T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

PANKREAS REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARDA DREN SIVISI AMİLAZ DEĞERİNİN PANKREAS FİSTÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ

Dr.Özgür Hakan BULUT

Tez Yöneticisi
Doç.Dr.Gürkan ÖZTÜRK

Uzmanlık Tezi
Erzurum-2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY..... iii
TEŞEKKÜR..... iv
TABLOLAR LİSTESİ..... v
ÖZET..... vi
ABSTRACT..... vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ..... 1
2.GENEL BİLGİLER..... 2
2.1.Tarihçe..... 2
2.2.Pankreas..... 2
2.2.1.Embriyoloji..... 2
2.2.2.Histoloji ve Fizyoloji..... 3
2.2.3. Anatomi..... 3
2.2.3.1. Pankreasın bölümleri..... 3
2.2.3.1.1. Baş..... 3
2.2.3.1.2. Uncinate process..... 4
2.2.3.1.3. Boyun..... 4
2.2.3.1.4. Gövde..... 4
2.2.3.1.5. Kuyruk..... 4
2.2.3.2. Pankreatik Kanallar..... 4
2.2.4. Pankreasın Beslenmesi..... 5
2.2.4.1. Pankreasın Arteryel Dolaşımı..... 5
2.2.4.2. Pankreasın Venöz Drenajı..... 5
2.2.4.3. Pankreasın Lenfatik Drenajı..... 6
2.2.4.4. Pankreasın İnnervasyonu..... 6
2.3. Pankreasın Cerrahi Endikasyonları..... 6
2.3.1. Travma..... 6
2.3.2. Maligniteler..... 7
2.3.2.1. Duktal Sistem Kanserleri..... 7
2.3.2.2. Endokrin Pankreas Tümörleri..... 10
2.3.2.2.1. İnsülinoma..... 10
2.3.2.2.2. Gastrinoma..... 10
2.3.2.2.3. VIPoma..... 11
2.3.2.2.4. Glukagonoma..... 11

2.3.2.2.5. Somatostatinoma…… 11
2.3.2.2.6. Nonfonksiyonel Adacık Hücreli Tümörler…… 11
2.3.2.3. Pankreasın Kistik Tümörleri…….. 11
2.3.3. Pankreatit…… 12
2.4. Pankreas Cerrahisinin Komplikasyonları…… 12
2.4.1. Genel Komplikasyonlar……. 12
2.4.2. Pankreatik Fistül……. 12
2.4.2.1. ISGPF'ye Göre Pankreatik Fistül…….. 13
2.4.2.2. Pankreatik Fistülün Tedavisi…….. 14
3.MATERYAL VE METOD…… 15
4.BULGULAR…….. 17
5.TARTIŞMA…… 24
6.SONUÇ…….. 28
KAYNAKLAR……... 29

ONAY

Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Özgür Hakan BULUT'a ait "Pankreas Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Dren Sıvısı Amilazının Pankreas Fistüllerinin Değerlendirilmesindeki Yeri " konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 03.01.2013 tarih 1. oturum ve 15 nolu kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 12.12.2012 tarih 6. oturum ve 28 nolu kararı ile onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri geçen sayın hocalarım; Prof.Dr.Durkaya ÖREN, Prof.Dr.S. Selçuk ATAMANALP, Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN, Prof.Dr.M. Nuran AKÇAY, Doç.Dr.Bülent AYDINLI, tez danışmanım Doç.Dr.Gürkan ÖZTÜRK, Yrd.Doç.Dr.Bünyamin ÖZOĞUL ve Yrd.Doç.Dr.Abdullah KISAOĞLU'ya, tezin istatistiksel değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Eğitim Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Doç.Dr.Kemal DOYMUŞ'a ayrıca tüm asistan arkadaşlarıma ve bana her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

Dr.Özgür Hakan BULUT

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Hastaların preoperatif biyokimyasal parametreleri…… 17

Tablo 2: Fistül gelişen hastaların demografik verileri ve 7 günlük dren sıvısı amilaz değerleri……... 19

Tablo 3: Çalışma grubundaki fistül olmayan hastaların den sıvısı amilaz değerleri…… 20

Tablo 4: Kontrol grubu dren sıvısı amilaz değerleri…….. 21

Tablo 5: Çalışma grubu ile kontrol grubu dren amilaz değerlerinin ortalama ve standart sapmalarını gösteren tablo…… 22

Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bağımsız t testi tablosu 22

Tablo 7: Grupların birbirleri ile karşılaştırıldığı bağımsız t testi…….. 23

Tablo 8: Tek yönlü ANOVA…….. 23

ÖZET

Pankreas rezeksiyonlarından sonra görülen en önemli komplikasyon pankreatik fistüldür. Pankreatik fistülün, diğer major komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir. Pankreatik fistülün erken tanısı için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Ameliyatta yerleştirilen drenlerden çalışılan amilaz değeri erken tanıda yardımcı olabilir Bu çalışmada pankreas rezeksiyonu yapılan hastalarda dren amilazının pankreatik fistülün tanısındaki yeri araştırıldı.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Bölümünde Ocak 2010 –Aralık 2012 tarihleri arasında 28 Whipple, 14 distal pankreas rezeksiyonu yapılan toplam 42 hasta incelendi. Kontrol grubu olarak pankreas cerrahisi dışı operasyon geçiren 30 hasta belirlendi. Her hastadan postoperatif ilk 7 gün boyunca drenlerden alınan sıvıda amilaz değerine bakıldı. Çalışma grubu, fistül gelişen hastalar ve fistül gelişmeyen hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Analizde fistül grubuyla fistül gelişmeyen grup ve kontrol grubunun ortalama dren amilaz düzeyleri hem toplam takip süresince hem de gün bazında karşılaştırıldı.

Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında tüm günler için dren sıvısı amilazları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi ($p<0,05$). Pankreas rezeksiyonu sonrası fistül gelişen grup ile fistül gelişmeyen grup karşılaştırıldığında dren amilazları arasında tüm günler için istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi ($p<0,05$). Pankreas rezeksiyonu yapılıp fistül gelişmeyen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında dren amilazları arasında ilk dört gün istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu halde ($p<0,05$) 5-7.günlerde fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç olarak pankreas rezeksiyonu sonrası fistül gelişiminin tesbitinde dren amilazının önemli bir gösterge olduğu ancak ilk dört gün drenden amilaz çalışmanın fistülü göstermeyeceği, bununla birlikte uyarıcı bir değer olduğu kanaatine varıldı.

ABSTRACT

Pancreatic fistula is the most important complication after pancreatic resections. Pancreatic fistula is thought to be the cause of the other major complications. A variety of methods have been identified for early diagnosis of pancreatic fistula. Amylase level, which was studied from drains placed in operations, may be helpful in early diagnosis. In this study, the place of drain amylase in the diagnosis of pancreatic fistula was investigated in patients undergoing pancreatic resection.

Between January 2010 and December 2011, total 42 patients, which of 28 whipple and 14 were done the distal pancreatic resection, have been evaluated at Ataturk University, Faculty of Medicine Hospital, Department of General Surgery. 30 patients who underwent operation except for pancreatic surgery have been determined. During postoperative first seven days, amylase value was viewed in fluid obtained from drains. The working group was divided into two groups as patients with fistula and patients without fistula. In analysis, average drain amylase levels of group with fistula, group witout fistula and control group were compared both during the total follow-up period and in day terms.

When the working group and the control group were compared, statistically significant difference between drain fluid amylases was found for all days ($p<0,05$). After resection of pancreas, when the group with fistula and the group without fistula were compared, statistically significant difference between drain amylases was found for all days ($p<0,05$). Although there was a statistically significant difference of drain amylase levels between fistula group and controls at the first four postoperative days, this significant difference diappeared at 5th, 6th and 7th postoperative days.

As a result, It was concluded that the drain amylase was an important indicator in determining fistula development after resection of pancreas, but during first four days the amylase study from drain didn’t show the fistula, however the drain amylase was a stimulus value.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas fistülü pankreas rezeksiyonları sonrasında pankreas sekresyonlarının kaçağıdır. Pankreas rezeksiyonları sonrası gelişen en önemli komplikasyonlardan birisidir ve postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir.

Pankreas fistülü pankreatikoduodenektomi sonrası %10-20, genel pankreas rezeksiyonlarından sonra %38, pankreas-duodenum yaralanmalarından sonra da %26 oranında görülmektedir. Genel oran ise %2-50 arasında rapor edilmiştir. Bu geniş aralığın nedeni fistülün, uluslararası kabul edilen bir tanımının olmamasıdır (1).

Pankreas fistülü gelişen hastalarda pankreatik kaçaktan salınan enzimlerin aktif hale gelmesi, otodigesyona bu da peripankreatik kolleksiyona, intraabdominal abseye, mide boşalmasının gecikmesine ve postoperatif hemorojiye neden olur. Tüm bu komplikasyonlar sepsis, şok, tek ya da çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir. Pankreatik fistül bu majör komplikasyonların ana sebebi olarak gösterilir. Fistülün erken dönemde teşhis edilmesi komplikasyonların ve mortalitenin azaltılması, surveyin artırılması açısından önemlidir.

Radyolojik yöntemler pankreatik fistül tanısı koymada tek başına yeterli değildir. USG veya BT ile operasyon sahasında mayi tesbit edilebilir. Ancak bu mayinin pankreatik mayi olup olmadığına karar vermek radyolojik olarak mümkün değildir. Biz dren sıvısında amilaz miktarının ölçümünün mayinin pankreas kaynaklı olup olmadığını belirleyebileceğini, değişiminin de fistülün takibinde yardımcı olacağını düşündük ve bu çalışmada pankreas cerrahisi sonrasında gelişen fistülleri göstermede dren amilazının önemini ortaya koymayı amaçladık

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Pankreas rezeksiyonu, periampuller bölge tümörleri ve pankreas gövde-kuyruk tümörlerinde ayrı ayrı cerrahi prosedürler şeklinde uygulanır. Periampuller bölge tümörleri olarak adlandırılan Pankreas başı, Distal koledok, Ampulla vateri ve duodenum ikinci kısım tümörlerinde küratif olabilen cerrahi tedavi seçeneği pankreatikoduodenektomidir. İlk başarılı ampuller tümör rezeksiyonu, William Stewart Halsted tarafından 1899 yılında gerçekleştirilmiştir (2,3). Aynı dönemde Codivilla, periampuller kanser için duodenum ve pankreas başını rezeke etmiştir. Periampuller tümörlerde PD, Berlin'de Kausch tarafından 1912'de iki evrede gerçekleştirilmiştir. 1914 yılında Hirschel tek evrede PD bildirmiştir (2). Bu erken dönemlerde yapılmış olan rezeksiyon girişimlerine rağmen 1935 yılına kadar ampuller kanserlerin çoğunda ilk olarak Halsted tarafından tarif edilmiş olan transduodenal yaklaşım kullanılmıştır. 1935 yılında Whipple, Parsons ve Mulins, ampuller tümörü olan üç hastaya iki evrede PD uygulamışlardır. Birinci evrede kolesistogastrostomi ile gastrojejunostomi yapılmış ve ikinci evrede, birkaç hafta sonra pankreastan küçük bir wedge rezeksiyon ile duodenum ikinci bölümüne de sınırlı rezeksiyon uygulanmıştır (2). 1937 yılında, Brunschwig PD endikasyonunu genişleterek pankreas başı kanserinde de uygulamıştır. 1941 yılında, Whipple ve Trimble tarafından tek evreli başarılı PD yapılmış ve yayınlanmıştır. 1960-1970 yılları arasında PD girişiminde hastane mortalitesi % 25 olarak gözlenmiştir (2,4). 1980' li yıllarda mortalite oranları dramatik olarak değişmiştir. 1944 yılında Watson tarafında pilor koruyuculu pankreatikoduodenektomi tarif edilmiştir (2).

