

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PANKREATİKODUODENEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
ENFEKTİK KOMPLİKASYONLAR İLE PORTAL KLEMPAJ
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Onur METİNDÖĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Akif TÜRKOĞLU**

**ANKARA
EYLÜL 2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PANKREATİKODUODENEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
ENFEKTİK KOMPLİKASYONLAR İLE PORTAL KLEMPAJ
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Onur METİNDÖĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Akif TÜRKOĞLU**

**ANKARA
EYLÜL 202**

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi ihtisası boyunca birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum, hepsinden çok şey öğrendiğim, özveri ile hep birbirimizin yanında olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma;

Cerrahiyi ve hekimliği bir sanat olarak öğreten, bu mesleği sevdiren, üzerimde çok emeği olan saygıdeğer hocalarıma;

Tez süreci ve tüm asistanlık süreci boyunca, benden sabrını ve ilgisini eksik etmeyen tez hocam Prof. Dr. Mehmet Akif TÜRKOĞLU'na;

Tez yazım sürecinde yardımları esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Elif Ayça ŞAHİN'e;

Bir ekip olarak çalışmaktan çok mutlu olduğum tüm hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma;

En büyük motivasyon ve ilham kaynağım biricik oğlum Ilgar Akın METİNDÖĞAN'a

Bu zor eğitim süreci boyunca her zaman yanımda olan, başta biricik eşim Hitay Cemre METİNDÖĞAN olmak üzere sevgili aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas kanseri ve Periapuller Maligniteler	3
2.1.1. Ekzokrin pankreas kanseri	3
2.1.2. Ampulla vateri kanseri	4
2.1.3. Distal safra yolu kanseri	4
2.1.4 Duodenum kanseri	5
2.2. Etyoloji	5
2.3. Genetik ve patogeneZ	8
2.4. Klinik özellikler	10
2.5. Laboratuvar testleri	11
2.6. Görüntüleme yöntemleri	12
2.7. Patoloji	15
2.8. Evreleme ve Preoperatif Değerlendirme	17
2.9. Tedavi	23
2.9.1. Neoadjuvan kemoterapi	23
2.9.2. Pankreatikoduodenektomi	24
2.9.3. Vasküler rezeksiyon	29
2.9.4. Adjuvan terapi	33
2.9.5. Lokal ileri ve metastatik hastalığın tedavisi	35
2.9.6. Palyatif tedavi	38
2.10. Pankreatikoduodenektomi Komplikasyonları ve Yönetimi	41
2.10.1. Postoperatif pankreatik fistül	42
2.10.2. Gecikmiş mide boşalması	45

2.10.3. Postpankreatektomi hemoraji	47
2.10.4. Diğer Komplikasyonlar	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	51
3.2. Preoperatif Hazırlık	51
3.3. Operasyon Tekniği ve Örnekleri Toplanması	51
3.4. Mikrobiyolojik İnceleme	53
3.5. Verilerin Toplanması	54
3.6. İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	57
4.1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	57
4.2. Postoperatif Komplikasyonların Değerlendirilmesi	62
4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonların Değerlendirilmesi	71
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	85
7. KAYNAKLAR	86
8. EKLER	98
9. ÖZGEÇMİŞ	100

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ekzokrin pankreas kanseri TNM sınıflandırması (AJCC 8. edisyon)

Tablo 2. Pankreas başı tümörlerinde rezektabilite durumu (2018 NCCN Kılavuzu)

Tablo 3. Clavien Dindo Sınıflama Sistemi

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5. İntraoperatif Özellikler

Tablo 6. Portomezenterik işlem durumuna göre nicel parametrelerin analizi

Tablo 7. Portomezenterik rezeksiyonun, intraoperatif ve perioperatif verilerle karşılaştırılması

Tablo 8. Postoperatif komplikasyonlar

Tablo 9. Gecikmiş mide boşalması ile ilişkili faktörler

Tablo 10. Postoperatif pankreatik fistül ile ilişkili faktörler

Tablo 11. Postpankreatektomi hemoraji ile ilişkili faktörler

Tablo 12. Perioperatif özelliklerin hastanede yatış süresi ile ilişkisi

Tablo 13. Cerrahi alan enfeksiyonu ile ilişkili faktörler

Tablo 14. Cerrahi alan enfeksiyonlarının diğer postoperatif komplikasyonlar ile ilişkisi

Tablo 15. Kültür sonucunda üreme olan hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu sıklığı

Tablo 16. İntraoperatif ve postoperatif dönemde alınan örneklerin kültür sonuçları

Tablo 17. İntraoperatif alınan örneklerin kültür sonuçları

Tablo 18. Portomezenterik rezeksiyon ve portal klempaj süresinin kültürde üremelerde ile ilişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pankreatikoduodenektomide standart lenfadenektomi

Şekil 2. Venöz rezeksiyonlar için ISPGS sınıflandırması

Şekil 3. Matriks aracılı lazer dezorpsiyon/iyonizasyon ile mikrobiyolojik tanımlama yapılması



KISALTMALAR

PD Pankreatikoduodenektomi

PVR Portal ven rezeksiyonu

POPF Postoperatif pankreatik fistül

VKİ Vücut kitle indeksi

SMV Superior mezenterik ven

PV Portal ven

PSK Primer sklerozan kolanjit

PanIN Pankreatik intraepitelyal neoplazi

BT Bilgisayarlı tomografi

MRG Manyetik rezonans görüntüleme

MRKP Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

EUS Endoskopik ultrasonografi

IPMN İntraduktal papiller müsinöz neoplazi

PET Pozitron emisyon tomografi

ERCP Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

AJCC American Joint Committee on Cancer

NCCN National Comprehensive Cancer Network

RECIST Response evaluation criteria in solid tumors

mGPS Modifiye Glasgow Prognostik Skoru

GMB Gecikmiş mide boşalması

ERAS Enhanced Recovery After Surgery

IMV İnförör mezentörök ven

ISGPS İnternational Study Group of Pancreatic Surgery

hENT1 Human equilibrative nucleoside transporter 1

IRE Geri dönuşümsüz elektroporasyon

PPH Postpankreatektomi hemoraji

CR-POPF Klinik anlamlı postoperatif pankreatik fistül

NG Nazogatrik tüp

EPY Ekzokrin pankreatik yetmezlik

EMB Eosin methylen blue

CHCA α -cyano-4-hydroxycinnamic acid

PANKREATİKODUODENEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA ENFEKTİK KOMPLİKASYONLAR İLE PORTAL KLEMPAJ İLİŞKİSİ

ÖZET

Giriş: Pankreatikoduodenektomi (PD) sonrasında görülen yüksek morbidite düzeyinin en önemli nedenlerinden biri enfeksiyöz komplikasyonlardır. Kemoterapi ve cerrahi teknikteki gelişmelerle portal ven rezeksiyonu (PVR), invazyon şüphesi olan pankreas kanserli olgularda artan sıklıkta uygulanmaktadır. PVR'nin bir parçası olan portal klempajın iskemi reperfüzyon hasarı yapabileceği, iskemi reperfüzyon hasarının da bakteriyel translokasyon yoluyla postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlarda rol oynayabileceği bilinmektedir. PVR ve rekonstrüksiyon sırasında uygulanan portal klempaj süresinin enfeksiyöz komplikasyonlara etkisi aydınlatılmamış bir konudur. Bu çalışmamızda PVR ve portal klempaj süresi de dahil enfeksiyöz komplikasyonlar üzerinde etkili olabilecek faktörleri, intraoperatif bakteriyel kontaminasyonu da değerlendirerek inceleyeceğiz.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2018 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında periampüller malignite nedeniyle PD uygulanan 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan intraoperatif alınan safra sıvısı, peritoneal lavaj sıvısı örnekleri ve postoperatif dren sıvısı, cerrahi alan enfeksiyonu gelişen hastalarda enfekte alandan alınan örneklerde konvansiyonel kültür yöntemi ile mikrobiyoloji inceleme yapıldı. Hastaların olası risk faktörleri ve postoperatif sonuçları not edilerek istatistiksel inceleme yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 29 hastadan; 16 (%55,2) tanesinde PVR yapılırken, 13 (%44,8) hastada PVR yapılmadı. 23 hastanın intraoperatif alınan safra kültüründe, 23 hastanın ise peritoneal lavaj sıvısı örneğinde bakteri üremesi oldu. Postoperatif takiplerinde 14 (%48,3) hastada cerrahi alan enfeksiyonu gelişti. Bunlarda 13 tanesinde insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu, 9 tanesinde intraabdominal cerrahi alan enfeksiyonu mevcuttu. Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda biliyer drenaj ($p=0,049$) ve postpankreatektomi hemoraji ($p=0,042$) cerrahi alan enfeksiyonu için risk faktörleri olarak bulundu. Cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi ile PVR arasında ilişki görülmedi.

Sonuç: Pankreatikoduodenektomi yapılan hastalarda PVR'nin prosedüre eklenmesinin; intraoperatif peritoneal kavitenin bakteriyel kontaminasyonu ve postoperatif cerrahi alan enfeksiyonu gelişiminde risk faktör olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Pankreatikoduodenektomi, Portal ven rezeksiyonu, Cerrahi alan enfeksiyonu



THE EFFECT OF PORTAL CLAMPING ON INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING PANCREATICODUODENECTOMY

ABSTRACT

Introduction: Infectious complications are one of the most significant reasons for the high morbidity observed after pancreaticoduodenectomy. With advancements in chemotherapy and surgical techniques, portal vein resection is increasingly being performed in cases of pancreatic cancer with suspected portal vein invasion. It is known that portal vein clamping, which is a part of portal vein resection, can cause ischemia-reperfusion injury, which can play a role in postoperative infectious complications through bacterial translocation. However the effect of clamping time during portal resection and reconstruction on postoperative infectious complications remains unclear. In this study, we aimed to identify the factors associated with postoperative infectious complications, including portal vein resection, by evaluating intraoperative bacterial contamination.

Materials and Methods: A total of 29 patients who underwent pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancy in the Department of General Surgery at the Gazi University Faculty of Medicine between April 2018 and May 2023 were included in the study. Microbiological examination was performed on samples of bile fluid obtained intraoperatively, peritoneal lavage fluid, and postoperative drain fluid from patients who developed surgical site infections using conventional culture methods. Possible risk factors for patients and postoperative outcomes were noted prospectively and analyzed retrospectively.

Results: Of the 29 patients included in the study, portal vein resection was performed in 16 (55,2%), while it was not performed in 13 (44,8%). Bacterial growth was observed in the bile cultures of 23 patients and in peritoneal lavage fluid samples of 23 patients. During the postoperative follow-up period, surgical site infection developed in 14 patients (48,3 %). Among these, 13 had incisional surgical site infections and 9 had intraabdominal surgical site infections. Statistical analysis revealed that biliary drainage ($p=0,049$) and post-

pancreatectomy hemorrhage ($p=0,042$) were risk factors for surgical site infection. No relationship was observed between the development of surgical site infections and portal vein resection.

Conclusion: Adding portal vein resection to pancreaticoduodenectomy did not appear to be a risk factor for bacterial contamination of the peritoneal cavity or the development of postoperative surgical site infections.

Keywords: Pancreaticoduodenectomy, Portal vein resection, Surgical site infection



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri tüm malignitelerin %3'ünü teşkil etmekte ancak kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer almaktadır (1). Pankreas kanserinde tek küratif tedavi seçeneği cerrahi tedavidir. Baş ve unsinat kesimde yerleşmiş tümörler için bu tedavi pankreatikoduodenektomidir. Günümüzde PD sonrası mortalite %5'in altında izlense de morbidite halen %30-60 arasında bildirilmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar PD sonrası %23 oranında bildirilmiştir (2). Enfeksiyöz komplikasyonlar postoperatif dönemde morbiditenin altında yatan en önemli nedenlerden biri olduğu gibi, mortalitenin de kardiyovasküler hastalıklar ve kanama ile birlikte en sık karşılaşılan sebebidir.

Enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesi için pek çok tanımlanmış risk faktörü mevcuttur. PD sonrası gelişebilecek enfeksiyöz komplikasyonlar için başlıca risk faktörleri; postoperatif fistül (POPF), vücut kitle indeksi (VKİ), biliyer drenaj öyküsü, malnutrisyon, kan transfüzyonu, operasyon süresidir (3-8). PD sonrasında gelişen cerrahi alan enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakteriler; *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* gibi bağırsak kaynaklı bakterilerdir (9). Bu durum peritoneal kavitenin intraoperatif kontaminasyonunun enfektif komplikasyonların nedeni olabileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim PD uygulanan hastalarda peritoneal kavitenin intraoperatif kontaminasyonu ile cerrahi alan enfeksiyonları arasında ilişki olduğunu ortaya koyan çeşitli yayınlar literatürde mevcuttur (10, 11).

Barsak kaynaklı mikroorganizmaların enfektif komplikasyonlar ile ilişkisini açıklayan bir diğer kavram ise bakteriyel translokasyondur. Bakteriyel translokasyon ilk kez Berg ve arkadaşları tarafınca 1979 yılında tanımlanmasından bugüne yoğun bir şekilde araştırılmış bir konudur (12). Alexander ve arkadaşları, domuz ve ratlar ile yaptıkları hayvan çalışmasında yanık hasarı sonrası *Escherichia coli* ve *Candida albicans* ile mikroorganizmaların direkt enterositlerden geçerek venül ve lenfatiklere ulaştığını göstermişlerdir (13). O'Boyle ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada mezenterik lenf nodlarında bakteri saptanan hastalarda septik komplikasyonların daha sık geliştiğini göstermişlerdir

(14). Bakteriyel translokasyon gelişimi için en iyi tanımlanmış mekanizmalardan biri de barsaklarda gelişen iskemi reperfüzyon hasarıdır. Su ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sirotik ratlarda 20 ve 30 dakika pringle manevrası uygulanması sonrasında mezenterik lenf nodlarından alınan örneklerde bakteriyel translokasyonu göstermiştir (15). Aynı çalışmada 20 ve 30 dakikalık pringle uygulaması ile portal venden alınan örneklerde de bakteriyel translokasyon ve endotoksemi de gösterilmiştir. Karaciğer rezeksiyonu sırasında uygulanan pringle manevrası ile bakteriyel translokasyon ve enfektif komplikasyon oluşumunu gösteren klinik çalışmalar da mevcuttur (16, 17). Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; PD yapılan hastalarda cerrahi prosedüre oldukça sık eklenen portomezenterik rezeksiyon sırasında uygulanan superior mezenterik ven (SMV) ve portal ven (PV) klempajının, olası iskemi reperfüzyon hasarına yol açabileceği görülmektedir. Akashi ve arkadaşlarının karaciğer, özefagus ve pankreas cerrahisi uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada; bakteriyel translokasyon ile postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki görülmüştür (18). Ancak literatürde PD yapılan hastalarda bakteriyel translokasyona PVR'nin etkisini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

PD komplikasyon oranı oldukça yüksek bir cerrahi prosedürdür. Enfeksiyöz komplikasyonlar da bu kompleks cerrahi prosedür sonrasında izlenen morbidite ve mortalitede başlıca rol oynamaktadır. PD'nin komplikasyonların nedenlerinin aydınlatılması ile alınabilecek önlemler, olgularının postoperatif sonuçlarının iyileştirilmesi adına büyük öneme sahiptir. Bu çalışmamızda PD yapılmış olgularda portal klempaj ile peritoneal kontaminasyon ve enfeksiyöz komplikasyonlar ile olası ilişkisini inceleyeceğiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Kanseri ve Periapüller Maligniteler

Periapüller bölgenin karsinomları, tanı ve tedavi yaklaşımlarının benzer olması nedeni ile birlikte değerlendirilen heterojen bir grup neoplazidir. Periapüller tümörler; pankreas başı, ampulla vateri, distal safra yolları ve periapüller duodenum epitelinden kaynaklanırlar. 242 vakalık bir periapüller kanser serisinde; %62'si pankreas, %19'u ampulla vateri, %12 distal safra yolu ve %7'si duodenal kaynaklı izlenmiştir (19). Pankreas kanserinin daha sık görülmesi nedeni ile bu konuda yapılan çalışmalar diğer periapüller bölge tümörlerinin tedavisine de ışık tutmaktadır.

2.1.1. Ekzokrin pankreas kanseri

2023 yılından ABD'de 62200 kişinin pankreas kanseri tanısı alması ve 48800 kişinin hayatını kaybetmesi beklenmektedir (20). Pankreas kanseri tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü teşkil ederler ancak kansere bağlı ölümlerde dünyada 4. sırada yer almaktadır. Bu nadir görülen kanser türünün sıklığı giderek artmaktadır ve 2030 yılında ABD'de kansere bağlı ölümlerde 2. sıraya yerleşmesi beklenmektedir (21). Bu artışın altında yatan nedenlerin başında nüfusun yaşlanması gelmektedir. Diğer önemli nedenler ise obezite ve diyabet sıklığındaki artıştır. Erkeklerde kadınlara göre bir miktar daha sık görülmektedir. 6. dekattan sonra sıklığı artmaktadır ve hastalığın ortalama tanı yaşı 72'dir. Pankreas kanserlerinin %95'i ekzokrin pankreas kökenlidir ve bunların yaklaşık $\frac{2}{3}$ ü pankreasın baş kesiminden kaynaklanır (22).

Pankreas kanserinin tedavisinde yaşanan gelişmelere karşın, 5 yıllık sağkalım sadece %11'dir (20). Bunun altında yer alan en önemli sebep çoğu hastanın lokal ileri ve metastatik evrede tespit edilmesidir. Yachida ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; genetik değişimlerin başlangıcı ile kanserli hücre gelişimi arasındaki süre 10 yıl, pankreas kanserli hücreden metastatik hastalığa geçişte ise 5 yıl olduğu gösterilmiştir (23). Tanı anında pankreas kanserli hastaların yalnızca

%15-20'si cerrahi tedaviye uygundur (20). Bu oran obstrüktif sarılık nedeni ile daha erken dönemde semptomatik hale gelen baş kesim tümörleri için daha fazladır. Cerrahi tedavi uygulanmış pankreas kanserli olgularda, ortalama sağkalım yaklaşık 25 ay ve 5 yıllık sağ kalım %12-15 arasındadır (24).

2.1.2. Ampulla vateri kanseri

Ampulla vateri kanseri, distal safra yolunun ana pankreatik kanal ile birleşiminin distalindeki ampuller kompleksten kaynaklanır. Ampulla vateri kanserleri nadir görülen tümörlerdir ve gastrointestinal sistem kanserlerinin 0,2'sini ve periampuller tümörlerin ise %7'sini oluştururlar (25). Ampulla vateriyi döşeyen; duodenum, pankreas veya safra yolu epitel hücrelerinden kaynaklanır. Buna göre pankreatobiliyer ve intestinal tip olarak ikiye ayrılırlar. Bağırsak epiteli kaynaklı ampulla kanserleri daha sık görülür ve daha iyi prognoza sahiptirler. İntestinal tip ampulla kanserlerindeki genetik değişiklikler diğer periampüller bölge tümöründen çok kolon kanseri ile benzemektedir. Ampulla vateri kanseri diğer periampüller bölge malignitelerinden daha iyi prognoza sahiptir. Başvuru anında olguların yaklaşık %80'i cerrahi tedaviye uygundur ve 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %50'dir (26). Bunun temel nedeni ampulla kanserlerinde daha erken dönemde gelişen sarılık ile daha erken tanı almalarıdır.

2.1.3. Distal safra yolu kanseri

Distal safra yolu tümörleri, sistik kanal ile ampulla vateri arasında kalan safra yolundan gelişen tümörlerdir. Tüm safra yolu kanserlerinin %42'si distal safra yolundan kaynaklanır (27). Distal safra yolu kanserlerinin pankreatik adenokanserden ayrımı oldukça zordur. Pankreatik adenokansere göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Tedavisi pankreatikoduodenektomidir ve en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyon yapılmış olmasıdır. R0 rezeksiyon yapılan olgularda 5 yıllık sağkalım %52'dir (28). Rezeksiyon yapılamayan olgularda ise median sağkalım 6 aydır (29).

2.1.4. Duodenum kanseri

İnce bağırsak kansereri nadir görülen tümörlerdir. Tüm gastrointestinal sistem kanserlerinin %5'inden azını oluştururlar. İnce bağırsak adenokanserleri en çok 60-70 yaş arasında görülür ve erkekler bir miktar daha sık etkilenmektedir. İnce bağırsak kanserlerinin ise %64'ü duodenumda görülür (30), ve en sık yerleşim yeri ampulla vateri çevresidir. Ampulla vateriye 2 cm'den daha yakın yerleşimli olan duodenum kanserleri periampuller, daha uzak olanlar ise ekstraampuller olarak isimlendirilir.

2.2 Etyoloji

Pankreas kanserinin etyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuş bir takım risk faktörü mevcuttur. İleri yaş pankreas kanseri için en önemli risk faktörüdür. Hastaların çoğu 75-84 yaş arasında tanı almaktadır. Siyahi ırk ve erkek cinsiyette bir miktar daha sık görülmektedir. Diğer gastrointestinal sistem kanserlerinde olduğu gibi yüksek yağ ve düşük lif içeren diyet pankreas kanseri için de risk faktörüdür.

Sigara pankreas kanseri için tanımlanmış bir diğer önemli risk faktörüdür. Sigara kullananlarda yaklaşık 1,7 kat artmış risk bulunmaktadır (31). Ayrıca kullanılan sigara miktarı ile pankreas kanseri gelişimi arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır. Bir diğer önemli nokta da sigara kullanımı ile artan riskin sigarayı bırakanlarda uzun süre devam ediyor olmasıdır. Obez hastalarda 1,72 kat artmış pankreas kanseri gelişimi riski bulunmaktadır (32). Aşırı alkol tüketimi; pestisid, benzen, benzin gibi bir takım kimyasallara maruziyet ve periodondal hastalıklar da pankreas kanseri riskinde artışa yol açmaktadır (33).

Diyabet, pankreas kanseri için uzun süredir iyi bilinen bir risk faktörüdür. Pankreas kanserli olguların %80'inde glukoz intoleransı, %20'sinde ise diyabet öyküsü mevcuttur (34). Diyabet hastalarında 2 kat artmış pankreas kanseri riski mevcuttur. Yeni tanı diyabet ve pankreas kanseri ilişkisi önemli bir konudur. Özellikle düşük vücut kitle indeksli, kilo kaybı öyküsü olan ve ileri yaşlı olup yeni diyabet tanısı alan olgularda pankreas kanseri mutlaka akla getirilmelidir. 50

yaşından önce diyabet tanısı almış 2122 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %1'inin 3 yıl içerisinde pankreas tanısı aldığı görülmüştür (35). Diyabet tanısı alanlarda pankreas kanseri riskinde artışa neden olan bir diğer faktör de diyabetin tedavisidir. Sülfanilüreler ve insülin tedavisinin pankreas kanseri riskinde artışa yol açtığı ve metforminin bu riski azalttığı gösterilmiştir (33).

Kronik pankreatit, özellikle de ailesel kronik pankreatit pankreas kanseri gelişimi için risk faktörüdür. Ailesel kronik pankreatiti olan olgularda pankreas kanseri normal popülasyona göre 50 kat artmıştır (36). Kronik pankreatitin pankreas kanserine nasıl yol açtığı tam olarak aydınlatılamamış olsa da, temel nedenin kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. PRSS1, CTFR ve SPINK1 gen mutasyonları herediter pankreatitli olgularda tespit edilmiş genetik değişikliklerdir. PRSS1 mutasyonu herediter pankreatit olgularının %80'inden sorumludur. PRSS1 gen mutasyonu artmış tripsinojen aktivitesi ile pankreasta kronik inflamasyona neden olur. SPINK1 geni serin proteaz inhibitörünü kodlamaktadır. CTFR gen mutasyonu olan olgularda da kronik pankreatit ve pankreas kanseri riski mevcuttur. Bunun altında yatan nedenin sekresyonda koyulaşma ve kısmi duktal obstrüksiyon sonucunda gelişen kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir.

Pankreas kanserli olguların %10'a varan oranda herediter nedenlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Herediter pankreas kanseri olguları iki grupta değerlendirilmektedir. Vakaların %20 kadarında ortaya konan pankreas kanserine neden olan bir genetik değişiklik saptanırken, %80 kadar vaka ailesel pankreas kanseri olarak değerlendirilmektedir (33). Ailesel pankreas kanseri birinci derece en az iki akrabanın pankreas kanseri olduğu ve buna neden olabileceği bilinen bir genetik değişikliğin tanımlanamadığı olgular için kullanılır. Familial pankreas kanserli olguların çoğu sporadik vakalar gibi 60 yaş üzerinde tanı almaktadır. 50 yaş altında tanı alan bir aile üyesinin olması durumunda ise pankreas kanseri gelişme riski daha yüksetir. Etkilenen akraba sayısı arttıkça pankreas kanser gelişimi riski de artmaktadır. 1 pankreas kanser öyküsü olan olgularda 4,6 kat artmış risk bulunurken; bu risk 2 tane birinci derece yakını olanlarda 6,4 kat, 3

tane birinci derece yakınında pankreas kanseri öyküsü olanlarda ise 32 kat olarak tespit edilmiştir (37).

BRCA ve PALB2 mutasyonları, Peutz Jeghers sendromu, CTFR gen mutasyonu, Familial atipik multipl mol-melanom sendromu, herediter pankreatit, Familial adenomatöz polipozis sendromu, Lynch Sendromu, Ataksi Telenjektazi ve Li-Fraumeni sendromu; pankreas gelişimde rol oynadığı gösterilmiş herediter genetik hastalıklardır. BRCA mutasyonları ailesel pankreas kanserli olguların %5-17'sinde görülmektedir (37). BRCA2 mutasyonu ile pankreas kanseri riski 3-5 kat artmaktadır. PALB2 gen mutasyonu olan olgularda da meme ve pankreas kanseri gelişimi riski artmaktadır. Peutz-Jeghers sendromlu olgularda STK11 gen mutasyonu mevcuttur. Peutz-Jeghers sendromunda gastrointestinal sistemde hamartomatöz polipler ve mukozalarda hiperpigmentasyon mevcuttur. Bu olgular gastrointestinal sistem kanserleri, akciğer, over, meme, uterus ve testis kanseri gelişimi açısından risk altındadır. Peutz-Jeghers sendromunda 100 kat artmış pankreas kanseri gelişimi riski mevcuttur. Familial atipik mol-melanom sendromunda CDKN2A mutasyonu mevcuttur. CDKN2A geni hücre döngüsünde önemli bir protein olan p16'yı kodlar. CDKN2A mutasyonu olanlarda 20 kat artmış pankreas kanseri gelişme riski mevcuttur. Lynch sendromu bir takım mismatch tamir genlerinin (MLH1, MSH2, MSH6) mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Lynch sendromu olanlarda normal popülasyona göre yaklaşık 6 kat artmış pankreas kanseri gelişim riski bulunur (38). Medüller histoloji Lynch sendromlu pankreas kanseri olgularının tipik bir özelliğidir (37). Lynch sendromu ampulla vateri kanseri için de önemli bir risk faktörüdür ve bu hasta grubunda gelişen ampulla vateri kanserleri daha çok intestinal tipte olma eğilimindedir. Familial adenomatöz polipozis (APC gen mutasyonu) hastalarında normal popülasyona göre 4 kat artmış pankreas gelişimi riski mevcuttur. Ayrıca familial adenomatöz polipozis, ampulla vateri kanseri ve duodenal kanser gelişimi için de tanımlanmış en önemli risk faktörüdür.

Artmış pankreas kanseri riskine neden olan genetik değişikliklerin saptandığı kişilerde 40 yaşından başlayarak ve ailesel pankreas kanseri nedeni ile risk altında olanlarda ise 50 yaşından başlayarak tarama programı önerilmektedir. Peutz

Jeghers Sendromlularda erken yaşta prezenteasyon nedeni ile 30 yaşında taramaya başlanması önerilmektedir (37). Yüksek pankreas kanseri riski taşıyan bu gruplarda profilaktik rezeksiyon ise yüksek morbidite oranları nedeni ile önerilmemektedir.

