %27'sine 3 doz tedavi uygulandı. İkincisi, metilprednisolon tedavisi tedavi protokolünün başarısızlığına neden olan önemli yan etkilere yol açmadı. Son zamanlarda deksametazonla ilişkili iyileşmiş sağkalım hakkındaki bulgular farklı bir ilaçla yeniden incelenebilir. Deksametazon alan hastaların daha az inflamasyonla ilişkili postoperatif komplikasyonlara sahip olduğu ve bu nedenle adjuvan tedavinin daha erken başlatıldığı şeklinde açıklamaları mevcuttur (95).

Çalışmamızda, 3 grup arasında cerrahi işlem gerektiren komplikasyonlar açısından dikkate değer ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Ayrıca, 3 grup arasında PPH ve DGE açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Enfeksiyöz komplikasyonların da metilprednisolon ile artmadığı görüldü.

6. SONUÇ

PD sonrası POPF insidansının belirlenmesinde pankreas hücreselliği önemli bir faktördür. Yüksek riskli hastalar belirlendikten sonra POPF insidansının azaltılmasına yönelik antiinflamatuar tedaviler çalışılmaya devam etmektedir. Çalışmamızda metilprednisolonun bu amaca yönelik iyi bir seçenek olmadığı gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156-1165

2. W., K., Carcinom der papilla duodeni und seine radikale Entfernung. Beitr Klin Chir, 1912. 78: p. 439-486.

3. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 217 (5):430-438, 1993

4. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998.

5. Sharp KW. Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition, F. Charles Brunicardi, Dana K. Anderson, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollack (Eds.). McGraw-Hill Professional, New York (2009). The American Journal of Surgery. 2011;201(2):272.

6. Junqueira L.C. Carneiro J. Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange,1998:480- 243.

7. Frierson HF. The Gross Anatomy and Histology of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts, Vaterian System, and Minor Papilla. American Journal of Surgical Pathology; 1989. p. 13(2):146-62.

8. Horiguchi SI, Kamisawa T. Major duodenal papilla and its normal anatomy. Dig Surg. 2010;27(2):90–3.

9. Stelow, EB Hong, SM Frierson H. Gallbladder and extrahepatic biliary system. In: Mills SE, ed Histology for pathologists. 2006. p. 705–22.

10. Volkan Adsay N. Safra Kesesi, Ekstrahepatik Safra Yolları ve Ampulla. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Türkçe. 2016. p. 1829–32.

11. Ozdemir D, Saka B, Bagci P et al. Histology and histopathology of minor papilla (accessory ampulla): an analysis of 160 cases with emphasis on features with potential impact on daily surgical pathology practice. Mod Pathol. 2013; 26:171A–171A.

12. Skandalakis, J.E., Skandalakis' Surgical Anatomy, 2008, Paschalidis Medical Publications. p. 1153 - 1228.

13. Friedman A, Dachman A. Radiology of the liver, biliary tract and pancreas, 1. baskısı. Mosby 1994; 335-403.

14. Putman CE, Ravin CE. Textbook of diagnostic imaging, 2. baskısı. Philadelphia, W.B.Saunder, 1994; 908-959

15. Rumack C. Diagnostic Ultrasound, 2. baskısı. Volume 1. Mosby, 1998; 206- 207

16. Roder JD, Schenieder PM, Stein HJ, et al. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected canrcinoma of the ampulla of Vater. Br J Surg 1995;82: 1693-1696.

17. Keith A. Kelly, Michael G. Sarr, Ronald A. Hınder. Pancreatic and periampullarcancer. In: Mayo Clinic Gastrointestinal Surgery 2004: 271-99

18. Gold EB, Gordis L, Diener M et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas Cancer 1985; 55: 460

19. İskender Sayek Temel Cerrahi, Güneş Kitabevi Ltd.Şti., Ankara, 3.baskı, 2004: 1429

20. Gusmini S, Nicoletti R, Martinenghi C, Del Maschio A. Vascular Involvement in Periampullary Tumors: MDCT, EUS, and CDU. Abdom Imag 2008; 34(4):514-22.

21. Anderson HB, Baden H, Brahe NE, et al. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1994; 179: 545-52

22. Yeo JC, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. Ann Surg 1997; 226: 248-57

23. Roder JD, Schenieder PM, Stein HJ, et al. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected canrcinoma of the ampulla of Vater. Br J Surg 1995;82: 1693-1696.

24. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. Surgery 1995;117: 247-253

25. Albores-Saavedra J, Hruban RH, Klimstra DS, Zamboni G et al. Invasive Adenocarcinoma of the Ampullary Region. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010. p. 87–91.

26. Drebin JA, Sun W, Metz JM, Furth EE. Carcinoma of the Pancreas. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. (Eds), Abeloff's Clinical Oncology 2008. (pp.1595-1611).