Yeni yayınlanan serilerde ameliyat mortalitesinde önemli düşme olduğu gösterilmiş ve oran genelde % 5'in altında olmuştur (5-8). Ayrıca bu çalışmaların bazılarında rezeksiyondan sonra pankreas başı adenokarsinomunda, uzun süreli sağ kalım oranlarının arttığı gösterilmiştir (9).

2.2.Pankreas

2.2.1.Embriyoloji

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında, ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Erişkinde sadece başın kaudal kısmı ve

uncinate proces ön pankreastan kaynaklanır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk, dorsal pankreastan çıkar. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını (virsung) oluşturur. Küçük bir kısım aksesuar kanal (santorini) olarak kalır. İnsanların %5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (10,11).

2.2.2.Histoloji ve Fizyoloji

Pankreas 60-160 gr ağırlığında, sindrim enzimleri ve hormanlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler, ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafında üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder (10,11).

2.2.3.Anatomi

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında retroperitoneal yerleşimli kirli sarı renkte bir organdır. 15-20 cm uzunluğunda olup yer yer 3-5 cm kadar genişler ve 1,5-3 cm kadar kalınlık gösterir. Duodenumun C şeklindeki kavsinden, dalağa doğru transvers olarak uzanır. Önde transvers kolon, mesokolon transversum, bursa omentalis ve mide ile; arkada koledok, v.porta hepatis, v.lienalis, v.cava inferior, v.mesenterica superior, aort, sol böbrek ve dalak hilusu ile komşudur.

2.2.3.1. Pankreasın Bölümleri

Pankreas baş, uncinate process, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 kısma ayrılır.

2.2.3.1.1 Baş

Pankreas başı superior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Duodenumun 2. ve 3. parçasına medial yüzü boyunca ileri derecede fiksedir.

2.2.3.1.2. Uncinate process

Pankreasın uncinate processi başın arka yüzeyinin sol alt parçasında, genellikle portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır.

2.2.3.1.3. Boyun

Boyun 1,5-2 cm uzunluğunda, üstte çöliak trunkus ile altta superior mezenterik damarlar arasında fiksedir. Pankreasın superior mezenterik damarlar üzerindeki bölümüdür.

2.2.3.1.4. Gövde

Pankreas gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası,Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur.

2.2.3.1.5. Kuyruk

Kuyruk kısmen mobildir ve ucu dalağın visseral yüzeyine uzanır. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile birlikte splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır.

2.2.3.2. Pankreatik Kanallar

Duktus pankreatikus majör (Wirsung kanalı) kuyruk bölümünden başlar ve yolu boyunca birçok dallar alarak bezin tüm uzunluğunca seyreder. Duodenumun ikinci bölümünün ortası hizasındaki papilla majör duodeni' ye duktus koledok ile birlikte, bazen de duodenuma ayrı olarak açılır. Duktus pankreatikus accessorius (Santorini kanalı), eğer mevcut ise pankreas başının üst bölümünü drene eder ve sonra ana pankreatik kanalın biraz üstünde papilla duodeni minör üzerinden duodenuma açılır.

Virsung ve Santorini kanallarının pekçok gelişimsel varyasyonu vardır. En sık görülenler sırasıyla:

a. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır

b. %30 vakada virsung kanalı tüm pankreatik sekresyonu drene ederken santorini kör bir uçla sonlanır

c. %10 vakada santorini kanalı tüm sekresyonu taşır, virsung küçüktür veya yoktur.

2.2.4.Pankreasın Beslenmesi

Pankreasın beslenmesi çölyak trunkus ve süperior mezenterik arterden sağlanır. Kanlanma pankreas başında en fazla, korpus ve kuyrukta daha az iken boyun kısmı kanlanmanın en az olduğu yerdir. Pankreas başı, pankreatikoduodenal arteriyel arkın iki dalı (anterior ve posterior) ile beslenir. Büyük arterlerin tamamı pankreatik kanalların arkasında yer alır.

2.2.4.1. Pankreasın Arteryel Dolaşımı

Pankreas kan akımını çölyak trunkus ve süperior mesenterik arterin birçok dalından almaktadır. Ortak hepatik arter, porta hepatiste ana hepatik arteri oluşturmadan önce gastroduodenal arter dalını verir. Gastroduodenal arter duodenumun birinci kısmının posteriorundan geçerek süperior pankreatikoduodenal arterin anterior ve posterior dallarını oluşturur. Süperior mesenterik arter pankreas boynundan geçerken pankreasın alt kenarı düzeyinde inferior pankreatikoduodenal arteri verir. Bu arter de anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Süperior ve inferior pankreatikoduodenal arterler, duodenumun C halkasının mediali boyunca pankreas baş kısmının anterior ve posteriorunda parankim içinde birleşerek, pankreas ve duodenuma çok sayıda küçük dallar verirler. Bu nedenle duodenumu devaskülarize etmeksizin pankreas başını rezeke etmek mümkün değildir.

Pankreasın boyun kısmının posteriorunda dorsal pankreatik ark bulunur. %40 splenik arterden, %22 çölyak arterden, %14 SMA'dan, %12 oranında da ortak hepatik arterden çıkar.

Transvers pankreatik arter, dorsal pankreatik arterin sol dalıdır. Pankreasın gövde ve kuyruğunu besler.

Splenik arter, pankreas gövdesinin posterior yüzünde ve kuyruk kısmında yer alır. Splenik arterin 2-10 arası dalı transvers pankreatik arterle anastomoz yapar. Bunların en büyüğü olan büyük pankreatik arter (Von Haller) pankreas kuyruğunu besleyen ana arterdir.

Kaudal pankreatik arter, sol gastroepiploik arterden veya dalak hilusundaki splenik dallardan çıkar.

2.2.4.2. Pankreasın Venöz Drenajı

Pankreasın venleri genellikle arterlere paraleldir. Venler de arterler gibi kanalların arkasında seyreder ancak venler daha yüzeyeldir. Pankreas başında anterior ve posterior venöz ark vardır. Süperior ark pankreas boynunun hemen üzerinde portal

vene direkt olarak açılır. Anterior inferior pankreatikoduodenal ven sağ gastroepiploik ve sağ sağ kolik venle birleşerek ortak venöz trunkus oluşturur ve süperior mesenterik vene drene olur. Portal venin lateral ve posterior yüzüne dökülen çok sayıda küçük venöz dallar da mevcuttur. Pankreas gövde ve kuyruk kesiminin venöz drenajı splenik vene olur.

2.2.4.3. Pankreasın Lenfatik Drenajı

Lenfatik sistem, parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederler. Pankreas başının ana lenfatikleri önce, ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise, direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilmektedir.

2.2.4.4. Pankreasın İnnervasyonu

Pankreasın sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion, hem sempatik hem de parasempatik innervasyonun merkezidir. Çöliak ganglionun cerrahi veya kimyasal ekstirpasyonu, hem sempatik hem de parasempatik sistemin afferent liflerinin iletisini keser. Tetraetil amonyum klorür, fenol ve alkol, ganglion destrüksiyonunda kullanılır. Bu tedaviler sadece birkaç aylık süreçte etkilidir (12,13).

2.3. Pankreas'ın Cerrahi Endikasyonları

2.3.1. Travma

Pankreas retroperitonda iyi korunan bir organ olduğu içi izole pankreas yaralanması nadir görülür. Genellikle başka bir organ yaralanmasına eşlik eder ve mortalite oranı yüksektir. Künt pankreas yaralanmalarının 2/3'ü gövdede, 1/3'ü ise pankreasın diğer kısımlarında eşit oranda görülür (14). Pankreas yaralanmalarının klinik triadı üst karın ağrısı, lökositoz ve amilaz yüksekliğidir. Künt karın travması sonrasında ısırarcı hiperamilazemi varlığı pankreas yaralanması açısından uyarıcıdır (14). Abdominal yaralanmalarda batın içinde genellikle kan ya da intestinal içerik olacağından dolayı USG tatminkâr sonuçlar vermez. USG yapılacaksa bile peritoneal

lavajdan önce yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi gerek pankreas yaralanmasının, gerek diğer intraabdominal organ yaralanmalarını göstermede en değerli görüntüleme yöntemidir. Acil operasyon gerektirmeyen şüpheli vakalarda ERCP'nin önemi büyüktür ve travmanın ciddiyetini belirlemek için ERCP yapılmalıdır. Bununla birlikte pankreas yaralanmalarında tanı koymak oldukça zordur. Serum amilaz düzeylerinin normal olması yaralanmayı ekarte ettirmeyeceği gibi, bazen USG ve bilgisayarlı tomografi ile bile anlaşılamayabilir. Bazen pankreas yaralanmaları operasyon sırasında bile gözden kaçabilir. Travmaya bağlı yaygın retroperitoneal hematom pankreas kapsül yırtıklarını, hatta ana duktus yaralanmalarını bile maskeleyebilir. Duktal yaralanma pankreasın %50' sinden daha azını tutan yaralanmalarda genellikle görülmez, sıklıkla derin parankimal yaralanmalara eşlik eder (15).

Pankreas yaralanmasının şiddeti smego sınıflamasına göre 4 derecede incelenir.

Grade 1 yaralanma: Önemli parankimal veya duktal yaralanma olmaksızın hafif pankreatik kontüzyon ya da laserasyon.

Grade 2 yaralanma: Anlamlı parankimal yaralanma.

Grade 3 yaralanma: Duktal yaralanmanın olduğu ancak duoenumun sağlam kaldığı yaralanma.

Grade 4 yaralanma: Kombine pankreatikoduodenal yaralanma.

Grade 1 yaralanmalarda medikal takip ya da cerrahi yapılmışsa drenaj işlemi yeterli olmaktadır.