Primer sklerozan kolanjit (PSK), Caroli hastalığı, koledokolitiazis, Lynch Sendromu ve güneydoğu asyada görülen bir takım endemik paraziter karaciğer enfeksiyonları kolanjiyokarsinom gelişimi için önemli risk faktörleridir (39-41). PSK'lı olgularda normal popülasyona göre 1500 kat artmış kolanjiokarsinom riski mevcuttur. Tip 1 ve Tip 4 safra yolu kistlerinde ömür boyu kolanjiyo karsinom gelişme riski %30'a varmakta olup profilaktik olarak rezeksiyon önerilmektedir (40). Bununla birlikte rezeksiyon sonrasında da bu hastalar normal popülasyona göre artmış kolanjiokarsinom riski taşırlar.

2.3. Genetik ve Patogenez

Pankreas kanserlerinin büyük çoğunluğu diğer pek çok epitelyal tümör için de olduğu gibi pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) zemininde gelişmektedir. Tarihsel olarak bu prekürsör lezyonlar; metaplazinin başladığı PanIN1A'dan karsinoma in situ'ya karşılayan PanIN3'e kadar; PanIN1, PanIN2 ve PanIN3 olmak üzere 3 evrede ele alınmaktaydı. Literatürde pek çok çalışmada bu sistem kullanılmıştır. Günümüzde ise PanIN'lerin yüksek ve düşük dereceli olarak ikili sistemde ele alınması ve bu sistemin pankreas kanseri gelişiminde tanımlanmış premalign lezyonlar olan intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) ve müsinöz kistik neoplazi için de kullanılması önerilmiştir (42, 43). Bu yeni sınıflandırmada PanIN1 ve PanIN2 düşük dereceli, PanIN3 ise yüksek dereceli gruba dahil edilmiştir.

Pankreas kanserinin karsinogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, PanIN'den invaziv karsinoma giden yol için tanımlanmış bir takım genetik mekanizmalar mevcuttur. Pankreas kanseri zaman içerisinde biriken bir takım tümör supresör genler ve onkogenlerdeki değişiklikler ile ortaya çıkmaktadır. Çoğu pankreas kanserli olguda 3 veya daha fazla genetik değişiklik saptanmaktadır. KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD, MLL3, TGFB2, ARID1A ve

SF3B1 gibi bazı genlerdeki mutasyonlar, pankreas kanseri gelişiminde tanımlanmış önemli genetik değişikliklerdir (44). KRAS pankreas kanserli olgularda en sık görülen genetik değişikliktir ve olguların %95 kadarında izlenmektedir. KRAS bir onkogen olup MAP kinaz sinyal yolağı üzerinde etkili olmaktadır. KRAS onkogeninin pankreas kanseri gelişim yolağında erken gerçekleşen bir genetik değişiklik olduğu düşünülmektedir. PanIN-1 vakalarının %36'sı, PanIN-2 vakalarının %44'ü ve PanIN-3 vakalarının %87'sinde görülmektedir (45). CDKN2A; p16 isimli, hücre döngüsün G1-S geçişinde rol oynayan bir proteini kodlamaktadır. CDKN2A mutasyonu ve p16 ekspresyonunun kaybı ile hücre döngüsü hızlanmaktadır. CDKN2A mutasyonu; PanIN-1 vakalarının %30'u, PanIN-2 vakalarının %55'si, PanIN-3 vakalarının %71'i ve pankreas kanserli olguların yaklaşık %90'ında görülmektedir (46). TP53 geni, G1-S geçişinde rol oynayan bir diğer önemli protein olan p 53 proteinini kodlamaktadır. TP53 mutasyonunun invaziv kansere geçişte önemli bir genetik mekanizma olduğu düşünülmektedir. TP53 mutasyonu PanIN olgularında nadir olmasına karşın pankreas kanserli olguların yaklaşık %70'inde izlenmektedir (47). SMAD4, TGF- β hücre döngüsünde yavaşlamaya yol açan bir tümör supresör gendir. SMAD4 fonksiyonun kaybının metastatik gelişimde rol oynadığı düşünülmektedir. SMAD4 geni ile alakalı bir diğer önemli özellik SMAD4 ekspresyonunun korunduğu pankreas kanserli olguların kemorapyoterapiye daha iyi yanıt vermesidir (48).

Pankreas duktal adenokanser dokusundaki düşük neoplastik DNA oranı nedeni ile sekanslama, genetik değişikliklerin tespitinde düşük sensitiviteye sahiptir. Bu engeli aşmak için hücre hattı kullanımı ve ksenograft modellemesi ile yapılan analizlerde genetik değişiklikler daha yüksek oranda tespit edilebilmektedir (49). Bu genetik değişikliklerin tespiti ile pankreas kanserinin daha etkin tedavisi hedeflenmektedir.

HER2 pankreas kanserli olguların %4'ünde amplifiye olmuş olarak tespit edilmektedir. HER2 amplifikasyonu tespit edilmiş pankreas kanserli olgularda transtuzumab ile yapılan çalışmada sağkalıma anlamlı katkı izlenmemiştir (50).

KRAS onkogenini hedef alan bir monoklonal antikor olan setuksimab pankreas kanserli olguların tedavisinde denenmiş olan bir diğer kemoterapötiktir. 924 pankreas kanserli olgu ile yapılan metaanalizde setuksimab ile sağ kalıma anlamlı katkı izlenmemiştir (51).

BRCA mutasyonların pankreas kanserli olgularda nadir olarak izlenmektedir. BRCA ilişkili, evre3-4 pankreas kanserli olgular ile yaptığı çalışmada; platinum bazlı kemoterapilerin sağ kalıma anlamlı katkı sağladığı tespit edilmiştir (52).

2.4. Klinik Özellikler

Pankreas kanseri ve diğer periampuller bölge tümörleri benzer klinik semptomlara sahiptir. Hastaların büyük bölümünün başvuru semptomu sarılık ve idrar renginde koyulaşmadır. Pankreas baş kesim tümörlerinin %75'inde sarılığa rastlanmaktadır. Sarılığın ilk başvuru semptomu olduğu hastalar genel olarak daha erken evrede tanı alırlar ve daha iyi prognoza sahiptirler. Ampulla vateri tümörü olan hastalar da sarılığın daha erken dönemde yerleşmesi nedeni ile daha yüksek rezektabilite ve sağ kalım oranlarına sahiptirler. Ele gelen ağrısız safra kesesi (Courvoisier bulgusu) hastaların yaklaşık dörtte birinde görülür. Klasik olarak ağrısız sarılık ile ilişkilendirilmiş olsa da ağrı, pankreas kanserli olgularda sık rastlanan bir bulgudur ve hastaların %39'unda görülmektedir. Bu olgularda karın ağrısı çölyak ve mezenterik pleksusun invazyonu sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla epigastrik bölgededir ve sırtı vurur. Ağrı öne eğilmekle azalırken, sırt üstü yatarken artabilir. Kilo kaybı ve iştahsızlık pankreas kanserli hastalarda sık görülen bir diğer bulgudur. Hastalığın ilerleyen döneminde kitle basısına bağlı mide çıkış obstrüksiyonu gelişebilmektedir. Tümörün derin yerleşimi nedeni ile kitle nadiren palpabldır ve palpe edilebilmesi sıklıkla ileri dönem hastalıkta mümkün olabilmektedir. Pankreas kanserli olguların bir kısmı yeni tanı diyabet ile prezente olmaktadır. Bu nedenle ileri yaşta tanı alan ve kilo kaybı olan diyabet hastaları pankreas kanseri yönünden irdelenmelidir. Panreas kanserli hastalar derin ven trombozu ve pulmoner emboli açısından yüksek risk altındadır. Supraklavikuler lenf nodu, Sister Mary Joseph lenf nodu ve Blummer rafı ise hastalığın metastatik olduğu yönünde belirtilerdir.

2.5. Laboratuvar Testleri

Günümüzde pankreas kanserine özgü bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Bilirubin düzeyleri çoğu hastada artmış olarak izlenmektedir, buna bazen alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz yüksekliği de eşlik edebilir. Daha nadiren transaminaz düzeylerinde ılımlı artış görülebilir. K vitamini metabolizmasındaki bozulmaya bağlı olarak kanama parametrelerinde artış görülebilmektedir. Hastalık ile doğrudan ilişkili olmasa da, özellikle cerrahi tedavi planlanan hastalar nutrisyonel parametreler açısından değerlendirilmelidir. Albumin düzeyindeki düşüklüğün başta POPF olmak üzere pek çok komplikasyon ile ilişkisi bulunmaktadır (53). CA19-9 pankreas kanseri ile en yakın ilişkisi olan tümör belirteçidir. Pankreas kanserli olguların %75 inde CA19-9 düzeyi yüksek olarak saptanmaktadır. Bununla birlikte özgüllüğünün düşük olması nedeni ile tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir. CA19-9 düzeyinin pankreas adenokarsinomu için sensitivitesi %79 ve spesifitesi %82'dir (54). Biliyer obstrüksiyon, CA19-9 yanlış pozitifliğinin en önemli nedenidir. Ayrıca Lewis antijeni negatif olgularda CA19-9 düzeyinde yükselme saptanması mümkün olmamaktadır ve bu durumun toplumdaki sıklığı yaklaşık %10 kadardır. CA19-9 düzeyinin pankreas kanserinde diagnostik değeri düşük olsa da önemli bir prognostik faktör olarak rol oynamaktadır. CA19-9 düzeyinin preoperatif ve postoperatif dönemdeki düşüklüğü iyi prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca neoadjuvan terapiye yanıtın değerlendirilmesinde CA19-9 düzeyindeki düşüş sıklıkla kullanılmakta olan bir parametredir. CA19-9'un 100'den yüksek olması durumunda lokal ileri veya metastatik hastalık ihtimalinin daha yüksek olması nedeni ile operasyona laparoskopik olarak başlanılmasını öneren yayınlar mevcuttur (55). Genomiks, preteomiks ve gen ekspresyon analizleri konusunda yaşanan gelişmeler pankreas kanserinin erken tanısı açısından umut vadetmektedir.

2.6. Görüntüleme Yöntemleri

Pankreas kanseri ve diğer periampuller tümörlerin tanı ve preoperatif değerlendirilmesinde radyolojik tetkikler kritik öneme sahiptir. Transabdominal ultrasonografi çoğu sarılık ile başvuran bu hastada yapılan ilk tetkidir. Ultrasonografinin pankreas kanseri tanısındaki sensitivitesinin %44-90, spesifitesinin ise %90-99 gibi geniş bir aralıkta bildirilmesinin temel nedeni uygulayan kişinin deneyimi ile yakından ilişkili olmasıdır (56). Elastografi ve intravenöz kontrast teknolojilerinin uygulamada yaygınlaşması ile transabdominal ultrasonografinin değerinin artması mümkündür.

Bilgisayarlı tomografi (BT) pankreas kanseri şüphesi durumunda tanı ve evreleme için en çok tercih edilen tetkidir. Pankreas kanseri ve periampuller tümörlerin değerlendirilmesinde standart olarak trifazik (kontrastsız, arteryel ve portal), ince kesit, koronal ve sagittal planları da içerecek şekilde çekilmelidir. Çekimin hemen öncesinde hastalara su gibi nötral kontrast bir ajan içirilerek bu bölge lezyonlarının belirginleşmesi ve duodenum dilatasyonu sağlanır (57). Kontrastsız fazı takiben, kontrast madde enjeksiyonundan 40-50. saniye sonra arteryel faz görüntüleri elde edilir. bu fazda hem pankreas parankimi hem de arteryel anatomi değerlendirilir. Ardından 65-70. saniyede portal venöz faz görüntüleri elde edilir. Bu faz da karaciğer başta olmak üzere metastatik hastalık; portal ven, SMV ve splenik venin değerlendirilmesi için önemlidir (58). Koledok ve pankreatik kanalda dilatasyona bağlı olarak görülen çift kanal işareti özellikle pankreas baş kesimindeki kitleler için tipiktir. Pankreas kanseri BT’de genellikle hipointens olarak görülmektedir. Vasküler invazyon varlığında vasküler yapılarda kontür düzensizliği ve trombüs görülebilir. BT pankreas kanserinin karaciğer ve periton metastazlarını da gösterebilir ancak 1 cm’den küçük lezyonların tiplendirilmesi genellikle mümkün olmamaktadır. Kontrast madde kullanımı için kontraendikasyon varlığı durumunda intravenöz kontrast kullanmadan çekilen BT’nin pankreas kanserinde tanısal değeri düşüktür. Kontrastsız çekimde çoğunlukla kitle görüntülenememekte; yalnızca kitleye sekonder bulgular görülmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); BT'de kitlenin tespit edilemediği durumlarda ve özellikle 1 cm'den küçük ve karakterizasyonu yapılamayan kitlelerin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Pankreas kanserinin değerlendirilmesinde çekilen MRG'de manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP) ve difüzyon ağırlıklı inceleme mutlaka bulunmalıdır. Pankreas kanseri en iyi olarak T2 ağırlıklı incelemede görülür. MRKP ile safra ağacı ve pankreatik kanal değerlendirilebilir. Difüzyon ağırlıklı inceleme ise lezyonların ve metastatik hastalığın değerlendirilmesi için önemlidir. MRG'nin en önemli dezavantajı uzun çekim süresi ve nefes tutmalar nedeni ile hasta uyumu gerektirmesidir. Pankreas kanseri açısından riskli kişilerde uygulanan tarama programlarında tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi MRG ve Endoskopik Ultrasonografi (EUS) olmalıdır. Bu hasta grubunda kistik lezyonlar %39 sıklıkla görülür ve çoğu düşük riskli yan dal IPMN'dir. Bu kistlerin yüksek risklerin olmadığı durumlarda 6-12 ay aralıklarla görüntülenmesi uygundur. Solid lezyonlara ise %1,4 oranında rastlanır (37). 1 cm'den küçük solid lezyonlara yaklaşım tartışmalıdır. EUS ile biyopsi alınabilir ancak tanısal başarı genellikle düşüktür.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) pankreas kanserinde genellikle uzak metastazların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Pankreas kanseri ve periampuller bölge tümörlerinde, şüpheli durumlarda tanısal değeri düşüktür. Benign ve malign durumların ayırımında PET kullanılabilmektedir. Ancak özellikle inflamatuvar durumlar yanlış pozitifliğe neden olmaktadır.

EUS; pankreas dokusunun ve periampuller bölge tümörlerinin değerlendirilmesinde oldukça önemli bir tetkiktir. Küçük lezyonların saptanmasında BT'ye üstündür ve histolojik tanı konulmasını da sağlayabilmektedir. EUS pankreas kanseri tanısında %87-100 sensitiviteye sahiptir (59). DeWitt ve arkadaşları 120 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada, pankreas kanseri tanısında BT ile EUS'u kıyaslamışlar ve sensitiviteyi sırasıyla %86 ve %98 ($p=0,012$) olarak bulmuşlardır (60). Pankreas kanseri EUS'da tipik olarak hipoekoik görülmektedir. Pankreas kanserinde neoadjuvan tedavinin kullanımının artması ile birlikte, EUS'un pankreas kanserinde kullanımı ve önemi artmıştır. EUS ile alınan ince iğne biyopsisi pankreas kanseri tanısında %98-99

spesifiteye ve %85-89 sensitiviteye sahiptir (59). EUS ile alınan biyopside tanı konulamadığında, EUS ile tekrar biyopsi alınabilir. Ancak yine tanı konulamazsa, Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) ve tanısal laparoskopi gibi diğer yöntemler denenmelidir. EUS ile alınan biyopsilerde tümör ekimi oldukça nadirdir. Ayrıca EUS ile alınan biyopside, pankreatikoduodenektomi materyali içerisinde kalacak olan duodenumu penetre edilmektedir. EUS ile pankreas kanserinin vasküler yapılar ile ilişkisi ve lenf nodu metastazı da değerlendirilebilmektedir. EUS portal ven (PV) ve SMV'nin değerlendirilmesinde oldukça sensitiftir ancak SMA invazyonunun değerlendirilmesinde aynı değere sahip değildir. EUS'un sensitivitesi kronik pankreatit varlığında %60-70'e kadar düşmektedir ancak hala kesitsel inceleme yöntemlerinden üstündür (59). Günümüzde EUS'a intravenöz kontrast ve elastografi teknolojileri de uyarlanabilmektedir.

ERCP'nin pankreas kanserinde kullanımı büyük ölçüde sarılığın palyasyonu ile sınırlıdır. Günümüzde özellikle enfeksiyöz komplikasyonlarda artışa yol açtığı yönündeki çalışmalar nedeni ile biliyer drenaj operabl pankreas kanserli olgularda rutin olarak önerilmemektedir. Biliyer drenaj uygulanan olgularda plastik stentlerin sık değiştirilmesi gerektiği düşünülerek kısa metalik stent kullanılmalıdır. ERCP özellikle fırça biyopsi yoluyla histopatolojik tanı için de kullanılabilse de duyarlılığı oldukça düşüktür. Distal safra yolu tümörlerinin pankreas başına invazyonu ve bu bölgede desmoplastik reaksiyon oluşturmaları nedeni ile kesitsel yöntemler ile tanısı her zaman mümkün olmamaktadır. Fırça biyopsisi özellikle kolanjiokanserlerin tanısında önemli bir yere sahiptir. Peroral kolajioskopi ise bu lezyonların tanısında daha üstün bulunmuştur (39).

Pankreas kanserli olgular için standardize edilmiş, National Comprehensive Cancer Network tarafından yayınlanmış bir görüntüleme raporu kılavuzu bulunmaktadır (61). Buna göre; tümörün özellikleri (Boyut, yerleşim yeri, safra ve pankreatik kanal dilasyonu, kalsifikasyon varlığı), vasküler yapılardaki anatomik varyasyonlar, tümörün vasküler yapılar ile ilişkisi, patolojik lenf nodları, uzak metastaz ve komşu organ invazyonları radyolojik raporda belirtilmelidir.

Diagnostik laparoskopinin kullanımı, görüntüleme yöntemlerinde yaşanan gelişmeler ile oldukça daralmıştır. Laparoskopi ile asıl hedeflenen gereksiz laparotomiden kaçınılmasıdır. Diagnostik laparoskopi kullanımına yönelik bir konsensus bulunmasa da 3 cm'den büyük tümörlerde, gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerde, CA19-9>100 U/mL olduğu vakalarda ve görüntülemelerde metastatik hastalık şüphesi varlığında uygulanabilir. Bu olgularda önce peritoneal yüzeylerin değerlendirilmesi için genel eksplorasyon yapılmalıdır. Peritoneal sitolojinin pankreas kanserindeki yeri tartışmalıdır ve rutin olarak önerilmemektedir. Trietz ligamanı, mezokolon ardından da gastrokolik ligaman açılarak bursa omentalis değerlendirilmelidir.

2.7. Patoloji

Pankreas kanserlerinin %90-95'i ekzokrin pankreas kökenlidir. Duktal adenokarsinom, pankreas kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipidir. Skuamöz yapı da içeren tümörler adenoskuamöz karsinom olarak isimlendirilirler ve adenokansere göre daha kötü prognoza sahiptirler. IPMN ve müsinöz kistik neoplazi pankreasın premalign lezyonlarıdır ve invaziv karsinoma ilerleyebilirler. Neoplastik hücreler içeren kolloid havuzları tümör dokusunun %50'sinden fazlasını teşkil ederse kolloid karsinom olarak adlandırılır. Medüller karsinom ailesel olma ihtimali yüksek olan bir histolojik alt tiptir ve sıklıkla Lynch sendromu ile ilişkilidir (37). Hepatoid karsinoma, hepatosellüler karsinom özellikleri taşımakta olan pankreas kanseri subtipidir. Hepatoid karsinomlu hastalarda Alfa-Fetoprotein düzeyi artmış olarak tespit edilebilir. Rabdoid fenotipe büyük hücreli karsinom, çocuk ve genç erişkin hastalarda görülmektedir. Asiner hücreler pankreas dokusunun %80'ine yakınına oluşturmasına karşın asiner hücreli karsinom ekzokrin pankreas kanserinin nadir görülen bir varyantıdır. Çoğu zaman 10 cm'den daha büyük boyutlarda iken tanı alırlar ve tanı anında çoğu hasta metastatiktir. Ancak prognozu duktal adenokarsinoma göre daha iyidir. Pankreas baş kesim kanserleri SMV'nin sol kenarının sağında kalan kesimde yerleşen tümörlerdir. Bu tümörlerin cerrahi tedavisinde PD uygulanmaktadır. Unsinat proses de pankreas başının bir parçasıdır.

Pankreas kanserinin differansiyon sınıflaması duktal adenokarsinomlar için kullanılmaktadır. Grade 1 tümörlerde, tümör dokusunun % 95'inden fazlası; grade 3 tümörlerde ise %50'sinden azı gland yapılarından oluşmaktadır. Pankreasın taşlı yüzük hücreli karsinomu grade 3 olarak kabul edilir.

Tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirilirken modifiye ryan skoru kullanılmaktadır (62). Asellüler müsin havuzları kemoradyoterapi almış hastalarda, rezidüel tümör olarak kabul edilirler. Neoadjuvan tedavi almış hastalarda evreleme, "y" harfi eklenerek ypTNM şeklinde not edilir.

Lenf nodu metastazı periampuller bölge tümörlerinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Lenf nodu metastazı varlığının değerlendirilebilmesi için en az 12 adet lenf nodunun spesmene dahil edilmesi önerilmektedir. Lenfovasküler ve perinöral invazyon PD uygulanan hastalar için önemli prognostik parametlerdir (63).

Whipple spesmeninin değerlendirilmesinde en önemli hususlardan birisi de cerrahi sınırlardır. Periampüller bölge kanserlerde tek küratif tedavi seçeneği olan cerrahi tedavinin başarısı R0 rezeksiyon ile yakından ilişkilidir. Ne yazık ki %83'e varan oranda cerrahi sınır pozitiflikleri bildirilmektedir. PD sonrası cerrahi sınırı pozitif gelen her 6 hastadan 5'inde lokal rekürrens gerçekleşmektedir (64). Pankreatikoduodenektomi materyallerinde; anterior, posterior, medial (superior mezenterik ven yatağı), unsinat (retroperitoneal, superior mezenterik arter), pankreas transeksiyon, safra yolu ve enterik cerrahi sınırlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (65). Superior mezenterik arter cerrahi sınırı en sık pozitif gelen ve prognoz üzerinde en kötü etkiye sahip cerrahi sınırdır (64, 65). Geçmişte cerrahi sınır negatifliği için cerrahi sınırda tümör olmaması (0 mm) kabul edilse de günümüzde prognoz üzerindeki belirleyici etkisi nedeni ile 1 mm baz alınmaktadır. Frozen çalışılması durumunda pankreas boynundan 5mm'lik bir kesit alınması önerilmektedir (40).

Damar invazyonu varlığında, invazyon derinliği mutlaka değerlendirilmelidir. Yüzeyel invazyon, tunica adventisya ile sınırlı invazyonu tanımlarken; derin invazyon varlığında tümör, tunica media veya daha derine invazedir. Ayrıca varsa tunica intimada, lümen ile temas halindeki tümörün varlığı da belirtilmelidir.

Pankreasın duktal adenokarsinomunun gelişimindeki non invaziv premalign lezyonlar PanIN olarak isimlendirilmektedir. PanIN'ler yüksek ve düşük dereceli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Aynı sınıflandırma IPMN ve müsinöz kistik neoplazilere de adapte edilmiştir (43). Yüksek dereceli PanIN in situ karsinomu karşılamaktadır.

Ampulla kanserini diğer periampuller kanserlerden ayrımı oldukça zordur. Çoğu ampulla kanseri adenokarsinom tipindedir ancak, papiller, müsinöz ve adenoskumoz alt tipleri de mevcuttur. İntestinal ve pankreatobiliyer olmak üzere iki histolojik subtipi mevcuttur. İntestinal tipte MUC1 negatifken; CK20, CDX2, MUC2 pozitifliği görülür. Pankreatobiliyer tipte ise MUC1 pozitif iken, CDX2 ve MUC2 negatiftir. Ampulla kanserinin preinvaziv formu intraampuller papiller-tübüler neoplazi olarak isimlendirilir ve in situ karsinoma karşılık gelmektedir. Tümör boyutu ampulla kanseri için önemli bir prognostik faktördür ancak boyuttan bağımsız olarak pankreas invazyonu prognoza daha çok etki etmektedir.

Duodenumda en sık görülen kanser tipi adenokanserdir ve sıklıkla adenom zemininde gelişir. PD Duodenum kanseri nedeni ile yapılmış hastalarda proksimaldeki mide veya duodenum ile distaldeki duodenum sınırının değerlendirilmesi çok daha fazla önem kazanmaktadır.

Distal safra yolu kanserlerinde sağkalıma etki eden en önemli faktörler; cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazı, tümör boyutu ve differansiasyondur (40). Prognoza etki eden diğer önemli faktörler; pankreatik invazyon, tümörün invazyon derinliği ve diğer periampuller tümörlerde olduğu gibi lenfovasküler ile perinöral invazyondur (40, 41). Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinde cerrahi sınırdan frozen çalışılması önerilmektedir. Safra yolu kanseri olan hastaların %5'inde safra kesesinde senkron tümör izlenmektedir (66). Spesmen değerlendirilirken safra kesesinin de malignite yönünden değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.8. Evreleme ve Preoperatif Değerlendirme

Pankreas kanserinin evrelemesinde de en sık olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafınca düzenlenen TNM sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo1).

Tablo 1. Ekzokrin pankreas kanseri TNM sınıflandırması (AJCC 8. edisyon)

Patolojik Evreleme	
T Kategorisi	
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
T1a	Tümör çapı $\leq 0,5$ cm
T1b	$0,5 \text{ cm} < \text{tümör çapı} < 1$ cm
T1c	Tümör çapı 1-2 cm
T2	$2 \text{ cm} < \text{tümör çapı} \leq 4$ cm
T3	Tümör çapı > 4 cm
T4	Çölyak trunkus, SMA, ortak hepatik arter invazyonu
N Kategorisi	
N0	Metastatik lenf nodu yok
N1	1-3 metastatik lenf nodu
N2	4 veya daha fazla metastatik lenf nodu
M Kategorisi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

SMA superior mezenterik arter

Özellikle nihai olarak patolojik spesmen ile yapılan bu sınıflandırma prognoz ile korelasyon göstermektedir. Pankreas kanserli hastalarda tanı sonrası cerrahi tedaviye karar verilirken ise daha çok radyolojik tetkikler baz alınarak yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır. Buna göre pankreas kanseri özellikle vasküler yapılar ile ilişkisi göz önünde bulundurularak; rezektabl, sınırda rezektabl ve anrezektabl tümörler olmak üzere üçe ayrılır. Bu sınıflandırma ile temel amaç, pankreas kanserinin tek küretif tedavi seçeneği olan cerrahiye uygun hastaların belirlenmesi ve cerrahi sonrası lokal nüks ile prognoz üzerinde önemli etkisi olan R1 rezeksiyon ihtimali yüksek olan hastaların önceden tahmin edilmesidir. Bunun için en sık olarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafınca düzenlenilmiş olan sistem kullanılmaktadır (Tablo 2). Buna göre; tümörün çevre arteriyel yapılarla teması yok ve portomezenterik sistem ile kontür düzensizliği trombüs olmaksızın 180° veya daha az temas olan hastalar rezektabl olarak

sınıflandırılır. Çölyak arter ve hepatik arter bifurkasyonuna uzanım olmaksızın, ana hepatik arter ile tümör teması; 180° ile daha az olan tümör teması; anatomik varyant olan arterler ile tümör teması; portomezenterik sistem ile 180° den fazla tümör teması; portomezenterik sistem ile 180° veya daha az olan tümör teması ile birlikte kontür düzensizliği veya trombüs varlığı (proksimal ve distal açıklık ile rekonstrüksiyon imkanı olmak şartı ile) varlığında sınırda rezektabl tümörden söz edilir. Sınırda rezektabl pankreas kanserlerinde ilk adımda cerrahi tedavi ile R1 oranının çok yüksek olması nedeni ile sıklıkla neoadjuvan tedavi uygulanmaktadır.