27. Tsukada, K., et al., Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 2008. 15(1): p. 31-40.

28. İskender Sayek, Temel Cerrahi, Güneş Kitabevi Ltd.Şti, 2004, Ankara, pankreas adenokarsinomu,1430

29. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. Gastroenterology 1986; 90: 343-9.

30. Tomazic A. Preoperative staging of periampullar with US, CT, EUS and CA 19.9.Hepato-Gastroenterology 2000; 47: 1135-7.

31. Howard TJ, Anthony CC, Streib MD, Kopecky KK, Wiebke EA: Value of helical Computer tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma Am J Surg. 1997; 174:237-4

32. Legman P, Vignaus O, Dousser B, Baraza A, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Rousseau G, Couturier D, Bonnin A: Pancreatic tumors: comparisons of dualphase helical CT and endoscopic sonography. Am J Radiol 1998; 170:1315-22

33. Takahashi S, Ogata Y, Aiura K, Kitajima M, Hiramatsu K: Combined resection of the portal vein for pancreatic cancer: preoperatiferative diagnosis of invasion by portography and prognosis. Hepatogastroenterology 2000; 47:545-9

34. Harrison LE, Brennan MF: Portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma. Surg Oncol Clin N Am 1998; 7:165-81

35. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB: Rationale for en bloc vein resection in 77 the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superiormesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg 1996; 223: 154-6

36. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection whit magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. Lancet 2000; 356: 190-3.

37. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, Weinreb JC, Aisen A, Kuhlman J, Heiken JP: Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability- report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology 1995; 195:327-32

38. Hochwald SN, Rofsky NM, Dobryansky M, Shamamian P, Marcus SG: Magnetic resonance imaging whit magnetic resonance cholangio pancreatography accurately predicts resectability of pancreatic carcinoma. J Gastrointest Surg 1999; 3:506-11

39. Semelka RC, Kelekis NL, Molina PL, Sharp TJ, Calvo B: Pancreatic masses whit inconclusive findings on spiral CT: is there a role for MRI? J Magn Reson İmaging 1996; 6: 585-8

40. Owen NJ, Shohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznek RH: MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. Br J Radiol 2001; 74:799-802

41. Cote GA, Sherman S. Endoscopic palliation of pancreatic cancer. Cancer J 2012; 18:584–90.

42. Martin RF, Rossi RL. Multidisciplinary considerations for patients with cancer of thepancreas or biliary tract. Surg Clin N Am 2000; 80: 709-28.

43. Howard TJ, Anthony CC, Streib MD, Kopecky KK, Wiebke EA. Value of helical Computer tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma Am J Surg. 1997; 174: 237-41.

44. Legman P, Vignaus O, Dousser B et al. Pancreatic tumors: comparisons of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. Am J Radiol 1998; 170: 1315-22.

45. Delbeke D, Martin WH: Positron emission tomography imaging in oncology. Rad Clin N Am 2001; 39:883-917

46. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp D, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, et al: 18- Fluorodeoxglucose- positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. Ann Surg 1998; 229:726-38

47. Berberat P, Friess H, Kashiwaggi M, Berger H, Buchler MW: Diagnosis andstagingof pancreatic cancer by positron emission tomography. World J Surg 1999; 23:8822-87

48. Mertz H, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD: EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Gastrointest Endosc 2005; 2:367-71

49. Bergenfeldt M, Genell S, Lindholm K, Ekberg O, Aspelin P: Needle- tract seeding after percutaneous fine-needle biopsy of pancreatic carcinoma: case report. Acta Chir Scand 1998; 154:77-9

50. Di stasi M, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini L: Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. Am J Gastroenterol 1998; 93:1329-33

51. Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy for staging abdominal malignancies. Adv Surg 2000; 34: 331-50.

52. Spencer MP, Sarr MG, Nagorney DM: Radical pancreatectomy for pancreatic cancer in the elderly: It is safe and justified? Ann Surg 1990; 212:140-3

53. Conlon, K.C., et al., The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. Ann Surg, 1996. 223(2): p. 134-40.

54. Esposito, I., et al., Most pancreatic cancer resections are R1 resections. Ann Surg Oncol, 2008. 15(6): p. 1651-60.

55. Fatima, J., et al., Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. Arch Surg, 2010. 145(2): p. 167-72.

56. Verbeke, C.S., Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? Histopathology, 2008. 52(7): p. 787-96.

57. Tol, J.A., et al., Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery, 2014. 156(3): p. 591-600.

58. Farnell, M.B., D.M. Nagorney, and M.G. Sarr, The Mayo clinic approach to the surgical treatment of adenocarcinoma of the pancreas. Surg Clin North Am, 2001. 81(3): p. 611-23.

59. G. Hunter (editor); Raphael E. Pollock (editor); Dana K. Andersen (editor), Schwartz's principles of surgery. 2019: McGraw-Hill.

60. Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistola rate after pancreatic resection: the importance of definitions. Dig Surg 2004;21:54-9.