Grade 2 yaralanmalarda primer tamir,

Grade 3 yaralanmalarda yaralanma gövde veya kuyrukta ise distal pankreatektomi, baş kısmında ise pankreatikoduodenektomi,

Grade 4 yaralanmalarda ise pankreatikoduodenektomi yapılmaktadır.

Mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli faktör ek organ yaralanmalarının varlığıdır. Özellikle büyük damar yaralanmaları mortalitenin en önemli nedenidir.

2.3.2. Maligniteler

2.3.2.1. Duktal Sistem Kanserleri

Pankreasın duktal sistem kanserleri adenokanser türündendir. Pankreas kanserlerinin %90'ını oluşturur ve pankreas kanseri denince pankreas adenokarsinomu akla gelir. 5 varyantı vardır. Bunlar adenoskuamöz karsinom, andiferansiye karsinom (anaplastik veya sarkomatoid) müsinöz kistik olmayan karsinom (kolloid karsinom), taşlı yüzük hücreli karsinom, osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinomdur (16,17). PDAK, dünyada en sık görülen kanser türleri içerisinde 13. sırada, kanser

ölümleri içerisinde ise 8. sıradadır (18). PDAK en ölümcül kanserlerden biridir (17,19). Olguların %80'i 60-80 yaşları arasındadır. Olguların yalnızca yaklaşık %10'u 50 yaş altındadır (17,20). 40 yaşın altında çok nadir görülür (16). Daha genç yaşta ortaya çıkan PDAK, erkeklerde kadınlardan 3 kat daha fazla görülürken, ileri yaşlarda kadın erkek arasındaki fark ortadan kalkar ve görülme oranları eşitlenir (16,21). Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar sigara kullanımı, beslenme ile yüksek oranda yağ alımı, kronik pankreatit, benzidin, betanaftilamin maruziyeti olarak sıralanabilir (16,17,22,23). Ayrıca aile hikâyesi olanlarda risk belirgin derecede artmıştır (16). Sarılık, ağrı ve kilo kaybı pankreas başı kanserinde en sık görülen semptomlardır, bununla beraber, sarılık daha geç ortaya çıkar çünkü safra yolu veya ampuller bölgenin tıkanması genelde ilerlemiş hastalıkta görülür. Gövde ve kuyruk tümörleri safra yollarını tıkamaz, bu nedenle bu hastalar erken dönemde sarılık şikâyeti ile gelmezler, bunun yerine daha çok karın veya sırt ağrısı ile müracaat ederler. Özellikle unsinat proçese yerleşimli, pankreas kanalına yakın olan tümörler safra yolundan önce pankreatik kanalı tıkarlar ve sarılık oluşmadan önce steatoreye neden olurlar. Ayrıca karın ağrısı, halsizlik, kusma, erken doyma, iştahsızlık veya kilo kaybı gibi temel belirtiler, sarılıktan önce ortaya çıkabilir

Pankreas kanserinde en sık görülen semptom kilo kaybıdır. Hastaların çoğu, tanı konulduğunda kilosunun %10'undan fazlasını kaybetmiştir. Kilo kaybı ile birlikte anoreksi görülür. Gıda alımına karşı isteksizlik olur. Kilo kaybının diğer bir nedeni pankreas kanalı tıkanmasına bağlı olarak enzimlerin duodenuma akışının engellenmesi sonucu, yağ ve protein emiliminin bozulmasıdır. Ayrıca tümör hücreleri tarafından salgılanan bazı hümöral maddelerin katabolizmayı arttırmasının da malnütrisyona yol açtığı ileri sürülmektedir. Pankreas başı kanseri hastalarının %70'inde karın ağrısı görülür. Karın ağrısı, safra yolu tıkanmasına bağlı karaciğer dışı safra yolları ve safra kesesi distansiyonu, pankreas kanalının tıkanmasına bağlı kanal genişlemesi veya pankreas kapsül gerilmesine bağlıdır. Ayrıca retroperitoneal veya perinöral invazyon da sorumludur. Ağrı genellikle epigastriyumda hissedilir (24). Dispepsi, bulantı ve epigastrik dolgunluk erken belirtiler olarak açığa çıkarlarsa da, subjektif olduklarından başlangıçta çok az önemsenirler. Olguların %30'unda duodenal tıkanıklık sonucu kusma olur. Bulantı ve kusma genellikle duodenal tıkanıklığa bağlı olarak kabul edilir ancak bazen tümörün, retrogastrik sinir pleksusunu invaze etmesi nedeniyle oluşan gastropareziye de bağlı olabilir. Bunların dışında hastalar kötü sürvi veya anrezektabilite habercisi olan sırt ağrısı gibi diğer belirtiler ile müracaat edebilirler (25). Pankreas gövde ve kuyruk adenokarsinomu olan hastaların hemen hepsi karın veya

sırt ağrısından yakınırlar ve bu ağrı sıklıkla pankreas başı tümörlerinde olan ağrıdan daha şiddetlidir (26,27). Pankreas kanseri olan hastaların %10 kadarında sarılık oluşmadan 6-12 ay kadar önce glukoz intoleransı gelişebilir. Bu oran çeşitli çalışmalarda %6-68 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (28). Bu nedenle ailevi diyabet hikâyesi ve şişman olmayan yetişkin bir hastada diyabet ortaya çıktığında, pankreas kanseri tanısı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalık muhtemelen diyabetojenik bir hormon olan pankreatik polipeptidin, adacıklardan salınmasına bağlıdır. Migratuar tromboflebit (Trousseau belirtisi) pankreas kanseri için patognomonik değildir. Varlığında dikkatle üzerinde durulmalıdır. Pankreas kanserlilerin otopsilerinde %50 oranında flebotromboz bulunur. Migratuar tromboflebit mide, kolon, over, akciğer kanserlerinde de görülür. Bunun kriyofibrinojenemiye ikincil olduğu ileri sürülmektedir. Distal safra yolu veya ampulla adenokarsinomlarında sarılık en sık görülen erken belirti olup, genellikle diğer temel belirtilerden önce görülür. Ampulla vater karsinomunda, klinik sarılık aralıklı olup kolanjit ile birliktedir. Çünkü bu tümörler tekrarlayan nekroz ve tümörün yumuşaması sonucunda sarılık ve kolanjitin geçici olarak düzelmesine müsaade ederler. Hastaların üçte bir kadarında ülserleşen bir tümörden olan gizli kanama anemiye neden olabilir. Geçici ağrısız sarılık, anemi ve palpabl safra kesesinden oluşan klinik üçlü ampuller kanser için nispeten özgüldür, ancak hastaların %10'undan daha az bir kısmında görülür. Ampuller tümörlerde kilo kaybına %4-10, karın ağrısına % 8-25 oranında rastlanmaktadır (29-31).

Duodenal adenokanserin klinik seyri gastrointestinal sistemin başka yerlerindeki kanserlere benzer olup gizli gastrointestinal kan kaybına bağlı anemi, melena ve tıkanmaya neden olabilir. Fizik muayenede asit, sol supraklaviküler adenopati (Virchow nodülü), periumbilikal nodüller (Sister Mary Joseph nodülü), palpabl karaciğer kitlesi veya palpabl pelvik kitle (Blummer's shelf) gibi ilerlemiş hastalık veya metastaza ait kanıtlar araştırılmalıdır. Palpe edilen safra kesesi (Courvoisier- Terrier kuralı) varlığı, %25-30 hastada görülür, ancak, aksi ispat edilene kadar koledoğun malign obstrüksiyonuna işaret eder. Courvoisier tıkanma sarılığında, dilate safra kesesi ele geldiğinde, tıkanmanın olası nedeninin safra taşı olmadığını belirtmiştir. Özellikle pankreas baş kısmından kaynaklanan tümörlerde serum ALP, GGT ve bilirubin düzeylerinde yükseklikler saptanabilir. İştahsızlık ve buna bağlı yetersiz beslenme sonucu hipoalbuminemi ve anemi görülebilir. Safra stazına bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar, koagulasyon bozuklukları olabilir. Bunların hiçbirisi tanı açısından spesifik olmamakla beraber tanıyı destekler niteliktedir.

2.3.2.2. Endokrin Pankreas Tümörleri (Adacık Hücreli Tümörler)

Endokrin pankreas tümörleri göreceli olarak nadirdir, ancak çoğu cerrahın pratikte rastlayabileceği sıklıktadır. Pankreasın endokrin hücreleri veya adacık hücreleri ‘’amine precursor uptake and decarboxylatin’’(APUD) hücreleri olarak da bilinen nöral crest hücrelerinden köken alır. Pankreasın çoğu endokrin tümörleri fonksiyoneldir. Yüksek hormon düzeylerine veya herhangi bir klinik sendroma neden olmayan endokrin pankreas neoplazmları nonfonksiyonel olarak kabul edilirler. Endokrin pankreas tümörlerinin çoğu maligndir ancak bu tümörlerin seyri pankreasın ekzokrin tümörlerininkinden daha iyidir. Bu tümörler serum hormon düzeylerinin yüksek olması ya da klinik sendromlarının tanınması ile tanınırlar. Tümör tesbit edildiği zaman uygulanacak cerrahi, ya tümörün tamamen rezeksiyonu, ya da eğer rezeksiyon mümkün değilse, debulking ile semptom kontrolüne yönelik olacaktır (32).

2.3.2.2.1. İnsulinoma

En sık görülen pankreas endokrin tümörüdür. Whipple triadı olarak bilinen klinik sendromla belirti verir. Whipple triadı, açlık hipoglisemisi, Kan glukoz düzeyinin 50 mg/dL’nin altında olması ve semptomların glukoz verilmesi ile gerilemesinden oluşur. C-peptid düzeyi yüksektir. İnsulinomalar baş, gövde ve kuyruk kısımlarında eşit olarak dağılma eğilimindedirler (33). %90 oranında sporadiktir, %10 MEN-I sendromu ile ilişkilidir. MEN-I ile ilişkili olanlar multifokal olma eğilimindedirler ve rekürrens oranları daha yüksektir (32).

2.3.2.2.2. Gastrinoma

Gastrik asit hipersekresyonu ve peptik ülser gelişimine yol açan gastrin salgılayan bir tümördür. Zollinger-Ellison sendromuna (ZES) neden olur. Hastaların %70-90’ında primer gastrinoma passaro üçgeninde bulunur. Passaro üçgen sistik kanalın ortak hepatik kanalla birleştiği nokta, duodenumun iki ve üçüncü kıtalarının kesiştiği nokta ile pankreas boynu ile gövdesinin birleştiği nokta arasındadır. Bununla birlikte gastrinomalar vücutta herhangi bir yerde bulunabilirler. Bu yüzden tüm vücut sintigrafisi gerektirir ve genellikle oktreotid sintigrafisi kullanılır. Oktreotid sintigrafisi BT’den daha duyarlıdır. Gastrinomaların %85’ini lokalize eder. 1 cm’den küçük tümörleri bile saptar (32).