Tablo 2. Pankreas başı tümörlerinde rezektabilite durumu (2018 NCCN Kılavuzu)

Rezektabilite Durumu	Arteriyel yapılarla ilişki	Venöz yapılarla ilişki
Rezektabl	Temas yok	Superior mezenterik ven veya portal ven ile $\leq 180^\circ$ temas
Sınırda rezektabl	Ortak hepatik arterde çölyak trunkus ya da hepatik arter bifurkasyonuna uzanmayan tümör teması	Superior mezenterik ven veya portal ven ile $> 180^\circ$ tümör teması ya da $\leq 180^\circ$ tümör teması ile birlikte kontür düzensizliği veya tromboz
	Superior mezenterik arter ile $\leq 180^\circ$ tümör teması	Superior mezenterik ven veya portal ven ile $\leq 180^\circ$ tümör teması ile birlikte kontür düzensizliği veya tromboz
	Varyant arter ile tümör teması	Superior mezenterik ven veya portal ven ile $> 180^\circ$ tümör teması
Anrezektabl	Superior mezenterik arter veya çölyak trunkus ile $> 180^\circ$ tümör teması	Yeniden rekonstrüksiyona izin vermeyecek şekilde Superior mezenterik ven veya portal ven tutulumu

M. D. Anderson Cancer Center sınırdaki rezektabl pankreas kanserini üç alt gruba ayıran bir sınıflama önermiştir (67). Grup A hastalar, sınırdaki rezektabilite kriterlerini karşılayan ve ekstrapankreatik hastalık şüphesi olmayan hastalar; grup B hastalar ekstra pankreatik hastalık şüphesi olan hastalar (lenf nodu metastazı, radyolojik olarak şüpheli metastatik hastalık ve CA19-9>1000 U/mL); Grup C ise ek komorbiditeler nedeni ile cerrahi tedaviye uygun olan hastaları karşılamaktadır. Bu sınıflandırmaya göre neoadjuvan tedavi alan grup B hastaların %50'si ve grup C hastaların %38'i opere edilmiş; opere edilen hastaların yaklaşık 3 kat daha uzun ortalama sağkalıma sahip olduğu görülmüştür.

Pankreas kanseri tanısı alan preoperatif klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler açısından titizlikle değerlendirilmelidir. Hastalar klinik açıdan performansı ile değerlendirilir. Pankreas kanserli hastaların preoperatif değerlendirilmesindeki en önemli parametrelerden biri CA19-9 düzeyidir. Bunun yanı sıra bilirübin değerleri, nutrisyonel ve inflamatuvar parametreler de dikkate alınmalıdır. Radyolojik değerlendirmede, asıl olarak pankreas protokolü ile standardize edilmiş BT yer alır.

Pankreas kanser şüphesi olan hastaların, PD öncesinde doku tanısı alması şart değildir. Ancak günümüzde giderek artan şekilde neoadjuvan tedavi uygulanmakta olup histopatolojik tanı önem kazanmaktadır. Pankreas kanserinde, tümör dokusunun düşük sellülaritesi nedeni ile iğne biyopsisi ile tanı konulması zor olabilmektedir. EUS, BT veya transabdominal ultrasonografi altında biyopsi alınabilmektedir. Bunlar arasında en başarılı ve sıklıkla tercih edilen yöntem EUS ile ince iğne aspirasyon biyopsisi alınmasıdır. Başarısızlık durumunda işlem tekrar edilebilir. Diğer yöntemler ile histopatolojik tanı konulamayan özellikle lokal ileri evrede veya metastatik hastalar tanısal laparoskopi açısından değerlendirilebilir.

BT, pankreas kanserli hastaların preoperatif değerlendirilmesinde en önemli tetkiktir. Pankreas kanserli hastalarda standart olarak; trifazik (arteriyel, portal, kontrastsız), koronal ve sagittal planları da içeren, ince kesitli BT ile değerlendirilmektedir. Arteriyel fazda pankreastaki kitle en iyi şekilde gözlenlenebilirken, karaciğer metastazları en iyi olarak portal venöz fazda görülmektedir. Tümörün vasküler yapılar ile ilişkisinin değerlendirilmesi pankreas

kanserli hastalarda uygulanacak tedaviyi belirleyecek en önemli husustur. Ayrıca hastalar anatomik varyasyonlar açısından da değerlendirilmelidir. Aberran sağ hepatik arter %20 oranında görülmektedir ve en sık olarak superior mezenterik arterden çıkar. Aberran hepatik arter varlığında intraoperatif olarak yaralanma ve invazyona yönelik dikkatli olunmalıdır. Bunun dışında aberran ana hepatik arter de %2,5 oranında görülmektedir (64). Venöz yapılar da olası rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon açısından dikkatle değerlendirilmelidir. İnfirior mezenterik ven, jejunal venler ve gastroepiploik venin değerlendirilmesi portomezenterik rezeksiyon durumunda önem kazanmaktadır. Neoadjuvan tedavi bitiminden 6 hafta sonra hastalar yeniden BT ile rezeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Neoadjuvan tedavi sonrası en önemli kısıtlılık canlı tümör hücresi ile fibrozis ayrımının yapılamamasıdır. Donahua ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada neoadjuvan sonrası BT ve MRG ile değerlendirilen hastalarda vasküler invazyonun tespiti açısından sensitivite %71 ve spesifite %58 olarak bulunmuştur (68). Ayrıca pankreas kanserli hastalarda response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) sisteminin kullanımı neoadjuvan sonrası yanıtın değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Katz ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada neoadjuvan tedaviye yönlendirilen hastaların yalnızca %0,6'sında yanıt görülmesine karşın hastaların %66'sı eksplore edilmiş ve rezeksiyon yapılan hastaların %80'inde R0 cerrahi sınıra ulaşılmıştır (69). Bu nedenle neoadjuvan sonrasında yeniden evreleme için çekilen BT'de en önemli nokta progresyonun değerlendirilmesidir.

Pankreas kanserli hastalarda kilo kaybı ve sarkopeniye sıklıkla rastlanmaktadır. Pankreas kanserli sarkopeninin postoperatif sonuçlar üzerine olumsuz etkisi olduğu; POPF ve yatış süresi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiş (70). Pankreas kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrasında da kilo kaybı izlenebilmektedir ancak bu daha ziyade yağlı vücut kitlesinden olmaktadır. Pankreas kanserli hastalar, nutrisyonel riskin yüksek olduğu durumlarda preoperatif dönemde 7 gün boyunca, enteral veya parenteral beslenerek postoperatif sonuçlar üzerinde iyileşme sağlanabilmektedir.

CA19-9 düzeyi pankreas kanserinde en değerli laboratuvar parametresidir. CA19-9 düzeyinin rezektebilite ve sağ kalım ile yakın ilişkisi mevcuttur. CA19-9 düzeyi ≥ 4000 U/mL olan hastalarda rezektabilite oranı %38 ve 5 yıllık sağkalım %0 iken; CA19-9 düzeyi < 37 U/mL olanlarda sırasıyla %80 ve %27 olarak saptanmıştır (65). Ayrıca CA 19-9 düzeyi neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de önemli bir parametredir. CA19-9 düzeyi 4 U/mL veya üzerinde olan hastalar ile yapılan çalışmada hastaların %82'sinde CA19-9 düzeyinde düşüş, %33'ünde ise CA19-9 düzeyinin normale döndüğü görülmüştür. CA19-9 düzeyi normale dönen hastaların rezeksiyon yapılan grupta da yapılamayan grupta da daha uzun sağkalıma sahip olduğu izlenmiştir (71).

İnflamasyonun pankreas kanserli hastalarda önemli bir prognostik faktördür. İnflamasyon düzeyinin belirlenmesi için geliştirilmiş olan modifiye Glasgow Prognostik Skoruna (mGPS) göre; CRP değeri < 10 mg/L ve albumin değeri ≤ 35 g/L hastalar 0, CRP değeri < 10 mg/L ve albumin değeri > 35 g/L olan hastalar 1, CRP değeri ≥ 10 mg/L ve albumin değeri < 35 g/L olan hastalar 2 skorunu almaktadır. Literatürde yapılan çalışmalar ile preoperatif mGPS yüksek olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (65). Wang ve arkadaşları 177 hastada nötrofil/lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı ve albumin değerlerini baz alarak yaptıkları çalışmada; nötrofil/lenfosit oranı > 5 olan hastaların daha kısa sağkalıma sahip olduklarını göstermişlerdir (3).

Biliyer drenaj, pankreas kanserli hastalarda tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalarda biliyer drenajın enfeksiyöz komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10, 72, 73). Bir diğer önemli husus metalik stentler sonrası cerrahi uygulanan hastalarda safra yolu rekonstrüksiyonundaki zorluktur. Ancak yapılan çalışmalar ile stent proksimalinde 2 cm lik bir sağlam alanın olması durumunda postoperatif sonuçlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür (74, 75). Operabl hastalarda biliyer drenaj uygulaması oldukça tartışmalı olsa da seçilmiş hasta grubunda sarılığın palyasyonu için plastik stentler kullanılabilir. Biliyer drenaj özellikle K vitaminine bağlı kanama bozukluklarının preoperatif dönemde düzeltilmesine katkı sağlamaktadır. Neoadjuvan tedaviye yönlendirilecek olan hastalar için ise metalik stentlerin kullanılması önerilmektedir.

2.9. Tedavi

2.9.1. Neoadjuvan tedavi

Pankreas kanseri tedavisinde cerrahi tedavi ile birlikte kemoterapi önemli bir yere sahiptir. Pankreas kanserli pek çok hastada küratif cerrahi sonrası erken dönemde lokal ve sistemik nüksler görülmektedir. Günümüzde pankreas kanserli hastaların tedavisinde neoadjuvan kemoterapi geçmişe göre daha sık uygulanmaktadır. Bunun başlıca nedenleri; kemoterapi sonrası R0 rezeksiyon ihtimalindeki artış, hastaların bir kısmında cerrahi komplikasyonlar nedeni adjuvan kemoterapi gecikmesi veya verilememesi, okkült metastazlar veya agresif tümör biyolojisine sahip olan hastalarda gereksiz cerrahi tedavilerden kaçınılmasıdır.

Sınırdaki rezektabl olan pankreas kanserli hastalarda; yüksek R1 rezeksiyon oranları ve non-terapötik laparotomi ciddi sorunlardır. Pankreas kanserli olgularda neoadjuvan tedavi ile lenf nodu metastazında azalma, R0 rezeksiyonda artış ve rezektabilitede artış gözlemlenmektedir (76-79). Ferrone ve arkadaşları 187 lokal ileri ve sınırdaki rezektabl pankreas kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada; neoadjuvan FOLFIRINOX almış hastaların %35, neoadjuvan almamış hastaların %79'unda rezeksiyon sonrası patolojik incelemede lenf nodu metastazı saptamışlardır (80). Ayrıca neoadjuvan FOLFIRINOX grubunda; lenfovasküler ve perinöral invazyonun istatistiksel anlamlı şekilde daha az olduğu, ortalama sağkalımın daha yüksek olduğu ($p=0,008$) görülmüştür. Yapılan çok merkezli, randomize kontrollü çalışmada, her ikisi de adjuvan tedavi almış olan sınırdaki rezektabl pankreas kanserli hastalarda; neoadjuvan tedavi alan grubun, direkt cerrahi tedavi alan gruba göre, sağ kalım (35,2 ay; 19,8 ay; $p=0,029$) süreleri daha uzun izlenmiştir (81).

Pankreas kanserli olgular için güncel bir konu da rezektabl pankreas kanserli olgularda neoadjuvan tedavi uygulamasıdır. PACT-15 çalışmasında neoadjuvan ve adjuvan PEXG almış hasta grubunda medyan sağ kalım 38 ay, 5 yıllık sağ kalım ise %49 olarak bulunmuştur (82). Rezektabl pankreas kanserinde, neoadjuvan tedavinin yeri halen tartışmalıdır. Tedavi altında hastalığın progrese olup küratif cerrahi tedavi şansını kaybetme ihtimali bu çekinceyi yaratan en

önemli faktördür. Neoadjuvan tedavi alan pankreas kanserli olguların %10'dan fazlasında progresyon gelişmektedir (33). Ancak buna getirilen bir diğer yorum da bu şekilde cerrahi tedaviden fayda beklenebilecek hastaların daha uygun seçilmesidir. Pankreas kanserli olgularda neoadjuvan tedavi ile ilgili bir diğer sorun da histopatolojik tanıdaki güçlüktür. Hem hastalığın anatomik yerleşimi hem de pankreas kanserinin düşük sellülaritesi nedeni ile kimi zaman bu olgularda biyopsi ile histopatolojik tanı konulamamaktadır. Günümüzde rezektabl pankreas kanserinde neoadjuvan tedavi uygulamaları CA19-9 düzeyi yüksek, tümör çapı büyük, bölgesel lenfadenopati tespit edilmiş yüksek riskli hastalar ile sınırlıdır.

Neoadjuvan kemoterapi pankreas kanserinde giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. En yaygın olarak kabul gören neoadjuvan kemoterapi rejimleri; FOLFIRINOX ve gemsitabin + albumin bağlı paklitakseldir. BRCA 1-2 veya diğer DNA tamir genlerinde defekt saptanan olgularda gemsitabin + kapesitabin de önerilmektedir.

Neoadjuvan radyoterapi ise tartışmalı bir konudur. Literatürde neoadjuvan kemoradyoterapi ile kemoterapiye göre sağ kalımda artış sağlanmaksızın toksisitede artış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (83, 84). Bazı merkezlerde lokal rekürrensin azaltılması amacıyla neoadjuvan kemoterapi sonrası kemoradyoterapi uygulanmaktadır.

2.9.2 Pankreatikoduodenektomi

Pankreas kanserinde tek küratif tedavi cerrahidir. Pankreasın baş kesim yerleşimli kanserleri ve periampüller kanserler için standart cerrahi tedavi pankreatikoduodenektomidir. İlk kez 1909 yılında Kausch tarafından tanımlanmış ve ilk başarılı PD 1935 yılında Whipple ve Parson tarafınca 2 aşamalı olarak gerçekleştirmiştir. İlk tek aşamalı whipple prosedürü ise 1941 yılında Trimble tarafınca raporlanmıştır.

Pankreatikoduodenektomi; açık teknik ile çoğunlukla ksifoidden umblikusa uzanan bir insizyon ile gerçekleştirilir. İlk olarak rezektabilitenin kontrolü amacıyla karaciğer ve peritoneal yüzeylerin kontrolü ile başlanır. Hepatik fleksura medialize edilerek duodenum ve pankreas başından izole edilir. Kocher manevrası

ile duodenum mobilize edilir. Transvers mezokolon açılarak infrapankreatik SMV ortaya konulur ve pankreas boynuna kadar diseke edilir. Traksiyon yoluyla yaralanmaya engel olmak adına gastroepiploik arter ve ven ligate edilir. Henle trunkusu ortaya konularak sağ gastroepiploik ven kesilir. Orta kolik ven çoğunlukla uygun lenf nodu diseksiyonu amacı ile kesilir. Anatomik varyasyonlar da göz önünde bulundurularak hepatik arter diseke edilir. Gastroduodenal arter izlendikten sonra klempe edilerek hepatik kan akımı kontrol edilir. Gastroduodenal arterin klempajı ile hepatik kan akımında azalma olmadığı izlendikten sonra gastroduodenal arter kesilir. Çölyak arter orjinindeki aterosklerotik hastalığa bağlı karaciğer kan akımının gastroduodenal arter yoluyla superior mezenterik arterden sağlandığı olgularda vasküler rekonstrüksiyon gerekebilir. Hepatik arter takip edilerek diseksiyon tamamlandıktan sonra ortak safra kanalı çepeçevre dönülerek serbestlenir. Safra kanalı laterale, hepatik arter mediale çekilerek suprapankreatik portal ven ortaya konulur. PV pankreas başına kadar takip edildikten sonra venöz invazyon varlığını göstermek amacıyla künt bir klemple pankreas boynu serbestlenir. Ardından safra kesesi karaciğer yatağından diseke edilir ve sistik arter ve duktus klipllenerek kolesistektomi tamamlanır. Mide veya pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi için pilorun 2 cm distalinden duodenum kesilir. Pankreas başı, superior ve inferiorundaki pankreatikoduodenal arterlerden izole edilir. Unsinat proçes SMA'dan serbestlenir. Pankreas kesildikten sonra parankim cerrahi sınırı frozen inceleme ile kontrol edilebilir. Jejunum kısa mezenterik dallardan, mobilizasyon amacıyla, izole edilerek trietz ligamanının yaklaşık 10 cm distalinden kesilir. ardından jejunum antekolik olarak ya da retrokolik transvers mezokolon içerisinden geçirilerek pankreatikojejunostomi yapılır. Pankreatikojejunostomi sırasında eksternal veya internal stent kullanılabilir. Ardından bunun 10 cm kadar distaline uç-yan hepatikojejunostomi yapılır. Koledok çapının 5 mm'den küçük olduğu vakalarda koledok oblik insizyon ile genişletilerek gelecekte gelişebilecek olan anastomoz darlıklarının önüne geçilebilir. Sonrasında bunun yaklaşık 10 cm distaline gastrojejunostomi veya duodenojejunostomi yapılarak rekonstrüksiyon tamamlanır. Çoğunlukla modifiye Child Metodu tercih edilirken, Roux n Y

rekonstrüksiyon yapanlar da mevcuttur. Safranin pankreatik enzimlerden uzaklaştırılması amacı ile ikili Roux n Y uygulanabilir. Ayrıca modifiye child tipi rekonstrüksiyon sonrası braun enteroenterostomi ile safra reflüsünün önüne geçmeye çalışan merkezler de mevcuttur. Yüksek nutrisyonel riski olan hastalarda feeding jejunostomi uygulanabilse de günümüzde bu yaklaşım büyük ölçüde terk edilmiştir.

İlk kez laparoskopik pankreatikoduodenektominin Garner ve Pomp tarafınca uygulandığı 1994 yılından bugüne minimal invaziv cerrahi alanında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Laparoskopik ile açık pankreatikoduodenektominin kıyaslandığı çeşitli çalışmalarda postoperatif komplikasyonlar ve sağ kalım konusunda farklılık gözlenmemiştir. Laparoskopik pankreatikoduodenektomi ile yatış süresinin kısaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (85, 86). Whipple prosedürü sırasında yapılacak kompleks rekonstrüksiyonlar açısından robotik cerrahi, üstün hareket kabiliyeti ile kolaylık sağlamaktadır. Bununla birlikte teknik olarak bu kadar zor bir operasyonun minimal invaziv yöntemlerle uygulanması için ciddi miktarda tecrübe gerekmektedir. Robotik asisted laparoskopik pankreatikoduodenektomi rekonstrüksiyon kolaylığı ile öne çıkan güncel bir tekniktir (87).

Pankreatikoduodenektomide rutin intraabdominal dren kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. PD olgularında rutin dren kullanımının intraabdominal enfeksiyonları, POPF sıklığını ve yatış süresini arttırdığına yönelik yayınlar mevcuttur (24). Dren uygulaması pankreatikoduodenektomi sonrası radyolojik girişim sıklığını da azaltmamaktadır. Ancak dren pankreas cerrahisi sonrası gelişebilecek komplikasyonların ortaya konulması açısından önemlidir. Ayrıca dren kullanılmayan hastalarda postoperatif dönemde mortalite artmaktadır. Bu nedenle dren konulması ve erken dönemde çekilmesi önerilmektedir. En yaygın uygulama postoperatif 3. gün dren amilaz düzeyi, serum amilaz düzeyinin 3 katından az olduğu görüldükten sonra drenin çekilmesidir.

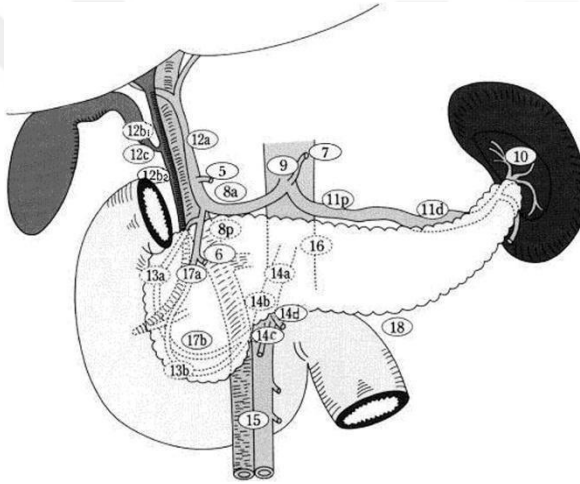
Pankreas cerrahisi sonrası safra reflüsü ve dumping ciddi morbidite oluşturan bir durumdur. PKPD'nin altında yatan temel gerekçe bu olmuş ve zamanla uygulaması yaygınlaşmıştır. Ancak PKPD sonrası gecikmiş mide boşalması

(GMB) riskinin arttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (24). Hüttner ve arkadaşlarınca (88) yapılan meta analizde PKPD ve klasik whipple prosedürü uygulanan hastalarda; POPF, biliyer kaçak, kanama ve postoperatif mortalitede artış izlenmemiş ancak; PKPD grubunda daha sık GMB geliştiği görülmüştür (31,4 ve 25,8; $p=0,04$).

Pankreatikoduodenektomi operasyonunda, postoperatif komplikasyonlardan en önemlisi olan POPF'nin azaltılması için çok sayıda tanımlanmış anastomoz tekniği mevcuttur. Pankreatikogastrostomi ile POPF riskinin pankreatikojejunostomiye göre daha az olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (89-91). Pankreatikogastrostomi midenin uygun anatomik yerleşimi ve iyi kanlanması göz önünde bulundurularak pankreatikojejunostomiye bir alternatif olarak sunulmuştur. Ancak hepatopankreatobiliyer cerrahların çoğu pankreatikojejunostomiye tercih etmektedir. Pankreatikojejunostomi için tanımlanmış pek çok teknikten başlıcaları; duktomukozal anastomoz, invajinasyon ve bağlama tekniğidir. Pek çok merkezde duktomukozal anastomoz tercih edilmektedir. Ancak yumuşak pankreas dokusu ve duktusun görülemediği durumlarda invajinasyon tekniği uygulanabilir. Blumgard tekniğinin de duktomukozal anastomoza göre daha düşük kaçak oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (92). Anastomoz hattına stent uygulaması eksternal veya internal olarak pek çok merkezde uygulanmaktadır. Eksternal stent ile internal stent arasında postoperatif sonuçlar açısından farklılık tespit edilmemiştir (24). Stent uygulanması ile enzimden zengin pankreatik sıvının anastomoz hattından uzak tutulması hedeflenmektedir. Ayrıca stent duktomukozal anastomoz için iyi bir kılavuz olmaktadır. Anastomoz hattına çeşitli doku yapıştırıcı ve yama uygulamaları ile yapılan çalışmalarda POPF açısından anlamlı katkı izlenmemiştir (92).

Pankreas kanserli hastalarda en önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu metastazıdır. 2 cm'nin altındaki pankreas kanserlerinde bile lenf nodu metastazı %50'nin üzerindedir. Bu nedenle pankreas kanseri nedeni ile yapılan PD olgularda standart lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ise morbiditede belirgin artışa neden olmadığının gösterildiği

Çalışmaların varlığına karşın standart lenf nodu diseksiyonuna sağ kalım açısından üstünlüğü olmaması nedeni ile önerilmemektedir (93, 94). Pankreatikoduodenektomide standart olarak 5, 6, 8a, 12b, 12c, 13, 14a (yalnızca sağ laterali), 14b (yalnızca sağ laterali) ve 17 numaralı lenf nodu bölgelerinin çıkarılması önerilmektedir. 8p nolu lenf nodlarının diseksiyon planının bütünlüğü adına spesmene dahil edilmesini öneren merkezler de mevcuttur. Paraaortik lenf nodu diseksiyonunun ise sağ kalıma herhangi bir katkısı bulunmamaktadır.



şekil 1. Pankreatikoduodenektomide standart lenfadenektomi, Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, 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):591-600. doi:10.1016/j.surg.2014.06.016

Pankreas kanserli hastalarda Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protokolleri uygulamaları ile erken oral beslenme başlamının güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle postoperatif 1 veya 2. günde oral sıvı başlanması ve katı diyetle de hızlıca geçilmesi önerilmektedir (70). Ayrıca intraoperatif yerleştirilen nazogastrik tüpün (NG) operasyon sonunda veya postoperatif 1. günde çekilmesi önerilmektedir. PD olgularında enfektif komplikasyonların profilaksisinde; insizyondan önceki 1 saat içerisinde uygun antibiyotik uygulanması ve 24 saat sonra antibiyoterapinin kesilmesi önerilmektedir (95). Pek çok merkez profilakside 1. kuşak sefazolin kullanmaktadır. Ancak biliyer drenaj öyküsü olan hastalarda profilakside piperasilin tazobaktam daha uygun bir

seçenek olarak önerilmektedir (96). Pankreas cerrahisinden 2 saat öncesinde hastalara karbonhidrat zengin sıvı içirilmesi önerilmektedir.

Pankreas kanseri nedeni ile PD yapılan hastalar ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir BT ile takip edilmelidir. Adjuvan tedavi esnasında gelişen yeni semptomlar ve CA19-9 düzeyindeki artış da rekürrens açısından uyarıcı olmalıdır.

Pankreas kanserli hastalarda erken dönemde lokal rekürrens sık karşılaşılan bir sorundur. Rekürren hastalıkta cerrahi rezeksiyonun sağ kalım katkısı olduğu gösterilmiştir. Ancak lokal rekürrense yapılan cerrahiler sonrası mortalite oldukça yüksektir. Ayrıca çoğu vaka rezeksiyon yapılmaksızın eksplorasyon laparotomisi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle lokal rekürrens gelişen hastalarda cerrahi tedavi planlanırken hasta seçimi çok iyi yapılmalıdır. 65 yaşından genç ve 9 aydan sonra nüks eden olgularda sağkalıma daha iyi katkı sağlandığı tespit edilmiştir (97).

2.9.3. Vasküler Rezeksiyon

Pankreas kanserli olgularda, tümörün önemli vasküler yapılara olan komşuluğu ve sıklıkla izlenen bu vasküler yapıların invazyonu, pankreas kanseri tedavisinde özel bir yere sahiptir. Pankreas kanserinde vasküler invazyon varlığında, uygun olan vakalarda, özellikle venöz rezeksiyonlar PD'ye ek olarak sıklıkla uygulanmaktadır. Pankreatikoduodenektomi sırasında PVR ilk kez Asada ve arkadaşları tarafınca 1963'te uygulanmıştır(98). Sonrasında Fortnerin 1970'lerdeki çalışmaları ile rejyonel pankreatektomi tanımı ortaya atılmış ancak yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile uzun süre boyunca nadir olarak uygulanmıştır(99, 100). Günümüzde ise neoadjuvan tedavi ve görüntüleme yöntemlerinde yaşanan gelişmeler ile portomezenterik rezeksiyon sonrası R0 rezeksiyon sağlanan hastalarda cerrahi tedavinin sağ kalıma anlamlı katkısı görülmüştür. Arteriyel invazyon mevcut olan vakalarda cerrahi tedavi ise halen tartışmalıdır.