61. Amico EC, Azevedo ÍM, Fernandes MVL, Reis MA, João SA. Drain amylase on the first postoperative day of Whipple surgery: what value is the best predictor for early drain removal? Arq Bras Cir Dig. 2018;31(1):e1345.

62. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005;138(1):8-13.

63. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2013;216(1):1-14.

64. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. Ann Surg 1997;226:632-41.

65. Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance and management. Am J Surg 1994;168:295-8.

66. Stefano Crıppa, Roberto Salvıa, Massımo Falconı, et al. Anastomotic leakage in pancreatic surgery hbp 2007; 9: 8 15

67. Buchler M, Friess H, Klempa I, et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. Am J Surg 1992;163:125-30.

68. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Br J Surg 1994;81:265-9.

69. Conlon K, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. Ann Surg 2001;234:295-8.

70. Laaninen, M., Sand, J., Nordback, I., Vasama, K., & Laukkarinen, J. (2016). Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy. Annals of Surgery, 264(5), 696–702.

71. Tarvainen T, Sirén J, Kokkola A, Sallinen V. Effect of Hydrocortisone vs Pasireotide on Pancreatic Surgery Complications in Patients With High Risk of Pancreatic Fistula: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2020 Apr 1;155(4):291-298.

72. Zealley IA, Tait IS, Polignano FM. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? Ann Surg 2006;243:138-9.

73. Sato N, Yamaguchi K, Shimizu S et al. Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy: the importance of early angiography. Arch Surg 1998; 133:1099-102.

74. Stigler B, von Rahden BH, Weiss W, Stein HJ. Interventional radiology for management of celiac trunk bleeding after pancreatic surgery. J Am Coll Surg 2006;202:1018-9.

75. van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PC, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. Br J Surg 1995;82:1527-31.

76. de Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, et al. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? Ann Surg 2005;241:85-91.

77. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg 1997;226: 248-57.

78. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery 2005;138:8-13.

79. Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. Ann Surg 1998; 227:236-41.

80. Meinke WB, Twomey PL, Guernsey JM, et al. Gastrointestinal bleeding after operation for pancreatic cancer. Am J Surg 1983;146:57-60.

81. Balladur P, Christophe M, Tiret E, Parc R. Bleeding of the pancreatic stump following pancreatoduodenectomy for cancer. Hepatogastroenterology 1996;43:268-70.

82. Cunningham JD, Weyant MT, Levitt M, Brower ST, Aufses AH Jr. Complications requiring reoperation following pancreatectomy. Int J Pancreatol 1998;24:23-9.

83. Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy: the 'sentinel bleed. ' *Arch Surg*. 1991;126:1037–1040.

84. Tanaka M. Gastroparesis after a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Surg Today 2005;35:345-50.

85. Dong K, Yu XJ, Li B, Wen EG, Xiong W, Guan QL. Advances in mechanisms of postsurgical gastroparesis syndrome and its diagnosis and treatment. Chin J Dig Dis 2006;7:76-82.

86. Wente, Moritz N et al. "Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)." *Surgery* vol. 142,5 (2007): 761-8.

87. Panwar, Rajesh, and Sujoy Pal. "The International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying and the effects of various surgical modifications on the occurrence of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy." *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* vol. 16,4 (2017): 353-363.

88. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Hüttner FJ, Antes G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2014;11: CD006053.

89. Zhou Y, Lin L, Wu L, Xu D, Li B. A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. HPB (Oxford) 2015;17:337-343.

90. Huang W, Xiong JJ, Wan MH, Szatmary P, Bharucha S, Gomatos I, et al. Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol 2015;21:6361-6373.

91. Hanna MM, Gadde R, Tamariz L, Allen CJ, Meizoso JP, Sleeman D, et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: is subtotal stomach preserving better or pylorus preserving? J Gastrointest Surg 2015;19:1542-1552.

92. Ocejo A, Correa R. Methylprednisolone. [Updated 2022 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544340/

93. Raty S, Sand J, Lantto E, et al. Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of postoperative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2006;10:1131–1139.

94. Sah RP, Saluja A. Molecular mechanisms of pancreatic injury. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27:444–451.

95. Call TR, Pace NL, Thorup DB, et al. Factors associated with improved survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a multivariable model. Anesthesiology. 2015;122:317–324.

96. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. Cell. 2012;148:349–361

97. Zheng M, Bai J, Yuan B, et al. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis. BMC Gastroenterol. 2008;8:6.

98. Laaninen M, Blauer M, Vasama K, et al. The risk for immediate postoperative complications after pancreaticoduodenectomy is increased by high frequency of acinar cells and decreased by prevalent fibrosis of the cut edge of pancreas. Pancreas. 2012;41:957–961.

99. Laaninen M, Blauer M, Sand J, et al. Difference in early activation of NFkB and MCP-1 in acinar-cell-rich versus fibrotic human pancreas exposed to surgical trauma and hypoxia. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014: 460363.

100. Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. N Engl J Med. 2014;370:2014–2022