2.3.2.2.3. VIPoma

Sulu intermittan diyare, buna bağlı dehidtarasyon, sıvı elektrolit kaybının neden olduğu halizlik bu tümörün klinik görünümüdür. Gayta ile çok yüksek miktarda potasyum kaybı vardır. Sıklıkla pankreas kuyruğunda lokalizedirler.

2.3.2.2.4. Glukagonoma

Tanı genellikle serum glukagon düzeylerinin 500 pg/dL'nin üzerinde olması ile konur. Hafif bir diyabet vardır. Dermatit ile ilişkili diyabet akla glukagonomayı getirir. Kronik nekrolitik migratuar eritem alt abdomen, perine, ağız çevresi ayaklarda ortası iyileşen, kenarlardan genişleyen bir lezyondur. Pankreas gövde ve kuyrukta yerleşme eğilimindedirler.

2.3.2.2.5. Somatostatinoma

Somatostatin salgılayan bir tümördür. %60 oranında periampuller bölgede yerleşir. Somatostatin, pankreatik ve bilier sekresyonları inhibe ettiği için hastalarda insülin sekresyon inhibisyonuna bağlı diyabet, safra stazına bağlı safra taşı ve pankreas ekzokrin sekresyon inhibisyonuna bağlı steatore vardır. En sık belirti karın ağrısı ve sarılıktır. Serum somatostatin düzeyi 10 ng/mL'nin üzerindedir.

2.3.2.2.6. Nonfonksiyonel Adacık Hücreli Tümörler

İnsulinomadan sonra en sık görülen adacık hücreli tümörlerdir. Büyüklük ve lokalizasyon nedeniyle semptom verinceye kadar klinik olarak sessiz oldukları için tanı konulduğu anda genellikle malignderler ve büyük oranda metastaz yapmışlardır. Tümör hücreleri Pankreatik polipeptid (PP) ile boyanırlar ve PP düzeyleri yüksektir. Tümör yavaş seyirlidir ve 5 yıllık sağ kalım oldukça yüksektir.

2.3.2.3. Pankreasın Kistik Tümörleri

Pankreasın kistik tümörleri oldukça nadir görülürler. %1 oranında malignderler. Seröz kistadenom benign davranış gösterirken müsinöz kistik neoplazi ve intraduktal papiller müsinöz neoplazi malignderler. IPMN müsin üretimine bağlı pankreas kanalında dilatasyon ile kendini belli eden bir tümördür. Pankreasın kistik tümörleri malignite şüphesi varsa çıkarılırlar. Küçük lezyonlar için enükleasyon yeterlidir. Lezyon büyükse eğer lokalizasyon cerrahinin şeklini belirler. Gövde ve kuyrukta ise distal pankreatektomi gerekir. Baş kısmındaki lezyonların tedavisinde daha az agresif davranılır. Kesin malign olduğu düşünülen lezyonlarda rezeksiyon yapılır.

2.3.3. Pankreatit

Akut pankreatit (AP), pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize; organizmada lokal, bölgesel ve sistemik yansımalara, komplikasyonlara yol açan bir klinik tablodur. AP klinik olarak akut karın ağrısı, kanda ve idrarda pankreas enzimleri konsantrasyonlarında artışın olduğu nonbakteriyel pankreas inflamasyonudur (34-35). Hastaların % 80'inde gelişen pankreatit tablosu, kendini sınırlayan ve ılımlı olan, lokal ve sistemik komplikasyonları nadir olarak gelişen ve genel destek tedavisiyle düzelebilen akut ödematöz pankreatit (AÖP) tipindedir. Geri kalan % 20 hastadaki tablo ise şiddetli, organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek oranda seyrettiği akut nekrotizan pankreatit (ANP)'e kadar ilerleyen şekildedir (36). Akut pankreatitin tedavisi medikaldir ancak klinik tedavinin belirsiz olması, birlikte safra yolu hastalığının bulunması, pankreatik apse, enfekte pseudokist, enfekte pankreatik nekroz gibi durumlarda cerrahi yapılmaktadır. Nekrozektomi, açık ya da kapalı drenaj en çok yapılan işlemlerdir.

Kronik pankreatitte cerrahi tedavi endikasyonları ise şiddetli ve kontrol edilemeyen ağrı, pseudokist, pankreatik fistül, pankreatik asit, pankreatite bağlı olarak komşu organlarda gelişen distal koledok tıkanması, duodenal onstüksiyon gibi komplikasyonlardır.

2.4. Pankreas Cerrahisinin Komplikasyonları

2.4.1. Genel komplikasyonlar

Kanama pankreas cerrahisi sonrasında özellikle postoperatif erken dönemde görülen en sık komplikasyondur. Pankreatikoduodenektomi sonrasında görülebilen mide boşalmasında gecikme, ekzokrin salgı yetersizliğine bağlı metabolik komplikasyonlar, ayrıca yara yeri enfeksiyonu, intraabdominal apse, safra fistülü, pankreatik fistül diğer önemli komplikasyonlardır.

2.4.2. Pankreatik fistül

Pankreas cerrahisinden sonraki en önemli komplikasyon pankreatik fistül gelişimidir. Pankreatik fistül diğer major komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir. Pankreatik sızıntıdan salgılanan enzimlerin aktif hale gelmesi,

otodigesyona bu da peripankreatik koleksiyon, intraabdominal abse, mide boşalmasının gecikmesine ve postoperatif hemorojiye neden olur.

Geleneksel olarak fistülün teşhisi, dren sıvısının amilaz içeriğinin zengin olması ya da pankreatik anastomoz kaçağının radyolojik olarak tesbit edilmesi ile konmuştur. Postoperatif pankreatik fistül %2-30 arasında rapor edilmiştir. Bununla birlikte pankreatik fistül tanımının çeşitliliği nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir (1).

Pankreas rezeksiyonu sonrası pankreatik fistül gelişimi için literatürde birçok risk faktörü sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, sarılığın derecesi, kötü beslenme, pankreas baş rezeksiyonu yapılan hastalarda periampuller bölge hastalığının patolojisi, rezeke edilen pankreas kısmı, pankreas güdüğünün kıvamı, pankreatik kanalın genişliği, operasyon zamanı, rezeksiyonun tipi, pankreatik anastomozun tekniği ve intraoperatif kan kaybı bunlar arasında sayılabilir (30,37,38). Ayrıca yeni litaratürler, cerrahın tecrübesini ve profilaktik somotostatin kullanımını, pankreatik fistülü etkileyen faktörler arasında bildirmişlerdir (30,37-40,42).

2.4.2.1. ISGPF'ye Göre Pankreatik Fistül

Pankreatik fistülün, objektif ve uluslararası bir tanımının olmaması bir takım zorluklara neden olmuştur. Bu problemi çözmek için uluslararası yüksek deneyimli merkezlerde çalışan 37 cerrah, ISGPF (International Study Group on Pancreatic Fistula Definition) adı altında kendi deneyimleri ve litaratürleri inceleyerek ortak bir tanım kararlaştırdılar (37,43). ISGPF'ye göre pankreatik fistülün tanımı; enzim akışkan maddenin, pankreatik kanal epiteli ile pankreatik diğer yüzeyel epitelyum hücreleri arasında anormal iletişim kurması olarak tanımlanır. Operasyon veya operasyondan sonra yerleştirilen perkütan drenden gelen akışkan sıvının debisi nekadar olursa olsun, postoperatif 3 gün boyunca, 3 farklı zamanda alınan dren amilaz değerinin, serum amilaz değerinden yüksek olması şeklinde kabul edilir (37,43). Bu nedenle pankreatik fistül gelişimini erken dönemde tesbit edebilmek için drenden gelen içeriğin günlük renk ve debi takibi, içeriğin amilaz değerinin ölçülmesi, hastanın klinik halinin, laboratuar testleri ve monitarizasyon ile izlenmesi ile mümkündür. Dren içeriğinin rengi kabaca fikir verebilir. İçeriğin renginin koyu kahverengi olması infekte fistülü, yeşilimsi olması safra fistülünü, temiz maden suyu görünümde olması ise de pankreatik fistülü düşündürür (37,43). Labaratuvar testlerinde lökositoz ile birlikte C reaktif protein artışı olur. Hastalar karın ağrısı tarifleyebilir, mide boşalması ve barsak hareketleri değişebilir. Ateş ve abdominal gerginlik, sepsis bulgularını gösterir. Radyolojik görüntüleme, pankreatik fistül teşhisinde zorunlu değildir. Yine de intrabdominal koleksiyon veya abseyi

göstermesi ayrıca drenin batın içindeki yerleşiminin izlenmesi ve stent migrasyonunu değerlendirilmesi açısından değerlidir. Pankreatik fistülü sınıflandırmak için değişik kriterler kullanılır. Drenden gelen içeriğin tipi esas alındığında; sadece pankreas sıvısı içeriyorsa saf, pankreas sıvısına ek olarak safra ya da enterik sıvı içeriyorsa mikst fistül denir. Günlük fistül debisi 200 cc altında ise düşük debili, 200 cc'nin üzerinde ise yüksek debili fistül olarak adlandırılır (37).

ISGPF, pankreatik fistülü kliniğin ağırlığına göre de derecelendirdi (37).

•Grade A Fistül: Geçici fistül de denir. Bu durumda klinik belirti yoktur. Hasta klinik olarak iyidir, antibiyotik, octreotid, parenteral tedavi ihtiyacı yoktur. Fistülün drenajı postoperatif konforu etkilemez. Konservatif tedavi ile düzelir.

•Grade B Fistül: Hastada karın ağrısı, ateş, lökositoz gibi klinik belirtiler mevcuttur. Parenteral veya enteral nutrisyon başlanır. Hastanede kalış süresini uzatarak maliyeti artırır. USG ve BT ile drenin yerleşimi kontrol edilir ve belirgin koleksiyon varsa dren yenilenebilir ya da perkütan drenaj ihtiyacı olabilir. Genellikle konservatif tedavi yeterli olur.

•Grade C Fistül: Hayatı tehdit eden bir durumdur ve postoperatif takipte major değişiklikler gerektirir. Parenteral ve ya enteral beslenme, IV antibiyotik tedavisi, octreotid verilmesi ve yoğun bakım ihtiyacı vardır. BT taranmasında endişe verici peripankreatik toplanmaları gösterebilir. İnvaziv cerrahi (relaparatomi veya perkütan drenaj) gerektirir. Sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir.

2.4.2.2. Pankreatik fistülün tedavisi

Hastada gelişen fistülün tedavisindeki yaklaşım, hastanın klinik kondüsyonu ile yakından ilişkilidir. Fistüllerin %85-90'ı konservatif tedavi ile düzelir. Geri kalanında invaziv işlemler ile araya girmek gerekir. Cerrahi eksplorasyon, çoklu organ yetmezliği olsun ya da olmasın intraabdominal abse ve sepsislerde yapılır.