SMV, pankreas boynunun arkasında splenik ven ile birleşerek portal veni oluşturmaktadır. SMV'ye açılan jejunal dal posteromedial yüzünden çıkarak SMA'yı arkadan çaprazlarken, ileal dal kraniokaudal yönde uzanmaktadır. İnferior mezenterik ven (IMV) trietz ligamanının lateralinden kraniale uzanarak

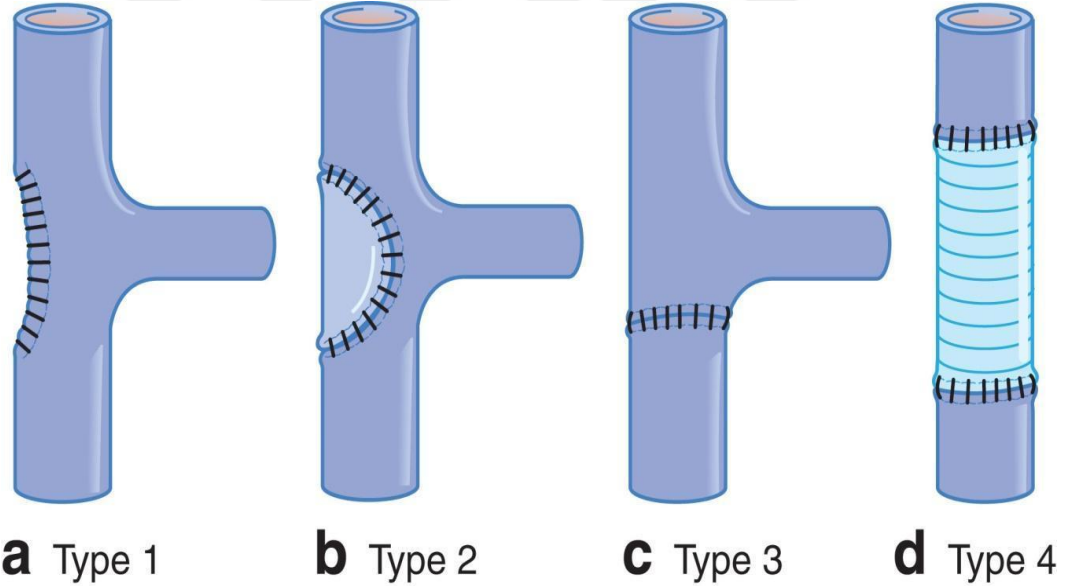
splenik vene açılmaktadır. Olguların %30'unda IMV'nin SMV'ye açıldığı görülebilir (101). SMV anterior yüzüne açılan iki dal bulunmaktadır; orta kolik ven ve gastroepiploik ven. Bu iki ven çoğunlukla öncesinde birleşip henle trunkunu oluşturarak SMV'ye açılırlar. Bu anatominin anlaşılması venöz invazyonlu vakaları yönetimi için oldukça önemlidir. Ayrıca PD planlanan her hasta, olası varyasyonlar açısından da preoperatif olarak çekilen BT ile değerlendirilmelidir.

Pankreas kanseri olgularında portomezenterik invazyon çok sık rastlanan bir durumdur. Yapılan çalışmalar ile portomezenterik invazyona yönelik rezeksiyon yapılan hastalarda, palyatif tedavilere göre morbidite ve mortalitede anlamlı bir artış görülmeksizin sağ kalımda önemli katkı izlenmiştir (39). Portomezenterik rezeksiyon yapılan hastaların sağ kalımını etkileyen en önemli faktör R0 rezeksiyondur. Bell ve arkadaşları 4145 PD hastasıyla yaptıkları metaanalizde PVR yapılan hastalarda daha sık R1 rezeksiyon ve daha düşük 5 yıllık sağ kalım saptamışlardır (102). Venöz rezeksiyon yapılacak pankreas kanserli hastaların seçimi ve cerrahi teknik oldukça önemlidir.

Portal ven invazyonun düzeyinin değerlendirilmesi pankreas kanserli hastalarda prognoz tahmini açısından önemlidir. Fukuda ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada pankreas kanserli hastalar; invazyonun olmadığı, adventisya tabakasının invazyonunun olduğu ve tunica media veya daha derin tabakaların invaze olduğu vakalar olmak üzere üçe ayırmıştır (103). İnvazyonun olmadığı ve yüzeysel invazyonun olduğu hastalarda sağ kalımda farklılık saptanmamıştır.

International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) tarafınca venöz rezeksiyonlar için tanımlanmış olan sınıflama literatürde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre; tip 1 parsiyel venöz rezeksiyon ve direkt sütür ile onarım, tip 2 parsiyel venöz rezeksiyon ve direkt yama ile onarım, tip 3 segmental venöz rezeksiyon ve direkt sütür ile onarım, tip 4 segmental venöz rezeksiyon ve greft ile onarım. 180°nin altında olan invazyonlar direkt olarak onarılabilir. 2cm'nin üzerinde bir segment invaze olduğunda ile gerginliğin önüne geçilmesi açısından greft kullanılması önerilmektedir. Graft olarak en sık sol internal juguler ven kullanılmaktadır. Hackert ve arkadaşlarınca ile yapılan çalışmada; 694

portomezenterik rezeksiyon yapılan pankreas kanserli olguda, postoperatif morbidite ve mortalitede ISPGS venöz rezeksiyon sınıflandırmasına göre farklılık saptanmamıştır (104). Venöz rezeksiyonların tiplendirilmesinde kullanılan bir diğer sınıflandırmaya göre de portomezenterik rezeksiyonlar beşe ayrılmıştır (39, 105). Buna göre; parsiyel rezeksiyon ve sütür ile onarıl (VR0), tanjansiyal rezeksiyon ve safen ven grefti ile onarım (VR1), segmental rezeksiyon ve splenik venin ligasyonu ile primer anastomoz (VR2), segmental rezeksiyon ve splenik venin ligasyonu ile greft ile onarım (VR3), segmental rezeksiyon ve splenik venin korunması ile primer onarım (VR4), segmental rezeksiyon ve splenik venin korunması ile greft ile onarım (VR5).



Şekil 2. Venöz rezeksiyonlar için ISPGS sınıflandırması, Kung JWC. *Vascular resections in minimally invasive surgery for pancreatic cancer. Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery. 2022;5(1):3-9. doi 10.1016/j.lers.2021.09.00:*

Portomezenterik rezeksiyon sırasında dikkat edilmesi gereken bir husus da midenin venöz dönüşüdür. PV-SMV bileşkesinin invazyonu durumunda splenik vene herhangi bir rekonstrüksiyon yapılmaksızın mide ve dalaktan gelen venöz kan splenik ven yoluyla IMV'ye drene olur. Ancak IMV'nin SMV'ye drene

olduğu vakalarda midenin venöz dönüşünün temin edilememesi nedeniyle sol portal hipertansiyon ortaya çıkar. Bu durumda hastalarda mide ve özefagus varislerinden kanamalar gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda Warren şantı uygulanması önerilmektedir. Splenik venin rekonstrükte edilmiş portomezenterik bileşkeye anastomoz edilmesi ile anastomoz hattında ciddi gerginlik oluşturabileceği için tercih edilmemelidir. IMV'nin anatomisinin preoperatif değerlendirilmesi ve vakaya hazırlıklı olarak başlanması da oldukça önemlidir. Portomezenterik rezeksiyon yapılacak olgularda bir diğer zorluk da portal vende kavernamatöz transformasyonun varlığıdır. Bu hastalarda intestinal venöz dönüşün devamlılığı için, varislerden genellikle etkilenmemiş olan infrapankreatik SMV ile mezokaval şant uygulanabilir. İnternal juguler ven bu rekonstrüksiyon için oldukça uygun bir greft oluşturmaktadır (101). SMV'nin dallarının invazyondan etkilendiği durumlarda kural olarak SMV'nin ilk iki dalından biri ligate edilebilir. İleal ven bu tarz rekonstrüksiyonlar için jejunal venlere göre daha uygundur.

Superior mezenterik ven ile PV bileşkesinin invazyonu durumunda SMA'nın proksimalinin değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. Tarihsel olarak bu vakalarda splenik ven kesilerek SMV ile PV bileşkesi hastanın sağına retrakte edilir ve SMA kaudalden kraniale perivasküler nöral kılıfın da diseksiyonu ile takip edilirdi. Günümüzde ise bu olgularda sıklıkla uygulanan önce arter diseksiyonunda Kocher mavenrası sol renal venin aortu çaprazladığı yere kadar ilerletildikten sonra SMA, retroperitoneal dokulardan diseke edilerek ve orjininde 180° drece dönülerek ortaya konulur. SMV medialindeki yumuşak doku açılarak SMA sağ kenarı boyunca takip edilir. Böylelikle spesmen sadece portomezenterik bileşkeye tutunmakta iken venöz rezeksiyon güvenle uygulanabilir. Portal klempaj öncesinde SMA klempe edilerek gelişebilecek intestinal ödemin önüne geçilebilir. Arteryel invazyonun görüntüleme yöntemlerinin spesifitesi özellikle de neoadjuvan tedavi sonrası azalmakta, adezyon ve fibrozis sıklıkla gerçek tümör invazyonu ile karışmaktadır. Bu nedenle arteryel invazyon şüphesi olan neoadjuvan tedavi almış olgularda cerrahi eksplorasyon önerilmektedir. Operasyon sırasında SMA'nın adventisya tabakası ile nöral kılıf arasındaki plan

takip edilebilir. Bu şekilde hem tümör için longitudinal yayılım sağlayan sinir kılıfı diseke edilmiş olur hem de SMA invazyonu daha net olarak değerlendirilebilir. Ancak bu hastaların bir kısmında intestinal sistemin sempatik denervasyonuna bağlı olarak ishal gelişebilmektedir. SMA invazyonu durumunda rezeksiyon yapılması ise; yüksek morbidite, mortalite riski ile ilişkilidir ve oldukça tartışmalıdır. Ortak hepatik arterin tümör ile invazyonu durumunda ise, rekonstrüksiyona uygun vakalarda, rezeksiyon uygulanabilmektedir. Rekonstrüksiyon için safen ven kullanılabilir. Hepatik arter orjininin rekonstrüksiyona uygun olmadığı vakalarda hepatik arter akımı sağ renal arter veya aorta ile anastomoz yapılarak temin edilebilir.

Vasküler rezeksiyonlar sonrası erken dönemde tromboz çok nadir olarak görülmektedir. PD ile vasküler rezeksiyon uygulanan olgularda üzerinde fikir birliğine varılmış bir trombüs profilaksisi protokolü bulunmamaktadır. Ancak çoğu merkezde postoperatif ilk gün başlanarak antiagregan olarak aspirin ve antikoagülan olarak heparin uygulanmakta; taburculuk sırasında da 300 mg aspirin reçete edilmektedir.

2.9.4. Adjuvan terapi

Cerrahi tedavi uygulanan pankreas kanserli hastaların yaklaşık yarısında birinci yılın sonunda nüks görülmektedir. Bu nüksün azaltılması ve sağ kalımın arttırılması amacı ile adjuvan kemoterapi verilmesi pankreas kanserli hastalarda standart tedavi modalitesidir.

Pankreas kanserli olgularda kemoterapi denemeleri ilk kez 5-FU ile başlamıştır. 5-FU yüksek toksisitesine karşın uzun süre pankreas kanserli hastalarda standart adjuvan kematerapötik olarak kullanılmıştır. 2007 yılında CONCO-001 çalışmasında 368 hasta gempitabin ve tedavisiz izlem gruplarına ayrılmış ve 6 yıl süre ile takip edilmişlerdir (106). Bunun sonucunda gempitabin tedavisi ile hastalısız sağ kalımda anlamlı iyileşme sağlanmıştır (13,4 ve 6,9 ay). RTOG 97-04 çalışmasında; 5-FU bazlı kemoradyoterapi öncesi ve sonrasında gempitabin ve 5-FU alan hastalar karşılaştırılmış ve ortalama sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır (107). Ancak tedaviye bağlı toksisite 5-FU grubunda daha fazla

olarak izlenmiştir. ESPAC-3 çalışmasında da benzer sonuçların bulunması ile gemsitabinin pankreas kanserli hastalardaki kullanımı yaygınlaşmıştır (108).

Gemsitabinin pankreas kanserli hastalarda olumlu sonuçlarının görülmesi üzerine gemsitabinin çeşitli kemoterapötikler ile kombinasyonlarının etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. ESPAC-4 çalışmasında; R0 veya R1 rezeksiyon yapılmış ve 12 hafta içerisinde adjuvan tedavi başlanmış pankreas kanserli olgular, gemsitabin ve gemsitabin ile kapesitabin olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir (109). Çalışma sonunda gemsitabin kapesitabin kombinasyonu grubunda ortalama sağ kalım 28 ay ve gemsitabin grubunda 25,5 ay olarak izlenmiştir ($p=0,032$).

5-FU toksik etkisi yüksek olan bir ilaç olsa da 5-FU bazlı kemoterapi rejimleri uygun hasta gruplarında sıklıkla uygulanmaktadır. 5-FU, lökovorin, irinotekan ve oksaliptatin (FOLFIRINOX), pankreas kanserli olgularda en sık kullanılan 5-FU bazlı kemoterapi rejimidir. PRODIGE 24 çalışmasında mFOLFIRINOX ile gemsitabin alan hastalar karşılaştırılmış; mFOLFIRINOX grubunda, hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım anlamlı şekilde daha fazla izlenmiştir (110).

Başta Japonya olmak üzere uzak doğu ülkelerinde S1 gastrik kanserli olgularda standart adjuvan kemoterapötik kullanılmaktadır. S1 peroral yolla kullanılan bir ilaç olup; flurourasilin ön ilaç formu, gimerasil ve oterasil potasyum içermektedir. JASPAC01 çalışmasında; gemsitabin ile S1 rezekte edilmiş pankreas kanserli olgularda karşılaştırılmıştır (111). Bu çalışmada gemsitabin grubunda medyan sağ kalım 25,5 ay, S1 grubunda ise 46,5 ay; hastalıksız sağ kalım ise sırasıyla 11,3 ay ve 22,9 ay olarak bulunmuştur. S1 için bir diğer avantaj olarak görülen yüksek tolerasyon yine bu çalışmada da göze çarpmaktadır. Gemsitabin grubunun %42'si tedaviyi tamamlayamazken, S1 grubunda bu oran %28 olarak bulunmuştur. S1 ile en önemli kısıtlılık ise batı popülasyonunda henüz yaygın olarak denenmemiş bir kemoterapötik olmasıdır.

Adjuvan kemoterapi, pankreas kanserli olgularda rutin olarak uygulansa da kemoradyoterapinin etkinliği halen tartışmalıdır. ESPAC-1 çalışmasında hastalar kemoterapi, kemoterapi ve radyoterapi, kemoradyoterapi ve tedavisiz izlem olarak 4 gruba ayrılmıştır (112). Bu çalışma sonucunda kemoterapinin sağ kalıma

anlamli katkısı izlenirken kemoradyoterapinin katkısı görülmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları ile Avrupada pek çok merkez adjuvan tedavide sadece kemoterapi uygulanması tercih edilmektedir. Günümüzde cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu pozitifliği durumunda indüksiyon kemoterapisi sonrasında kemoradyoterapi uygulanmasını öneren yayınlar mevcuttur (113, 114). Ancak literatürde, kemoradyoterapinin etkisini destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Pankreas kanserli hastaların adjuvan tedavisindeki en önemli sorun hastaların yarısından fazlasının cerrahi tedavi sonrası adjuvan tedavi alamamasıdır. Bazı hastalara adjuvan kemoterapi hiç başlanamazken, pek çok hastada ise iyileşme sürecindeki uzama nedeni ile kemoterapiye gecikmiş olarak başlanmaktadır. ESPAC-3 çalışmasında (108); ilk 8 hafta içerisinde kemoterapiye başlanan hastalar ile 8-12 hafta arasında kemoterapiye başlanan hastalar arasında sağ kalımda farklılık görülmemiştir. Ancak kemoterapinin 6 kürünün tamamlanması bu çalışmada bağımsız prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Bu bulgular ışığında postoperatif morbiditesi yüksek ve iyileşme süreci uzun sürebilen bu prosedür sonrası hastalarda tam bir iyileşme sürecinin bitişi beklenerek adjuvan terapiye başlanması yaygın olarak kabul görmektedir.

Human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) gemitabine yanıtın tahmin edilmesinde kullanılan bir biyolojik belirteçtir. Gemitabin bazlı rejim almakta olan pankreas kanserli olgularda, hENT1 ekspresyonunun daha uzun sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş; aynı ilişki 5-FU bazlı rejim alanlarda ise izlenmemiştir (115).

2.9.5. Lokal ileri ve metastatik hastalığın tedavisi

Pankreas kanserli hastaların, %30-40'ı başvuru esnasında lokal ileri hastalığa sahipken, %40'ında uzak metastaz mevcuttur. Bu hastalar öncelikle kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Geçmişte önce gemitabin ve 5-FU tekli tedavisi uygulanmış olan bu hastalarda günümüzde de sıklıkla bu ilaçları da içeren kombine rejimler uygulanmaktadır.

PRODIGE çalışmasında metastatik pankreas kanserli ve performans durumu iyi olan hastalarda; gemsitabin ile mFOLFIRINOX karşılaştırılmıştır. Ortalama sağ kalım mFOLFIRINOX grubunda 11,1 ay, gemsitabin grubunda 6,8 ay olarak izlenmiştir (110). Aynı çalışmada mFOLFIRINOX grubunda toksisite de daha sık izlenmiş ancak FOLFIRINOX toksisitedeki artışa karşın yaşam kalitesinde azalma gemsitabin grubuna göre daha az izlenmiştir. Toksisitenin azaltılmasına yönelik doz düzenlemesi üzerine yapılan çalışmalarda, %80 doz ile FOLFIRINOX uygulandığında veya ilk bolus uygulamada 5-FU ve irinotekan dozları %25 azaltıldığında etkinlikte azalma olmaksızın yan etki profilinde iyileşme sağlanmıştır (33). FOLFIRINOX ile lokal ileri pankreas kanserli hastaların belirli bir bölümünün cerrahiye aday olup, bunların bir kısmında da R0 rezeksiyona ulaşılmaktadır. Ferrone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FOLFIRINOX uygulanmış lokal ileri pankreas kanserli hastaların %92'sinde rezeksiyon sonrası R0 rezeksiyon sağlandığı görülmüştür (80). Bu noktada unutulmaması gereken bir konu bu hasta gruplarının görüntüleme yöntemlerindeki kısıtlılık nedeni ile uygun durumlarda cerrahi eksplorasyon ile değerlendirilmesi gerektiğidir. Literatürdeki bilgiler ışığında FOLFIRINOX; lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda, ECOG 0-1 performans durumunda önerilmektedir (33).

Gemsitabinin tek başına uygulanması günümüzde performans durumu düşük olan hastalarda uygulanabilecek tedavi seçeneklerindendir. Bununla birlikte tolere edebilecek hastalarda gemsitabin bazlı kombinasyon tedavileri, tekli gemsitabin tedavisine tercih edilmektedir. Gemsitabin bazlı kombinasyonlar arasında, performans durumu iyi olan pankreas kanserli hastalarda albumin bağlı paklitaksel günümüzde en sık tercih edilen kombinasyonlardandır. Albumin bağlı paklitaksel pankreas kanseri stromasındaki fibroblastları hedef alarak etki etmektedir. MPACT çalışmasında gemsitabin alan metastatik pankreas kanserli hastalar ile albumin bağlı paklitaksel gemsitabin kombinasyonu alan hastalar kıyaslanmış; albumin bağlı paklitaksel gemsitabin kombinasyonu hem tümör yanıtı hem de sağ kalım açısından anlamlı üstün bulunmuştur (116).

Kombinasyon tedavileri yüksek toksisite profilleri nedeni ile performans durumu kötü olan pankreas kanserli olgularda çoğu zaman uygulanamamaktadır. Lokal

ileri ve metastatik pankreas kanserli hastaların bir bölümü, özellikle malnütrisyonun da etkisi ile kombinasyon tedavileri için uygun görülmemektedir. Tedavi ile performans durumunda iyileşme sağlanamayan bu hasta grubu için; tekli gemsitabin tedavisi günümüzde halen uygun bir tedavi olarak gözükmektedir (117).

Gemsitabin fosforilasyon ile aktif hale gelen bir ön ilaçtır. Yapılan çalışmalar ile sabit dozda infüzyon hızı ile verilen gemsitabinin hücre içi konsantrasyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür (33). ECOG-6201 çalışmasında sabit dozda infüzyon hızıyla gemsitabin uygulamasının standart gemsitabine göre sağ kalıma anlamlı katkı sağladığı görülmüştür. Sabit dozda infüzyon hızıyla gemsitabin; GEMOX (gemsitabin, oksaliplatin) ve GTX (gemsitabin, dosetaksel, kapesitabin) protokollerinde kullanılamamakta, ancak gemsitabin kapesitabin kombinasyonunda kullanılabilir.

Radyoterapinin lokal ileri pankreas kanserli olgulardaki yeri tartışmalıdır. European GERCOR tarafınca yapılan çalışmada 128 indüksiyon kemoterapisi almış hastanın; 72'sinde kemoradyoterapi, 56'sında kemoterapi ile tedaviye devam etmiştir. Kemoradyoterapi grubu hem progresyonsuz sağ kalım (10,8 ay ve 7,4 ay), hem de ortalama sağ kalım (15 ay ve 11,7 ay) açısından üstün olduğu bulunmuştur (118). Takip eden yıllarda ise yapılan çalışmalarda aynı etkinlik gösterilememiştir (119). FFCD-SFRO çalışmasında lokal ileri pankreas kanserli hastalar tekli gemsitabin tedavisi ve 5-FU ve sisplatin ile kemoradyoterapi sonrasında gemsitabin terapisi olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır (120). 1 yıllık sağ kalım kemoradyoterapi grubunda %32, kemoterapi grubunda %53 olarak bulunmuş; bunun üzerine kemoradyoterapi grubundaki düşük sağkalım nedeniyle çalışmaya devam edilmemiştir. Bununla birlikte radyoterapi ağrı, sarılık, kanama ve intestinal obstrüksiyonun semptomatik tedavisi açısından seçilmiş hasta gruplarında faydalı olabilmektedir. Ayrıca sistemik kemoterapi sonrasında cerrahi tedaviye uygun olmamasına karşın progresyon ve metastatik hastalık gelişmeyen lokal ileri pankreas kanserli hastalarda, hastalığın lokal kontrolü amacıyla kemoradyoterapi uygulanabilmektedir. LAP07 çalışmasında gemsitabin bazlı indüksiyon kemoterapisi almış hastaların bir kısmında kapesitabin ile birlikte

radyoterapi uygulanmıştır (121). Kemoradyoterapi grubunda sağ kalımda farklılık görülmemesine karşın; lokal progresyonda anlamlı farklılık görülmüştür (%34 kemoradyoterapi grubu ve %65 sadece kemoterapi alan grup, $p<0,0001$). Radyoterapinin kullanımı ile ilgili bir diğer sorun ise oluşabilecek toksisitedir. Stereotaktik vücut radyoterapisi ile radyoterapi ilişkili toksisitenin azaltılabileceği ve etkinliğin artırılabilceği yönünde yayınlar mevcuttur (122).

Lokal ileri hastalıkta hem sağ kalımı arttırmak hem de semptomların kontrolü için çeşitli lokal tedaviler etkin bir şekilde uygulanabilmektedir. Radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, geri dönüşümsüz elektroporasyon bunların başlıcalarıdır.

Geri dönüşümsüz elektroporasyon elektrotlar yardımıyla milisaniyelik aralıklarla uygulanan elektrik pulsasyonları ile hücre apoptozunu sağlayan non termal yöntemdir. En önemli avantajı çevre lümenli organlarda hasara neden olmayarak yan etki profilinde azalma sağlamasıdır.

2.9.6 Palyatif tedavi

Anrezektabl pankreas kanserli olgulara yaklaşımda; tümörün tedavisi kadar semptomlarında da tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Sarılık, mide çıkış tıkanıklığı ve ağrı; hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi için mücadele edilmesi gereken başlıca semptomlardır.

Sarılık, pankreas kanserli olguların yaklaşık dörtte üçünde izlenen bir semptomdur ve çoğu hastada ilk başvuru nedenidir. Biliyer obstrüksiyon bu hastalarda sarılık ile birlikte; kaşıntı, kolanjit, koagülopati ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya da neden olur. Günümüzde pek çok pankreas kanserli olgunun gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile doğru bir şekilde evrelendirmesi yapılabilmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri ile anrezektabl hastalık tanısı alan hastalarda sarılığın palyasyonu çoğu zaman endoskopik yöntemler ile yapılmaktadır. Ancak endoskopik stent uygulamasının da kolanjit, pankreatit, perforasyon ve stent migrasyonu gibi risklerinin olduğu unutulmamalıdır. ERCP ile stent uygulamasında plastik veya metalik stentler kullanılabilmektedir. Plastik stentlerin açıklığı 3-4 ay kadar iken metalik stentlerde bu süre bir yıla kadar

uzamaktadır (48, 59). Bu nedenle günümüzde plastik stentlerin kullanımı cerrahi tedaviye yönlendirilecek hastalar ile sınırlıdır. Anrezektabl ve neoadjuvan tedaviye yönlendirilecek hastalarda ise kaplı veya kapsız kendiliğinden genişleyebilir metalik stentler tercih edilmektedir. Kaplı metalik stentlerde migrasyon ve sistik kanalın tıkanmasına bağlı kolesistit gelişimi, kapsız stentlerde de tümörün stent içerisine büyüyerek stenti tıkaması temel dezavantajlarıdır. Kaplı ve kapsız metali stentlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise stent açıklığı ve komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (59). Sarılığın cerrahi tedavisi günümüzde bu gelişmelere bağlı olarak çok daha az sayıda hastada uygulanmaktadır. Biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda cerrahi drenaj kolesistojunostomi ve koledokojunostomi şeklinde yapılabilmektedir. Kolesistojunostomi uygulanacak hastalarda sistik kanalın açıklığından emin olmak gerekmektedir ve günümüzde pek tercih edilen bir yöntem değildir. Hepatikojejunostomi Roux-en-Y şeklinde uygulanabilir. Jejunumun mümkün ise antekolik olarak çekilmesi, tümör tarafından invaze edilme riskini azaltması amacı ile önerilmektedir. İntraoperatif olarak anrezektabl tanısı alan hastalarda cerrahi olarak biliyer drenaj uygulaması tartışmalı bir konudur. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere karşın operasyona alınan pankreas kanserli hastaların yaklaşık %10'unda anrezektabl hastalık tespit edilmektedir (123). Ne var ki bu hastaların büyük çoğunluğunda cerrahi tedaviye yönlendirilmeden önce endoskopik olarak drenaj uygulanmaktadır. Ancak biliyer drenaj için daha önce endoskopik yöntemler ile başarısız olunmuş, operasyon esnasında anrezektabl hastalık tespit edilen hastalarda; cerrahi drenaj uygulanması uygun bir seçenektir. Yüksek riskli hasta gruplarında uygulanan laparoskopik eksplorasyonda anrezektabl hastalığın tespit edilmesi durumunda ise cerrahi tedavi amacıyla laparotomi yapılması yerine endoskopik stent ile biliyer drenaj önerilmektedir. Nadiren biliyer drenajın perkütan olarak sağlanması gerekebilmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğunu PD sonrası lokal nüksü olan hastalar oluşturmaktadır.