Relaparotomide hastanın eksplorasyon bulgularına göre basit veya geniş bir peripankreatik drenaj, pankreatikoenterik anastomozun yenilenmesi veya tamamlayıcı pankreatektomi yapılabilir (37).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2012 tarihleri arasında pankreas ameliyatı yapılan 42 hasta dahil edildi. Hastalar periampuller bölge tümörü nedeniyle pankreas başı rezeksiyonu yapılan ve pankreas gövde veya kuyruk tümörü ya da travmatik pankreas yaralanması nedeniyle distal pankreatektomi yapılan toplam 42 hasta dahil edildi. Bu grup çalışma grubu olarak isimlendirildi. Pankreas rezeksiyonu yapılan hastalar daha sonra fistül gelişen ve fistül olmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Pankreas fistülü tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre ameliyatı yapan cerrah tarafından konuldu ve net kriterler aşağıdaki gibi belirlendi.

Fistül kriterleri

1-Ameliyattan sonra hastanın operasyon lojuna konulan drenlerinden beklenenden fazla drenaj olması (300 cc ve üzeri)

2-Drenajın görüntü özellikleri itibari ile seröz akıntı dışı vasıfta olması (safralı veya kanlı)

3-Drenaj artışıyla beraber hastanın ateşinin yükselmesi ve bu ateş yükselmesi için belirlenebilen başka bir kaynağın olmaması

4-Radyolojik olarak hastanın operasyon lojunda ve/veya diğer batın kısımlarında komplike sıvı kolleksiyonlarının olması

5-Klinik olarak hastanın karın bulgularının bir kaçağı düşündürecek veriler içermesi

6-Laboratuvar parametrelerin metabolik kayıplarla uyumlu olacak şekilde bozulması

Kontrol grubu olarak pankreas dışı operasyon geçiren 30 hasta belirlendi.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Çalışma grubundaki tüm hastaların pankreas anastomozu komşuluğundaki, kontrol grubundaki hastaların ise operasyon lojundaki dren içeriğinden postoperatif ilk 7 gün boyunca sıvı örnekleri alındı. Örnekler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında Beckman Counter-AU5800 adlı kapalı devre cihazda açık reagent işlemiyle amilaz değeri çalışıldı.

Çalışma grubundaki tüm hastalara yedinci gün sonunda bilgisayarlı batın tomografisi çekildi. Bilgisayarlı batın tomografisi intravenöz kontrastlı olarak çekildi ve

bunun için hastaların böbrek fonksiyonları işlemden önce tekrarlandı. Hastaların sıvı tedavisi, ilaç tedavisi, beslenmeleri, drenlerin alınması ve taburculuk kararları yine ameliyatı yapan cerrahi ekip tarafından yürütüldü.

Aşağıdaki durumlarda hasta çalışmadan çıkarıldı;

1- Hastanın çalışmaya dahil olmak istememesi

2- Pankreas rezeksiyonu sonrasında erken dönemde kaybedilen hastalar

3- Drenleri 7 günden uzun tutulmayan hastalar hem kontrol hem de çalışma grubunda çalışmaya alınmadılar

Çalışma grubunda yer alan ve fistül olan ve olmayan hastalarda ve ayrıca kontrol grubunda tüm demografik bilgiler, ameliyat öncesi yapılan tüm laboratuvar ve radyolojik tetkikler, ameliyat endikasyonları, ameliyatın tipi, intraoperatif bulgular, postoperatif erken dönem bulguları, komplikasyonlar ve mortalite kaydedildi.

Analizde fistül grubuyla fistül gelişmeyen grup ve kontrol grubunun ortalama dren amilaz düzeyleri hem toplam takip süresince hem de gün bazında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapılmış olup, veriler Anova ve bağımsız t testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup ‘p’ değerinin 0,05 ten küçük olması anlamlı olarak yorumlandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 28 tanesine whipple, 14 tanesine distal pankreatektomi yapıldı. Hastaların yaşları 25 ile 84 arasında değişmektedir. 25 tanesi erkek, 17 tanesi kadındır. Kontrol grubu ise yaşları 21 ile 57 arasında değişen 13 kadın, 17 erkek olmak üzere 30 hastadan oluşmaktadır.

Tablo 1: Hastaların preoperatif biyokimyasal parametreleri

Hastalar	ALP	GGT	T.BİL	D.BİL	AST	ALT	ALBUMİN
1	44	17	0,8	0,5	31	37	2,9
2	163	35	0,4	0,1	37	74	4,8
3	131	82	2,7	1,6	791	469	3,6
4	268	83	1,3	1,2	114	207	3,7
5	64	92	1,1	0,3	312	610	4,5
6	236	573	11,2	8,1	160	220	2,7
7	85	29	1,1	0,2	380	740	4,2
8	276	411	4,2	3,4	96	163	3,8
9	191	396	15,7	14,3	72	106	3,1
10	439	118	24,4	23,5	52	88	4
11	648	936	9,7	9,4	191	154	3,4
12	127	19	0,5	0,2	21	24	4,5
13	116	123	0,4	0,1	19	23	3,8
14	326	263	15,8	13,9	120	271	4,5
15	65	219	1,6	0,3	36	25	4,5
16	28	19	7,8	6,3	42	16	2,6
17	100	38	0,6	0,1	45	71	3,1
18	166	106	2,6	1,5	15	9	2,2
19	295	141	7,7	7,4	43	43	2,8
20	543	651	9,7	7,8	325	387	3,2
21	213	129	6,6	5,1	145	211	3,3
22	29	21	1,1	0,8	15	13	3,8
23	567	486	9,3	8,1	119	187	4,3
24	85	9	1,6	1,3	23	51	1,4
25	100	52	1,1	0,6	44	23	3,1
26	426	105	1,3	0,8	47	42	2,2
27	74	88	0,2	0,1	23	28	2,7
28	379	534	4,2	3,4	65	60	2,9
29	170	57	14,6	12,4	85	127	2,4
30	78	37	5,3	2,4	24	26	2,8
31	55	23	0,4	0,1	23	21	4,2
32	111	23	0,2	0,1	22	20	4
33	178	286	0,4	0,2	70	58	3,4
34	67	41	0,5	0,2	35	43	4,1
35	95	42	0,2	0,1	17	24	4,4
36	44	27	0,8	0,6	41	49	3,3
37	68	37	0,2	0,1	22	42	4,1
38	77	29	0,6	0,2	29	24	4,1
39	65	23	0,5	0,3	33	41	3,7
40	67	11	0,4	0,1	26	16	3,4
41	74	135	0,5	0,3	38	45	3,1
42	86	12	0,4	0,1	15	10	3,6

Hastaların preoperatif laboratuar değerlerine bakıldığında distal panreatektomi yapılan hastaların biyokimyasal parametrelerinin normal olduğu görülmektedir. Whipple yapılan hastaların 14 tanesinde hafif ya da belirgin ikter mevcuttur. Whipple yapılan ve fistül gelişen hastaların 2 tanesinin preoperatif bilirubin değerleri 10 mg/dl 'nin üzerindedir. 31 hastanın preoperatif albümin düzeyleri normal iken 11 hastanınki 3 mg/dl 'nin altındadır.

Whipple yapılan 28 hastanın patolojik tanılarının dağılımına bakıldığında:

25 adenokarsinom, 1 nöroendokrin tümör, 1 non-hodgkin malign B hücreli lenfoma, 1 seröz kistadenom tesbit edilmiştir.

Distal pankreatektomi yapılan 14 hastanınki ise:

3 müsinöz kistadeno karsinom, 2 müsinöz kistadenom, 1 davranışı belirlenemeyen endokrin pankreas tümörü, 1 adacık hücreli tümör, 1 adenokarsinom, 1 asinüs hücreli tümör, 1 solid pseudopapiller tümör, 1 hidatik kist, 1 kronik pankreatite bağlı apse görülmüştür. 1 hastaya travmatik laserasyon nedeniyle, bir hastaya da dalaktaki kitle invazyonu dolayısıyla distal pankreatektomi yapılmıştır.

Bu hastaların yirmisinin klinik takiplerinde postoperatif dönemde 37,5- 39 °C ateşleri oldu. Ateşi olan 20 hasta tekrar değerlendirilmeye tabi tutuldular. Bu hastalara PA-AC grafisi çekildi ve tüm batın USG bakıldı. 7 hastada yara yeri enfeksiyonu, 2 hastada atelektazi ve 11 hastanın batın USG'sinde batında komplike serbest mayi tesbit edildi. Yara yeri enfeksiyonu olan hastalar pansuman, kısmi debridman ve medikal olarak tedavi edildiler. Atelektazi gelişen 2 hasta yoğun bakım şartlarında medikal olarak tedavi edildiler.

Batında sonografik olarak mayi tesbit edilen hastaların günlük drenaj miktarları diğer hastalara oranla daha yüksek debi ile seyretti. En düşük 300 cc, en yüksek 1100 cc olmak üzere ortalama 500 cc safralı, kanlı ya da gri renkli drenajları oldu. Bu hastalar, dren amilaz değerleri de takip edilerek pankreatik fistül olarak değerlendirildiler. Arteryel kan gazı çalışıldı. Fistül düşünülen 11 hastanın tamamında değişen derecelerde metabolik asidoz tesbit edildi. Biyokimyasal laboratuar tetkiklerinde serum bikarbonat düzeyi düşük, anyon gap normal bulundu. Çalışma dahilindeki tüm hastalar postoperatif yedinci gün intravenöz kontrastlı tomografi ile değerlendirildi. Fistül düşünülen 11 hastanın tomografik değerlendirilmesinde batında özellikle pankreas anastomozu komşuluğundaki dren etrafında komplike mayii, etraf dokularda ödematöz değişiklik ve mezenterde kirlilik tesbit edildi.

Tablo 2: Fistül gelişen hastaların demografik verileri ve 7 günlük dren sıvısı amilaz değerleri (U/L)

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Patoloji	Operasyon	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün
1	E	54	Pankreas Gövdede Kitle	Distal	1703	25651	96778	75830	124360	99035	85567
2	E	57	Distal Koledokta Ktle	Whippe	2066	15569	66236	71403	60129	81967	84300
3	E	70	Pankreas Başında kitle	Whippe	1562	45652	19820	43487	41960	58780	61225
4	E	62	Pankreas Başında kitle	Whippe	853	3036	5634	12241	35794	57361	47846
5	E	65	Pankreas Başında kitle	Whippe	11687	65630	151324	130274	112824	104935	97215
6	K	62	Distal Koledokta Kitle	Whippe	1685	7254	12483	42766	77438	82374	79205
7	E	67	Pankreas Başında kitle	Whippe	450	265	1247	14229	60334	97254	92469
8	E	84	Pankreas Başında kitle	Whippe	1085	1128	2630	10276	53627	61883	49471
9	K	79	Pankreas Başında kitle	Whippe	1170	6651	124386	105637	114735	122759	110580
10	K	72	Pankreas Başında kitle	Whippe	903	88509	124552	105326	112679	97861	102325
11	E	49	Pankreas Kuyrukta Kitle	Distal	11306	11278	11676	24546	35628	52924	46880

Fistül gelişen 11 hastanın 3 ‘ü kadın, 8 ‘i erkektir. Yaş aralığı 49-84 arasındadır. 2 hastaya distal pankreatektomi, 9 hastaya whipple ameliyatı yapıldı. Pankreas gövdesinde kitle nedeniyle distal pankreatektomi yapılan tablo 2’deki 1 numaralı satırda belirtilen hasta postoperatif 8. gün pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi.

5 ve 9 numaralı satırlarda gösterilen whipple ameliyatı yapılmış iki hastanın drenaj miktarları günlük ortalama 1000 cc civarında seyretti. Postoperatif dönemde 3. gün yoğun bakımdan çıkarıldıkları halde genel durum bozukluğu nedeniyle 5. gün tekrar yoğun bakıma alındılar. Derin metabolik asidoz ve elektrolit bozukluğu nedeniyle sırasıyla 11 ve 13. günlerde kaybedildiler.

3 ve 8 numaralı satırlarda gösterilen hastalar postoperatif üçüncü gün yoğun bakımdan çıkarıldılar. Servisteki takiplerinde yüksek ateş, taşikardi, takipne, hipotansiyon olması üzerine sırayla postoperatif 8 ve 6. günlerde sepsis tanısıyla yeniden yoğun bakıma alındılar. Drenaj miktarları azaldığı, dren etrafında mayi biriktiği için drenlerin çalışmadığı düşüncesiyle her iki hastaya da radyoloji kliniğince perkütan dren tatbik edildi ve octreotid başlandı. Ancak hastalar sırasıyla 23 ve 15. günlerde kaybedildiler.

10 numaralı satırda belirtilen hasta postoperatif üçüncü gün yoğun bakımdan çıkarıldı. Dren sıvısı amilaz değerleri yüksek olduğu halde yedinci gün çekilen BT sonucu batında mayi tesbit edilmemesi ve drenaj miktarının günlük 20 cc nin altına inmesi, klinik ve laboratuar olarak stabil olması dolayısıyla hasta, 10. gün drenleri çekilerek taburcu edildi. Taburcu edildikten 6 gün sonra genel durum bozukluğu tanısıyla müracaat eden hastanın arteryel kan gazı değerlendirildiğinde metabolik asidoz tesbit edildi. Tekrar hospitalize edildi. Hastanın insizyonundan az miktarda

akıntı olduğu görüldü. Batın tomografisinde batında yoğun komplike mayı görüldü. Radyoloji kliniğince perkütan dren tatbik edildi. Octreotid başlandı. Hasta 76. gün sepsis ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

4 numaralı satırda gösterilen hasta postoperatif 11. gün tekrar ameliyata alındı ve wirsungojejunostomisi revize edildi. Hasta ilk ameliyatından sonraki 19. gün drenleri çekilerek taburcu edildi.

3 hastaya radyoloji kliniğince drenler çalışmadığı için perkütan dren tatbik edildi. Dren ile taburcu edilen hastaların kontrollerinde drenaj miktarının yok denecek kadar azaldığı görüldü ve drenleri çekildi.

11. satırda gösterilen hasta postoperatif 34. gün drenajı devam etmesi üzerine drenleri ile taburcu edildi. Halen kontrolleri devam etmekte.

Tablo 3: Çalışma grubundaki fistül olmayan hastaların dren sıvısı amilaz değerleri (U/L)

S.No	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün
1	255	263	136	192	190	178	212
2	410	474	351	146	161	178	166
3	1013	1254	980	377	202	226	225
4	766	601	514	556	486	274	280
5	654	584	725	354	852	445	352
6	997	853	634	712	425	297	251
7	2035	3652	1954	1068	990	760	571
8	660	447	451	568	228	310	284
9	224	188	102	66	41	46	25
10	119	98	98	84	60	36	42
11	1490	879	1022	24	22	36	20
12	55	46	33	29	40	27	13
13	1253	1232	524	185	51	23	35
14	80	44	154	76	24	47	51
15	1920	3080	1450	712	321	355	297
16	204	351	136	1122	1145	1093	1127
17	153	148	1327	976	402	158	42
18	407	400	232	5	3	11	14
19	77	20	19	29	22	25	28
20	1013	694	351	1888	6820	3583	3872
21	129	136	101	73	62	40	41
22	65	74	50	55	61	46	48
23	82	88	53	24	25	36	27
24	191	233	175	110	43	49	54
25	24	53	45	32	30	22	28
26	1305	334	21	28	42	23	29
27	1055	938	507	263	280	188	59
28	387	228	255	422	340	155	92
29	265	143	156	98	109	72	33
30	833	659	351	221	204	117	88
31	10019	517	171	111	103	124	130

Tablo 4: Kontrol grubu dren sıvısı amilaz değerleri (U/L)

S.No	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün
1	24	30	23	32	19	31	26
2	33	29	39	43	45	36	39
3	56	51	55	49	44	40	42
4	9	16	30	21	18	22	25
5	42	47	41	39	33	50	44
6	63	66	58	60	55	50	53
7	40	29	35	42	38	39	30
8	22	25	18	19	23	20	15
9	55	52	43	48	45	45	40
10	50	51	57	43	45	40	47
11	23	28	30	21	30	25	27
12	61	66	70	78	72	75	60
13	5	11	9	10	15	13	10
14	83	75	80	87	79	81	87
15	39	36	51	45	43	31	40
16	49	40	21	60	52	55	36
17	26	32	25	34	31	21	28
18	66	71	75	73	67	70	71
19	37	34	49	43	51	35	40
20	40	45	39	35	41	49	45
21	86	89	95	90	71	73	66
22	63	50	59	65	51	40	49
23	18	24	25	21	29	33	35
24	22	26	20	24	20	25	23
25	18	16	19	22	20	19	15
26	66	67	59	61	64	60	47
27	46	40	47	39	35	42	44
28	20	26	33	35	40	43	43
29	31	40	39	43	47	36	39
30	55	53	60	62	67	58	60

Günler	Gruplar	N	Ortalama	Standart Sapma
1. Gün	Çalışma	42	1504,76	2743,530
	Kontrol	30	41,60	20,967
2. Gün	Çalışma	42	5915,10	17007,734
	Kontrol	30	42,17	19,230
3. Gün	Çalışma	42	14996,29	37911,767
	Kontrol	30	43,47	20,572
4. Gün	Çalışma	42	15395,74	33095,268
	Kontrol	30	44,80	20,567
5. Gün	Çalışma	42	20078,38	37486,077
	Kontrol	30	43,00	17,665
6. Gün	Çalışma	42	22050,31	38697,839
	Kontrol	30	41,90	17,645
7.Gün	Çalışma	42	20609,98	36379,074
	Kontrol	30	40,87	16,976
Ortalama	Çalışma	42	11057,37	18685,298
	Kontrol	30	41,23	18,355

Tablo 5: Çalışma grubu ile kontrol grubu dren amilaz değerlerinin ortalama ve standart sapmalarını gösteren tablo

	Gruplar	N	X	t	p
1. Gün	Çalışma	42	1504,76	3,456	,001
	Kontrol	30	41,60		
2. Gün	Çalışma	42	5915,10	2,238	,031
	Kontrol	30	42,17		
3. Gün	Çalışma	42	14996,29	2,556	,014
	Kontrol	30	43,47		
4. Gün	Çalışma	42	15395,74	3,006	,005
	Kontrol	30	44,80		
5. Gün	Çalışma	42	20078,38	3,464	,001
	Kontrol	30	43,00		
6. Gün	Çalışma	42	22050,31	3,686	,001
	Kontrol	30	41,90		
7.Gün	Çalışma	42	20609,98	3,664	,001
	Kontrol	30	40,87		
Ortalama	Çalışma	42	11057,37	3,821	,000
	Kontrol	30	41,23		

Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bağımsız t testi tablosu

Tablo 5 ve 6'dan anlaşıldığı üzere çalışma grubu ile kontrol grubu dren sıvısı amilaz değerleri kıyaslandığında iki grup arasında tüm günlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür (p<0,05).

	1.Gün	**2 Gün**	**3.Gün**	**4.Gün**	**5.Gün**	**6.Gün**	**7.Gün**
	(t) p	(t) p	(t) p	(t) p	(t) p	(t) p	(t) p
Fistül +	(7,630)	(3,960)	(5,456)	(7,702)	(7,393)	(20,470)	(19,187)
Fistül -	0,001	0,001	0,001	0,002	0,002	0,003	0,002
Fistül +	(7,640)	(2,371)	(5,401)	(7,613)	(7,233)	(20,209)	(18,947)
Kontrol	0,001	0,034	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Fistül -	(3,080)	(3,760)	(4,358)	(3,809)	(1,836)	2,070	(1,824)
Kontrol	0,03	0,001	0,002	0,003	0,076	0,064	0,073

Tablo 7: Grupların birbirleri ile karşılaştırıldığı bağımsız t testi

Not: t: bağımsız t testindeki t değeri; p:ise 0,05 anlamlık düzeyi

Tablo 8: Tek Yönlü ANOVA

(I) gruplar	(J) gruplar	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound	Upper Bound
Fistul +	Fistül -	53053,935*	2255,121	,000	48623,28	57484,59
	Kontrol	53480,678*	2264,943	,000	49030,72	57930,6
Fistül -	Fistul +	-53053,935*	2255,121	,000	-57484,59	-48623,28
	Kontrol	426,743	1645,681	,796	-2806,54	3660,03
Kontrol	Fistul +	-53480,678*	2264,943	,000	-57930,63	-49030,72
	Fistül -	-426,743	1645,681	,796		2806,54

Tablo7 ve Tablo 8'e göre

Çalışma grubu fistül gelişen ve fistül gelişmeyen iki gruba ayrılıp hem kendi arasında hem kontrol grubu ile karşılaştırıldığında:

Fistül gelişen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Fistül gelişen grup ile fistül gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Fistül gelişmeyen grup ile kontrol grubu arasında ilk 4 gün fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), 5,6 ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

Pankreasın benign ve malign lezyonları ve travmalarında pankreatoduodenektomi ve distal pankreatik rezeksiyon Dünya çapında standardize olmuş cerrahi işlemlerdir. Başlıca endikasyonlar tümörlerdir. Onkolojideki gelişmelerle beraber cerrahi tekniğin daha da ileri gitmesi endikasyonların zorlanmasına ve genişletilmesine neden olmuştur. Tüm bu gelişmeler pankreas rezeksiyonu sonrası mortalite oranını %20'lerden %5'lere indirmiştir (44-47). Genel olarak pankreas cerrahisi sonrasında komplikasyon oranı %30-50'dır (50,51). Bu komplikasyonlardan şüphesiz en önemlisi pankreas fistülü görülmesidir. Pankreas fistülü görülme oranı bazı kaynaklara göre %5-40 arasında bazılarına göre %16-28 arasında bildirilmiştir (47-49,52,53,56-59). Bizim serimizde pankreas rezeksiyonu yapılan 42 hastadan 11'inde klinik olarak doğrulanabilir pankreas fistülü oluşmuştur. Bu oran yaklaşık olarak %26'ya tekabül etmektedir.