Mide çıkış tıkanıklığının altında yatan iki temel mekanizma mevcuttur. Bunlardan birincisi tümörün basısı nedeni ile gelişen mekanik obstrüksiyon, diğeri ise nöral

invazyona bağlı olarak gelişen gastrik motilite bozukluğudur. Mide çıkış obstrüksiyonun tedavisi, endoskopik olarak stent ile veya cerrahi olarak gastrojejunostomi ile yapılabilir. Literatürde endoskopik metalik stent ile hastaların yatış süresinin kısaldığı ve oral alıma başlangıcın daha hızlı olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (124). Ancak stentin uzun dönem sonuçlarının cerrahiye göre geri kaldığı ve çoğu zaman yeterli palyasyonu sağlayamadığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle beklenen yaşam süresi 2 aydan uzun olan hastalar için daha çok cerrahi tedavi önerilmektedir (123). Mide çıkış obstrüksiyonunun cerrahi tedavisinde sıklıkla trietz ligamanının yaklaşık 20-30 cm distalindeki jejunum ansı kullanılarak, 3-4 cm genişliğinde yan yana gastrojejunostomi yapılır. Anastomoz esnasında mümkün ise mide büyük kurvatür posterior yüzünün kullanılması mide boşalımı açısından daha uygun bir tercih olacaktır. Minimal invaziv yöntemlerin kullanılmasının da; hastanede yatış süresi, morbidite ve GMB açısından avantajlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (125). Duodenal obstrüksiyon pankreas kanserli hastaların sadece %20'sinde ve çoğunlukla hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (123). Bu nedenle mide çıkış tıkanıklığının profilaktik tedavisi önerilmemektedir. Profilaktik tedavi amacıyla endoskopik metalik stent uygulanan hastalarda stent migrasyonu tekrarlayan girişimlere yol açabilmektedir. İntraoperatif olarak laparotomi sonrası anrezektabl tespit edilen olgularda; mide çıkış obstrüksiyonu varlığında, endoskopik tedavinin uzun dönem sonuçları göz önünde bulundurularak gastrojejunostomi uygulanması makul bir yöntem olacaktır. Peritoneal karsinomatöz veya yaygın metastatik hastalıklı hastaların ise beklenen yaşam süresinin çok uzun olmadığı unutulmamalıdır. İntraoperatif anrezektabl tespit edilen bu hasta grubunda sarılığın tedavisi de gerekiyorsa ikili bypass ile Roux-en-Y gastrojejunostomi ve hepatikojejunostomi uygulanabilir. Mide çıkış obstrüksiyonunun cerrahi ve endoskopik tedavisi ile mekanik obstrüksiyon ortadan kaldırılrsa da mide motilitesindeki bozukluk nedeni ile her zaman hedeflenen palyasyon elde edilememektedir. Bu hastalarda prokinetik ilaçlar faydalı olabilmektedir. Son dönem pankreas kanserli olgularda perkütan

endoskopik gastrostomi ve gastrojejunal beslenme tüpü de mide çıkış obstrüksiyonunun tedavisinde uygulanabilecek yöntemleridir.

Pankreas kanserli hastalarda özellikle retroperitoneal nöral invazyona bağlı olarak gelişen ağrı hastaların yaşam kalitesinde ciddi düşüşe neden olan bir durumdur. Pankreas kanserli hastalarda ağrının palyasyonu antiinflamatuvar ve oral veya transdermal narkotikler ile sağlanabilmektedir. Bu tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda çölyak sinir blokajı ağrının kesilmesi için etkin bir yoldur. Çölyak sinir blokajı EUS eşliğinde endoskopik olarak veya perkütanöz uygulanabilmektedir. Operasyon esnasında anrezeke tabl saptanan hastalarda intraoperatif olarak da uygulanabilmektedir.

Pankreas kanserli hastalarda malnütrisyon sık karşılaşılan bir sorundur. Pankreas enzim replasmanı ile hem malabsorbsiyon hem de dispepsi ve ishal için fayda sağlanabilmektedir.

Pankreas kanserli olgularda tromboembolik hastalıklara yatkınlık iyi bilinen bir diğer sorundur. Literatürde pankreas kanserli olguların derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli açısından artmış risk altında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (123). Pankreas kanserli hastalarda tromboembolik hastalıkların tedavi ve profilaksisinde anfraksiyone heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılabilmektedir. Malabsorbsiyon ve sarılık ile ilişkili olarak K vitamini metabolizması bozukluklarının sık görüldüğü bu olgularda oral antikoagülanların kullanımı açısından çok dikkatli olunmalıdır.

2.10. Pankreatikoduodenektomi Komplikasyonları ve Yönetimi

Yüksek hacimli merkezlerde, cerrahi ve perioperatif bakımda yaşanan gelişmeler sonucu günümüzde PD sonrası mortalite %5'in altında izlenmektedir (10). Mortalitenin başlıca nedenleri ise sepsis, kanama ve kardiyovasküler olaylardır. Bununla beraber PD sonrası morbidite halen %30-60 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (124). Pankreatikoduodenektomi sonrasında görülen majör komplikasyonlar; GMB, POPF ve postpankreatektomi hemorajidir (PPH). PD sonrası gelişen bu komplikasyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi,

tanımlanması ve tedavisi konusundaki gelişmeler; postoperatif morbiditesi yüksek olan bu prosedürün sonuçlarının iyileştirilmesi adına büyük önem arz etmektedir.

2.10.1. Postoperatif pankreatik fistül

Pankreatikojunostomi, PD sonrasında kaçığın en çok izlendiği anastomozdur. POPF; PD olgularında %22-26 arasında bildirilmektedir (124) ve postoperatif morbidite ile en yakından ilişkili majör komplikasyondur. 2005’de ISPGS tarafınca yapılan ve günümüzde en yaygın kabul edilen tanımına göre POPF; postoperatif 3. günde drenajdan ölçülebilir herhangi bir miktarda gelen sıvıdaki amilaz düzeyinin, serum amilaz düzeyinin 3 katından daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır(126). Aynı zamanda pankreatik fistüller üzerine bir derecelendirme sistemi önerilmiş olup grade A, B, C olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Günümüzde yine ISGPS grubu tarafınca 2016 yılında revize edilen sınıflandırmaya göre grade A hastalar biyokimyasal kaçak olarak kabul edilmektedir (127). Yeni derecelendirme sistemine göre; hiçbir klinik değişiklik olmaksızın sadece drenaj sıvısında amilaz düzeyi yüksek olan hastalar biyokimyasal kaçak; 3 haftadan uzun süre pankreatik mayi drenajı olan, hastanın klinik yönetiminde değişiklikler gerektiren, fistüle yönelik girişimsel veya fistüle sekonder gelişen PPH’ye yönelik anjiyografik işlemler uygulanan hastalar grade B; cerrahi girişim uygulanan, organ yetmezlikleri gelişen ve ölüm (POPF ilişkili risk artışı nedeniyle enfeksiyöz, kardiyovasküler nedenler de dahil olmak üzere) gerçekleşen hastalar grade C; olarak sınıflandırılmaktadır (127). Ayrıca grade B ve C hastalar, klinik anlamlı postoperatif pankreatik fistül (CR-POPF) ismiyle tek başlık altında değerlendirilmektedir. Günümüzde hastaların kliniği ile yakın ilişkisi dolayısıyla literatürdeki pek çok çalışmada ISPGS tarafınca önerilmiş POPF tanımlama ve sınıflandırması kullanılmaktadır. 4000 PD uygulanmış hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada grade C pankreatik fistül sadece %1,8 oranında gelişmiş ve bu hasta grubunda 90 günlük mortalite %35 oranında görülmüştür (124).

POPF gelişimi için ortaya konulmuş pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Hastaya ait faktörlerden; VKİ, neoadjuvan kemoterapi, preoperatif bilirübin düzeyi,

operasyon sırasında; kan kaybı miktarı, hastanın pankreas ile ilişkili olarak da; tümör yerleşimi, tümör histolojisi, wirsung çapı ve doku kıvamı, POPF gelişimi için tanımlanmış başlıca risk faktörleridir (124, 128). Ana pankreatik kanal çapı ve pankreas dokusu POPF gelişiminde en önemli risk faktörlerindendir. Ana pankreatik kanal çapının küçük olması hem artmış pankreatit riski hem de rekonstrüksiyon sırasındaki teknik zorluk ile POPF gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bazı merkezlerde yumuşak ve küçük kanal çaplı pankreas ile karşılaşıldığında POPF riskini azaltmak adına invajinasyon tekniği ile pankreatikojejunostomi uygulanmaktadır. ISPGS tarafınca, POPF gelişim riskini belirlemek için wirsung çapı ve pankreas doku kıvamı kullanılarak oluşturulmuş bir risk skorlaması mevcuttur. Buna göre A: yumuşak olmayan pankreas dokusu ve wirsung çapı > 3mm olan hastalar; B: yumuşak olmayan pankreas dokusu ve wirsung çapı ≤ 3mm olan hastalar; C: pankreas dokusu yumuşak ve wirsung çapı > 3mm olan hastalar; D pankreas dokusu yumuşak ve wirsung çapı ≤ 3mm olan hastaları, tanımlamaktadır. Bu sınıflandırma 5533 hasta ile incelenmiş A,B,C,D grubu olan hastalar için CR-POPF gelişimi sırasıyla %3,5, %6,2, %16,6, %23,2 olarak bulunmuştur. Bu basit skorlama sisteminin tahmin etme gücünü yukarıya çekmek için geliştirilmiş pek çok risk skoru sistemi mevcuttur. Callery ve arkadaşları 54 farklı parametrenin değerlendirilmesi sonrasında; doku kıvam, patoloji, ana pankreatik kanal çapı, intraoperatif kan kaybını baz alarak bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu 4 parametreye göre toplamda 10 puan üzerinden; 0 puan alanlar ihmal edilebilir, 1-2 puan alanlar düşük, 3-6 arası orta, 7-10 arası yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilmiştir (129). Bu risk skoruna göre ihmal edilebilir risk grubundaki hastalarda CR-POPF izlenmemiş; düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda ise sırasıyla %6,6, %12,9, %28,1 oranında CR-POPF izlenmiştir.

Somatostatin analoglarının POPF profilaksisi ve tedavisi için perioperatif kullanımı tartışmalı bir konudur. 17 çalışmanın ve 2143 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde somatostatin analoglarının profilaktik kullanımının; komplikasyonları ve POPF sıklığını azalttığı ancak klinik anlamlı POPF, yatış süresi ve mortalite üzerinde etkisinin olmadığı bulunmuştur (130). Avrupadaki

merkezlerde oktreotidin POPF üzerine etkinliği kabul edilirken, Kuzey Amerika'daki merkezlerde büyük ölçüde kabul görmemektedir. Somatostatin analoglarının POPF riski yüksek olan hastalarda kullanımı önerenler mevcut olsa da bu yönde de literatürde güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (95). Uzun etkili ve daha fazla sayıda somatostatin reseptörü subtipine bağlanabilen bir somatostatin analogu olan pasireotidin POPF gelişimini engellemede etkin olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (92).

Pankreatikoduodenektomi yapılan hastalarda pankreas dokusunun rekonstrüksiyon yapılmaksızın bağlanması veya pankreatik kanalın nonabsorbabl ajanlar ile kalıcı olarak oklude edilmesi bu hastalardaki yüksek ekzokrin ve endokrin pankreatik yetmezliğe yol açması ve komplikasyonlarda azalmaya neden olmaması nedeni ile günümüzde terkedilmiş bir yaklaşımdır. Anastomoz hattı çevresine çeşitli biyolojik ajan uygulamaları denenmiş, bunlar ile de POPF açısından anlamlı katkı görülmemiştir.

POPF gelişen olguların büyük bölümünde operasyona gerek kalmaksızın, intraoperatif konulan drenler ve koleksiyonlara yönelik yapılan girişimsel işlemler yeterli olmaktadır. Gelişen abdominal koleksiyonlara yönelik drenaj ultrasonografi eşliğinde uygulanabildiği gibi tecrübesi olan merkezlerde EUS eşliğinde de yapılabilmektedir. Konservatif drenaj yöntemleri ile hastaların %85'inden fazlasında fistül cerrahi girişime gerek kalmaksızın kapanmaktadır (124). POPF ile takipli hastalarda diğer organ perforasyonları, konservatif yöntemlerin başarısızlığı ve cerrahi tedavi gerektiren PPH gelişmedikçe cerrahi tedavi tercih edilmemektedir. POPF tedavisinde cerrahi girişim gerektiğinde temel olarak 3 seçenek bulunmaktadır; sadece drenaj yapılması, anastomoz revizyonu veya anastomoz hattındaki açıklığın sütürler ile kapatılması ve tamamlayıcı pankreatektomi. Günümüzde çoğu zaman bu hastalarda sadece drenaj uygulanmaktadır. Tamamlayıcı pankreatektominin POPF tedavisindeki yeri ise yüksek morbiditesi nedeniyle kalan pankreas dokusunun nekroza gittiği hastalar ile sınırlıdır.

Beslenme desteği POPF gelişen hastaların tedavisinde büyük öneme sahiptir. Biyokimyasal kaçak mevcut olan hastaların oral alımı çoğu merkezde

kısıtlanmamaktadır. CR-POPF gelişen hastalarda oral alımın kapatılması ve enteral veya parenteral nutrisyonel destek önerilmektedir. Enteral nutrisyonun, total parenteral nutrisyona üstün olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur (70, 124).

POPF gelişen pek çok hastada enfeksiyöz bulgular da mevcuttur. POPF ile takip edilen; karın ağrısı ve distansiyon, GMB, ateş, lökositoz, C reaktif protein ve prokalsitonin değerlerinde artış, pürülan drenaj gelişen hastalarda antibiyoterapi gereklidir.

2.10.2. Gecikmiş mide boşalması

Gecikmiş mide boşalması üst gastrointestinal sistem operasyonlarından sonra ortaya çıkan, mekanik obstrüksiyon olmaksızın gelişen mide pasajındaki bozulmadır. Pankreas cerrahisi GMB'nin önde gelen nedenlerindendir. Pankreas cerrahisi sonrası en sık karşılaşılan major komplikasyon GMB'dir ve %19-57 sıklıkla izlenmektedir. GMB sıklığındaki bu geniş dağılımın başlıca nedeni kullanılan tanımlamalarındaki farklılıklardır.

Gecikmiş mide boşalmasının; POPF, intraabdominal abse gibi diğer intraabdominal komplikasyonlar ile birlikteliği sık karşılaşılan bir sorundur. Ayrıca mekanik obstrüksiyon da benzer kliniğe sebep olmaktadır. Bu nedenle NG uygulamasının uzatılması gereken ve oral tolere edemeyen hastalarda öncelikle endoskopi ve kesitsel görüntüleme ile hem mekanik nedenlerin elimine edilmesi hem de bu hastaların diğer komplikasyonlar açısından irdelenmesi gerekmektedir. Gecikmiş mide boşalması tanısı literatürde tartışmalı bir konu olup, farklı tanımlamalar mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı olan ISPGS tanımına göre GMB postoperatif 3 günden uzun süre NG'nin çekilememesi ve 1 haftadan uzun süre katı diyetin tolere edilememesidir (131). Ayrıca GMB şiddetinin derecelendirilmesi için ISPGS tarafınca geliştirilen sınıflandırmaya göre; grade A NG'nin 4-7 gün arasında durup 7. günden önce katı diyetin tolere edilememesi, grade B NG'nin 8-14 gün arasında durup 14. günden önce katı diyetin tolere edilememesi, grade C ise NG'nin 14 günden uzun süre durması veya 14. günden sonra yeniden takılması, 21. günden önce katı diyetin tolere edilememesidir. Bu

sınıflandırmaya göre grade B GMB gelişen hastalar prokinetik ilaçlara ve beslenme desteğine ihtiyaç duymaktadır ve çoğu zaman bu hastalar için yatış süresi uzamıştır. Grade C GMB ise sıklıkla diğer ilişkili komplikasyonlar ile birlikte. Van Berge Hanegouwen ve arkadaşları GMB'yi; 10. günden uzun NG'ye ihtiyaç durulması veya postoperatif 14 günde normal diyetle dönülebilmesi olarak tanımlamıştır (132). Yeo ve arkadaşlarının geliştirdiği tanımlamaya göre ise 10 gün veya daha uzun süre NG'nin durması veya <10 gün NG'nin durması ile birlikte; NG çekildikten sonra tekrarlayan kusmalar, postoperatif 10. günden sonra prokinetik ihtiyacı, NG'nin yeniden takılması, diyetle başlanamaması faktörlerinden 2 tanesinin varlığı GMB olarak tanımlanmıştır (133). Görülebileceği gibi GMB için kullanılan tanımlamalarda başlıca rol üstlenen NG uygulaması ve oral diyet başlanması, cerrahın klinik tercihleri ile yakından ilişkilidir. Bu sorunu aşmak adına tanının, görüntüleme yöntemleri ile mekanik bir nedenin olmadığı ve mide boşalımının yavaşladığının gösterilmesi ile netleştirilmesi gerektiği de önerilmektedir (134).

Pankreatikoduodenektomi sonrasında GMB gelişiminin altında yatan nedenin duodenumun rezeksiyonuna sekonder motilin düzeyindeki azalma olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez, distal pankreatektomi ve duodenum koruyucu pankreas baş rezeksiyonu gibi duodenumun korunduğu pankreas operasyonlarında GMB'nin sıklığının daha az olması ve eritromisin gibi motilin reseptör agonistlerinin tedavide kullanımı ile de desteklenmektedir. Ayrıca eritromisinin profilaktik kullanımının GMB sıklığını azaltılabileceği de bildirilmiştir (135, 136). Her ne kadar kesin olarak kanıtlanmamış olsa da PKPD sonrasında GMB sıklığının klasik whipple prosedürüne göre daha sık olduğu düşünülmektedir. PKPD yapılan hastalarda piloromyotomi ile bu riskin azaltılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (131).

Modifiye child yöntemi, PD sonrası en sık tercih edilen rekonstrüksiyon metodudur. Modifiye child için bir dezavantaj olan safra reflüsünün azaltılması için prosedüre eklenebilen braun enteroenterostominin, aynı zamanda GMB sıklığını azalttığı da literatürde gösterilmiştir (137-139).

GMB'nin tedavisi semptomatiktir. NG ile dekompresyon ve prokinetik ajanların kullanımı sonrası çoğu hasta orali tolere edebilmektedir. Nadiren oral alımı konservatif yöntemler ile tolere edemeyen hastalarda uzun süre TPN kullanımı ve beslenmenin gastrostomi veya jejunostomi gibi girişimsel yöntemler ile temini gerekebilmektedir.

2.10.3. Postpankreatektomi hemoraji

Pankreas cerrahisi sonrası gelişen intraabdominal ve gastrointestinal hemorajiler için PPH terimi kullanılmaktadır. Pankreas cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlar içerisinde mortalitesi en yüksek komplikasyon olan PPH neyse ki diğer major komplikasyonlar kadar sık görülmemektedir. PD sonrasında PPH sıklığı literatürde %3-10 olarak bildirilmiştir (124). PPH; peripankreatik damarlar, anastomoz hattındaki sütürler, rezeksiyon alanları, mide ve duodenum ülseri veya diffüz gastrik, psödoanevrizmalar, safra yolları gibi çok farklı alanlardan kaynaklanabilmektedir. Kanamanın kaynağı ve klinik yönetimindeki farklı senaryolar göz önünde bulundurularak; operasyondan sonra geçen süre, kanamanın lokalizasyonu ve kanamanın ciddiyeti başlıkları altında gruplara ayrılarak incelenmektedir.

PPH postoperatif erken dönemlerde görülebildiği gibi operasyondan haftalar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Erken dönem kanamalar daha çok cerrahi teknik ve hemostaz ile ilişkili iken geç dönemde ortaya çıkan kanamalarda neden sıklıkla eşlik eden anastomoz hattında gelişen ülser, intraabdominal abse, POPF gibi diğer komplikasyonlardır. Geç dönem kanamalar genel olarak daha ciddi olup, mortalitenin %41'e kadar izlendiği seriler mevcuttur (124). Literatürde 5 gün veya 1 haftayı kesim tarihi kabul ederek PPH'yi erken ve geç olmak üzere iki alt grupta inceleyen çalışmalar mevcuttur (140, 141). En yaygın olarak ise ilk 24 saat içerisindeki kanamalar erken, ilk 24 saatten sonra gelişen kanamalar geç olarak sınıflandırılmaktadır.

PPH gelişebilecek lokalizasyona göre; intralüminal ve ekstralüminal olmak üzere iki temel alt başlıkta incelenmektedir. İntralüminal kanamalar sıklıkla endoskopik olarak tedavi edilebilmektedir. Pankreatikogastrostomi uygulanmış olan hastalarda erken dönem intralüminal kanama gerçekleştiğinde endoskopi

uygulanması işleme sekonder anastomoz hattında gelişebilecek sorunlar nedeni ile tartışmalıdır. Ekstralüminal kanamalar; peripankreatik damarlardan veya rezeksiyon yüzlerinden gelişebilmektedir. POPF gelişmiş olan hastalar bu tip kanamalar açısından özellikle risk altındadır. Pankreatik enzimlerin etkisi ile bu hastalarda çevre major vasküler yapılardan ve gastroduodenal arter, splenik ven gibi damarların güdüklerinden gelişen kanamaların sonucu yıkıcı olabilmektedir. Meinke ve arkadaşları 1983 yılında hemorajinin ciddiyetinin 3'e ayrılmasını önermişlerdir (142). Buna göre; nazogastrik drenajda kanama bulgularının görülerek antiasit, simetidin ve lavaj gibi konservatif yöntemler ile tedavi edilen hastalar hafif; 2 üniteye kadar transfüzyon ihtiyacı gelişen hastalar orta; 2 üniteden fazla kan transfüzyonu, dolaşım desteği ve reoperasyon gereken hastalar ağır olarak sınıflandırılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kabul edilen ve ISPGS tarafınca geliştirilen sınıflandırmaya göre ise; grade A hastalarda önemli bir klinik değişikliğin gelişmediği ve yatış süresinin uzamadığı kanamalar; grade B transfüzyon ihtiyacı gelişen, yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gereken, endoskopik girişim uygulanan veya erken PPH sonrası relaparotomi uygulanan hastalar; grade C anjiyografik girişim veya relaparotomi gereken, hayatı tehdit eden kanamalar olarak sınıflandırılmıştır (143). Literatürde çeşitli çalışmalar ile ISPGS tarafınca geliştirilen bu derecelendirmenin hastaların klinik sonuçları ile yakından ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (144, 145). Ancak grade A hastaların bir bölümünde hemoglobin düşüşünün nedeni kan kaybı olmayıp, bu hastaların PPH olarak değerlendirilmesi tartışmalı bir konudur. ISPGS derecelendirmesindeki bir diğer sorun ise grade B içerisinde hem ciddi erken PPH hem de hafif geç PPH'nin bulunmasıdır.

PPH tanısının netleştirilmesi için endoskopi, BT, anjiyografi ve sintigrafi kullanılabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde gecikmiş arteriyel kanamalar öncelikle hafif kendini sınırlayan kanamalar olarak başlar. Bazen uzun süre POPF ile takipli hastalarda drenin renginde yeni gelişen taze kan ile pankreatik içeriğin karışımına bağlı hafif pembe renk ciddi kanamaların habercisi olabilir. Bu hasta gruplarında tehdit edebilecek kanamalar gelişebileceği ve erken dönemde

yapılacak BT ile psödoanevrizma, ekstralüminasyon gibi vasküler bulguların gösterilmesinin hayat kurtarıcı olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

PPH'nin tedavisinde girişimsel yöntemler gerektiğinde endoskopik ve anjiyografik tedaviler tercih edilmektedir. Anjiyografinin arteriyel kanamaların durdurulmasında %50-80 başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (124). Relaparotominin yeri büyük ölçüde; cerrahi tedavi gerektiren diğer komplikasyonların varlığı, konservatif yöntemlerin başarısız olduğu ciddi kanamalar ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar ile sınırlıdır. Bu hasta grubunda mortalite yüksektir. Özellikle geç dönemde gelişmiş kanamaların relaparotomi ile tedavisi; pankreatik içerik ve enfeksiyon nedeni ile dokularda gelişen frajilite ve adezyonlar nedeniyle oldukça zor olabilmektedir.

2.10.4. Diğer komplikasyonlar

Pankreatikoduodenektomi sonrası en sık kaçak izlenen anastomoz pankreas anastomozudur. Hepatikojejunostomi ve gastrojejunostomi kaçakları ise %5'in altında izlenmektedir. Biliyer kaçak için başlıca risk faktörleri; erkek cinsiyet, düşük preoperatif albümin düzeyi, ortak safra kanalı çapının <5 mm olması, segmental safra yoluna yapılan anastomozlar sayılabilir (41). Biliyer kaçakların POPF ile birlikte olduğu hastalarda, safra ile aktif hale gelen pankreatik enzimlerin etkisiyle durum daha da komplike hale gelebilmektedir. Bunun sonucu olarak ortaya çıkacak nekrotizan inflamasyon rekonstrükte portal ven, seplenik ven güdüğü, gastroduodenal arter gibi çevre vasküler yapıları erode ederek kanamalara neden olabilmektedir. Bu hastalarda çoğu kez tekrarlayan girişimler gerekir ve mortalite yüksektir.

Şilöz kaçaklar pankreas cerrahisi sonrası nadiren ortaya çıkmaktadır. Başlıca risk faktörü genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, özellikle de paraaortik grup lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Tanı drenaj sıvısından trigliserid düzeyi çalışılarak netleştirilebilir ancak POPF ve diğer anastomoz kaçaklarının yalancı pozitifliklere neden olabileceği unutulmamalıdır. Tedavisinde somatostatin analoglar, orta zincirli yağ asidi diyeti ve total parenteral nutrisyon uygulanabilir. Konservatif

tedavi çoğu zaman yeterli olmakla birlikte nadiren girişimsel tedaviler gerekebilmektedir.

Ekzokrin pankreatik yetmezlik (EPY), pankreas enzim miktar veya fonksiyonunun sindirim için yeterli olmaması olarak tanımlanabilir. Pankreas kanseri nedeni ile PD sonrasında sık karşılaşılan bir durumdur. Pankreas cerrahisi öncesinde pankreas dokusu sağlıklı olmayan (pankreatit, insülin direnci, pankreasın fibrozisi gibi) hastalarda endokrin ve ekzokrin yetmezlik görülme riski daha yüksektir. EPY, tanı anında hastaların %45'inde izlenirken; operasyondan 6 ay sonra %89, 12 ay sonra ise %73 oranında görölmektedir(6). EPY önemi çoğu zaman göz ardı edilen bir komplikasyondur. Ekzokrin yetmezliğe sekonder gelişen yağ sindiriminde bozulmanın sonucu olarak; yağda çözünen vitamin eksiklikleri, yara iyileşmesinde bozulma, osteomalazi, elektrolit dengesizlikleri gelişebilir. Pankreasın ekzokrin yetmezliği pankreas cerrahisi sonrası sağ kalım açısından bağımsız risk faktörüdür (70). Kesin tanısı oldukça zordur. Altın standart yöntem 72 saatlik gaytada yağ ölçümüdür ancak uygulamadaki zorluğu nedeni ile pratikte çoğu zaman fekal elastaz-1 ölçümü kullanılır. Bununla beraber hastaların yönetiminde çoğu zaman semptomların takibi yeterli olmaktadır. Çoğu merkez pankreas cerrahisi sonrası pankreas enzim replasmanını ilk 6 ay rutin olarak kullanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2018 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında periampüller malignite nedeniyle PD uygulanan hastalar ile retrospektif kohort çalışması olarak tasarlandı. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafınca 19.06.2023 tarih 533 sayılı karar ile onaylandı.

3.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Nisan 2018 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında periampüller kanser ön tanısı ile PD uygulanan, 18 yaş üstü, metastatik hastalığı olmayan hastalar dahil edildi.