ISGPF'ye göre pankreatik fistülün tanımı; enzim akışkan maddenin, pankreatik kanal epiteli ile pankreatik diğer yüzeyel epitel hücreleri arasında anormal iletişim kurması olarak tanımlanır. Operasyon veya operasyondan sonra yerleştirilen perkütan drenden gelen akışkan sıvının debisi ne kadar olursa olsun, postoperatif 3 gün boyunca, 3 farklı zamanda alınan dren amilaz değerinin, serum amilaz değerinden yüksek olması şeklinde kabul edilir (62).

Pankreas fistülünün diğer gastrointestinal fistüllerden önemli bir farkı vardır. Bu da destrüktif vasfından dolayı meydana gelebilen katastrofik sonuçlarıdır. Sızan pankreas sıvısının miktarının az olması ve uygun şekilde drene edilmesi olumlu sonuçlar vermektedir. Ancak pankreas sıvısının peripankreatik dokuya sızması bu bölgede doku nekrozuna ve beraberinde kanamalara neden olur. Pankreas rezeksiyonu sonrası kanama yaklaşık %10 oranında gözlenmektedir ki bu da sepsis ve daha öncelikle de anastomoz kaçağı ile ilişkilidir (54,55). Özellikle pankreatikoduodenektomiden sonra safra ve mide anastomozlarında bozulmaya neden olmaktadır. Bu nedenle pankreas fistülü gelişen hastalarda beraberinde kanama, diğer anastomozların bozulması, pankreatit, akciğer komplikasyonların gelişmesi gibi riskler daha fazladır (60,61).

Pankreas rezeksiyonu sonrası pankreatik fistül gelişimi için literatürde birçok risk faktörü sunulmuştur. Bunlar içerisinde yaş, cinsiyet, kilo (obezite), primer neden gibi çok sayıda neden vardır. Pankreas rezeksiyonu sonrasında fistül gelişmesi yapılan cerrahiyle de doğrudan ilişkilidir. Kabaca sınıflandırıldığında pankreas baş rezeksiyonu yani pankreatoduodenektomi ve geri kalan kısımların rezeksiyonu yani distal pankreatektomi şeklinde ayrılabilir. Distal pankreatektomilerde fistül oranı pankreatoduodenektomilere göre daha az oranda görülmektedir. Bu durum bizim serimizde de böyledir. Nitekim distal rezeksiyon yapılan hastalardan sadece ikisinde fistül gelişirken bu rakam baş rezeksiyonu yapılan olgulardan dokuzunda pankreatik fistül görülmüştür. Distal pankreatektomi yapılan olgularda bu oran %3-26 arasında bildirilmiştir (63,64,65). Distal pankreas rezeksiyonu sonrasında fistül gelişmesi için iki önemli risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar pankreasın gövde düzeyinde kesilmesi ve pankreas kanalının izole olarak bağlanamamasıdır (66,67). Ayrıca obesite, hasta yaşı, malignite, travma, pankreas dokusunun kıvamı gibi faktörler de beyan edilmiştir (41,68). Pankreasın kesilmesi için kullanılan cerrahi teknik de bu anlamda sorgulanmıştır. Pankreas güdüğü staplerle, sütürle, hem sütür hem staplerle, ultrasonik makasla ve fibrin yapıştırıcı ile kesilebilir. Biz teknik olarak hem stapler hem de sütür metodunu kullanmaktayız. Son yıllarda pankreas güdüğüne barsak anastomozu yapılması tekniği kliniğimizde daha az kullanılır olmuştur. Tüm bu teknikler arasında tercih, işlemi yapan cerrahın insiyatifine kalmaktadır. Sonuçta bu çalışmada cerrahi tekniğin distal pankreatektomilerde fistül üzerine etkisini irdeleme şansımız yoktur. Bizim serimizde toplam 11 hastamızda pankreas fistülü gelişmiştir. Bunların ikisi distal rezeksiyon olup distal rezeksiyon sonrası pankreas fistülü sayısı daha düşüktür ve ancak bu iki hastadan birisi kaybedilmiştir. Olgu sayısının az olması mortaliteye %50 gibi sanal bir yükseklik katmıştır.

Pankreas baş kısım rezeksiyonlarında ise durum daha farklı değildir. Pankreas baş kısım rezeksiyonu sonrası pankreatik fistül gelişimi için literatürde birçok risk faktörü sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, sarılık varlığı ve derecesi, beslenme durumu, periampuller bölge hastalığının patolojisi, rezeke edilen pankreas kısmı, pankreas dokusunun kıvamı, pankreatik kanalın genişliği, operasyon zamanı, pankreatik anastomozun tekniği ve intraoperatif kan kaybı bunlar arasında sayılabilir (30,37,38). Ayrıca yeni litaratürler, cerrahın tecrübesini ve profilaktik somatostatin kullanımını, pankreatik fistülü etkileyen faktörler arasında bildirmişlerdir (30,37-40,42). Kliniğimizde genellikle klasik Whipple işlemi yapılmakta, anastomoz tekniği olarak da wirsungo-

jejunostomi ve internal stent uygulaması tercih edilmektedir. Kanalın çok geniş olmadığı durumlarda ise pankreatiko-jejunostomi yapılmaktadır.

Pankreas rezeksiyonu sonrasında fistül görülmesi ciddi problemlere yol açabileceğinden erken tanı konulması önemlidir. Erken tanı konulan hastalarda tedavi pankreas fistülünün varlığı dikkate alınarak yeniden düzenlenir. Ayrıca erken perkütan veya açık cerrahi girişimler yapılabilir. Bu amaçla erken tanı önemlidir. Ancak pankreas rezeksiyonundan sonra erken dönemde kaçak tespitinin yapılması da zordur. Gastrointestinal fistülü bulunan bir hastada klasik olarak görülen belirtiler yerleştirilen drenlerden gastrointestinal muhteva gelmesi, ateş, bulantı-kusma, karın ağrısı ve periton irritasyon bulguları gibi bulgulardır. Ayrıca laboratuvar bulguları da bunu kısmen destekler ve radyolojik olarak karında muhtelif koleksiyonlar gözlenebilir. Ancak bu bulguların çoğu spesifik değildir. Pankreas kaçağında drenlerden gelen sıvı berrak olacaktır ki bu da assit ile kolayca karışabilir. Eğer beraberinde bir safra kaçağı da varsa şüphelenilebilir. Dolayısıyla tersi de doğrudur ve pankreatektomi özellikle de baş rezeksiyonundan sonra safra kaçağı da varsa pankreas kaçağından şüphe etmek gerekir. Ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma ve periton irritasyon bulguları ameliyattan sonra sıkça görülebilecek ve muhtelif nedenleri olan semptom ve şikayetlerdir. Benzer şekilde ameliyattan sonra laboratuvar ve radyolojik bulgular da net sonuçlar vermemekte ve genel bilgi vermektedir. Bizim hastalarımızda semptomatolojiye bakılınca aslında tanının geç konulmasının veya gözden kaçmasının çok da zor olmadığı görülebilir. Çünkü hastalarımızdan birisi taburcu edildikten 6 gün sonra yara yerinden küçük bir akıntı nedeniyle başvurmuş, yapılan tetkiklerinde pankreas fistülü olduğu anlaşılmıştır.

Tanıdaki güçlükler pankreas cerrahisi yapan ekipleri dren sıvısını incelemeye itmiştir. Dren amilazının incelenmesiyle ilgili olarak son yıllarda yayınlar çıkmaya başlamıştır. Esasen bu yazılar dren sıvısının niteliğinin belirlenmesine yönelik olarak yapılmaktadır. Biz çalışmamızı dizayn ederken fistül geliştiği klinik olarak aşikar olan ve fistül bulguları olmayan hastaları mukayese ettik. Bu iki grubu ayrıca pankreas cerrahisi dışında cerrahi yapılmış ve dreni olan hastalarla karşılaştırdık. Çalışma süresi ameliyatta sonraki 7 günü kapsamıştır. Bunun nedeni özellikle komplikasyon olmayan ve pankreas dışı cerrahi yapılan hastalarda 7 günden sonra dren takibi çoğunlukla sonlandırılıp drenler çekildiği için süre 7 gün olarak ayarlanmıştır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgulara göre klinik olarak fistülle uyumlu bulguları olan hastalarda fistül olmadığını düşündüğümüz hastalara göre ortalama amilaz değerleri anlamlı şekilde yüksekti. Bu yükseklik dren amilazını takip edebildiğimiz 7 gün

boyunca devam etmiştir (Tablo2, Tablo3). Benzer şekilde fistül olan grupla pankreas cerrahisi dışında cerrahi yapılan hastalar karşılaştırıldığında yine takibin devam ettiği 7 gün boyunca devam etti (Tablo2, Tablo4). Enteresan şekilde fistül düşünülmeyen grubun amilaz değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ilk 4 gün boyunca istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. ISGPF (uluslarası pankreatik fistül çalışma grubu)'nun tanımlamasına göre dren amilazı pankreatik fistülün tanımlanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu grubun yayınladığı çalışmada drenden elde edilen sıvının miktarına bakılmaksızın ilk 3 gün kan değerinin 3 katı amilaz değerinin görülmesi anlamlı olarak kabul edilmiştir. Ayrıca klinik bulguların varlığına göre de A,B ve C sınıflamaları yapılmıştır. Bu tanımlama pankreatik fistül tanımlamasının oldukça genişlemesine neden olmaktadır. Eğer hastalarımızı bu grubun tanımlamasına göre sınıflayacak olursak fistül grubundaki hasta sayısı 7-8 hasta kadar artacaktır. Yaptığımız istatistiklerin de gözden geçirilmesiyle fistül olmayan grubun kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda ilk 4 gün iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Oysa bu hastalarda dren amilzanın kan amilaz değerinden 3 kat daha fazla olmasından başka fistülü düşündüren bir klinik bulgu yoktu. Çalışmamızın hasta seçme kriterlerine bu yüzden dren amilazı eklenmedi. Çünkü dren amilazıyla ilgili böyle bir tartışma mevcuttur. Bize göre ilk birkaç gün olan dren amilazı yüksekliği ameliyatta açığa çıkan pankreas sıvısından kaynaklanabilir. Ayrıca yara iyileşmesi henüz daha erken dönemdeyken bir fistülden değil belki anastomozdan geçici bir kaçaktan bahsedilebilir. Dolayısıyla bu anlamda dren amilazının erken dönemde yüksek olmasının çok kıymetli olmadığı daha çok 5. günden sonra yükselmesi veya yüksek seyretmesi anlamlıdır diye düşünmekteyiz. Bu durumda ISGPF grubunun tanımlamalarıyla A grubu hastalarda elde edilen dren amilazı çok değerli olmazken, C grubunda yer alan hastalarda yüksek debili kontrolsüz bir kaçak ve peritonit tablosu söz konusudur. Bu açıdan bakınca bu grubun çalışmasında kategorize edilen B grubunda sadece dren amilazı anlam kazanmaktadır. Dolayısıyla sadece dren amilazına göre hareket etmek bizim verilerimize göre bazı olgularda sıkıntının olduğundan daha büyük algılanmasına neden olabilir.

Bizim düşüncemize paralel şekilde Johns Hopkins Hastanesi'ndeki grup da pankreatik fistülü dren amilazının ameliyatın 10.gününde kan değerinin 3 katı olması ve radyolojik bulgu olması olarak tanımlamışlardır (32). Bu tanımlamada da 10.gün bizce gecikmeli olarak belirtilmiştir. Çünkü 10.güne kadar birçok pankreas fistülü kendini zaten belli etmektedir.

Kong ve arkadaşları benzer şekilde lipazı çalışmışlar ancak daha farklı denilebilecek sonuçlar elde edememişlerdir.

Dren amilaz değerlerinin cut-off değerleri konusunda net bir değerlendirme yoktur. Kabaca kan amilaz değerlerinin 3 katı olarak tanımlanmış olsa da yukarıda da tartışıldığı üzere özellikle erken günlerde bu durum kafa karıştırıcı olmaktadır. Yine de dren amilaz değeri kabul edilecekse bunun mevcut kan amilazıyla ilişkilendirilmesi belli bir rakamla ilişkilendirilmesinden daha kolay olacaktır.

6.SONUÇ

Çalışmamız göstermiştir ki;

Dren amilazı ile pankreas cerrahisi sonrasında gelişen fistüller arasında paralel bir ilişki vardır. Bu ilişkinin sadece dren amilazıyla doğrulanması değil klinik ve radyolojik değerlendirmenin de yapılması gerekir. Ameliyat sonrası ilk günlerde dren amilazının yüksek olması bizim bulgularımıza göre net olarak bir fistülü göstermemesine rağmen şüphe uyandırmalı ve tedaviyi planlarken dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1.Bassi C, Butturini G, Dervenis C et al. Postoperative pancreatic fistula: a consensus definition. Surgery 2005; 138: 8–13.

2.Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 1993; 217: 430-8

3.Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. İn: Sabiston DC Jr, editör. Textbook of surgery. Philadelphia: WB Saunders Company 1991; 35: 1076-105

4.Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T: Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. Arch Surg 1999; 134: 526-32

5.Yeo CJ: The Johns Hopkins experience with pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lympadenectomy for periampullary adenocarcinoma. J gastrointest Surg 2000; 4: 231-2

6.Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Mosella G: Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Chir Ital 2000; 52: 263-70

7.Schwarz RE, Keny H, Ellenhorn JD: A mortality - free decade of pancreaticoduodenectomy: Is quality independent of quantity? Am Surg 1999; 65: 949- 54

8.Rios G, Conrad A, Cole D, Adams D, Leveen M, O'Brien P, Baron P: Trends in indications and outcomes in the Whipple procedure over a 40- year period. Am Surg 1999; 65: 889-93

9.Tsiotos GG, Farnell MB, Sarr MG: Are the results of pancreatectomy for pancreatic cancer improving? World J Surg 1999; 23: 913-9

10.Junqueira L.C. Carneiro J. Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998

11.Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998

12.Clinical Anatomy, Richard S. Snel, M.D, Ph. D. Emeritus Profesör George Washington Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Tıp Okulu Washington; 1998 Nobel & Yüce Tıp Kitabevleri

13.Cerrahi Anatomi ve Teknik; John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis; 2000 Nobel Tıp Kitabevleri

14.Sudhakar KV, John MCW. CT of blunt pancreatic trauma. EJR 2008;67:311–320.

15.O. Ilahi, Bochicchio GV, Scalea TM. Efficacy of computed tomography in the diagnosis of pancreatic injury in adult blunt trauma patients: a single-institutional study. Am Surgeon 2002;68:704–708.

16.Klöppel G, Klimstra D. Tumors of the exocrine pancreas. In: Fletcher CDM ed. Diagnostic histopathology of tumors, China, Elsevier, 2007;463-470.

17.Prasad SKR, Zeng R, Smyrk TC. Epidemiology and genetics of pancreatic cancer. Pathology of pancreatic neoplasms. In: Reznek RH ed. Pancreatic cancer, New York, Cambridge University,2009;1-17.

18.Anderson KE, Mack T, Silverman D. Cancer of the pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF ed. Cancer epidemiology and prevention, New York, Oxford University,2006;721-762.

19.Layfield LJ, Jarboe EA. Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities. Ann Diagn Pathol 2010;14:140-151.

20.Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsono S, Matsumoto Y, Nakayama T, Tsunoda T, Suzuki T, Monden M, Saitoh Y, Yamauchi H, Ogata Y: The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. Surg. Today 1999; 29: 16-22

21.Safalı M. Pankreas patolojisi. Mocan Kuzey G ed.Temel Patoloji, Ankara, Güneş kitabevi, 2007;517-524.

22.Rosai J Pancreas and ampullar region. Rosai and Ackerman's surgical pathology. China, Elsevier, 2004;1061-1073.

23.Malats N, Porta M, Corominas JM, Pinol JL, Rifa J and Real FX Ki-ras Mutations ın exocrine pancreatic cancer:association with clinico-patholgical characterisistics and with tobacco and alcohol consumption . Int J Cancer 1997;70:661-667.

24.Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. Ann Surg 1993; 217: 447-57

25.Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH: Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2000; 385: 14-20

26.Andren- Sandberg A, Wagner M, Tihanyi T, Lofgren P, Friess H: Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer. Dig Surg 1999; 16: 305-12

27.Grahm AL, Andren- Sandberg A: Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. Digestion 1997; 58: 542-9

28.Ishikawa O, Ohhigashi H, Woda A: Morphologic characteristics as pancreatic carcinoma with diabetes mellitus. Cancer 1989; 64: 1107-12

29.Anderson HB, Baden H, Brahe NE, Burcharth F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1994; 179: 545-52

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

31.Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HD: Current status of surgical palliation of periampuller carcinoma. Surg Gyn Obst 1993; 176: 1-10

32.Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. Ann. Surg. 2000; 232: 419–29.

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

34.Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In Sabiston DC, Lyerly HK (eds). Textbook of Surgery. Philedelphia: WB Saunders, 1997: 1152-1186.

35.Emre A. Akut Pankreatit. İçinde Kalaycı G (yazar). Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 1247-1258.

36.Slavin J, Ghaneh P, Sutton R et al. Management of Necrotizing Pancreatitis. World J Gastroenterol 2001; 7(4): 476-481.

37.Stefano Crıppa, Roberto Salvıa, Massımo Falconı, Gıovannı Butturını, Luca Landonı & Claudıo Bassı. Anastomotic leakage in pancreatic surgery hbp 2007; 9: 8-15

38.Yin-Mo Yang, Xiao-Dong Tian, Yan Zhuang, Wei-Min Wang, Yuan-Lian Wan, Yan-Ting Huang Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy World J Gastroenterol 2005; 11: 2456-61

39.Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Surg 2001;/88:/190-9

40. Popiela T, Kedra B, Sierzega M, Gurda A. Risk factors of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. Hepatogastroenterology 2004;/51:/1484-8
41. Ridolfini MP, Alferi S, Gourgiotis S, et al. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? World J Gastroenterol 2007;13:5096-5100
42. Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995; 221: 635-48
43. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery 2005;/138:/8-13.
44. Gilsdorf RB, Spanos P (1972) Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 177:332–337
45. Cohen JR, Kuchta N, Geller N et al (1982) Pancreaticoduodenectomy. A 40-year experience. Ann Surg 195:608–617
46. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M et al (2006) Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 244:931–937
47. Yang YM, Tian XD, Zhuang Y et al (2005) Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol 11:2456–2461
48. Kawai M, Tani M, Hirono S et al (2009) How do we predict the clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy?— an analysis in 244 consecutive patients. World J Surg 33:2670–2678
49. Fuks D, Piessen G, Huet E et al (2009) Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. Am J Surg 197:702–709
50. Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistola rate after pancreatic resection: the importance of definitions. Dig Surg 2004;21:54-9.
51. Sarr MG for the Pancreatic Surgery Group. The potent somatostain analogue Valeopride does not decrease pancreas- specific complications after elective pancreatectomy: a prospective, multicenter, double blind, randomized, placebo controlled trial. J Am Coll Surg 2003;196: 556-65. Surgery Volume 138, Number 1 Bassi et al 13

52.Frymerman AS, Schuld J, Ziehen P, Kollmar O, Justinger C, Merai M et al. Impact of postoperative pancreatic fistula on surgical outcome – the need for a classification-driven risks management. J Gastrointest Surg 2010; 14: 711–718.

53.Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. Am J Surg 2009; 197: 702–709.

54.Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA et al. (1997) Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg 226:248–257.

55.Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA et al. (2000) Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J. Gastrointest Surg 4:567–579.

56.Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, et al. Prospective randomized trial of Octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. Ann Surg 1997; 226:632-41. [PMID 9389397]

57.Roder JD, Stein HJ, Böttcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR. Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. A prospective study. Ann Surg 1999; 229:41-8. [PMID 9923798]

58.Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 1993; 217:430-38. [PMID 8098202]

59.Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resection. A prospective, controlled, randomized clinical trial. Surgery 1995; 117:26-31. [PMID 7809832]

60.van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. J Am Coll Surg 1997; 185:18-24. [PMID 9208956]

61.Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg 2000; 232:786-95. [PMID 11088073]

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

63.Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. Ann Surg. 1999;229:693-700.

64.Fahy BN, Frey CF, Ho HS, Beckett L, Bold RJ. Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy. Am J Surg. 2002;183:237-241.

65.Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PWT. Pancreatic leak after pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. Br J Surg. 2003;90:190-196.

66.Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A, Vullierme MP, Kianmanesh R, Belghiti J. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. Arch Surg. 2006;141:1071–6; discussion 1076.

67.Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PW. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation.. Br J Surg. 2003;90:190–6.

68.Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. Ann Surg 2007;245:573-582