Spesmenin patolojik incelemesi sonucunda periampüller kanser tanısı dışlanan ve postoperatif ilk 1 ay içerisinde enfeksiyöz olmayan nedenler ile mortalite gerçekleşen veya teknik nedenlerle takibi yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Preoperatif Hazırlık

Periampüller bölge tümörü ön tanısı olan tüm hastalar, standart pankreas protokollü bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi (146). Karaciğer metastazı şüphesi olan hastalarda MRG yapıldı. Preoperatif dönemde sarılığı olan tüm hastalara endoskopik veya perkütan transhepatik yol ile biliyer drenaj uygulandı. Endoskopik biliyer drenaj yapılan hastalarda plastik stent kullanıldı.

3.3. Operasyon Tekniği ve Örnekleri Toplanması

Tüm hastalara; önceki gün iki adet phospho-soda® 45 ml oral solüsyon (21,6 g monobazik sodyum fosfat ve 8,1 g dibazik sodyum fosfat) ve bir e.s. enema tıbbi laksatif lavman® 177 ml solüsyon (sodium dihidrojen fosfat 28,5 g, disodium hidrojen fosfat 10,5 g), ameliyat sabahı bir enema tıbbi laksatif lavman® 177 ml uygulanarak bağırsak temizliği yapıldı. İlk insizyondan 30 dakika önce 1000 mg seftriakson ve 500 mg metronidazol ile antibiyotik profilaksisi yapıldı. Cerrahi

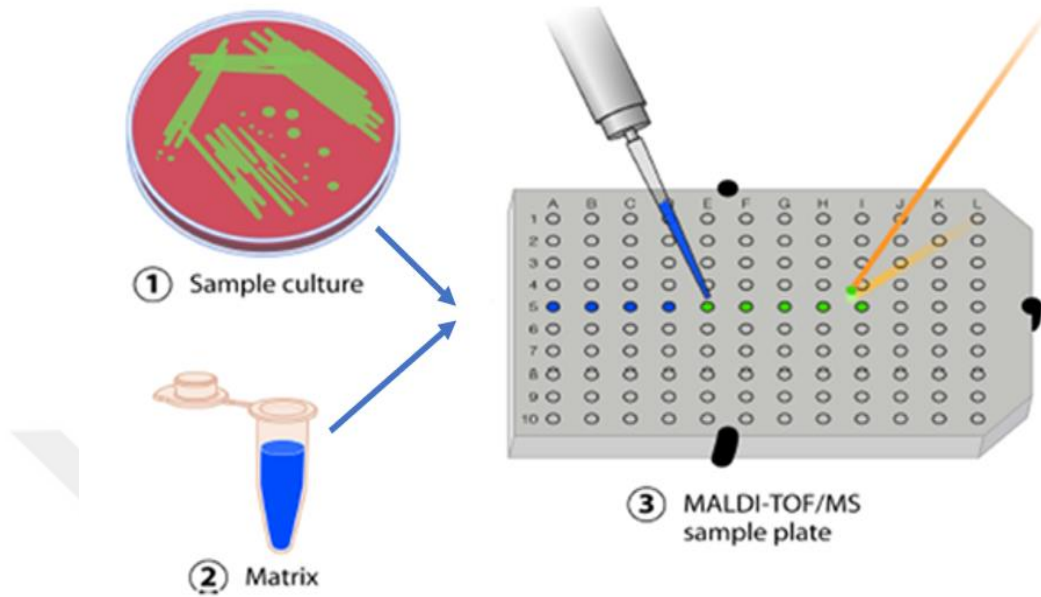
prosedür standart ksifoidden umblikus altına uzanan orta hat insizyonu ile uygulandı. Operasyona uzak metastaz açısından ekplorasyon ile başlandı. Metastatik hastalık tespit edilen ve PD uygulanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Operabl olan hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (147) ile birlikte PD gerçekleştirildi. Ortak hepatik kanal kesildikten hemen sonra temin edilen safra ve biliyer drenaj uygulanmış olan hastalarda stent; mikrobiyolojik inceleme amacıyla merkezimizin mikrobiyoloji laboratuvarına ivedilikle yönlendirildi. Önce arter diseksiyonu ile kitle ile vasküler yapılar arasındaki ilişki değerlendirildi. Portomezenterik invazyonu olan hastalarda vasküler rezeksiyon ve rekonstrüksiyon uygulandı. İşlem sırasında suprapankreatik PV'ye ve infrapankreatik SMV'ye klempaj uygulandı. Portomezenterik bileşke invazyonu olan ve PVR uygulanan hastalarda splenik vene herhangi bir rekonstrüksiyon yapılmadı. Rekonstrüksiyon öncesinde bakteriyel kontaminasyonun azaltılması amacıyla peritoneal kavite 2 litre sıcak izotonik sodyum klorür solüsyonu ile yıkandı. Rekonstrüksiyon Modifiye Child Metodu ile yapıldı. Total gastrektomi gereken olgularda Roux-en-Y özefagojejunostomi tercih edildi. Pankreatikojejunostomi Modifiye Blumgart Tekniği ile yapıldı. Operasyon esnasında karar verilerek bazı hastalarda internal veya eksternal stent kullanıldı. Rekonstrüksiyon sonrasında peritoneal lavaj sıvısı mikrobiyolojik inceleme amacıyla temin edildi. Rutin olarak karın içine 2 adet dren yerleştirildi. Tüm hastalarda intraoperatif olarak NG yerleştirildi ve kontraendikasyon olmayanlarda postoperatif 1. günde 10 cc/saat %5'lik dekstroz solüsyonu bu yolla verildi. Cilt altı yağ dokusu kalınlığı başta olmak üzere diğer risk faktörleri de değerlendirilerek gerekli görülen hastalarda cilt altına negatif basınçlı dren yerleştirildi.

Postoperatif pankreatik fistül değerlendirilmesi adına hastalardan postoperatif 3. ve 5. günlerde dren sıvısından amilaz düzeyi çalışıldı. Postoperatif 1, 3 ve 5. günlerde dren sıvısından mikrobiyolojik inceleme için örnek alındı. Postoperatif takiplerinde insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu gelişen hastalarda yara yerinden; intraabdominal cerrahi alan enfeksiyonu gelişen hastalardan ise intraoperatif

olarak yerleştirilmiş olan dren veya postoperatif takibin uygulanmış perkütanöz drenaj sıvısından örnek alınarak mikrobiyolojik incelemeye yönlendirildi.

3.4. Mikrobiyolojik İnceleme

Operasyon esnasında steril şartlarda temin edilen safra, biliyer stent ve peritoneal lavaj sıvısı örnekleri; postoperatif 1, 3, 5. günlerde steril şartlarda alınan drenaj sıvıları ve cerrahi alan enfeksiyonu gelişen hastalarda enfekte odaktan steril şartlarda alınan numuneler mikrobiyolojik inceleme amacıyla ivedilikle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına teslim edildi. Steril kapta gönderilen peritoneal lavaj kanlı agara, Eosin Methylen-blue (EMB) agara ve çikolata agara ekilerek 37 °C’de karbondioksitli etüvde 48 saat inkübe edildi. Eküvyon çubuğunda ve diğer steril kapta gelen drenaj, safra sıvıları; kanlı ve EMB agara ekilerek 24 saat aerobik koşullarda 37 °C’de inkübe edildi. Belirtilen süre sonunda üreme saptanan besiyerindeki koloniye gram boyama sonrası tiplendirme ve antibiyogram işlemi uygulandı. Bakteri ve maya üremesi olan kanlı besiyerinden üreticinin önerdiği şekilde VITEK MS tanımlama slaytı (metal slayt) üzerine kolonilerinden bir parça, öze yardımıyla alındı. Metal slayt üzerinde bulunan, 3 tanesi kalite kontrol için kullanılan 51 adet kuyucuktan her birine bir adet suş olacak şekilde ince bir tabaka halinde yayıldı. Kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* 8739 kullanıldı. Gram boyamada maya olarak tespit edilen suşlara 0,5 µl % 25 formik asit ve 1 µl matriks solüsyonu CHCA (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid) eklendi. Gram boyamada bakteri olarak tanımlanan suşlara sadece 1 µl matriks solüsyonu CHCA eklendi. Hazırlanan metal slayt 1-2 dk kurumaya bırakıldı ve firmanın önerileri doğrultusunda VITEK MS cihazına yüklenerek üreyen mikroorganizmalar tiplendirildi.



Şekil 3. Matriks aracılı lazer dezorpsiyon/iyonizasyon ile mikrobiyolojik tanımlama yapılması, Clark AE. *Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology.* Clin Microbiol Rev. 2013;26(3):547-603. doi:10.1128/CMR.00072-12

Üreticinin önerilerine uygun olarak hazırlanan bakteri süspansiyonları, AST (bioMérieux, Fransa) antimikrobiyal duyarlılık testi kartlarına ekildi. AST kartları Vitek (bioMérieux, Fransa) cihazının inkübatör bölümüne yerleştirildi. On sekiz saatlik inkübasyondan sonra, cihaz tarafından saptanan MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing sınır değer tablosuna göre duyarlı, yüksek düzeyde duyarlı ya da dirençli olarak raporlandı.

3.5. Verileri Toplanması

Hastalardan tüm veriler prospektif olarak toplanarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, preoperatif serum albumin düzeyi, preoperatif hemoglobin düzeyi, preoperatif biliyer drenaj öyküsü ile yöntemi, neoadjuvan kemoterapi öyküsü not edildi. Serum albumin düzeyinin <3,5 g/dL olması hipoalbuminemi olarak değerlendirildi. Erkek hastalarda 13 g/dL, kadın hastalarda 12 g/dL altındaki hemoglobin değerleri anemi olarak kabul edildi.

Cerrahi prosedür sonrasında; operasyon süresi ve intraoperatif transfüzyon, portomezenterik rezeksiyon/rekonstrüksiyon, portal klempajın toplam süresi, eksternal/internal stent uygulaması, pankreas ductus çapı, pankreas dokusunun kıvamı, koledok çapı kaydedildi. Portomezenterik rezeksiyon/rekonstrüksiyon gerçekleştirilen hastalarda sınıflandırma ISPGS tarafınca önerilen sınıflandırmaya göre yapıldı. Pankreas dokusunun kıvamı cerrahın operasyon esnasındaki palpasyonu ile subjektif olarak değerlendirildi. Koledok çapı; 1 cm'nin altında olan hastalar ile koledok çapı ≥ 1 cm olan hastalar olarak iki kategoride incelendi. İntraoperatif ve postoperatif dönemde alınan kültürlerde üreyen bakteriler ve saptanan üremeler arasındaki korelasyon değerlendirildi. Postoperatif dönemde gelişen major komplikasyonlar olan; POPF ve GMB ISGPS tarafınca geliştirilen tanımlama ve derecelendirmeye göre kayıt edildi. ISPGS sınıflandırmasına göre sadece grade B ve C hemorajiler; PPH olarak kabul edilirken, grade A hemorajiler buna dahil edilmedi. PPH için ilk 24 saat erken, >24 saat geç PPH olarak kabul edildi. Biliyer kaçak, şilöz kaçak, cerrahi alan enfeksiyonlarının derecelendirmesinde ise Clavien-Dindo Sınıflama Sistemine göre yapıldı (148). Cerrahi alan enfeksiyonları; yara yerinde ve intraabdominal kavitede klinik olarak enfeksiyöz bulguların varlığı ile birlikte kültürde üreme saptanmasıyla teyit edildi. Biliyer kaçak, klinik şüphe üzerine çalışılan dren sıvısındaki bilirubin düzeyinin serum bilirubin düzeyinin 3 katından daha yüksek olması kabul edildi (149). Şilöz kaçak, 24 saatte 100 ml'den fazla olan drenaj sıvısından çalışılan trigliserid düzeyinin >110 mg/dL olması olarak tanımlandı (150)

Tablo 3. Clavien Dindo Sınıflama Sistemi

Grade 1	Farmakolojik veya girişimsel tedavi gerektirmeksizin postoperatif takipte yaşanan değişiklikler
Grade 2	Farmakolojik tedavi gerektiren komplikasyonlar (kan transfüzyonu ve total parenteral nutrisyon dahil)
Grade 3	Cerrahi, endoskopik ve girişimsel tedavi gerektiren komplikasyonlar
a	Genel anestezi verilmeden
b	Genel anestezi altında girişimler
Grade 4	Yoğun bakım yatışı gerektiren komplikasyonlar
a	Tek organ yetmezliği
b	Çoklu organ yetmezliği
Grade 5	Mortalite

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda veri analizi SPSS for Windows 21.0 versiyonu (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Kategorik ve sayısal veriler tanımlandı ve nicel parametreler IQR (Inter Quartile Range) [min, maks ve median], kategorik parametreler ise frekans ve yüzde (%) olarak belirtildi. Örneklem sayısı kısıtlı olduğundan ve sayısal veriler normal dağılım özelliği göstermediğinden istatistiksel metod olarak non-parametrik testler tercih edildi. Sayısal veriler arasındaki korelasyon ilişkileri çift yönlü Spearman korelasyon analizi incelendi. Bağımsız ikili grubun verilerinin karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Çoklu gruplar arası kıyaslamada ise Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Kategorik verilerin birbiri ile ilişkilerinin analizinde Pearson ki kare veya Fisher's exact testleri kullanılmıştır. Parametrelerin prediktif özellikleri, sensivite, spesifite ve cut-off değerleri için ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda tip-I hata oranı %5 olarak baz alınmış ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi için sınır değer olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

34 PD gerçekleştirilen hastadan 29 tanesi çalışmaya dahil edildi. 2 adet hasta patoloji sonuçlarının benign gelmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Bu hastalardan birinin nihai patoloji sonucu pankreas seröz kistadenom, diğerinin duodenumda villöz adenom olarak geldi. 3 adet hasta da ikisinde postoperatif 1. gün birinde postoperatif 4. günde mortalite gerçekleşmesi üzerine postoperatif takipleri yapılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

4.1. Hastaların Demografi Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan 29 hastanın 14'ünde anemi, 6'sında hipoalbuminemi mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 19 pankreas kanserli hastanın preoperatif radyolojik değerlendirmesinde 11'i, rezektabl, 8'i ise borderline operabl olarak değerlendirildi. Spesmenin patolojik incelemesi sonrasında; 7 hastada ampulla vateri kanseri, 3 hastada duodenum kanseri tespit edildi.

Bir hastanın operasyonu laparoskopik olarak gerçekleştirilirken diğer 28 hastaya açık PD uygulandı. 4 hastada total pankreatektomi gerçekleştirildi. Diğer 25 hastada modifiye Child Metodu ile rekonstrüksiyon pankreatikojejunostomi şeklinde yapıldı. Pankreatikojejunostomi sırasında 1 hastada eksternal stent yerleştirilirken, 21 hastada internal stent kullanıldı. Bir hastada ortak safra kanalı transekte edildiğinde sağ posterior safra yolunun ortak safra kanalından ayrı seyrettiği görüldü ve bu hastaya hepatikojejunostomi esnasında eksternal stent uygulandı. Preoperatif olarak rezektabl değerlendirilen 20 hastanın 8'inde (%40) ve sınırda rezektabl değerlendirilen 9 hastanın 8'inde portomezenterik rezeksiyon yapılmıştır. Portomezenterik rezeksiyon yapılmayan ve yapılan hastalara ait preoperatif ve intraoperatif saptanan özellikler Tablo 7'de gösterilmiştir. Portomezenterik rezeksiyon sonrası Tip 2 rekonstrüksiyon yapılan 2 hastada paryetal periton kullanılırken; bir hastada sol renal ven grefti ile Tip 4 rekonstrüksiyon uygulandı. Sadece bir hastada arteriyel rezeksiyon gerçekleştirildi, ortak hepatik ven rezeke edilip IMV grefti ile rekonstrükte edildi. Bir hastada da

vena kavada invazyon görüldü, invaze kısım kitle ile birlikte rezeke edilerek sütür ile primer onarıldı.

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Hasta sayısı (n=29)
Yaş	63 (34-83)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/17
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	25,5 (16,6-34,8)
Serum Albumin Düzeyi (g/dL)	3,8 (2,5-4,9)
Serum Prealbumin Düzeyi (g/dL)	18 (7-33)
Serum Hemoglobin Düzeyi (g/dL)	12,3 (9,9-17,2)
Biliyer Drenaj Öyküsü	
Yok	10
PTBD:	3
EBS:	16
Neoadjuvan Kemoterapi	
Evet	2
Hayır	27

PTBD Perkütan transhepatik biliyer drenaj, EBS Endoskopik biliyer stent

Tablo 5. İntraoperatif Özellikler

Operasyon Süresi (dakika)	360 (210-870)
Kan Ürünü Transfüzyonu	
Var	6
Yok	23
Total Pankreatektomi	4
Klasik Whipple Prosedürü	25
Pankreas Dokusunun Kıvamı	
Yumuşak	8
Orta	5
Sert	12
Ana Pankreatik Kanal Çapı (mm)	3 (1-5)
Pankreatikojejunostomide Stent	
Yok	3
Eksternal	1
İnternal	21
Koledok Çapı	
<1 cm	15
≥1 cm	14
Portomezenterik Rezeksiyon	
Evet	16
Hayır	13
Portal Klempaj Süresi (dakika)	10 (7-43)
Vasküler Rekonstrüksiyon Tipi	
1	5
2	2
3	8
4	1

Tablo 6. Portomezenterik işlem durumuna göre nicel parametrelerin analizi

	Portomezenterik Rezeksiyon İşlemi		
	Evet (n=16, %55,2)	Hayır (n=13, %44,8)	p*
<i>Medyan (min-max)</i>			
Yaş (yıl)	62,5 (34-83)	63,0 (39-81)	0,775
VKİ (kg/m²)	25,9 (18,7-33,1)	25,2 (16,6-34,8)	0,982
Albumin (g/dL)	3,75 (2,5-4,7)	3,9 (2,5-4,9)	0,99
Prealbumin (mg/dL)	16,6 (7,0-22,0)	21,0 (7,0-33,0)	0,007
Hemoglobin (g/dL)	12,45 (9,9-17,2)	12,3 (10,6-16,2)	0,645
Operasyon süresi (dk)	360 (210-870)	320 (210-750)	0,321
Pankreas ductus çapı (mm)	3,0 (1,0-5,0)	2,5 (1,0-5,0)	0,780

*Mann-Whitney U testi

Tablo 7. Portomezenterik rezeksiyonun, intraoperatif ve perioperatif verilerle karşılaştırılması

	PMR+	PMR-	
	(n=16, %55,2)	(n=13, %44,8)	
<i>Medyan (min-max)</i>			p†
Yaş (yıl)	62,5 (34-83)	63,0 (39-81)	0,775
VKİ (kg/m²)	25,9 (18,7-33,1)	25,2 (16,6-34,8)	0,982
Albumin (g/dL)	3,75 (2,5-4,7)	3,9 (2,5-4,9)	0,99
Prealbumin (mg/dL)	16,6 (7,0-22,0)	21 (7-30)	0,007
Hemogloblin (g/dL)	12,45 (9,9-17,2)	12,3 (10,6-16,2)	0,645
Operasyon süresi (dk)	360 (210-870)	320 (210-750)	0,321
Ana Pankreatik Kanal Çapı (mm)	3 (1-5)	2,5 (1-5)	0,780
<i>Frekans (%)</i>			p
Cinsiyet			
Erkek	8 (47,06)	9 (52,94)	0,269§
Kadın	8 (66,67)	4 (33,33)	
Pankreas doku kıvamı			
Yumuşak	1 (12,5)	7 (87,5)	0,021‡
Orta	3 (60)	2 (40)	
Sert	9 (75)	3 (25)	
Biliyer Drenaj			
Yok	7 (70)	3 (30)	0,433‡
Var	9 (47,37)	10 (52,63)	
Neoadjuvan kemoterapi			
Yok	15 (55,56)	12 (44,44)	0,99‡
Var	1 (50)	1 (50)	
Stent			
Yok	1 (33,33)	2 (66,67)	0,593‡
Var (internal veya eksternal)	12 (54,55)	10 (45,45)	

PMR+ portomezenterik rezeksiyon yapılan, PMR- portomezenterik rezeksiyon yapılmayan

† Mann-Whitney U testi, § Pearson ki-kare, ‡ Fisher's exact test

4.2. Postoperatif Komplikasyonların Değerlendirilmesi

9 (%31) hastanın takibinde herhangi bir komplikasyon gerçekleşmezken, 20 (%69) hastada postoperatif dönemde en az 1 komplikasyon gerçekleşti. Çalışmaya dahil edilen 29 hastadan 3'ünde postoperatif ilk 90 gün içerisinde mortalite gerçekleşti. Pankreatikojunostomi yapılan 25 hastanın 6'sında klinik anlamlı POPF gelişti. Grade C POPF gelişen 1 hastada tekrarlayan drenaj operasyonları gerçekleştirildi. Bu hastada; aktif pankreatik fistülü varken postoperatif 80. günde pnömosepsis nedeniyle mortalite gerçekleşti. 1 hastada postoperatif 1. gününde biliyer kaçak gelişti ve hepatikojunostomi reanastomoz yapılarak başarı ile tedavi edildi. İntralüminal PPH görülmedi. Postpankreatektomi gelişen 4 hastadan; 3'ü geç dönemde, 1'i ise erken dönemde gerçekleşti. PPH gelişen tüm hastalar reopere edildi. Geç dönemde PPH gelişen bir hastada mortalite gerçekleşti.

Çalışmamızda VKİ'si daha düşük olan hastalarda GMB daha sık görülmüş ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. POPF ve PPH ile GMB sıklığı arasında ilişki görülmemiştir. Çalışmamıza katılan 29 hastadan POPF gelişen 6 hastanın preoperatif serum prealbumin değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (17 mg/dL ve 21,5 mg/dL, $p=0,0250$). Ana pankreatik kanal çapı <3 mm olan; pankreas dokusu yumuşak ve orta kıvamda olan hastalarda POPF sıklığı daha yüksek görülmüş ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. PPH gelişen 4 hastanın 2'sinde (%50); GMB görülen 6 hastanın 2'sinde (%33,33) POPF gelişmiş ancak yine aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın hastanede yatış süreleri incelendiğinde cerrahi alan enfeksiyonu ve PPH gelişen hastaların hastanede yatış sürelerinin uzadığı tespit edildi. Klinik anlamlı postoperatif pankreatik fistül ve gecikmiş mide boşalımı gelişen hastaların yatış süresinin bu komplikasyonların gelişmediği hastalara göre uzun olduğu ancak aradığı ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü.

Tablo 8. Postoperatif komplikasyonlar

	Var (n=20; %68,97)	Yok (n=9; %31,03)
Postoperatif Pankreatik Fistül		
Biyokimyasal	1 (4)	18 (72)
Grade B	5 (20)	
Grade C	1 (4)	
Gecikmiş Mide Boşalması		
Grade A	3 (10,3)	23 (79,4)
Grade B	2 (6,9)	
Grade C	1 (3,5)	
Postpankreatektomi Hemoraji	4 (13,8)	25 (86,2)
Yara Yeri Enfeksiyonu	13 (44,8)	16 (55,2)
İntraabdominal Enfeksiyon	7 (24,1)	22 (75,9)
Biliyer Kaçak	1 (3,4)	28 (96,6)
Şilöz Drenaj	9 (31)	20 (69)

Tablo 9. Gecikmiş mide boşalması ile ilişkili faktörler

Gecikmiş Mide Boşalması			
	Yok (n=23, %79,3)	Var (n=6, %20,7)	
<i>Medyan (min-max)</i>			p†
Yaş (yıl)	60 (34-83)	66 (59-73)	0,146
VKİ (kg/m²)	26,6 (20-34,8)	22,5 (16,6-28,9)	0,024
Albumin (g/dL)	3,7 (2,5-4,9)	3,95 (2,7-4,7)	0,666
Prealbumin (mg/dL)	18 (7-33)	18,7 (7-23)	0,627
Hemoglobin (g/dL)	12,8 (9,9-17,2)	11,85 (11,5-14,4)	0,706
Operasyon süresi (dk)	360 (210-870)	375 (210-420)	0,807
Portal klempaj süresi (dk)	10,5 (7-43)	10 (7-18)	0,712
Ana Pankreatik Kanal Çapı (mm)	3 (1-5)	3 (1-5)	0,99
<i>Frekans (%)</i>			p‡
Cinsiyet			
Erkek	14 (82,35)	3 (17,65)	0,669
Kadın	9 (75)	3 (25)	
Pankreas doku kıvamı			
Yumuşak	7 (87,5)	1 (12,5)	0,826
Orta	4 (80)	1 (20)	
Sert	8 (66,67)	4 (33,33)	
Ana pankreatik kanal çapı			
<3 mm	9 (75)	3 (25)	0,99
≥3 mm	10 (76,92)	3 (23,08)	
Biliyer Drenaj			
Yok	10 (100)	0 (0)	0,068
Var	13 (68,42)	6 (31,58)	
Preoperatif anemi			
Yok	13 (87,67)	2 (13,33)	0,390
Var	10 (71,4)	4 (28,57)	

Preoperatif hipoalbuminemi			
Yok	18 (78,26)	5 (21,74)	0,99
Var	5 (83,33)	1 (16,67)	
Neoadjuvan kemoterapi			
Yok	22 (81,49)	5 (18,51)	0,377
Var	1 (50)	1 (50)	
İntraoperatif transfüzyon			
Yok	18 (78,26)	5 (21,74)	0,99
Var	5 (83,33)	1 (16,67)	
Portomezenterik rezeksiyon			
Yok	11 (84,62)	2 (15,38)	0,633
Var	12 (75)	4 (25)	
Stent			
Yok	1 (33,33)	2 (66,67)	0,133
Var (internal veya eksternal)	18 (81,82)	4 (18,18)	
Klinik anlamlı POPF			
Yok	19 (82,61)	4 (17,39)	0,575
Var	4 (66,67)	2 (33,33)	
Postpankreatektomi hemoraji			
Yok	20 (80)	5 (20)	0,99
Var	3 (75)	1 (25)	

VKİ Vücut kitle indeksi, POPF Postoperatif pankreatik fistül. † *Mann-Whitney U testi*, ‡ *Fisher's exact test*

Tablo 10. Postoperatif pankreatik fistül ile ilişkili faktörler

Klinik Olarak Anlamlı Postoperatif Pankreatik Fistül			
	Yok (n=23, %79,3)	Var (n=6, %20,7)	
<i>Medyan (min-max)</i>			p†
Yaş (yıl)	62 (34-83)	65 (59-81)	0,178
VKİ (kg/m²)	25,2 (18,7-33,1)	27,5 (16,6-34,8)	0,553
Albumin (g/dL)	3,7 (2,5-4,9)	4,15 (3,5-4,4)	0,214
Prealbumin (mg/dL)	17 (7-33)	21,5 (20-30)	0,025
Hemoglobin (g/dL)	12,1 (9,9-17,2)	12,9 (11,9-14,5)	0,332
Operasyon süresi (dk)	360 (210-870)	310 (250-750)	0,766
Portal klempaj süresi (dk)	12 (7-43)	7 (7-7)	0,186
Ana Pankreatik Kanal Çapı (mm)	3 (1-5)	3 (1-4)	0,171
<i>Frekans (%)</i>			p†
Cinsiyet			
Erkek	14 (82,35)	3 (17,65)	0,669
Kadın	9 (75)	3 (25)	
Pankreas doku kıvamı			
Yumuşak	5 (62,5)	3 (37,5)	0,258
Orta	3 (60)	2 (40)	
Sert	11 (91,67)	1 (8,33)	
Ana pankreatik kanal çapı			
<3 mm	8 (66,67)	4 (33,33)	0,378
≥3 mm	11 (84,62)	2 (15,38)	
Biliyer Drenaj			
Yok	9 (90)	1 (10)	0,633
Var	14 (73,68)	5 (26,32)	
Preoperatif anemi			
Yok	11 (73,33)	4 (26,67)	0,651
Var	12 (85,71)	2 (14,29)	

Preoperatif hipoalbuminemi			
Yok	17 (73,91)	6 (26,09)	0,295
Var	6 (100)	0 (0)	
Neoadjuvan kemoterapi			
Yok	21 (77,78)	6 (22,22)	0,99
Var	2 (100)	0 (0)	
İntraoperatif transfüzyon			
Yok	17 (73,91)	6 (26,09)	0,295
Var	6 (100)	0 (0)	
Portomezenterik rezeksiyon			
Yok	8 (61,54)	5 (38,46)	0,064
Var	15 (93,75)	1 (6,25)	
Stent			
Yok	1 (33,33)	2 (66,67)	0,133
Var (internal veya eksternal)	18 (81,82)	4 (18,18)	
Gecikmiş mide boşalması			
Yok	19 (82,61)	4 (17,39)	0,575
Var	4 (66,67)	2 (33,33)	
Postpankreatektomi			
hemoraji	21 (84)	4 (16)	0,180
Yok	2 (50)	2 (50)	
Var			

VKİ Vücut kitle indeksi. † *Mann-Whitney U testi*, ‡ *Fisher's exact test*

Tablo 11. Postpankreatektomi hemoraji ile ilişkili faktörler

Postpankreatektomi Hemoraji			
	Yok (n=25, %86,2)	Var (n=4, %13,8)	
<i>Medyan (min-max)</i>			p†
Yaş (yıl)	62 (34-81)	69,5 (60-83)	0,076
VKİ (kg/m²)	25,2 (18,7-33,1)	26,6 (16,6-348)	0,776
Albumin (g/dL)	3,8 (2,5-4,9)	3,85 (3,5-4,4)	0,874
Prealbumin (mg/dL)	18 (7-33)	19 (11,4-23)	0,824
Hemoglobin (g/dL)	12,1 (9,9-17,2)	13,15 (12-13,9)	0,327
Operasyon süresi (dk)	360 (210-750)	345 (250-870)	0,849
Portal klempaj süresi (dk)	10 (7-27)	25 (7-43)	0,809
Ana Pankreatik Kanal Çapı (mm)	3 (1-5)	2 (1-4)	0,382
<i>Frekans (%)</i>			p‡
Cinsiyet			
Erkek	14 (82,35)	3 (17,65)	0,622
Kadın	11 (91,67)	1 (8,33)	
Pankreas doku kıvamı			
Yumuşak	7 (87,5)	1 (12,5)	0,286
Orta	3 (60)	2 (40)	
Sert	11 (91,67)	1 (8,33)	
Ana pankreatik kanal çapı			
<3 mm	9 (75)	3 (25)	0,322
≥3 mm	12 (92,31)	1 (7,69)	
Biliyer Drenaj			
Yok	10 (100)	0 (0)	0,286
Var	15 (78,95)	4 (21,05)	
Preoperatif anemi			
Yok	12 (80)	3 (20)	0,598
Var	13 (92,86)	1 (7,14)	

Preoperatif hipoalbuminemi			
Yok	19 (82,61)	4 (17,39)	0,553
Var	6 (100)	0 (0)	
Neoadjuvan kemoterapi			
Yok	23 (85,19)	4 (14,81)	0,99
Var	2 (100)	0 (0)	
İntraoperatif transfüzyon			
Yok	20 (86,96)	3 (13,04)	0,99
Var	5 (83,33)	1 (16,67)	
Portomezenterik rezeksiyon			
Yok	11 (84,62)	2 (15,38)	0,99
Var	14 (87,5)	2 (12,5)	
Stent			
Yok	3 (100)	0 (0)	0,99
Var (internal veya eksternal)	18 (81,82)	4 (18,18)	
Klinik anlamlı POPF			
Yok	21 (91,31)	2 (8,69)	0,180
Var	4 (66,67)	2 (33,33)	
Gecikmiş Mide Boşalması			
Yok	20 (86,96)	3 (13,04)	0,99
Var	5 (83,33)	1 (16,67)	

VKİ Vücut kitle indeksi, POPF Postoperatif pankreatik fistül. † *Mann-Whitney U testi*, ‡ *Fisher's exact test*

Tablo 12. Perioperatif özelliklerin hastanede yatış süresi ile ilişkisi

Yatış süresi (gün)		
Medyan (min-max)		p*
Cinsiyet		
Erkek	11 (6-80)	0,876
Kadın	11,5 (6-35)	
Hipoalbuminemi (<3,5 g/dL)		
Yok	12 (6-80)	0,002
Var	7 (6-8)	
Anemi (Erkek<13 g/dL, Kadın<12 g/dL)		
Yok	11 (6-80)	0,281
Var	8,5 (6-57)	
Preoperatif evreleme		
Rezektabl	11 (6-80)	0,192
Sınırdaki Rezektabl	8 (6-35)	
Neoadjuvan kemoterapi		
Yok	11 (6-80)	0,99
Var	11,5 (6-15)	
Biliyer drenaj		
Yok	8 (6-25)	0,229
Var	11 (6-80)	
Yara yeri enfeksiyonu		
Yok	8 (6-25)	0,002
Var	15 (8-80)	
İntraabdominal enfeksiyon		
Yok	8,5 (6-25)	0,01
Var	35 (8-80)	
Cerrahi alan enfeksiyonu		
Yok	8 (6-25)	0,02
Var	15 (8-80)	
Gecikmiş mide boşalması		
Yok	9 (6-35)	0,078
Var	20 (6-80)	
Klinik anlamlı POPF		
Yok	11 (6-35)	0,129
Var	23 (8-80)	

Postpankreatektomi hemoraji		
Yok	9 (6-80)	0,008
Var	35 (15-57)	
Biliyer kaçak		
Yok	11 (6-80)	0,253
Var	25 (25-25)	
Şilöz assit		
Yok	11 (6-80)	0,652
Var	14 (6-57)	

POPF Postoperatif pankreatik fistül. * *Mann-Whitney U testi*

4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonların Değerlendirilmesi

14 (%48,3) hastada postoperatif dönemde cerrahi alan enfeksiyonu geliştiği görüldü. Bunlardan 13 (%44,8) hastada insizyonel, 7 (24, 151) hastada ise intraabdominal enfeksiyon mevcuttu. Cerrahi alan enfeksiyonları ile ilişkili veriler Tablo 14 gösterilmiştir. Çalışmada değerlendirilen preoperatif ve intraoperatif faktörlerden sadece biliyer drenajın cerrahi alan enfeksiyonu gelişimine istatistiksel açıdan anlamlı etki ettiği görülmüştür ($p=0,049$). Ana pankreatik kanal çapının küçük olmasının ve pankreatikojunostomide internal veya eksternal stent konulmamış olmasının intraabdominal enfeksiyon riskinde artışa yol açtığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,015$). Aynı faktörlerin yara yeri enfeksiyonu ve tüm cerrahi alan enfeksiyonları üzerine de anlamlı etkisi görülmemiştir. Cerrahi alan enfeksiyonu ile diğer postoperatif komplikasyonların ilişkisi değerlendirildiğinde sadece PPH'nin cerrahi alan enfeksiyonu gelişiminde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür ($p=0,042$). PPH gelişmiş olan 4 hastanın; tümünde yara yeri enfeksiyonu gelişmiş, 3 (%75) tane hastada da intraabdominal enfeksiyon görülmüş ve PPH'nin her iki tip cerrahi alan enfeksiyonu üzerine de istatistiksel anlamlı etkisi görülmüştür (yara yeri enfeksiyonu $p=0,030$ ve intraabdominal enfeksiyon $p=0,034$). Klinik anlamlı postoperatif pankreatik fistül gelişen 6 hastadan 5 (%83,33) tanesinde intraabdominal enfeksiyon da gelişmiş olup aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0,001$). Yara yeri enfeksiyonu ve tüm cerrahi alan

enfeksiyonları değerlendirildiğinde ise POPF ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Clavien-Dindo skoru ≥ 3 olan cerrahi alan enfeksiyonları değerlendirildiğinde ise postoperatif 1, 3 ve 5. günlerde alınan kültürlerde üreme olması, POPF ve PPH'nin cerrahi alan enfeksiyonuna istatistiksel anlamlı etki ettiği görüldü.

Hastalardan intraoperatif dönemde rutin olarak alınmış kültür sonuçları incelendiğinde; 23 (%79,31) hastada periton lavaj sıvısı, 23 (%79,3) hastada safra sıvısı, 16 (%55,2) hastada biliyer stent materyalinde üreme tespit edilmiş ve sırasıyla 14, 13, 10 tanesinin polimikrobiyal olduğu görülmüştür. Hastalarda postoperatif 1, 3 ve 5. günlerde dren sıvılarından rutin olarak alınan kültürler incelendiğinde ise sırasıyla 6 (%20,7), 9 (%31), 9 (%31) hastada üreme tespit edilmiş; yine sırasıyla bunlardan 2, 5, 3 tanesinin polimikrobiyal olduğu görülmüştür. Bu kültürlerde en çok tespit edilen bakteri *Escherichia coli* olmuş, onu *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* türleri takip etmiştir. Ayrıca çalışma için rutin olarak alınan kültürlerdeki üreme ile cerrahi alan enfeksiyonları arasındaki ilişki de incelenmiştir. Safra kültüründe üreme saptanan 23 hastanın 14'ünde herhangi bir cerrahi alan enfeksiyonu görülmüş ve aralarındaki ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,017$). Yine yara yeri enfeksiyonu ve intraabdominal enfeksiyon ile de safra kültüründe üreme saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Postoperatif 5. günde alınan drenaj sıvısı kültüründe üreme saptanmasının da yara yeri enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon ve cerrahi alan enfeksiyonu riskinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Postoperatif 5. gün drenaj sıvısı kültüründe üreme olan 11 hastadan; 5 (%55,56, $p=0,02$) tanesine intraabdominal enfeksiyon, 7 (%77,78, $p:0,017$) tanesinde yara yeri enfeksiyonu gelişmiştir. Periton lavaj sıvısı, biliyer stent, postoperatif 1. gün drenaj sıvısı, postoperatif 3. gün drenaj sıvısı kültürleri ile cerrahi alan enfeksiyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Yara yeri enfeksiyonu gelişen 13 hastadan; 10'unda monomikrobiyal, 3'ünde ise polimikrobiyal etkenler tespit edildi. İntraabdominal enfeksiyon gelişen 7 hastadan; 3'ünde monomikrobiyal, 4'ünde ise polimikrobiyal etkenler tespit

edildi. Enfekte alandan en sık izole edilen bakteriler sırasıyla; *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*, *Enterococcus* türleri olmuştur. Yara yeri enfeksiyonu gelişmiş olan 10 (%76,9) hastada yara yeri kültüründe üreme tespit edilen etkelerden en az bir tanesinin safra sıvısı kültüründe de saptandığı görülmüştür. Bu sayı peritoneal lavaj sıvı kültürü için 9 (%69,2) ve biliyer stent kültürü için ise 8 (%61,5) olduğu görülmüştür. 8 hastada yara yeri kültürü, peritoneal lavaj kültürü ve safra sıvısı kültüründe ortak etkenler tespit edilmiştir. İntraabdominal enfeksiyon gelişmiş olan 7 hastada; safra sıvısı ve biliyer stent ile en az bir etkenin ortak olma oranı her iki kültür için de %57,1 (4 hasta) olarak tespit edilmiştir. Peritoneal lavaj kültürü ile enfekte drenaj sıvısı kültüründe ortak etken ise 5 hastada tespit edilmiştir. Bu 5 hastadan 3'ünde aynı etkenler safra kültüründe de üremiştir.

Peritoneal lavaj sıvısında üreme saptanan 23 hastadan 14 (%60,87) tanesi portomezenterik rezeksiyon yapılmış hastalardan oluşmaktadır. Postoperatif 1. ve 3. günde peritoneal sıvıdan alınan kültürde üreme portomezenterik rezeksiyon yapılan hastalardan; 4 ve 7 tanesinde saptanmıştır. Portomezenterik rezeksiyon ile kültür sonuçları ve cerrahi alan enfeksiyonları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Aynı zamanda portomezenterik rezeksiyon yapılan hastalar ≤ 15 dakika (n=11) ve >15 dakika (n=5) klempaj uygulananlar olarak iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. 15 dakikadan fazla portal klempaj uygulanan hastalarda kültür üremelerinde ve cerrahi alan enfeksiyonlarında istatistiksel anlamlı artış görülmemiştir.

Tablo 13. Cerrahi alan enfeksiyonu ile ilişkili faktörler

	Cerrahi Alan Enfeksiyonu		p†
	Yok (n=15, %51,7)	Var (n=14, %48,3)	
<i>Medyan (min-max)</i>			
Yaş (yıl)	57 (34-70)	65,5 (45-83)	0,057
VKİ (kg/m ²)	25,2 (20-33,1)	26,5 (16,6-34,8)	0,760
Albumin (g/dL)	3,7 (2,5-4,9)	4 (2,7-4,7)	0,347
Prealbumin (mg/dL)	18 (9-33)	19 (7-30)	0,630
Hemoglobin (g/dL)	12,8 (9,9-17,2)	12 (10,6-14,5)	0,485
Operasyon süresi (dk)	360 (210-500)	355 (210-870)	0,742
Portal klempaj süresi (dk)	8 (7-27)	14,5 (7-43)	0,378
Ana Pankreatik Kanal Çapı (mm)	3 (1-5)	2,5 (1-5)	0,888
<i>Frekans (%)</i>			<i>p</i>
Cinsiyet			
Erkek	10 (58,82)	7 (41,18)	0,362§
Kadın	5 (41,67)	7 (58,33)	
Pankreas doku kıvamı			
Yumuşak	2 (25)	6 (75)	0,390‡
Orta	2 (40)	3 (60)	
Sert	7 (58,33)	5 (41,67)	
Biliyer Drenaj			
Yok	8 (80)	2 (20)	0,049‡
Var	7 (36,84)	12 (63,16)	
Preoperatif anemi			
Yok	9 (60)	6 (40)	0,466§
Var	6 (42,86)	8 (57,14)	
Preoperatif hipalbuminemi			
Yok	11 (47,83)	12 (52,17)	0,650‡
Var	4 (66,67)	2 (33,33)	
Neoadjuvan kemoterapi			
Yok	14 (51,85)	13 (48,15)	0,99‡

Var	1 (50)	1 (50)	
İntraoperatif transfüzyon			
Yok	12 (52,17)	11 (47,83)	0,99‡
Var	3 (50)	3 (50)	
Portomezenterik rezeksiyon			
Yok	5 (38,46)	8 (61,54)	0,272§
Var	10 (62,5)	6 (37,5)	
Stent			
Yok	0 (0)	3 (100)	0,230‡
Var	11 (50)	11 (50)	
Gecikmiş mide boşalması			
Yok	14 (60,87)	9 (39,13)	0,08‡
Var	1 (16,67)	5 (83,33)	
Klinik anlamlı POPF			
Yok	14 (60,87)	9 (39,13)	0,08‡
Var	1 (16,67)	5 (83,33)	
Postpankreatektomi hemoraji			
Yok	15 (60)	10 (40)	0,042‡
Var	0 (0)	4 (100)	
Biliyer kaçak			
Yok	14 (50)	14 (50)	0,99‡
Var	1 (100)	0 (0)	
Şilöz assit			
Yok	11 (55)	9 (45)	0,70‡
Var	4 (44,44)	5 (55,56)	

POPF, Postoperatif pankreatik fistül.

‡ Mann-Whitney U testi, § Pearson ki-kare, ‡ Fisher's exact test

Tablo 14. Cerrahi alan enfeksiyonlarının diğer postoperatif komplikasyonlar ile ilişkisi

	Yara Yeri Enfeksiyonu		p*	İntraabdominal Enfeksiyon		p*
	Yok (n=16, %55,2)	Var (n=13, %44,8)		Yok (n=22, %75,9)	Var (n=7, %24,1)	
GMB						
Yok	15 (65,22)	8 (34,78)	0,064	19 (82,61)	4 (17,39)	0,131
Var	1 (16,67)	5 (83,33)		3 (50)	3 (50)	
CR-POPF						
Yok	14 (60,87)	9 (39,13)	0,364	21 (91,3)	2 (8,7)	0,001
Var	2 (33,33)	4 (66,67)		1 (16,67)	5 (83,33)	
PPH						
Yok	16 (64)	9 (36)	0,030	21 (84)	4 (16)	0,034
Var	0 (0)	4 (100)		1 (25)	3 (75)	
Biliyer kaçak						
Yok	15 (53,57)	13 (46,43)	0,99	21 (75)	7 (25)	0,99
Var	1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	
Şilöz assit						
Yok	12 (60)	8 (40)	0,688	16 (80)	4 (20)	0,642
Var	4 (44,44)	5 (55,56)		6 (66,67)	3 (33,33)	

GMB Gecikmiş mide boşalması, CR-POPF Klinik anlamlı postoperatif pankreatik fistül , PPH Postpankreatektomi hemoraji. *Fisher's exact test

Tablo 15. Kültür sonucunda üreme olan hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu sıklığı

Üreme Saptanan Örnek	Yara Yeri Enfeksiyonu		p*	İntraabdominal Enfeksiyon		p*
	Yok (n=16, %55,2)	Var (n=13, %44,8)		Yok (n=22, %75,9)	Var (n=7, %24,1)	
Safra Kültürü	10 (%43,48)	13 (%56,52)	0,02	16 (%69,57)	7 (%30,43)	0,289
Biliyer Stent kültürü	7 (%43,75)	9 (%56,25)	0,99	11 (%68,75)	5 (%31,25)	0,99
Peritoneal lavaj kültürü	12 (%52,17)	11 (%47,83)	0,663	18 (%78,26)	5 (%21,74)	0,612
PO 1. gün dren kültürü	2 (%33,33)	4 (%66,67)	0,364	3 (%50)	3 (%50)	0,131
PO 3. gün dren kültürü	3 (%33,33)	6 (%66,67)	0,226	6 (%66,67)	3 (%33,33)	0,642
PO 5. gün dren kültürü	2 (%22,22)	7 (%77,78)	0,017	4 (%44,44)	5 (%55,56)	0,020

PO postoperatif. *Fisher's exact test

Tablo 16. İntraoperatif ve postoperatif dönemde alınan örneklerin kültür sonuçları

Mikroorganizma	PL	Safra	Biliyer Stent	PO1	PO3	PO5	Toplam
Escherichia coli	11	13	11	5	7	4	51
Klebsiella	7	10	9	1	2	4	33
Enterococcus	6	7	4	1	5	5	28
Proteus	1	1	1		1		4
Staphylococcus	7	1	1	1			10
Streptococcus	4	1	1				6
Aeromonas	2	3	1			1	7
Citrobacter	1	1	1				3
Pseudomonas	1						1
Hafnia		1					1
Candida		3	1				4

PL peritoneal lavaj, PO1 postoperatif 1. gün alınan drenaj sıvısı, PO3 postoperatif 3. gün alınan drenaj sıvısı, PO5 postoperatif 5. gün alınan drenaj sıvısı

Tablo 17. İntraoperatif alınan örneklerin kültür sonuçları

Mikroorganizma	Yara Yeri	Drenaj Sıvısı	Toplam
Klebsiella	5	5	10
Escherichia coli	5	3	8
Enterococcus	4	3	7
Proteus	1	1	2
Acinetobacter	1		1
Candida	1		1

Tablo 18. Portomezenterik rezeksiyon ve portal klempaj süresinin kültürde üremelerde ile ilişkisi

Üreme saptanan örnek	Portomezenterik Rezeksiyon		P*	Portal Klempaj süresi		P*
	Yok (n=13, %44,8)	Var (n=16, %55,2)		≤15 dk (n=11, %68,8)	>15 dk (n=5, %31,2)	
Safra sıvısı kültürü	11 (%47,83)	12 (%52,17)	0,663	8 (%66,67)	4 (%33,33)	0,99
EBS/PTK kültürü	9 (%56,25)	7 (%43,75)	0,593	5 (%71,43)	2 (%28,57)	0,99
Peritoneal lavaj kültürü	9 (%39,13)	14 (%60,87)	0,364	10 (%71,43)	4 (%28,57)	0,99
PO 1. gün dren kültürü	2 (%33,33)	4 (%66,67)	0,663	2 (%50)	2 (%50)	0,547
PO 3. gün dren kültürü	2 (%22,22)	7 (%77,78)	0,130	5 (%71,43)	2 (%28,57)	0,99
PO 5. gün dren kültürü	5 (%55,56)	4 (%44,44)	0,689	2 (%50)	2 (%50)	0,560
Yara yeri kültürü	7 (%53,85)	6 (%46,15)	0,467	3 (%50)	3 (%50)	0,299
Drenaj kültürü	5 (%71,43)	2 (%28,57)	0,192	1 (%50)	1 (%50)	0,99

*Fisher's exact test

5. TARTIŞMA

Pankreas cerrahisi sonrasında mortalite oranları yıllar içerisinde büyük düşüş gösterirken aynı düşüş morbiditede gözlemlenmedi. Günümüzde yüksek hacimli merkezlerde PD sonrası morbidite oranı %50'lere ulaşmaktadır. Cerrahi alan bu morbiditede başlıca rol oynayan faktörlerdendir (6). Ayrıca enfektif komplikasyonlar PD uygulanan hastalarda hem postoperatif mortalitenin en sık görülen sebeplerindendir hem de uzun süreli sağ kalım üzerinde olumsuz etkiye sahiptir (108).

Pankreatikoduodenektomi sonrası enfektif komplikasyonların altında yatan nedenlerin tespitine yönelik literatürde bulunan pek çok çalışmada tanımlanmış değişik risk faktörleri bulunmaktadır. Cerrahi alan enfeksiyonlarının başlıca nedenlerinden olan bakteriyel kontaminasyon PD sonrasında gelişen enfektif komplikasyonlarda da önemli yer tutmaktadır. Literatürde PD sonrası cerrahi alan enfeksiyonu gelişen hastalar ile yapılan çalışmalarda enfekte alandan izole edilen mikroorganizmaların sıklıkla bağırsak kaynaklı olduğu görülmektedir (3, 152, 153). Suigura ve arkadaşları 218 PD uygulanmış hasta ile yaptıkları çalışmada 46 hastada peritoneal lavaj kültüründe üreme saptamış, bu hastalarda hem insizyonel hem de organ/boşluk cerrahi alan enfeksiyonlarının daha sık olduğunu bildirmişlerdir (10). Ayrıca peritoneal lavaj kültürü ile enfekte insizyondan alınan kültürlerde üreyen bakterilerin %75'in üzerinde benzerlik gösterdiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda PD ve total pankreatektomi yapılan 29 hastadan 14 tanesinde cerrahi alan enfeksiyonu gelişmiştir. İntraoperatif alınan peritoneal lavaj kültüründeki pozitiflik ile cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiş ancak; yara yeri enfeksiyonu gelişmiş 13 hastadan 9 (%69,23) tanesinde ve intraabdominal enfeksiyon gelişmiş 7 hastadan 5 (%71,43) tanesinde ortak etkenler tespit edilmiştir. Bakteriyel kontaminasyonun cerrahi alan enfeksiyonu gelişiminde oynadığı rol düşünülerek, bu riskin azaltılması için cerrahi prosedürün sonunda yüksek hacimli peritoneal lavaj yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (154-156). Pankreas cerrahisinde ise

yüksek hacimli peritoneal lavaj ile bakteriyel kontaminasyon azaltılabileceği gösterilse de aynı etki cerrahi alan enfeksiyonları için gösterilememiştir (10, 157). İntestinal mukozal bariyerin bozulması sonucu ortaya çıkan bakteriyel translokasyonun, postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (14, 158, 159). İskemi reperfüzyon hasarı bakteriyel translokasyonun en sık karşılaşılan nedenlerindendir. Dello ve arkadaşları; kanda intestinal yağ asidi bağlayıcı protein düzeyine bakarak intestinal epitel hasarını değerlendirdikleri çalışmada, aralıklı total pringle manevrası uygulanan hastalarda epitel hasarının pringle uygulanmayan hastalara göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (160). Karaciğer rezeksiyonun neredeyse rutin bir parçası olan pringle manevrası sonucunda ortaya çıkan iskemi reperfüzyon hasarı ile bakteriyel translokasyon ve enfeksiyöz komplikasyonların ilişkisini inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur (16, 17, 158). Ferri ve arkadaşları da 14 karaciğer rezeksiyonu uygulanan hasta ile yaptıkları çalışmada pringle manevrası ile mezenterik lenf nodlarına bakteriyel translokasyon arasındaki ilişkiyi göstermiştir, ancak bu çalışmada aynı etki enfeksiyöz komplikasyonlarda görülmemiştir (161). Ayrıca bu çalışmada portal ven kültürlerinde üreme tespit edilmemiştir. Karaciğer cerrahisi sırasında iskemi reperfüzyon hasarı yoluyla bakteriyel translokasyona neden olabilecek bir diğer uygulama olan PVR ile enfeksiyöz komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (162, 163). Günümüzde vasküler invazyonu olan pankreas kanserli olgularda portomezenterik rezeksiyon PD'ye sıklıkla eklenerek küratif rezeksiyon şansı arttırılmaya çalışılmaktadır. PVR ile enfeksiyöz komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde oldukça kısıtlıdır. Yamamoto ve arkadaşlarınca yayınlanan çalışmada; 326 PD uygulanan hasta içerisinde portal ven rekonstrüksiyonu yapılan 144 hastada enfektif komplikasyonlar daha sık görülmüş ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (164). Suenaga ve arkadaşlarının 155 pankreatikoduodenektomi yapılan hasta ile yaptıkları çalışmada ise PVR yapılan hastalarda cerrahi alan enfeksiyonunun istatistiksel anlamlı biçimde daha az olduğunu bildirmiştir (165). Bizim çalışmamızda PVR uygulanmış olması, intraoperatif alınan peritoneal lavaj

kültüründe ve postoperatif alınan dren sıvısı kültürlerinde üreme açısından risk faktörü olarak bulunmamıştır. Yine portomezenterik rezeksiyon ile cerrahi alan enfeksiyonları arasında da anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu konuda portal klempajın aralıklı uygulanmasının rolü muhtemeldir. Su ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneyinde 20 ve 30 dakika pringle uygulaması ile endotoksemi ve bakteriyel translokasyon anlamlı şekilde artarken; 10 dakikalık pringle manevrası sonrası aynı artış gözlemlenmemiştir. Yamaguchi ve arkadaşlarının, karaciğer rezeksiyonu ve kolanjiojejunostomi uygulanan hastalar ile yaptıkları çalışmada aralıklı uygulanan portal klempaj ile bakteriyel translokasyonun ve enfektif komplikasyonların artmadığı gösterilmiştir. Portal klempaj süresi ile bakteriyel translokasyon arasındaki ilişki klinik çalışmalar ile henüz aydınlatılmamış bir konu olmakla birlikte aralıklı uygulanan portal klempajın, enfektif komplikasyon riskinde artışa neden olduğuna dair bir kanıt gözlenmemektedir.

Çalışmamızda biliyer drenaj cerrahi alan enfeksiyonu gelişimine anlamlı etkisi bulunan tek preoperatif risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Sarılık pankreatikoduodenektomi planlanan hastalarda başvuru anında sıklıkla bulunan bir semptomdur. Bu nedenle biliyer drenaj bu hasta grubunda sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak biliyer drenaj, literatürde özellikle enfeksiyöz komplikasyonlar ile yakın ilişkisi gösterilmesi nedeniyle günümüzde rutin olarak uygulanması önerilmemektedir (9, 166-169). Bu ilişkinin altında yatan temel nedenin asendan yol ile gelişen bakterobiliyanın operasyon esnasında bakteriyel kontaminasyon ile sonuçlanması olduğu düşünülmektedir. Ohgi ve arkadaşları, PD uyguladıkları hastalardan aldıkları; postoperatif 1. gün dren sıvısı kültürlerindeki üremenin %100'ü ve postoperatif 3. gün dren sıvısı kültürlerindeki üremenin %88'inin, intraoperatif safra kültürü sonucu ile ortak olduğunu tespit etmiştir (72). Aynı çalışmada safra sıvısı kültür pozitifliğinin yara yeri enfeksiyonunda anlamlı artışa yol açtığı da görülmüştür (%28 ve %7; $p<0,001$). Bizim çalışmamızda da safra kültüründe üreme olan hastaların %56,52'sinde yara yeri enfeksiyonu gelişmiş ve bakterobilia yara yeri enfeksiyonu gelişiminde anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca yara yeri enfeksiyonu gelişmiş 13 hastadan 10'u ve intraabdominal enfeksiyon gelişmiş 7 hastadan 4'ünde safra

kültürü ile ortak etkenler tespit edilmiştir. Ortak etkenlerin tespit edildiği hastalarda peritoneal lavaj kültüründe de sıklıkla aynı etkenlerin tespit edildiği görülmektedir. Safranın normal şartlar altında steril kabul edilmesine karşın özellikle biliyer enstrümantasyona sekonder gelişen bakterobilia ile PD olgularında bakteriyel kontaminasyonun kaynaklarından biri olduğu görülmektedir. Literatürde safranın kolonizasyonu ile enfeksiyöz komplikasyonlar arasında ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışmaya karşın; Augenstein ve arkadaşları (170) ile Su ve arkadaşlarının (73) PD uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada ise safra kültürü pozitifliği ile enfeksiyon arasında ilişki saptanmamıştır. Her iki çalışmada da safra kültürü üremesine yönelik antibiyotik verilmesinin, pozitif safra kültürü sonuçları olan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonların ortaya çıkmasını önlediği düşünülmüştür. Safra kültüründe üreyen mikroorganizmalar üzerine yapılan çalışmalarda, bu mikroorganizmalarda antibiyoterapi direncine rastlanabildiği ve bu dirençli mikroorganizmaların postoperatif dönemde gelişen cerrahi alan enfeksiyonlarında etken olabileceği gösterilmiştir (171). Mintziras ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; preoperatif biliyer drenaj uygulanan hastalardaki safra kültürü üremelerinde %70,3 oranında, preoperatif biliyer drenaj yapılmayanlarda ise %36,4 oranında ampisilin sulbaktam direnci tespit etmişlerdir (172). PD olgularında profilaktik olarak sıklıkla sefalosporin grubu antibiyotikler tercih edilmektedir. Bizim merkezimizde de bu olgularda profilaktik olarak rutinde 3. kuşak sefalosporinlerden seftriakson uygulanmaktadır. Krüger ve arkadaşları pankreas başı rezeksiyonu yapılan hastalar ile yaptıkları çalışmada; preoperatif biliyer drenaj uygulanmış hastalarda seftriaksonun etkinliğini %50, sefuroksimin etkinliğini %44 olarak tespit etmişlerdir (173). Çalışmamızda safra kültüründe üreme tespit edilen hastalardan 9 tanesinde mevcut antibiyoterapiye dirençli mikroorganizmalar üremiş; bunlarda 7 (%77,78) hastada insiyonel cerrahi alan enfeksiyonu gelişmiş ve 4 tanesinde aynı dirençli etken yara yerinde de izole edilmiştir. Safra kültüründe dirençli mikroorganizma üremesi görülen bu 9 hastanın 7'sinde preoperatif biliyer drenaj öyküsü mevcuttu. Yüksek direnç oranları nedeniyle PD yapılan hastalarda rutin safra sıvısı kültürü alınması önerilmektedir (167, 174). Ayrıca çalışmamızda 3

hastanın safra kültüründe *Candida* üremesi olmuştur. *Candida* üremesi literatürde safra kültürü üzerine yapılan başka çalışmalarda da tespit edilmiştir (175). PD yapılan hastalarda rutin olarak veya safra kültüründe mantar üremesi tespit edilen hastalara yönelik antifungal profilaksisi verilmesine yönelik ise yeterince kanıt bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, literatürde karaciğer, pankreas cerrahisi sonrası gelişen enfektif komplikasyonları inceleyen çalışmalarda olduğu gibi kültür sonuçlarında en sık izole edilen bakteriler; *Escherichia coli*, *Enterococcus* ve *Klebsiella* olmuştur. Bu çalışmamızın bazı kısıtlayıcı faktörleri bulunmaktadır. Öncelikle, konvansiyonel mikrobiyolojik kültürün bakteriyel translokasyonun tespit edilebilmesindeki yeterliliği tartışmalıdır. Mizuno ve arkadaşları karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda bakteriyel kontaminasyonun araştırdıkları çalışmada PCR tekniği ile bakteriyel ribozomal RNA tespitinin, konvansiyonel kültürden daha sensitif olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca konvansiyonel kültür ile barsak florasında ağırlıklı kısmı oluşturan anaerobik mikroorganizmalar da tespit edilememektedir. Çalışmamızda bir diğer kısıtlılık da mikrobiyolojik inceleme için alınan örneklerin operasyon sırasında farklı yollar ile bakteriyel kontaminasyona maruz kalmış alanlardan alınması nedeni ile kontaminasyona hangi mekanizmanın neden olduğunun tam olarak bilinmemesidir. Vaka sayısının geniş yorumlar yapmak için biraz yetersiz kalması bir diğer kısıtlayıcı faktördür.

6. SONUÇ

Pankreas kanseri ve periampuller bölge malignitelerinde cerrahi tedavi tek küratif seçenektir. PV ve SMV’de invazyonu olan hastalarda; kemoterapide yaşanan gelişmeler ile de birlikte portomezenterik rezeksiyon cerrahi prosedüre giderek daha sık eklenmektedir. Portomezenterik rezeksiyon sırasında uygulanan portal klempaj süresinin ince barsaklarda iskemi reperfüzyon hasarı yaratabileceği öngörülmesine rağmen henüz aydınlatılamamıştır. Portal klempaj ile; bakteriyel translokasyonun ve bunun sonucu olarak gelişebilecek enfektif komplikasyonların ilişkisinin varlığının veya yokluğunun tespit edilmesi için literatürde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4298-321.
2. Simon R. Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am*. 2021;101(5):865-74.
3. Sugiura T, Uesaka K, Ohmagari N, Kanemoto H, Mizuno T. Risk factor of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2012;36(12):2888-94.
4. Zhang L, Liao Q, Zhang T, Dai M, Zhao Y. Blood Transfusion is an Independent Risk Factor for Postoperative Serious Infectious Complications After Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2016;40(10):2507-12.
5. Shinkawa H, Takemura S, Uenishi T, Sakae M, Ohata K, Urata Y, et al. Nutritional risk index as an independent predictive factor for the development of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today*. 2013;43(3):276-83.
6. De Pastena M, Paiella S, Marchegiani G, Malleo G, Ciprani D, Gasparini C, et al. Postoperative infections represent a major determinant of outcome after pancreaticoduodenectomy: Results from a high-volume center. *Surgery*. 2017;162(4):792-801.
7. Okano K, Hirao T, Unno M, Fujii T, Yoshitomi H, Suzuki S, et al. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br J Surg*. 2015;102(12):1551-60.
8. Zarzavadjian Le Bian A, Fuks D, Dalla Valle R, Cesaretti M, Violi V, Costi R. Effectiveness and risk of biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy: review of current status. *Surg Today*. 2018;48(4):371-9.
9. Suragul W, Rungsakulkij N, Vassanasiri W, Tangtawee P, Muangkaew P, Mingphruehdi S, et al. Predictors of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):201.
10. Sugiura T, Mizuno T, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Kawamura I, et al. Impact of bacterial contamination of the abdominal cavity during pancreaticoduodenectomy on surgical-site infection. *Br J Surg*. 2015;102(12):1561-6.
11. Ruiz-Tovar J, Santos J, Arroyo A, Llaverro C, Armañanzas L, López-Delgado A, et al. Effect of peritoneal lavage with clindamycin-gentamicin solution on infections after elective colorectal cancer surgery. *J Am Coll Surg*. 2012;214(2):202-7.
12. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun*. 1979;23(2):403-11.
13. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg*. 1990;212(4):496-510; discussion 1-2.
14. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut*. 1998;42(1):29-35.
15. Su Y, Pan H, Guo Z, Zhou W, Zhang B. Bacterial translocation and endotoxemia after pringle maneuver in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):414-9.
16. Yamaguchi N, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Asahara T, et al. Intermittent Pringle maneuver is unlikely to induce bacterial translocation to the portal vein: a study using bacterium-specific ribosomal RNA-targeted reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(6):491-7.

17. Yeh DC, Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Lu IY, Liu TJ, et al. Bacterial translocation after cirrhotic liver resection: a clinical investigation of 181 patients. *J Surg Res.* 2003;111(2):209-14.
18. Akashi K, Yokoyama Y, Mizuno T, Abe T, Fukaya M, Asahara T, et al. Association Between Preoperative Muscle Mass and Intraoperative Bacterial Translocation in Patients Undergoing Hepatectomy, Pancreatoduodenectomy, and Esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4805-13.
19. Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA. Periapillary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* 1998;227(6):821-31.
20. Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. *Gastroenterology.* 2023;164(5):752-65.
21. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *Jama.* 2021;326(9):851-62.
22. Chen X, Zeh HJ, Kang R, Kroemer G, Tang D. Cell death in pancreatic cancer: from pathogenesis to therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(11):804-23.
23. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature.* 2010;467(7319):1114-7.
24. Ammori JB, Choong K, Hardacre JM. Surgical Therapy for Pancreatic and Periapillary Cancer. *Surg Clin North Am.* 2016;96(6):1271-86.
25. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:112-5.
26. Robert PE, Leux C, Ouaisi M, Miguet M, Paye F, Merdrignac A, et al. Predictors of long-term survival following resection for ampullary carcinoma: a large retrospective French multicentric study. *Pancreas.* 2014;43(5):692-7.
27. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1215-29.
28. Tjaden C, Hinz U, Klaiber U, Heger U, Springfield C, Goeppert B, et al. Distal Bile Duct Cancer: Radical (R0 > 1 mm) Resection Achieves Favorable Survival. *Ann Surg.* 2023;277(1):e112-e8.
29. Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist.* 2008;13(4):415-23.
30. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer.* 1999;86(12):2693-706.
31. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(7):493-502.
32. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama.* 2001;286(8):921-9.
33. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(4):439-57.
34. Li J, Cao G, Ma Q, Liu H, Li W, Han L. The bidirectional interaction between pancreatic cancer and diabetes. *World J Surg Oncol.* 2012;10:171.

35. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2261-9.
36. Lal A, Lal DR. Hereditary pancreatitis. *Pediatr Surg Int*. 2010;26(12):1193-9.
37. Ngamruengphong S, Canto MI. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1223-33.
38. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(10):1784-92.
39. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428-44.
40. Dickson PV, Behrman SW. Distal cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):325-42.
41. Gorji L, Beal EW. Surgical Treatment of Distal Cholangiocarcinoma. *Curr Oncol*. 2022;29(9):6674-87.
42. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730-41.
43. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, Basturk O, Zamboni G, Marchegiani G, et al. Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract: Recommendations of Verona Consensus Meeting. *Ann Surg*. 2016;263(1):162-77.
44. Rainone M, Singh I, Salo-Mullen EE, Stadler ZK, O'Reilly EM. An Emerging Paradigm for Germline Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Immediate Implications for Clinical Practice: A Review. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):764-71.
45. Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia*. 2005;7(1):17-23.
46. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, Offerhaus GJ, Kang M, Goggins M, et al. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res*. 1998;58(20):4740-4.
47. Voutsadakis IA. Mutations of p53 associated with pancreatic cancer and therapeutic implications. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2021;25(3):315-27.
48. Tatarian T, Winter JM. Genetics of Pancreatic Cancer and Its Implications on Therapy. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1207-21.
49. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008;321(5897):1801-6.
50. Harder J, Ihorst G, Heinemann V, Hofheinz R, Moehler M, Buechler P, et al. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1033-8.
51. Forster T, Huettnner FJ, Springfield C, Loehr M, Kalkum E, Hackbusch M, et al. Cetuximab in Pancreatic Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology*. 2020;98(1):53-60.
52. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-8.

53. Martín Santos S, Sorribas Grifell M, Busquets Barenys J, Secanella Medayo L, Peláez Serra N, Carnaval T, et al. Hypoalbuminemia and advanced age are risk factors for delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Nutr Hosp.* 2023;40(3):517-20.
54. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(2):105-19.
55. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1727-33.
56. Brand R. The diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer J.* 2001;7(4):287-97.
57. Feldman MK, Gandhi NS. Imaging Evaluation of Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am.* 2016;96(6):1235-56.
58. Al-Hawary MM, Kaza RK, Francis IR. Optimal Imaging Modalities for the Diagnosis and Staging of Periampullary Masses. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(2):239-53.
59. Singh A, Faulx AL. Endoscopic Evaluation in the Workup of Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am.* 2016;96(6):1257-70.
60. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):753-63.
61. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology.* 2014;146(1):291-304.e1.
62. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141-6.
63. Compton CC, Henson DE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a basis for checklists. *Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(11):1129-36.
64. Denbo JW, Fleming JB. Definition and Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am.* 2016;96(6):1337-50.
65. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;155(6):977-88.
66. Washington MK, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the distal extrahepatic bile ducts. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(4):e8-13.
67. Appel BL, Tolat P, Evans DB, Tsai S. Current staging systems for pancreatic cancer. *Cancer J.* 2012;18(6):539-49.
68. Donahue TR, Isacoff WH, Hines OJ, Tomlinson JS, Farrell JJ, Bhat YM, et al. Downstaging chemotherapy and alteration in the classic computed tomography/magnetic resonance imaging signs of vascular involvement in patients with pancreaticobiliary malignant tumors: influence on patient selection for surgery. *Arch Surg.* 2011;146(7):836-43.

69. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolff R, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012;118(23):5749-56.
70. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-48.
71. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, Lee JE, Krishnan S, Wang H, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2014;16(5):430-8.
72. Ohgi K, Sugiura T, Yamamoto Y, Okamura Y, Ito T, Uesaka K. Bacterobilia may trigger the development and severity of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2016;160(3):725-30.
73. Su Z, Koga R, Saiura A, Natori T, Yamaguchi T, Yamamoto J. Factors influencing infectious complications after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(2):174-9.
74. Wasan SM, Ross WA, Staerckel GA, Lee JH. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):2056-61.
75. Lawrence C, Howell DA, Conklin DE, Stefan AM, Martin RF. Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(6):804-7.
76. Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2013;132(3):617-24.
77. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, Kraft P, Stampfer MJ, Michaud DS, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):82-91.
78. Waterhouse M, Risch HA, Bosetti C, Anderson KE, Petersen GM, Bamlet WR, et al. Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1776-83.
79. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(11):2964-70.
80. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2015;261(1):12-7.
81. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1763-73.
82. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):413-23.

83. Cloyd JM, Chen HC, Wang X, Tzeng CD, Kim MP, Aloia TA, et al. Chemotherapy Versus Chemoradiation as Preoperative Therapy for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Propensity Score Adjusted Analysis. *Pancreas*. 2019;48(2):216-22.
84. Mokdad AA, Minter RM, Yopp AC, Porembka MR, Wang SC, Zhu H, et al. Comparison of Overall Survival Between Preoperative Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(12):1468-75.
85. Torphy RJ, Friedman C, Halpern A, Chapman BC, Ahrendt SS, McCarter MM, et al. Comparing Short-term and Oncologic Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy Across Low and High Volume Centers. *Ann Surg*. 2019;270(6):1147-55.
86. Lee CS, Kim EY, You YK, Hong TH. Perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and borderline malignant periampullary disease compared to open pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403(5):591-7.
87. Horiguchi A, Uyama I, Miyakawa S. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18(2):287-91.
88. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):Cd006053.
89. Schlitt HJ, Schmidt U, Simunec D, Jäger M, Aselmann H, Neipp M, et al. Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2002;89(10):1245-51.
90. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, et al. Reconstruction by pancreatojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg*. 2005;242(6):767-71, discussion 71-3.
91. Figueras J, Sabater L, Planellas P, Muñoz-Forner E, Lopez-Ben S, Falgueras L, et al. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreatojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2013;100(12):1597-605.
92. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017;161(5):1221-34.
93. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005;138(4):618-28; discussion 28-30.
94. Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(3):230-41.
95. Barton JG. Enhanced Recovery Pathways in Pancreatic Surgery. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1301-12.

96. Donald GW, Sunjaya D, Lu X, Chen F, Clerkin B, Eibl G, et al. Perioperative antibiotics for surgical site infection in pancreaticoduodenectomy: does the SCIP-approved regimen provide adequate coverage? *Surgery*. 2013;154(2):190-6.
97. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;245(4):566-72.
98. Asada S, Itaya H, Nakamura K, Isohashi T, Masuoka S. RADICAL PANCREATODUODENECTOMY AND PORTAL VEIN RESECTION. REPORT OF TWO SUCCESSFUL CASES WITH TRANSPLANTATION OF PORTAL VEIN. *Arch Surg*. 1963;87:609-13.
99. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*. 1973;73(2):307-20.
100. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg*. 1977;186(1):42-50.
101. Younan G, Tsai S, Evans DB, Christians KK. Techniques of Vascular Resection and Reconstruction in Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1351-70.
102. Bell R, Ao BT, Ironside N, Bartlett A, Windsor JA, Pandanaboyana S. Meta-analysis and cost effective analysis of portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy: Impact on margin status and survival. *Surg Oncol*. 2017;26(1):53-62.
103. Fukuda S, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Nakano H, Audet M, et al. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg*. 2007;142(2):172-9; discussion 80.
104. Hackert T, Klaiber U, Hinz U, Strunk S, Loos M, Strobel O, et al. Portal Vein Resection in Pancreatic Cancer Surgery: Risk of Thrombosis and Radicality Determine Survival. *Ann Surg*. 2022.
105. Christians KK, Lal A, Pappas S, Quebbeman E, Evans DB. Portal vein resection. *Surg Clin North Am*. 2010;90(2):309-22.
106. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(3):267-77.
107. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(9):1019-26.
108. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):504-12.
109. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-24.
110. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406.

111. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388(10041):248-57.
112. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1200-10.
113. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3511-6.
114. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):981-90.
115. Nordh S, Ansari D, Andersson R. hENT1 expression is predictive of gemcitabine outcome in pancreatic cancer: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8482-90.
116. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2).
117. Martin RC, 2nd. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1371-89.
118. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):326-31.
119. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):1028-61.
120. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1592-9.
121. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(17):1844-53.
122. Burkoň P, Trna J, Slávik M, Němeček R, Kazda T, Pospíšil P, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Pancreatic Cancer-A Critical Review and Practical Consideration. *Biomedicines*. 2022;10(10).
123. Perone JA, Riall TS, Olino K. Palliative Care for Pancreatic and Periampullary Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1415-30.
124. Malleo G, Vollmer CM, Jr. Postpancreatectomy Complications and Management. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1313-36.
125. Navarra G, Musolino C, Venneri A, De Marco ML, Bartolotta M. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. *Surg Endosc*. 2006;20(12):1831-4.

126. 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.
127. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584-91.
128. Schuh F, Mihaljevic AL, Probst P, Trudeau MT, Müller PC, Marchegiani G, et al. A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2023;277(3):e597-e608.
129. 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.
130. Koti RS, Gurusamy KS, Fusai G, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. *HPB (Oxford)*. 2010;12(3):155-65.
131. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8.
132. van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, DeWit LT, Allema JH, Rauws EA, Obertop H, et al. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185(4):373-9.
133. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 1993;218(3):229-37; discussion 37-8.
134. Reber HA. Delayed gastric emptying--what should be required for diagnosis? *Surgery*. 2007;142(5):769-70.
135. Matsunaga H, Tanaka M, Takahata S, Ogawa Y, Naritomi G, Yokohata K, et al. Manometric evidence of improved early gastric stasis by erythromycin after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *World J Surg*. 2000;24(10):1236-41; discussion 42.
136. Kollmar O, Moussavian MR, Richter S, de Roï P, Maurer CA, Schilling MK. Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(8):868-75.
137. Huang MQ, Li M, Mao JY, Tian BL. Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;23(Pt A):75-81.
138. Xu B, Zhu YH, Qian MP, Shen RR, Zheng WY, Zhang YW. Braun Enteroenterostomy Following Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(32):e1254.
139. Zhou Y, Hu B, Wei K, Si X. Braun anastomosis lowers the incidence of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):176.
140. Tien YW, Lee PH, Yang CY, Ho MC, Chiu YF. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2005;201(4):554-9.

141. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2004;199(2):186-91.
142. Meinke WB, Twomey PL, Guernsey JM, Frey CF, Farias LR, Higgins G, et al. Gastrointestinal bleeding after operation for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1983;146(1):57-60.
143. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007;142(1):20-5.
144. Grützmann R, Rückert F, Hippe-Davies N, Distler M, Saeger HD. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center. *Surgery.* 2012;151(4):612-20.
145. Welsch T, Eisele H, Zschäbitz S, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Critical appraisal of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) consensus definition of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(6):783-91.
146. Brook OR, Brook A, Vollmer CM, Kent TS, Sanchez N, Pedrosa I. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning. *Radiology.* 2015;274(2):464-72.
147. Wang J, Lyu SC, Zhu JQ, Li XL, Lang R, He Q. Extended lymphadenectomy benefits patients with borderline resectable pancreatic head cancer-a single-center retrospective study. *Gland Surg.* 2021;10(10):2910-24.
148. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
149. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 2011;149(5):680-8.
150. Besselink MG, van Rijssen LB, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery.* 2017;161(2):365-72.
151. Marchegiani G, Andrianello S, Salvia R, Bassi C. Current Definition of and Controversial Issues Regarding Postoperative Pancreatic Fistulas. *Gut Liver.* 2019;13(2):149-53.
152. Lin YJ, Ho TW, Wu CH, Kuo TC, Yang CY, Wu JM, et al. Specific Bile Microorganisms Caused by Intra-Abdominal Abscess on Pancreaticoduodenectomy Patients: A Retrospective Cohort Study. *Curr Oncol.* 2021;29(1):111-21.
153. Villaseñor-Echavarri R, Melchor-Ruan J, Aranda-Audelo M, Arredondo-Saldaña G, Volkow-Fernandez P, Manzano-Robleda MDC, et al. Surgical site infection following pancreaticoduodenectomy in a referral cancer center in Mexico. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2023.
154. Sugimoto K, Hirata M, Takishima T, Ohwada T, Shimazu S, Kakita A. Mechanically assisted intraoperative peritoneal lavage for generalized peritonitis as a result of perforation of the upper part of the gastrointestinal tract. *J Am Coll Surg.* 1994;179(4):443-8.

155. Tanaka K, Matsuo K, Kawaguchi D, Murakami T, Hiroshima Y, Hirano A, et al. Randomized clinical trial of peritoneal lavage for preventing surgical site infection in elective liver surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):446-53.
156. Nikfarjam M, Kimchi ET, Gusani NJ, Avella DM, Shereef S, Staveley-O'Carroll KF. Reduction of surgical site infections by use of pulsatile lavage irrigation after prolonged intra-abdominal surgical procedures. *Am J Surg.* 2009;198(3):381-6.
157. Ishihara M, Nakamura A, Takahashi Y, Minegishi Y, Matsuo K, Tanaka K. Failure of peritoneal lavage to prevent operative site infection and peritoneal tumor recurrence in pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):333.
158. Mizuno T, Yokoyama Y, Nishio H, Ebata T, Sugawara G, Asahara T, et al. Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal rna-targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predicts postoperative infectious complications after major hepatectomy for biliary malignancies. *Ann Surg.* 2010;252(6):1013-9.
159. Nishigaki E, Abe T, Yokoyama Y, Fukaya M, Asahara T, Nomoto K, et al. The detection of intraoperative bacterial translocation in the mesenteric lymph nodes is useful in predicting patients at high risk for postoperative infectious complications after esophagectomy. *Ann Surg.* 2014;259(3):477-84.
160. Dello SA, Reisinger KW, van Dam RM, Bemelmans MH, van Kuppevelt TH, van den Broek MA, et al. Total intermittent Pringle maneuver during liver resection can induce intestinal epithelial cell damage and endotoxemia. *PLoS One.* 2012;7(1):e30539.
161. Ferri M, Gabriel S, Gavelli A, Franconeri P, Huguet C. Bacterial translocation during portal clamping for liver resection. A clinical study. *Arch Surg.* 1997;132(2):162-5.
162. Pessaux P, van den Broek MA, Wu T, Olde Damink SW, Piardi T, Dejong CH, et al. Identification and validation of risk factors for postoperative infectious complications following hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(11):1907-16.
163. Shigeta H, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single-center, 10-year experience with 407 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2002;387(3-4):117-24.
164. Yamamoto S, Nagamine Y, Miyashita T, Ito S, Iwasawa Y, Kawai M, et al. Perioperative and anesthetic risk factors of surgical site infection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240490.
165. Suenaga M, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Yamaguchi J, Hayashi M, et al. Impact of Preoperative Occult-Bacterial Translocation on Surgical Site Infection in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2021;232(3):298-306.
166. Povoski SP, Karpeh MS, Jr., Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(5):496-505.
167. Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagram A, Tait P, Jackson J, et al. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery.* 2007;142(3):313-8.
168. Burkhart RA, Javed AA, Ronnekleiv-Kelly S, Wright MJ, Poruk KE, Eckhauser F, et al. The use of negative pressure wound therapy to prevent post-operative surgical site infections following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2017;19(9):825-31.
169. Barreto SG, Singh MK, Sharma S, Chaudhary A. Determinants of Surgical Site Infections Following Pancreatoduodenectomy. *World J Surg.* 2015;39(10):2557-63.

170. Augenstein VA, Reuter NP, Bower MR, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC. Bile cultures: a guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2010;102(5):478-81.
171. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *Br J Surg.* 2017;104(2):e182-e8.
172. Mintziras I, Maurer E, Kanngiesser V, Lohoff M, Bartsch DK. Preoperative Bacterobilia Is an Independent Risk Factor of SSIs after Partial PD. *Dig Surg.* 2020;37(5):428-35.
173. Krüger CM, Adam U, Adam T, Kramer A, Heidecke CD, Makowiec F, et al. Bacterobilia in pancreatic surgery-conclusions for perioperative antibiotic prophylaxis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(41):6238-47.
174. di Mola FF, Tavano F, Rago RR, De Bonis A, Valvano MR, Andriulli A, et al. Influence of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy: single centre experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(5):649-57.
175. Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:43.

8. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA				

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreatikoduodenektomi Yapılan Hastalarda Enfektif Komplikasyonlar ile Portal Klempaj İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Akif TÜRKOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Genel Cerrahi Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.06.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐
	DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 533	Toplantı tarihi: 19.06.2023
	Pankreatikoduodenektomi Yapılan Hastalarda Enfektif Komplikasyonlar ile Portal Klempaj İlişkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım		
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

ÜYE										
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒		
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ. Bil. Univ. Ankara Eği. Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒		
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Rumatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Halit Nahir ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒		
Öğr. Gör. Dr. Canrı ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Bir. ve Dış İliş. Gm. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

9. ÖZGEÇMİŞ

 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	ÖZGEÇMİŞ FORMU	Doküman Adı: KADB-F.22-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 1/2
		Onaylayan: Daire Başkanı

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Onur METİNDÖĞAN
A.2.	Doğum tarihi ve yeri:
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce (TÖMER TIPDİL: 57,5)
A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2016
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Düzce Akçakoca İlçe Devlet Hastanesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
-------------	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz:
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: 1. TOPALOĞLU, Oya, et al. A rare case of glucagonoma presented with high serum amilase and lipase. In: <i>Endocrine Abstracts</i>. Bioscientifica, 2021. 2. TÜRKOĞLU, Mehmet Akif, et al. Laparoscopic Pericystectomy in A Case of Liver Hydatid Cyst. <i>Journal of Ankara University Faculty of Medicine/Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası</i>, 2022, 75.2.
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: