

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vladimir D. Dugalić

**RANO OTKRIVANJE I FAKTORI RIZIKA
ZA NASTANAK KLINIČKI ZNAČAJNE
PANKREASNE FISTULE KOD BOLESNIKA
POSLE CEFALIČNE
DUODENOPANKREATEKTOMIJE**

doktorska disertacija

Beograd 2014

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Vladimir D. Dugalić

**EARLY DETECTION AND RISK FACTORS FOR
DEVELOPMENT OF THE CLINICALLY
RELEVANT PANCREATIC FISTULA IN
PATIENTS AFTER CEPHALIC
DUODENOPANCREATECTOMY**

doctoral dissertation

Belgrade 2014

MENTOR:

Prof. dr. Srbislav Knežević, vanredni profesor na katedri hirurgije sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr. Miroslav Milićević
2. Prof. dr. Tomislav Randelović
3. Akademik Prof. dr. Radoje Čolović

DATUM ODBRANE: _____



Kada vreme pokušava da izbledi sećanje, ostaje velikodušnost usađena u srcu.

Vrline kojima te obdare roditelji, i spokoj koji nađeš u porodici koja te ispunjava, neuništivi su temelji života koji te čine srećnim.

RANO OTKRIVANJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KLINIČKI ZNAČAJNE PANKREASNE FISTULE KOD BOLESNIKA POSLE CEFALIČNE DUODENOPANKREATEKTOMIJE

Vladimir D Dugalić

Rezime

Uvod: Precizni prediktor nastanka klinički značajne pankreasne fistule (KZPF), u ranom postoperativnom periodu nakon cefalične duodenopankreatektomije (DP), još uvek ne postoji

Cilj rada: Cilj ove studije je mogućnost predviđanja nastanka KZPF, i njeno razlikovanje od prolazne, biohemijske pankreasne fistule (BPF), na osnovu merenja koncentracija amilaza u drenovima (KAD) i vrednosti CRP-a u krvi, u ranom postoperativnom periodu.

Materijal i metode: Urađena je prospektivna klinička studija, odobrena od strane etičkog komiteta, koja je uključila 206 bolesnika, u periodu od maja 2008 do decembra 2012 godine, kod kojih je urađena cefalična DP zbog tumora periampularne regije, u jednoj bolnici. Pankreasna fistula (PF) je definisana prema klasifikaciji Međunarodne Studijske Grupe za Pankreasnu Fistulu (ISGPF). Kod svakog bolesnika su merene KAD i CRP iz krvi u prva tri postoperativna dana.

Rezultati: Od ukupno 206 bolesnika, kod 156 (75.7%) je urađena pilorus prezervirajuća duodenopankreatektomija (PPDP), a kod 50 (24.3%) klasična Whippleova procedura (WP). Ukupna učestalost pojave PF (A, B, i C stadijum), bila je 56.8% (stadijum A 28.6%, stadijum B 18.9% i stadijum C 9.3%). Mek pankreas je bio prisutan u 58.1% bolesnika, kod kojih se razvila PF. Smrtnost je bila 7.8%. Srednja vrednost KAD prvog postoperativnog dana (KAD1) iznosila je 4520 U/L (opseg 366-

99000), kod bolesnika sa mekim pankreasom i promerom glavnog pankreasnog kanala (GPK) ≤ 3 mm, kod kojih se razvila PF A stadijuma (BPF). Srednja vrednost KAD1 je bila 8501 U/L (opseg 377-92060), kod bolesnika sa mekim pankreasom i promerom GPK ≤ 3 mm, kod kojih se razvila KZPF (stadijumi B i C). Ove vrednosti su bile značajno više nego kod bolesnika koji nisu imali PF, 117 U/L (opseg 5-37875). Primenom receiver operating characteristic (ROC), određene su granične vrednosti (cut-off) KAD, za prva tri postoperativna dana u ispitivanim stadijumima fistule A i B/C, sa mekim promerom pankreasa i promerom GPK ≤ 3 mm (KAD1 1200U/L i za BPF i za KZPF; KAD3 400 U/L za BPF i KAD3 800 U/L za KZPF), kao i cut-off vrednost CRP-a >153 mg/L, trećeg postoperativnog dana, za nastanak PF bilo kog stadijuma. Visoko signifikantna vrednost površine ispod krive ("area under the curve"), pokazuje da su dobijene cut-off vrednosti, po postoperativnim danima, pouzdani dijagnostički testovi, kako za BPF tako i za KZPF. Kod samo 3 bolesnika se razvila KZPF pri vrednostima KAD1 ispod 1200 U/L.

Zaključak: KAD1 ≥ 1200 U/L i vrednost CRP > 153 mg/L trećeg postoperativnog dana, su značajan prediktivni faktor razvoja PF bilo kog stepena. Trend promena KAD3 (pad $<50\%$) u poređenju sa KAD2, i porast vrednost CRP3 u odnosu na CRP2, su značajni faktori u diferencijaciji KZPF i BPF. Vrednost CRP3 značajno je viša kod KZPF u odnosu na BPF.

Ključne reči: cefalična duodenopankreatektomija, pankreasna fistula, koncentracija amilaza u drenu, CRP, predviđanje

EARLY DETECTION AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF THE CLINICALLY RELEVANT PANCREATIC FISTULA IN PATIENTS AFTER CEPHALIC DUODENOPANCREATECTOMY

Vladimir D Dugalić

Abstract

Background: We still can not reliably predict the occurrence of clinically relevant pancreatic fistula (CRPF), in the early postoperative period, after cephalic duodenopancreatectomy (DP).

Objective: The aim of the study is to determine predictors of CRPF, which can distinguish it from temporary, biochemical pancreatic fistula (BPF), by measuring drain fluid amylase (DFA), and blood C reactive protein (CRP) level, in the early postoperative period.

Patients and methods: Single Center, prospective, Board approved clinical study, was conducted from May 2008 to December 2012, in 206 patients, with surgically resectable periampullary tumors. Pancreatic fistula (PF) was defined according to the ISPGF classification. DFA and blood level CRP were measured in the first three postoperative days, for each patient.

Results: Pylorus preserving duodenopancreatectomy (PPDP) was done in 156 (75.7%), while the rest had classic Whipple procedure (CW). The total incidence of PF was 56.8% (grade A 28.6%, grade B 18.9% and grade C 9.3%). Soft pancreatic texture (SPT) was present in 58.1% of patients who developed PF. Mortality was 7.8%. The median DFA value on the first postoperative day (DFA1), in patients who developed PF, was 4520 U/L (range 366 – 99000), for grade A fistula (BPF), with a SPT and diameter of the main pancreatic duct (MPD) ≤ 3 mm. For grade B/C (CRPF), median

DFA1 value was 8501 U/L (range 377 - 92060), with a SPT and MPD \leq 3 mm. These values were significantly higher than in the patients who did not have PF (117; range 5 - 37875 U/L). Using receiver operating characteristic (ROC), cut-off values of DFA, and CRP for the first three postop days, in the examined stages of PF, were determined: DFA1 1200U/L for the BPF, and CRPF; DFA3 400 U/L for BPF, and DFA3 800 U/L for CRPF, as well as CRP level $>$ 153mg/L, on third postoperative day (CRP3), for PF of any degree. Determined values were highly significant, and demonstrated a reliable diagnostic test for both, the BPF, and CSPF. Only 3 patients, who developed CSPF, had DFA1 value below 1200 U/L.

Conclusion: DFA1 \geq 1200 U/L and CRP $>$ 153mg/L on third postoperative day, are an important predictive factors of PF of any degree. The trend of DFA3 fall $<$ 50% compared to DFA2, and CRP3 level raise compared to CRP2, are significant factors in the differentiation of CRPF from transient BPF. CRP3 level is significantly higher in CRPF then in BPF.

Keywords: cephalic duodenopancreatectomy, pancreatic fistula, drain fluid amylase level, CRP, prediction

Sadržaj

UVOD	1
1.1. Definicija postoperativnih komplikacija	1
1.1.1. Gradacija postoperativnih komplikacija	2
1.1.2. Standardizacija komplikacija	4
1.2. Postoperativna pankreasna fistula.....	4
1.2.1. Definicija Postoperativne Pankreasne Fistule	7
1.2.2. Gradacija POPF	8
1.2.3. Komplikacije hirurgije pankreasa	12
1.2.4. Terminologija komplikacija	13
1.2.5. Faktori rizika za nastanak PF	16
1.3. Prevencija nastanka POPF	19
1.3.1. Hirurške tehnike	19
1.3.2. Intraoperativna drenaža.....	45
1.3.3. Upotreba somatostatina i njegovih analoga	45
1.4. Dijagnoza PF	47
1.5. Tretman postoperativne pankreasne fistule.....	49
1.6. Krvavljenje	53
1.7. Usporeno pražnjenje želuca	55
1.8. Patofiziološke promene nakon duodenopankreatektomije	57
1.9. Fast Track - „Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)“	58
1.9.1. Perioperativni faktori rizika i patofiziološki odgovori na hiruršku traumu	59
1.9.2. Principi ERAS protokola.....	66
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	74
3. MATERIJAL I METODE	75
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	78
4. 1. Demografske i kliničke-preoperativne karakteristike	78
4. 2. Intraoperativne karakteristike.....	84
4. 3. Postoperativne karakteristike	92
4.3.1. Sadržaj i količina amilaza u prva tri postoperativna dana kao faktor ranog predviđanja nastanka fistule pankreasa	97
4.4. Preoperativni i postoperativni biohemijski parametri u zavisnosti od pojave i stadijuma pankreasne fistule.....	102

4.4.1. Koncentracija CRP (trećeg postoperativnog dana) kao faktor ranog predviđanja nastanka fistule pankreasa	104
4.5. Preoperativni, intraoperativni i postoperativni faktori rizika za nastanak fistule pankreasa	106
4.6. Zaključci	109
5. DISKUSIJA	112
5.1. Biohemijski parametri krvi u predikciji nastanka pankreasne fistule	113
5.2. Tip anastomoze	116
5.3. Vrednosti koncentracija amilaza u drenu i količina sekrecije na dren u predikciji nastanka pankreasne fistule	122
5.4. Intraoperativna drenaža i postoperativno postupanje sa drenovima	127
5.5. Uticaj intraoperativnog gubitka i transfuzije krvi na nastanak postoperativnih komplikacija	132
5.6. Diferencijacija klinički značajne pankreasne fistule (stadijumi B i C) od klinički beznačajne fistule (stadijum A) u ranom postoperativnom periodu nakon cefalične duodenopankratektomije	134
6. ZAKLJUČCI	145
7. LITERATURA	148

UVOD

Duodenopankreatektomija (DP) je standardna operacija u hirurgiji periampularnih karcinoma i predstavlja jedinu šansu za dugogodišnje preživljavanje. Iako je mortalitet smanjen na ispod 5%, učestalost postoperativnih komplikacija je i dalje visoka, i iznosi i preko 50%. Komplikacije koje se javljaju posle hirurške intervencije uključuju srčane, cerebrovaskularne, respiratorni distres, poremećaje bubrežne funkcije, zapaljenje pluća, plućnu emboliju i druge tromboembolijske komplikacije, poremećaje metabolizma i poremećaje u funkciji jetre. Zahvaljujući poboljšanom intraoperativnom tretmanu, učestalost ovih komplikacija je znatno opala. Svi napori u cilju smanjenja procenta morbiditeta usmereni su na komplikacije koje su u vezi sa operacijom (hirurške komplikacije):

- 1) Pankreasnu fistulu (PF);
- 2) Usporeno pražnjenje želuca (UPŽ);
- 3) Septične komplikacije (intraabdominalni absces i dr.);
- 4) Krvavljenje;
- 5) Popuštanje bilijarne ili intestinalne anastomoze ili perforaciju sa peritonitisom;
- 6) Infekciju rane.

1.1. Definicija postoperativnih komplikacija

Postoje tri tipa negativnog ishoda nakon operacije: komplikacija, posledica i neuspeh terapije (recidiv), i oni su definisani u klasifikaciji komplikacija Univerziteta u Torontu, i objavljeni u časopisu „Surgery“ 1992 godine¹. Komplikacija ima 5 karakteristika:

- 1) rezultat je procedure;
- 2) javlja se neposredno posle procedure;
- 3) dovodi do odstupanja od idealnog postoperativnog toka;
- 4) zahteva promene u načinu lečenja;

- 5) prouzrokuje morbiditet (ima direktne posledice po bolesnika, na pr. bol ili indirektne kroz neophodnost dodatnih intervencija).

1.1.1. Gradacija postoperativnih komplikacija

U prošlosti je gradacija komplikacija bila jednostavna, tako da su postojale samo male (minor) i velike (major), i ona je bila u velikoj meri subjektivna. Kako bi se prevazišao ovaj problem, predložena je klasifikacija koja bi se zasnivala na merljivim kriterijumima. Najobjektivnija i najčešća karakteristika komplikacije je nepohodnost promene u načinu lečenja, i ona je poslužila kao osnova za novu klasifikaciju¹. Drugi objektivni kriterijumi su bili, dužina hospitalizacije, nastanak trajne nesposobnosti, i smrtni ishod. Svi navedeni kriterijumi su lako dostupni iz istorije bolesti. Šema gradacije u 4 stadijuma (5 kategorija s obzirom na težinu, postoje stadijumi 2a i 2b) je prikazana na tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija hirurških komplikacija (Univerzitet Toronto)

Stadijum	Klasifikacija
1	Komplikacije koje nose mali rizik. Najčešće zahtevaju manje intervencije u bolesničkom krevetu. Terapijska sredstva: antiemetici, antipiretici, analgetici, diuretici, elektroliti i fizioterapija. Dužina hospitalizacije neophodna za lečenje komplikacija ne prelazi dvostruko prosečnu dužinu boravka za odgovarajuću proceduru
2	Potencijalno opasna po život
2a	Zahteva farmakološki tretman lekovima koji se razlikuju od onih dozvoljenih kod komplikacija stadijuma 1. Uključeni su transfuzija krvi i totalna parenteralna ishrana. Bolesnici sa komplikacijom čije lečenje zahteva dvostruko dužu prosečnu dužinu boravka u bolnici za odgovarajuću proceduru i ne svrstavaju se u višu kategoriju.
2b	Zahteva invazivne hirurške, endoskopske ili radiološke procedure
3	Komplikacije sa privremenim ili trajnim invaliditetom*
4	Smrt kod bolesnika sa komplikacijom

*Na primer cerebrovaskularni insult, afunkcija organa, gubitak udova
(Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. Surgery. 1992 May;111(5):518-26.)

Grupa autora iz Ciriha² je 2004 godine modifikovala originalnu klasifikaciju¹, tako da je definisano 5 stadijuma (7 kategorija)(tabela 2). Izostavljena je dužina boravka u bolnici kao kriterijum, dok je trajna nesposobnost ukinuta kao izdvojena kategorija. Osim smrtnog ishoda, kao glavni kriterijum za gradaciju, je uzeta promena u načinu lečenja izazvana komplikacijom. Primenljivost i saglasnost ove modifikovane klasifikacije hirurških komplikacija su testirani od strane 144 hirurga u 10 zemalja.

Tabela 2. Klasifikacija hirurških komplikacija (Univerzitet Ciriha)

Stadijum	Klasifikacija
1	Svako odstupanje od normalnog postoperativnog toka bez potrebe za farmakološkim tretmanom ili hirurškim, endoskopskim, i radiološkim intervencijama. Terapijska sredstva: antiemetici, antipiretici, analgetici, diuretici, elektroliti i fizioterapija. Drenaža inficirane operativne rane
2	Farmakološki tretman lekovima koji se razlikuju od onih dozvoljenih kod komplikacija stadijuma 1 (antibiotici, sandostatin i sl.). Uključeni su transfuzija krvi i totalna parenteralna ishrana.
3	Zahteva hirurške, endoskopske ili radiološke intervencije
3a	Intervencije koje nisu u opštoj anesteziji
3b	Intervencije u opštoj anesteziji
4	Komplikacije opasne po život (uključujući komplikacije CNS-a)* koje zahtevaju tretman u jedinicama (polu)intenzivnog lečenja
4a	Disfunkcija jednog organa (uključujući dijalizu)
4b	Multiorganska disfunkcija (MODS)
5	Smrt bolesnika

CNS – centralni nervni sistem

(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: 205-13.)

Asimptomatske komplikacije

Asimptomatski događaji se klasifikuju kao komplikacije kada predstavljaju opasnost za bolesnika, i kao takvi zahtevaju promene u standardnom postoperativnom tretmanu bolesnika. Postoperativni monitoring je upravo usmeren na otkrivanje ovih komplikacija. Na primer, asimptomatska srčana aritmija, zbog koje je neophodna konzultacija kardiologa, ili čak i lečenje, jeste komplikacija. Iako bolesnik ne oseća

nikakve tegobe, uslov za morbiditet (odnosno komplikaciju) je ispunjen, s obzirom da je bolesnik izložen dodatnim procedurama. Obrnuto, ako asimptomatski događaj ne predstavlja rizik za bolesnika, i nema odstupanja od standardnog postoperativnog tretmana, ne bi trebalo da se vodi kao komplikacija.

1.1.2. Standardizacija komplikacija

Mnoge postoperativne promene su deo jednog procesa koji traje. U određenom momentu, neophodno je uvesti način lečenja koji odstupa od standardnog. Taj momenat (prag) se mora definisati, zato što bi u suprotnom kliničari imali različite kriterijume za započinjanje adekvatnog tretmana, pa bi i učestalost komplikacija varirala. On se može jednostavno dogovorno definisati, ali bi ga kad god je to moguće, trebalo određivati na osnovu kliničkih, prognostičkih, i operativnih (praktičnih) kriterijuma. Operativne definicije mogu uzimati u obzir i više od jednog kliničkog, ili prognostičkog elementa. Operativne definicije nisu statični pojam, i mogu se menjati kroz sprovedena klinička istraživanja. Na primer, operativna definicija (prag) za gornju granicu nivoa šećera u krvi je nedavno usaglašena, na osnovu novih kliničkih ispitivanja, u kojima je procenjivana dugoročna prognoza. Svi numerički pragovi imaju problem, da je izmerena 1 jedinica ispod praga normalna vrednost, a 1 jedinica iznad praga abnormalna.

1.2. Postoperativna pankreasna fistula

Postoperativna pankreasna fistula (POPF) je jedna od najčešćih, ali u isto vreme i jedna od najtežih komplikacija resekcije pankreasa. Potencijalno, i po život opasna, ona znatno produžava vreme boravka u bolnici, uz značajno povećanje troškova lečenja. Uprkos poboljšanju operativne tehnike, i napretku u postoperativnom tretmanu bolesnika, učestalost pojave PF varira u različitim studijama od 10% do >50%, u zavisnosti od definicije koja se koristi³⁻⁵.

PF predstavlja patološku komunikaciju između epitela pankreasnog kanala i neke druge površine obložene epitelom, u kojoj se nalazi tečnost sa većom

koncentracijom enzima koji potiču iz pankreasa. Ona se razlikuje od engleskog termina „leak“ (curenje), koji predstavlja abnormalan izlazak tečnosti kroz neki otvor. Razlika između curenja i fistule je u kontroli i hronicitetu. Kada je curenje tečnosti kontrolisano i traje duže vreme, ono postaje fistula. Iako su curenje i fistula različiti aspekti istog procesa, tretman akutnog curenja i hronične fistule je potpuno drugačiji.

Kod približno 25% bolesnika se razvije neka vrsta intraabdominalne tečne kolekcije u postoperativnom toku, nakon DP⁶. Polovina od njih je asimptomatska i prolazi spontano. Neki bolesnici imaju minimalno curenje pankreasnog soka u ranom postoperativnom periodu, koje najčešće spontano prestane, i najverovatnije potiče od izlivenog pankreasnog soka za vreme operacije (najčešće se resorbuje do 5 postoperativnog dana), sa mesta uboda igle, ili između tkivnih površina koje još nisu srasle. Kod drugih bolesnika postoji kontinuirana sekrecija tečnosti sa visokim sadržajem amilaza, koja postaje klinički značajna. Ona najčešće ukazuje na popuštanje anastomoze: tehničku grešku u kreiranju anastomoze ako je u ranom periodu, prisustvo značajne distalne crevne opstrukcije, ili neadekvatno zarastanje anastomoze zbog slabije vaskularizacije, infekcije, ili pothranjenosti. Tokom vremena je smanjen broj komplikacija koje nastaju usled curenja sa mesta pankreasne anastomoze, iako je učestalost pojave ostala približno ista. Zbog toga je važno prepoznati je na vreme, kako ne bi došlo do odlaganja neophodnog tretmana sa potencijalno teškim posledicama. POPF označava neuspeh u zarastanju, odnosno popuštanje pankreatikojejunalne anastomoze (PJA), ili parenhimatozno curenje sa resekcione površine pankreasa koje nije u direktnoj vezi sa anastomozom (npr. centralna pankreatektomija, enukleacija, trauma i sl.). Tada postoji izlivanje soka iz kanalikularnog sistema pankreasa u okolinu pankreasa, ali ne obavezno i komunikacija sa drugom epitelnom površinom (npr. kroz intraoperativno postavljen dren).

Precizno razlikovanje parenhimatoznog curenja od popuštanja anastomoze nije moguće bez urađene pankreatografije (kroz intraoperativno postavljen transanastomotski stent), ili eventualno u kasnijem periodu kroz intraoperativno postavljen abdominalni dren (fistulografija). Karakteristike parenhimatoznog curenja su: normalno prohodna pankreatikojejuno anastomoza bez ekstravazacije kontrasta, konstantno visoke koncentracije amilaza u peripankreatičnim drenovima, i spontano

zarastanje najčešće do 48 dana. Za razliku od parenhimatoznog curenja, popuštanje anastomoze se manifestuje jasnom esktravazacijom kontrasta na pankreatografiji, uz prisutne visoke koncentracije amilaza u peripankreatičnim drenovima (nivo amilaza u drenovima nastavlja da raste dok ne počne zatvaranje PF), i ne postoji tendencija spontanog zarastanja⁷.

Pankreasni sok, sa visokom koncentracijom proteolitičkih enzima, je glavni faktor u nastanku i evoluciji POPF. Kada se aktiviraju, ovi enzimi izazivaju digestiju i destrukciju tkiva, dovodeći do parcijalne ili kompletne dehiscencije anastomoze. Fistulizacijom PJA mogu nastati zapaljenje i autodestrukcija peripankreatičnog i retroperitonealnog tkiva, kao i okolnih organa i krvnih sudova. Kao krajnji rezultat, mogu se javiti krvavljenja, intraabdominalni abscesi, peripankreatične i retroperitonealne kolekcije, i UPŽ, uz moguće napredovanje do septičnog šoka, multiple organske disfunkcije, i smrtnog ishoda.

POPF se može klasifikovati na nekoliko različitih načina, u zavisnosti od kriterijuma koji se koristi. U odnosu na tip sekrecije, POPF može biti čista (sastoji se isključivo od pankreasnog soka), ili mešovita (kombinacija pankreasnog soka, i bilijarnog ili crevnog sadržaja). Ako se prati dnevna količina sekrecije, POPF se može klasifikovati kao nisko ili visoko produktivna, u zavisnosti od toga da li je dnevna količina sekrecije veća ili manja od 200ml. POPF se može javiti kao rana⁸, tokom prve nedelje nakon operacije, ili kao kasna, kod bolesnika koji su inicijalno imali niske ili normalne vrednosti amilaza, ali kod kojih je u kasnijem postoperativnom toku došlo do razvoja klinički manifestne POPF (obično se otkrivaju nakon odstranjivanja drenova)⁹.

Kod nekih bolesnika, u kasnijem postoperativnom periodu nakon DP, i nakon otpusta iz bolnice, može doći do odstupanja od uobičajenog postoperativnog oporavka, i pojave simptoma. Oni najčešće potiču od postojanja intraabdominalne kolekcije koja do tada nije postojala ili pak nije viđena, i zahtevaju CT pregled abdomena. Veliki broj ovih bolesnika se u savremenoj literaturi opisuju kao bolesnici sa prisutnom intraabdominalnom kolekcijom nejasne etiologije. Ponuđena objašnjenja uključuju postresekcioni akutni pankreatitis, ili lokalnu sepsu. Moguće je da ove kolekcije

označavaju kasnu manifestaciju popuštanja pankreasne anastomoze sa nekoliko mogućih uzroka:

- 1) drenovi mogu biti zapašeni, što dovodi do pogrešnog tumačenja nivoa amilaza „unutar normalnih vrednosti“, maskirajući na taj način popuštanje pankreasne anastomoze koja se već dogodila;
- 2) drenovi mogu biti neadekvatno postavljeni intraoperativno;
- 3) drenovi mogu migrirati, i biti uzrok lažno negativnih vrednosti amilaza u drenovima;
- 4) kompromitovana vaskularizacija koja dovodi do odloženog popuštanja PJA, nakon sedmog postoperativnog dana¹⁰.

1.2.1. Definicija Postoperativne Pankreasne Fistule

Najčešće korišćeni termini za definiciju ove komplikacije su: fistula, izlivanje (eng. leakage), fokalni postoperativni pankreatitis, popuštanje anastomoze (eng. anastomotic failure ili anastomotic insufficiency). Grupe autora iz Heidelberga (Nemačka), i Johns Hopkins bolnice (Sjedinjene Američke Države), su koristile sličnu definiciju POPF: drenaža veća od 50ml tečnosti tokom 24h, sa koncentracijom amilaza trostruko većom od one iz seruma, više od 10 dana posle operacije^{11,12}. Italijanska grupa je definisala POPF, kao drenažu veću od 10ml tečnosti u toku 24h, sa najmanje trostruko većom koncentracijom amilaza od serumske, od trećeg ili četvrtog postoperativnog dana¹³. Manje striktnu definiciju je upotrebljavala japanska grupa autora: drenaža tečnosti više od 7 dana posle operacije, u kojoj je koncentracija amilaza tri puta veća nego u serumu¹⁴. Postoje i studije koje ističu neophodnost radioloških ispitivanja, u cilju postizanja definitivne dijagnoze¹⁵⁻¹⁸.

Pregledom literature koja se odnosi na hirurgiju pankreasa, do 2005 godine, bilo je gotovo nemoguće pronaći istu definiciju POPF u dva rada. S obzirom na veći broj definicija koje su do tada primenjivane, nije bilo moguće adekvatno porediti različita hirurška iskustva. Zbog toga je Međunarodna grupa za pankreasne fistule (ISGPF), 2005 godine, pokušala da sačini objektivnu, sveobuhvatnu, međunarodno prihvatljivu definiciju pankreasne fistule³.

U cilju što ranijeg otkrivanja POPF, veoma su važni dnevno praćenje količine i izgleda sekrecije na drenove, merenje koncentracije amilaza u dreniranoj tečnosti, praćenje biohemijskih parametara, i klinički status bolesnika . Šira definicija POPF prema International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) podrazumeva sledeće kriterijume: drenažu kroz intraoperativno postavljen dren (ili kasnije perkutano plasiran dren) bilo koje merljive količine tečnosti, od trećeg postoperativnog dana, u kojoj je koncentracija amilaza tri puta veća od serumske vrednosti amilaza³. Izgled drenirane tečnosti može biti neuobičajen, i može varirati od tamno braon (inficirana fistula), preko zelenkaste (u slučaju popuštanja biliodigestivne anastomoze), do mlečno bele ili potpuno bistre (neinficirana sekrecija pankreasnog soka). Prateći klinički nalazi su bol u truhu, uz distenziju, sa oslabljenom funkcijom creva, UPŽ (koje je u većini slučajeva indirektni znak intraabdominalne komplikacije), temperatura iznad 38°C, leukocitoza preko 10x10⁹/L, i povećane vrednosti C reaktivnog proteina (CRP).

Radiološka potvrda nije neophodna za postavljenaje dijagnoze, ali može biti korisna u otkrivanju mesta erozije ili migracije drena u crevo, kada se povlačenjem drena može omogućiti zarastanje mesta erozije, odnosno anastomoze. Primenom ultrazvuka abdomena, ili CT-a, mogu se uočiti intraabdominalne kolekcije. Prisustvo tečnosti u okolini anastomoze, naročito ako je uočljivo i postojanje gasa u njoj, dijagnozu POPF čini veoma verovatnom.

1.2.2. Gradacija POPF

Kako je sveobuhvatna definicija uključivala i asimptomatske bolesnike koji nisu pokazivali kliničke poremećaje, predložena je gradacija POPF u tri stadijuma (A, B i C) (tab 3)³.

Stadijum PF se može odrediti isključivo po završetku kliničkog toka bolesti, uključujući otpust iz bolnice, ili smrtni ishod.

Tabela 3. Glavni parametri gradacije POPF (ISGPF klasifikacija)

Stadijum	A	B	C
Klinički status	Dobar	Uglavnom dobar	Pojava bolesti / loš
Specifičan tretman*	Ne	Da / Ne	Da
EHO / CT pregled (ukoliko su rađeni)	Negativni	Negativni / Pozitivni	Pozitivni
Prisutna drenaža (posle 3 nedelje)†	Ne	Obično da	Da
Reoperacija	Ne	Ne	Da
Smrtnost povezana sa POPF	Ne	Ne	Moguće DA
Znaci infekcije	Ne	Da	Da
Sepsa	Ne	Ne	Da
Ponovna hospitalizacija	Ne	Ne / Da	Ne / Da

EHO – ultrasonografija, CT – kompjuterizovana tomografija, POPF – postoperativna pankreasna fistula

* Parcijalna (periferna) ili totalna parenteralna nutricija, antibiotici, enteralna nutricija, analozi somatostatina i/ili minimalna invazivna drenaža

† Sa ili bez drena *in situ*

Stadijum A POPF

Ovo je najčešći stadijum POPF. Naziva se još i „prolazna fistula“, i ne utiče na postoperativni klinički tok. Bolesnici se hrane na usta, klinički su dobro, nisu potrebni totalna parenteralna ishrana (TPN), antibiotici, kao ni somatostatin. Na MSCT-u se ne vide peripankreatične tečne kolekcije. Uglavnom se intrabdominalni drenovi ostavljaju nešto duže, ali boravak u bolnici nije produžen.

Stadijum B POPF

Postoperativni klinički tok nije uobičajen, i zahteva promene u načinu lečenja. Bolesnici obično ne uzimaju hranu na usta, pa je neophodno uvesti delimičnu ili totalnu parenteralnu, ili enteralnu ishranu. Peripankreatični drenovi se drže duže, osim ukoliko nisu funkcionalni, što se može pokazati CT-om, na kome se vidi postojanje nedrenirane

peripankreatične kolekcije, zbog čega je neophodno repositionirati dren (eventualno perkutana drenaža). Antibiotici su neophodni ako postoji bol u trbuhu praćen povišenom temperaturom i leukocitozom, dok je u pojedinim slučajevima potrebno uvesti i analoge somatostatina. Produžen je boravak u bolnici, a ponekad je nakon otpusta, neophodno ponovo hospitalizovati bolesnika. Mnoge bolesnike sa ovim stadijumom PF, možemo otpustiti sa prisutnim drenom, uz obaveznu ambulantnu kontrolu.

Stadijum C POPF

Prema originalnoj ISGPF gradaciji stadijuma POPF, ako je neophodno uraditi i neku od interventnih procedura, POPF prelazi u stadijum C. Međutim, danas se C stadijumom POPF definišu isključivo, pojava sepse, neophodnost hirurške reintervencije, ili nastupanje smrtnog ishoda.

Bolesnici su uglavnom klinički nestabilni, često je neophodan prijem u jedinicu intenzivne nege, uz agresivniju medikamentoznu terapiju, koja podrazumeva TPN ili enteralnu ishranu, uz zabranu peroralnog unosa, intravensko davanje antibiotika, i analoga somatostatina. Na CT-u abdomena se obično vide veće nedrenirane kolekcije, zbog čega je često potrebno i hirurški reintervenirati. Ovakvi bolesnici dugo ostaju u bolnici. Ovaj stadijum PF je praćen visokim procentom smrtnosti.

Klinički se može rano posumnjati na postojanje POPF, nakon trećeg postoperativnog dana, više na osnovu kvaliteta, odnosno izgleda drenirane tečnosti, nego količine, ali samo duže praćenje bolesnika može povrditi dijagnozu. Mnogi bolesnici mogu imati seroznu sekreciju nakon operacije, uzrokovanu zapaljenjem, koja nije u vezi sa popuštanjem pankreasne anastomoze. Tek nakon kompletnog kliničkog oporavka, moguće je precizno razlikovati, odnosno napraviti gradaciju POPF prema stadijumima (A, B ili C). S obzirom da ne utiče na postoperativni tok bolesnika, da je prolazna i klinički beznačajna, fistula A stadijuma predstavlja biohemijsku PF (BPF), dok su fistule stadijuma B i C, klinički značajne pankreasne fistule (KZPF).

Prema literaturnim podacima, količina sekrecije na dren bilo kog dana, je od relativnog značaja^{5,18-25}. Mora se uzeti u obzir i dužina trajanja komplikacije. U nekim

slučajevima, kao na pr. posle distalne pankreatektomije, POPF se može manifestovati sekrecijom na dren svega nekoliko ml tečnosti sumnjivog izgleda, često sličnog gnoju, zbog čega ne možemo odstraniti dren. Prema definiciji ISGPF, ovo je A stadijum PF, sve dok je bolesnik bez simptoma, odnosno stadijum B PF, ukoliko se jave simptomi, ili je neophodno dugo držanje drena.

Koncentracija amilaza u dreniranoj tečnosti je sastavni deo biohemijske definicije POPF, ali ona može iznositi od nekoliko stotina do nekoliko hiljada U/L, u zavisnosti od funkcije pankreasa, i stepena razblaženja zapaljenskom seroznom tečnošću. Pouzdana cut-off vrednost za absolutnu aktivnost amilaza ne postoji^{24,26}. Zbog toga je konsenzusom prihvaćena koncentracija amilaza tri puta veća od serumske, trećeg postoperativnog dana, da bi se posumnjalo na postojanje POPF.

Neophodnost kliničke gradacije POPF, se može videti iz sledećih primera. Sveobuhvatna definicija, koja uzima u obzir dnevnu količinu sekrecije na dren i koncentraciju amilaza, nije primenljiva kod hirurga koji intraoperativno ne plasiraju dren. Takođe, dren može biti neadekvatno postavljen (nije blizu kolekcije uzrokovane popuštanjem anastomoze), ili je pak zapušen, tako da neće ukazivati na dehiscenciju anastomoze. Ova dva primera su izvan definicije ISGPF, sve dok ne bude potrebe za interventnom procedurom (febrilnost, leukocitoza, subokluzija, nedrenirana peripankreatična kolekcija tečnosti viđena na ultrazvuku ili CT-u, i eventualno krvavljenje), koja ih onda svrstava u KZPF.

Sa druge strane, pažljivo proučavajući definiciju i gradaciju POPF, Steven Strasberg, David Linehan i Pierre Alain Clavien, su donekle osporili koncept ISGPF, tvrdeći da postoje konceptualni nedostaci koji se ne mogu korigovati²⁷. Predložili su novu, po njihovom mišljenju pouzdaniju definiciju i klasifikaciju postoperativnih komplikacija (tabela 4). Sedam kategorija u 5 stadijuma je precizno definisano, na osnovu težine kliničke slike. Kategorije su zasnovane na intervencijama ili smrtnom ishodu, koji su merljivi i objektivni kriterijumi. Nema dvosmislenosti, tako da je omogućeno upoređivanje rezultata različitih studija.

Tabela 4. Nova klasifikacija popuštanja pankreasne anastomoze (PPA)**

Stadijum	Klasifikacija
1	Svako odstupanje od normalnog postoperativnog toka bez potrebe za farmakološkim tretmanom ili hirurškim, edoskopskim i radiološkim intervencijama. Terapijska sredstva: antiemetici, antipiretici, analgetici, diuretici, elektroliti i fizioterapija. Ovaj stadijum komplikacije se odnosi na bolesnike sa fistulom kod kojih je jedina promena u lečenju, pored korišćenja gore pomenutih lekova, čuvanje drenova sve do prestanka sekrecije
2	Farmakološki tretman lekovima koji se razlikuju od onih dozvoljenih kod komplikacija stadijuma 1 (antibiotici, sandostatin i sl). Uključeni su transfuzija krvi i totalna parenteralna ishrana.
3	Zahteva hirurške, endoskopske ili radiološke intervencije
3a	Intervencije koje nisu u opštoj anesteziji
3b	Intervencije u opštoj anesteziji
4	Komplikacije opasne po život (uključujući komplikacije CNS-a)* koje zahtevaju tretman u jedinicama (polu)intenzivnog lečenja
4a	Disfunkcija jednog organa (uključujući dijalizu)
4b	Multiorganska disfunkcija (MODS)
5	Smrt bolesnika kod koga je došlo popuštanja pankreasne anastomoze (PPA)

CNS, centralni nervni system

* intracerebralno krvavljenje, ishemični moždani udar, subarahnoidalno krvavljenje ali isključuje tranzitorni ishemični udar

**Popuštanje pankreasne anastomoze (PPA) se definiše kao curenje pankreasnog soka posle pankreatiko-jejuno anastomoze koje može dovesti do nastanka pankreasne fistule, intraabdominalne kolekcije, postoperativnog krvavljenja ili generalizovanog peritonitisa. Pankreasna fistula se dalje definiše kao dnevna sekrecija više od 50mL tečnosti sa visokom koncentracijom amilaza (tri ili više puta puta veća koncentracija od normalne serumске vrednosti) na drenove, tokom ili posle desetog postoperativnog dana, ili disrupcija pankreasne anastomoze dokazane radiografski. Kada se pokaže da je kolekcija tečnosti (obično apsces) nastala usled popuštanja neke druge anastomoze, komplikacija se ne može klasifikovati kao PAF. Ukoliko se dokaže da krvarenje nije nastalo usled popuštanja pankreatiko-jejuno anastomoze komplikacija se ne može klasifikovati kao PPA.

1.2.3. Komplikacije hirurgije pankreasa

Postoje razlike u komplikacijama, u zavisnosti od toga da li je urađena PJA, transekcija pankreasa sa suturom ostatka pankreasa, ili okluzija pankreasnog kanala. Predloženo je razdvajanje ovih komplikacija, s obzirom na različiti nivo rizika po bolesnika koji one nose sa sobom. Izliveni sadržaj nakon popuštanja PJA, često sadrži aktivirane pankreasne enzime, koji mogu izazvati razgradnju tkiva, sa ozbiljnim

komplikacijama, kao što su erozija krvnog suda i po život opasno krvavljenje. Izliveni sadržaj nakon popuštanja suture ostatka pankreasa, obično ne sadrži aktivirane pankreasne enzime, pa se ovakve komplikacije kao što su obimna krvavljenja, retko dešavaju. Smrtni ishod, kao i potreba za resekcijom preostalog pankreasa nisu česti, ali su poznata posledica popuštanja PJA, dok se veoma retko dešavaju nakon pojave fistule na prešivenom ostatku pankreasa, posle distalne pankreatektomije. Tako i zaključci koji se donose upoređivanjem rezultata između grupa, kod kojih postoji značajna razlika u proporciji bolesnika koji su tretirani na jedan ili drugi način, mogu biti pogrešni.

1.2.4. Terminologija komplikacija

Popuštanje PJA se može manifestovati na nekoliko klinički značajnih načina. Najčešći vid su PF i intraabdominalna tečna kolekcija (obično absces). Ređe, ali daleko ozbiljnije manifestacije, su krvavljenje iz erodiranog krvnog suda, i generalizovani peritonitis. U svakom od ovih slučajeva, uzročnik relevantnog kliničkog dešavanja je popuštanje anastomoze. Klinički problem, dakle nije samo fistula, već i ceo sled klinički negativnih dešavanja, koja proističu iz popuštanja anastomoze. Zbog toga je uveden pojam popuštanje pankreasne anastomoze (pancreatic anastomotic failure- PAF), koji obuhvata niz klinički značajnih komplikacija, koje proističu iz gubitka integriteta pankreatikojejunone anastomoze²⁷.

Definicija POPF prema ISGPF, uključuje i asimptomatske bolesnike, koji ne zahtevaju nikakav dodatni tretman, odnosno nemaju postoperativne komplikacije. S obzirom da ne postoje jasne preporuke koliko često je potrebno meriti koncentraciju amilaza, kako bi se ustanovilo postojanje POPF, vrlo je moguće da je to u direktnoj vezi sa učestalošću merenja. Pri tome, ovako nizak prag za definiciju POPF, može dovesti do velike razlike u procentu pojave POPF, između bolesnika kod kojih je plasiran dren na kraju operacije, i onih koji nemaju postoperativnu drenažu. U mnogim slučajevima dolazi do postoperativnog prolaznog izlivanja manje količine tečnosti, koja se može ustanoviti isključivo kod dreniranih bolesnika. Randomizovane studije su pokazale da nema značajne razlike u učestalosti pojave komplikacija, u odnosu na prisustvo drena nakon PJA, tako da je izostanak drenaže, naročito kod anastomoza koje nisu rizične, prihvatljiva praksa²⁸. Iz ovoga je potpuno jasno da bi idealna definicija popuštanja

anastomoze pankreasa trebalo da se odnosi na promene u načinu lečenja, a ne na neopravdanu favorizovanu operativnu strategiju potrebe za postoperativnom drenažom. Ovo je očigledno kada su kliničke manifestacije popuštanja anastomoze pankreasa peripankreatična tečna kolekcija, krvavljenje ili peritonitis, ali ne u potpunosti ako je klinička manifestacija samo drenaža pankreasnog soka sa visokom koncentracijom amilaza.

Na osnovu rezultata kliničkih studija, trebalo bi pouzdano definisati graničnu vrednost za volumen (dnevnu količinu) sekrecije, sa visokom koncentracijom amilaza, koja bi ušla u definiciju POPF. Ona bi zahtevala promenu u načinu lečenja, zbog mogućih posledica po bolesnika, slično nivou (graničnoj vrednosti) arterijskog krvnog pritiska, kod kojeg je neophodno započeti lečenje antihipertenzivnim lekovima. Za sada, pouzdana granična vrednost za dnevnu količinu sekrecije, kao operativnu definiciju POPF, ne postoji. Danas je u upotrebi definicija, koja se zasniva na graničnim vrednostima, koje su se do sada pokazale najpouzdanijim. Uobičajeno je da se ove vrednosti određuju na osnovu praktičnih iskustava dobijenih na serijama bolesnika, kao što je to slučaj sa Johns Hopkins grupom¹². Mnogi koriste Johns Hopkins definiciju POPF, s obzirom da se ona zasniva na proceni, kada drenaža pankreasnog soka sa visokim koncentracijama amilaza postaje klinički značajna, predstavlja rizik za bolesnika, i zahteva promene u načinu lečenja²⁹⁻³¹. Prema toj definiciji, POPF predstavlja dnevnu sekreciju tečnosti veću od 50ml, sa visokom koncentracijom amilaza (tri puta veća vrednost od gornje granice serumske vrednosti amilaza), kroz intraoperativno postavljen dren, od 10-og postoperativnog dana, ili radiografski verifikovano popuštanje pankreasne anastomoze. Definicija zapravo govori, da je sekrecija tečnosti sa visokim sadržajem amilaza, u količini do 50ml dnevno, do 10-og postoperativnog dana, uglavnom bez kliničkog značaja, ali od 10-og dana, ona počinje da utiče na lečenje bolesnika. Ona pokazuje da je postojanje POPF, radiološki potvrđeno fistulografijom, znak da se razvila KZPF.

Shinchi i sar. su ispitivali značaj dnevne količine sekrecije na dren, i koncentracije amilaza, u otkrivanju klinički značajne sekrecije („clinically relevant leak“), nakon DP³². Izveli su zaključak, da je klinički značajna sekrecija, koja zahteva dodatnu intervenciju i duži boravak u bolnici, ona kod koje postoji dnevna sekrecija

više od 200ml tečnosti, sa visokom koncentracijom amilaza (više od 5 puta u odnosu na serumsku), 5-og postoperativnog dana. Njihovi rezultati su dobijeni analizom 29 bolesnika sa POPF, operisanih u jednom centru, od kojih je 17 bilo klinički značajnih. Iako jedna od najpouzdanijih, ova definicija ima nedostatke, pre svega u pogledu broja analiziranih bolesnika sa POPF (29). Zbog toga se, barem kada su u pitanju američke studije, i dalje koristi Johns Hopkins definicija POPF. Pri tome, nije obavezna intraoperativna drenaža, kao ni držanje drenova do 10-og postoperativnog dana, ali je neophodno, ukoliko je dren prisutan 10-og postoperativnog dana, a količina sekrecije na dren preko 50ml, merenje koncentracije amilaza. Zbog toga je predloženo, da se kod bolesnika, kod kojih je odlukom hirurga zadržan dren posle 10-og postoperativnog dana, a koji po definiciji nemaju POPF, meri koncentracija amilaza u drenovima svakog narednog dana, ako je količina sekrecije na dren preko 50ml, sve dok je dren prisutan, ili do otpusta iz bolnice²⁷. Ova operativna definicija POPF, koja se zasniva na klinički značajnim kriterijumima, je podložna daljim korekcijama, kroz nove kliničke studije sa velikim brojem bolesnika, kako bi se poboljšala njena preciznost. Kao i ostale definicije koje imaju granične vrednosti, i ova ima nedostatak u smislu da se vrednosti neposredno ispod granične smatraju normalnim, a one neposredno iznad abnormalnim.

Povezanost PAF i postojanja tečne kolekcije, krvavljenja, ili peritonitisa, takođe zahteva komentar. Kada je u pitanju postoperativna tečna kolekcija, 100% bolesnika bi imalo PAF, ako bi kriterijum bio samo postojanje tečne kolekcije, s obzirom da svi bolesnici imaju izvesnu količinu tečnosti oko pankreasa, vidljivu na CT-u, u prvim danima nakon DP. Da bi bio ispunjen kriterijum za postojanje PAF, prisustvo ove kolekcije tečnosti mora prouzrokovati promene u postoperativnom tretmanu. Najčešće su u pitanju perkutana, ili operativna drenaža. U praktičnom smislu, to najčešće znači da je tečna kolekcija postala inficirana (na pr. absces).

Svaka intraabdominalna tečna kolekcija koja zahteva drenažu, se smatra PAF, bez obzira da li komunicira sa glavnim pankreasnim kanalom ili ne, i bez obzira na koncentraciju amilaza u njoj, zbog činjenice da je merenje koncentracije amilaza u gnojnoj kolekciji nepouzdan. Ako tečna kolekcija nastane kao posledica popuštanja neke druge anastomoze (biliodigestivne, gastroentero ili duodenojejunostomije), tako nastala komplikacija se ne može definisati kao PAF. Krvavljenje spada u PAF, ako nastane kao

posledica izlivanja aktiviranog pankreasnog soka u trbušnu duplju, koji izaziva eroziju zida krvnog suda. Dijagnozu u ovom slučaju obično nije teško postaviti, s obzirom da postoje jasni znaci popuštanja pankreasne anastomoze. Pseudoaneurizma može nastati i bez PAF, kao posledica intraoperativne termičke, ili mehaničke povrede arterije. Ako se može dokazati da je PJA intaktna, ne može se govoriti o postojanju PAF. Difuzni peritonitis je veoma redak, i obično nije teško odrediti njegovo poreklo, zbog toga što rano dolazi do znatne dehiscencije pankreasne anastomoze.

Postoji nekoliko bitnih primedbi na ISGPF definiciju POPF. ISGPF definicija PF sadrži stadijum gradacije (A), koji je subklinički, i zapravo nije komplikacija. C stadijum POPF pokriva širok spektar komplikacija, od umerenih koje podrazumevaju samo prelazak na TPN i medikamentozni tretman, do veoma ozbiljnih, koje zahtevaju kompletiranje pankreatektomije, pri čemu može nastupiti i smrtni ishod, uzrokovan POPF. ISGPF klasifikacija sadrži mnogobrojne subjektivne ili neodređene opise, kao što su „zabrinjavajuća peripankreatična tečna kolekcija“, „pogoršanje kliničke slike“, i „granični klinički status“. Kao rezultat toga, imamo nejasnu i dobrim delom subjektivnu diferencijaciju između B i C kliničkog stadijuma. Iako veoma korisna, zbog toga što daje mogućnost poređenja rezultata među centrima, ISGPF definicija PF, kada je u pitanju stadijum, se određuje uglavnom na osnovu krajnjeg ishoda, što onemogućava određivanje protokola za pravovremeni tretman POPF, kod određenog bolesnika. Na osnovu ISGPF klasifikacije se ne može predvideti klinički tok, kod bolesnika sa razvijenom PF. Postavlja se opravdano pitanje, da li je moguće, kod onih bolesnika kod kojih se po ISGPF klasifikaciji dijagnostikuje PF trećeg postoperativnog dana, predvideti u kom će se pravcu ona razvijati.

1.2.5. Faktori rizika za nastanak PF

Postoji više faktora rizika za nastanak PF:

- 1) faktori koji se odnose na samo oboljenje (kvalitet pankreasa, promer pankreasnog kanala, patološka dijagnoza);
- 2) faktori koji se odnose na bolesnika (demografski podaci, komorbiditet, žutica, neoadjuvantna terapija);

- 3) intraoperativni faktori (hirurška tehnika, tip anastomoze, vrsta rekonstrukcije, intraoperativni gubitak krvi, i trajanje operacije)³³.

Matsusue i sar³⁴. su prospektivno analizirali 100 bolesnika, kod kojih je urađena DP sa PJA. Došli su do zaključka, da je starosna dob preko 70 godina, jedini faktor udružen sa neadekvatnim zarastanjem anastomoze, i većim procentom PF. Brojne studije su pokazale da je muški pol, posebno predisponiran za nastanak PF^{35,36}.

Yeh i sar³⁷. su sugerisali da je za razvoj PF važnija dužina trajanja žutice od inteziteta, odnosno vrednosti bilirubina. Dva puta duže je trajala žutica kod bolesnika kod kojih se razvila PF: 45 ± 21 dana, u odnosu na 23 ± 11 dana, kod bolesnika kod kojih se nije razvila PF. Vrednosti serumskog bilirubina nisu imale značajan uticaj na razvoj PF. U istom radu, PF je udružena sa značajno sniženim klirensom kreatinina 59 ± 18 ml/min, u odnosu na 71 ± 14 ml/min. Pretpostavka je bila da sniženi klirens kreatinina < 50 ml/min, predisponira nastanak akutne bubrežne insuficijencije, intraabdominalnog krvavljenja, i sepse, koji mogu uzrokovati nastanak PF, naročito kod bolesnika sa obstruktivnim ikterusom. Suprotno, pokazalo se da dijabetes melitus i neoadjuvantna hemoradioterapija (verovatno inhibira pankreasnu sekreciju), imaju protektivni efekat u odnosu na razvoj PF^{38,39}.

Kada je u pitanju intraoperativni gubitak krvi, Yeh³⁷ je primetio da su bolesnici kod kojih je intraoperativni gubitak krvi bio veći od 1500ml, pod povećanim rizikom za razvoj POPF. Ovo je naročito izraženo kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom bolesti (infiltracija portne ili gornje mezenterične vene), postojanja priraslica od prethodnih operacija, gojaznih bolesnika, žutice praćene koagulopatijom, i pridruženog pankreatitisa. Pretpostavka je, da gubitak krvi, naročito rapidan, dovodi do ishemije i otežanog zarastanja pankreasne anastomoze. Agresivna intraoperativna nadoknada volumena može uzrokovati edem tkiva u predelu anastomoze, što može dovesti do okluzije glavnog pankreasnog kanala, ili popuštanja šavova⁴⁰. Pri tome treba imati u vidu, da količina date krvi zavisi od preoperativne vrednosti hemoglobina, intraoperativnih gubitaka (indirektan pokazatelj kvaliteta hirurškog rada), kao i postoperativnih gubitaka.

Najvažniji faktori rizika za razvoj PF su:

- 1) Mek kvalitet pankreasa, koji karakteriše odsustvo fibroze (moguća preoperativna procena magnetnom rezonancom). Postoje tri faktora rizika kod mekog pankreasa. Prvo, većina pankreasa meke konzistencije imaju mali promer glavnog kanala pankreasa, što znatno otežava sigurno izvođenje „duct to mucosa“ anastomoze. Drugo, mek pankreas je daleko podložniji povredi, direktnoj (rascep), ili ishemijom uzrokovanom plasiranjem šavova između presečene površine pankreasa i seromuskularnog sloja digestivnog trakta (želudac ili jejunum). I treće, mek pankreas ima dobru, očuvanu egzokrinu funkciju, pri čemu se sekretuje veća količina pankreasnog soka bogatog proteolitičkim enzimima. Ovakav pankreas se sreće kod periampularnih, kao i cističnih i endokrinih lezija. POPF je mnogo češća kod bolesnika kod kojih se DP radi zbog neobstruktivnih lezija (12%-36%), u poređenju sa obstruktivnim karcinomom pankreasa, ili hroničnim pankreatitisom (0%-9%), kod kojih je preostali pankreas tvrde konzistencije^{35,41};
- 2) Promer glavnog pankreasnog kanala $\leq 3\text{mm}$, kod koga mogu postojati tehnički problemi u kreiranju sigurne pankreasne anastomoze^{35,41};
- 3) Koronaropatija i odsustvo arterijske hipertenzije. Smanjena visceralna perfuzija uzrokovana koronarnom bolešću ima za posledicu slabiju perfuziju anastomoze, čime se povećava mogućnost nastanka dehiscencije anastomoze. Takođe, neki lekovi koji se prepisuju ovim bolesnicima mogu kompromitovati zarastanje anastomoze. Arterijska hipertenzija, obrnuto, pomaže u zarastanju anastomoze, omogućavajući dobru visceralnu perfuziju;
- 4) Drugi faktori rizika koji su udruženi sa većim procentom POPF, su anastomoza koja je pod tenzijom, neadekvatna perfuzija krvlju, visok indeks ukupne tele mase, povišen nivo masti u pankreasu (više od 10% masne infiltracije parenhima pankreasa), koji se može izmeriti preoperativnim pregledom magnetnom rezonancom^{42,43}, reintervencija, urgentna hirurgija, ikterus, bubrežna insuficijencija, ciroza, preoperativna pothranjenost, vrednosti hemoglobina A1-c veće od 6%, i dr.

Ovi faktori rizika retko mogu predvideti klinički tok KZPF. Najvažnije pitanje za postoperativni tretman bolesnika, predstavlja mogućnost razlikovanja KZPF (B i C), koja u daljem toku lečenja može zahtevati reintervenciju, od prolazne BPF A, u ranom postoperativnom periodu.

1.3. Prevencija nastanka POPF

Učinjen je značajan trud na sprečavanju nastanka, pre svega KZPF, koji podrazumeva modifikacije u hirurškoj tehnici (modifikovane tehnike PJA - invaginirajuća ili „duct to mucosa“, rekonstrukcija pankreatikogastro anastomozom, intraoperativno plasiranje stenta u glavni pankreasni kanal), korišćenje hirurških lupa i mikroskopa kod malog promera pankreasnog kanala (sprečavanje ukrštanja tankih konaca koji kada se tako vežu ostavljaju otvor na jednom delu anastomoze, sprečavanje plasiranja konaca na mesto kroz koje je već prošao konac, izbegavanje plasiranja šavova na oba zida i zatvaranje lumena), intraoperativnu infuziju analoga somatostatina, kao i korišćenje tkivnih adheziva.

1.3.1. Hirurške tehnike

S obzirom da su morbiditet i mortalitet direktno povezani sa popuštanjem pankreasne anastomoze, neophodno je veliku pažnju posvetiti postupanju sa preostalim pankreasom. U tom smislu su predlagane različite hirurške procedure, odnosno različiti načini uspostavljanja kontinuiteta gastrointestinalnog trakta, sve do totalne pankreatektomije, kako bi se izbeglo kreiranje ove rizične anastomoze.

Postoje dva opšta, veoma popularna pravila (nisu naučno dokazana) među pankreasnim hirurzima: 1) veoma je bitno dovoljno mobilisati preostali pankreas od okolnog retroperitoneuma kako bi se izbegla tenzija na samoj anastomozi (dobra ekspozicija i vizualizacija); 2) mora se proceniti adekvatnost vaskularizacije (krvavljenje) na presečenoj površini pankreasa, i ako je ona neadekvatna (slivanje krvi – „oozing“, ili odsustvo krvavljenja), pankreas se mora doresecirati distalno za 1-2cm. Takođe se mora voditi računa da se šavovi pažljivo plasiraju, uz vezivanje bez tenzije,

kako bi se obezbedila nepropustljiva („water-tight“) anastomoza, uz izbegavanje isuviše čestog plasiranja šavova, zbog opasnosti od ishemije. Protektivno se može pokriti anastomoza pankreasa (omentum, lig.teres).

Najčešće korišćena metoda rekonstrukcije je PJA. U cilju pokušaja poboljšanja rezultata, uvedene su mnoge alternativne tehnike: invaginirajuća termino terminalna ili terminolateralna PJA, jednoslojna ili dvoslojna „duct to mucosa“ anastomoza (sa ili bez unutrašnjeg ili spoljašnjeg stenta), jednostavno ligiranje pankreasnog kanala bez kreiranja anastomoze sa tankim crevom, i okluzija pankreasnog kanala fibrinskim lepkom. S obzirom da su visoko rizične, poslednje dve procedure se uglavnom više ne primenjuju.

Svaki pankreasni hirurg ima svoj omiljeni način kreiranja pankreasne anastomoze.

Ako je procenat popuštanja pankreasne anastomoze najbolji kratkoročni pokazatelj uspešnosti hirurške intervencije, onda je prolaznost anastomoze merilo dugoročnog uspeha. Ubedljive dokaze dugoročnih rezultata nije lako naći u literaturi. Na životinjskom modelu je pokazano da pankreasni kanal postaje potpuno neprolazan posle 8 nedelja, kod polovine životinja kod kojih je urađena invaginirajuća T-T anastomoza, dok je prolazan kod svih životinja, kod kojih je urađena T-L „duct to mucosa“ anastomoza. Protok pankreasnog soka je takođe bolji kod T-L „duct to mucosa“ anastomoze u istom vremenskom periodu, kao i pankreatografija, za razliku od invaginirajuće T-T anastomoze, kod koje je postojao dilatiran pankreasni kanal.

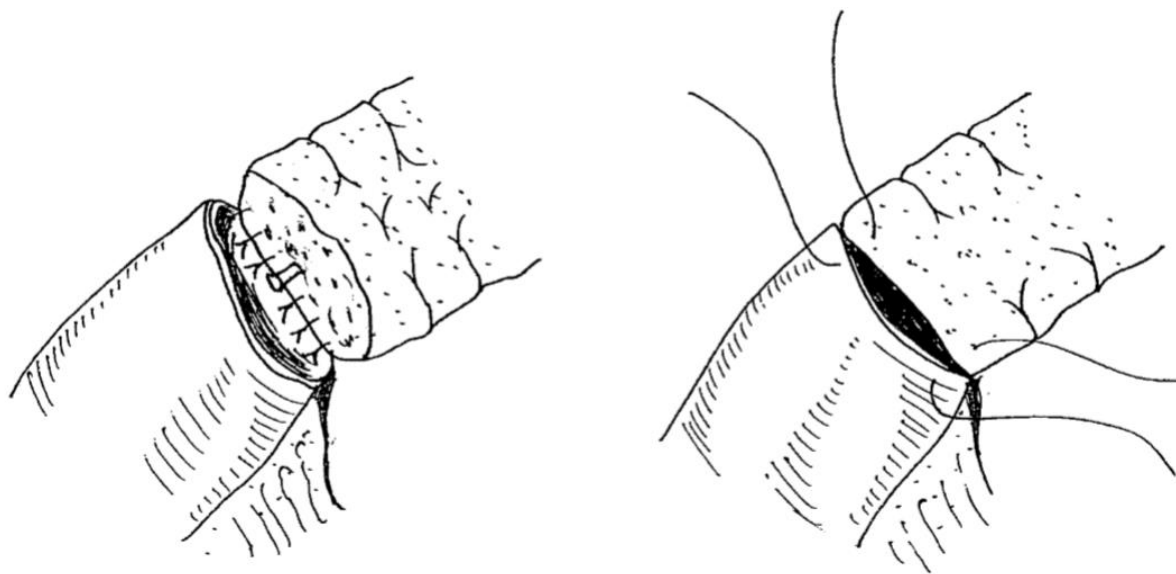
Iako ne postoji veliki broj randomizovanih kliničkih studija, nijedna od navedenih tehnika pankreatikojejunu ili pankreatikogastro anastomoze, se nije pokazala superiornom u odnosu na ostale. Kada je u pitanju izbor operativne tehnike, prema do sada dostupnim podacima, iskustvo hirurga je najpresudniji faktor. Pridržavanje osnovnih principa hirurške tehnike, kada je u pitanju kreiranje pankreasne anastomoze, je izgleda daleko važnije, od bilo koje pojedinačne tehnike.

Pankreatikojejuno anastomoze

Pokušaji da se parcijalno ekcidiraju pankreas i duodenum, datiraju još iz 1898 godine. Codivilla je prihvaćen kao pionir ove procedure. Kod bolesnika sa karcinomom glave pankreasa, on je uradio parcijalnu resekciju glave pankreasa, pilorusa i duodenuma. Zajednički žučni vod je presečen na gornjoj ivici pankreasa, a proksimalni kraj je prešiven. Urađeni su holecistojejunostomija i gastrojejunostomija, ali je presečeni pankreas samo prešiven, tako da nije urađena PJA. Godinu dana kasnije (1899), Halsted je uradio transduodenalnu periampularnu eksciziju tkiva pankreasa, kod šezdesetogodišnje bolesnice, sa ampularnim karcinomom. Zajednički žučni vod i pankreasni kanal su reimplantirani u zadnji zid duodenuma. Bolesnik je preživeo 7 meseci, bez većih postoperativnih komplikacija. Kausch je 1912. godine, uradio parcijalnu pankreatikoduodenektomiju u dva akta, kod četrdesetdevetogodišnjeg bolesnika, sa karcinomom ampule Vateri, pri čemu je ostatak pankreasa implantirao u duodenalni patrljak.

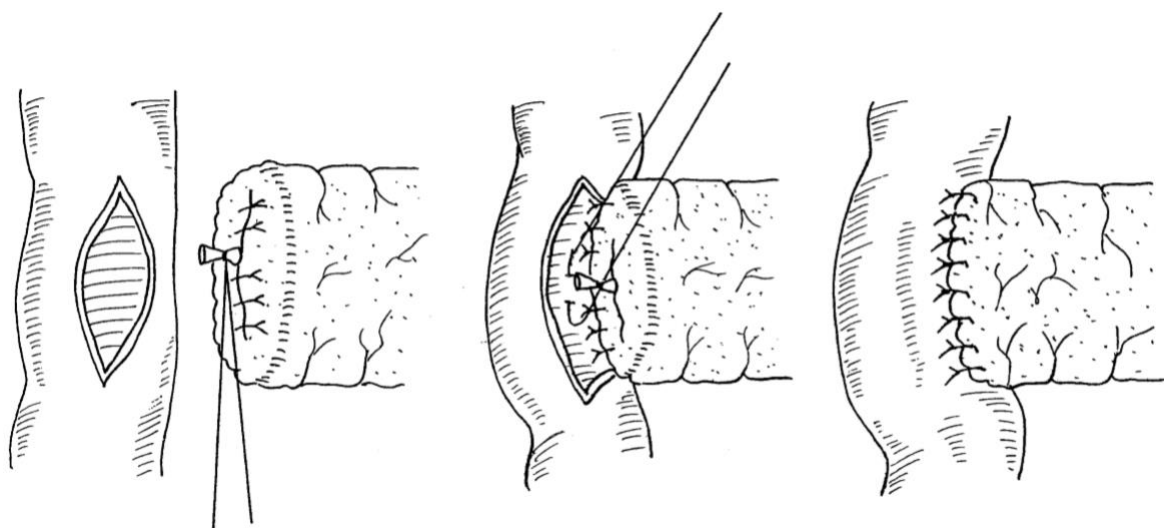
Whipple, Parsons and Mullins⁴⁴, su 1935. godine objavili rezultate kod tri bolesnika, sa urađenom pankreatikoduodenektomijom. Operacija se sastojala u resekciji druge i treće porcije duodenuma, zajedno sa klinastom resekcijom pankreasnog tkiva u okolini tumora. Njihov prvi bolesnik je imao karcinom Vaterove ampule sa obstruktivnim ikterusom, a operacija je urađena u dva akta. Na prvoj operaciji su urađeni holecistojejunostomija i gastrojejunostomija, da bi pankreatikoduodenektomija bila urađena dve nedelje kasnije. Presečena površina pankreasa je bila prešivena. Nije rađena pankreatikojejunostomija uz obrazloženja: 1) kada se pankreas anastomozira sa crevnim traktom aktiviraju se pankreasni enzimi, što gotovo sigurno dovodi do popuštanja anastomoze; 2) može se živeti bez pankreasnog soka; 3) čak i kada se uradi anastomoza, ranije ili kasnije dolazi do njene obstrukcije.

Cattel je u svom radu iz 1943. godine, napomenuo da je neophodno uraditi pankreatikoenteričnu anastomozu, smatrajući da je curenje pankreasnog soka odgovorno za mnoge postoperativne komplikacije, uključujući i smrtni ishod, kod bolesnika nakon pankreatikoduodenektomije. Child je 1941. godine, pokušao invaginaciju resekcione površine preostalog pankreasa u jejunum (slika 1).



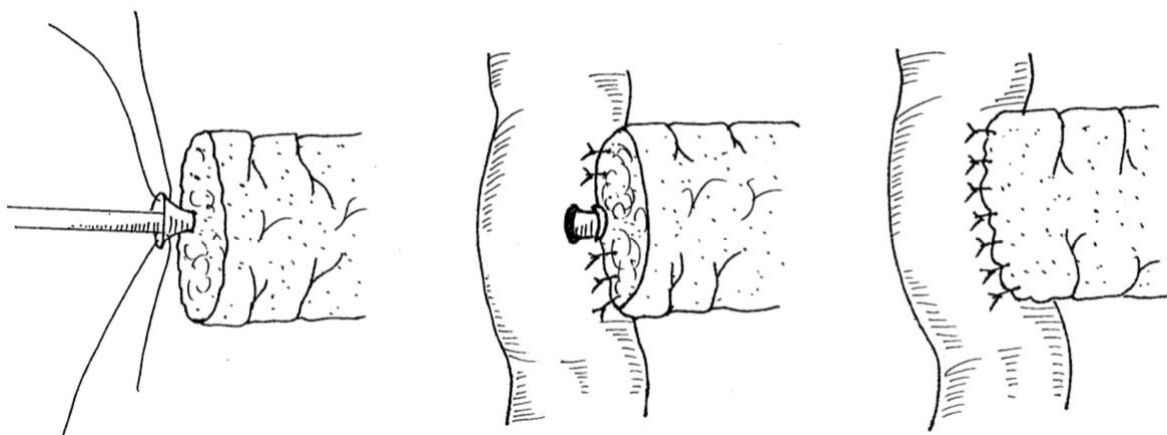
Slika 1. Termino-terminalna pankreatikojejunostomija Child (1941). Invaginacija pankreasa u jejunum

Cattel je preporučio direktnu anastomozu pankreasnog kanala i jejunuma, u slučajevima kada je promer pankreasnog kanala zadovoljavajući. Ako je promer pankreasnog kanala izuzetno mali, preporučivao je korišćenje tzv „ nekrotizirajuće ligature (šava)“, gde bi pankreasni kanal bio ligiran na resekcionaloj površini pankreasa, a zatim bio pokriven jejunalnim zidom (slika 2).



Slika 2. Cattel (1943). Ligatura pankreasnog kanala i pokrivanje resekcione površine pankreasa jejunalnim zidom

Whipple je 1946. godine, uveo pankreatikojejunostomiju, kao način rekonstrukcije, kompletirajući na taj način operaciju u jednom aktu, koja se i danas zove Whippleova operacija. Na sličan način kao i Whipple, Varco je 1945. godine, uradio pankreatikojejunostomiju koristeći stent (kateter) za drenažu pankreasnog soka (slika 3).



Slika 3. Varco (1945). Implantacija pankreasnog kanala u zid jejunuma korišćenjem katetera sa dva otvora

Mnogo različitih načina rekonstrukcije postoji i danas, mada je većina njih varijacija ideja Whipplea, Childa i Cattela. To su najčešće kombinacije različitih hirurških tehnika, koje uzimaju u obzir mesto anastomoze, pravac anastomoze, i način šivenja. Postoje dva tipa pankreatikojejunostomoze:

- 1) Termino-terminalna ili tzv invaginirajuća pankreatikojejunostomoza;
- 2) Termino-lateralna anastomoza kada se posmatra pravac anastomoze pankreasa i crevnog trakta.

Anastomoze se mogu šiti u jednom ili dva sloja. Prednost invaginirajuće T-T anastomoze je to, što se pankreasni sok iz glavnog pankreasnog kanala, i sa resecirane površine pankreasa, kompletno drenira u crevo. Ova procedura zahteva više vremena, i ponekad može ugroziti vaskularizaciju ostatka pankreasa, s obzirom da se prednji i zadnji zid pankreasa gusto šiju u krug. Kada dođe do popuštanja anastomoze, crevni sadržaj se izliva u trbuh, što može izazvati ozbiljne probleme. T-L anastomoza se znatno razlikuje od T-T invaginirajuće anastomoze. Prednji i zadnji zid pankreasa se obično

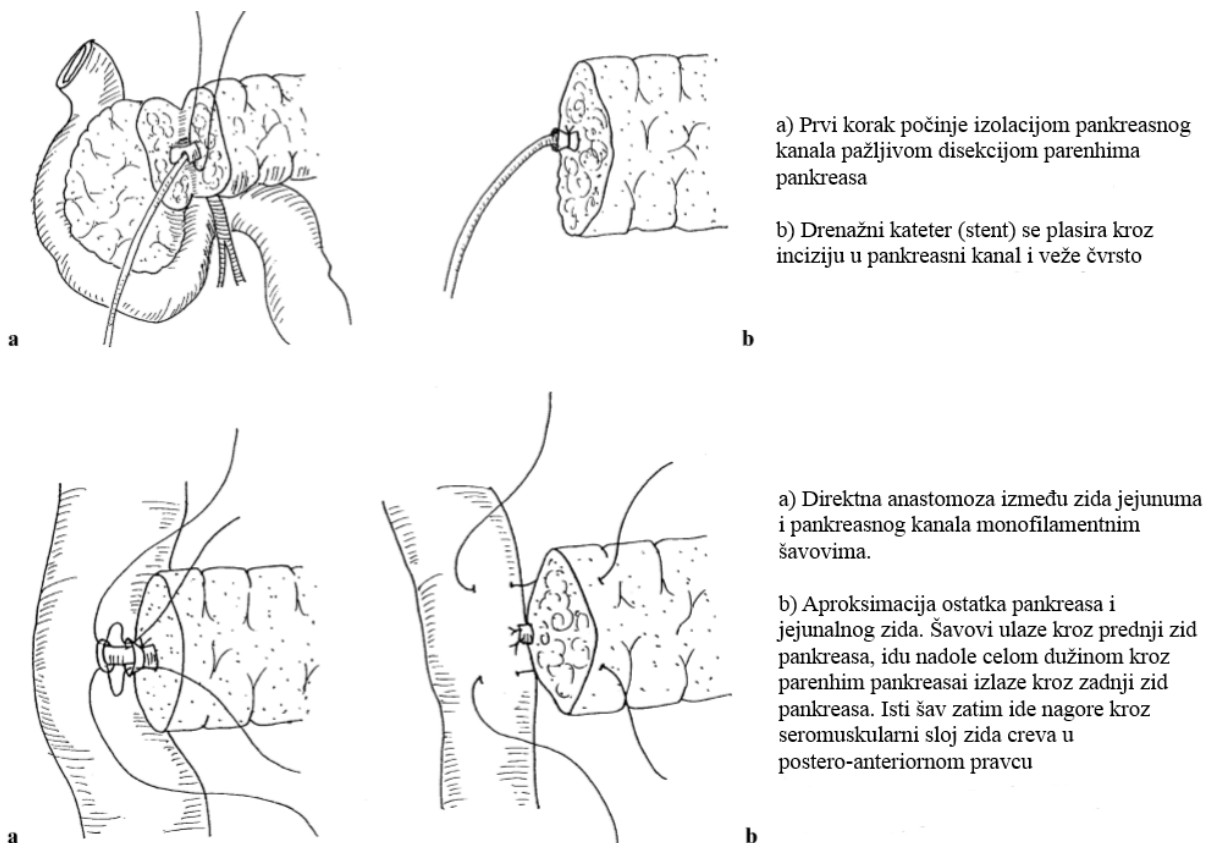
šiju cirkularno u dva sloja, što takođe zahteva vreme, i verovatno redukuje vaskularizaciju na presečenoj površini pankreasa. Postoji mogućnost stvaranja mrtvog prostora između presečene površine pankreasa i zida creva, uz retenciju izlivenih tečnosti sa resecirane površine preostalog pankreasa, što može uzrokovati nastanak pankreatitisa, i popuštanje anastomoze.

Kakita je u svom radu sagledao karakteristike pankreasa kao organa, i naveo idealne uslove za kreiranje PJA⁴⁵. Za kreiranje pouzdanije PJA, i izvođenje same operacije, veoma je važno potpuno poznavanje karakteristika pankreasa kao organa. U eksperimentalnim studijama na psima, koje su proučavale aproksimaciju reseciranog pankreasa i zida creva, kao i osobine pankreasa, nađeno je sledeće: 1) životinje kod kojih je postojala kompletna drenaža pankreasnog soka kroz drenažni kateter (stent) su imale znatno niži procenat popuštanja anastomoze; 2) slabija aproksimacija resecirane površine pankreasa i zida creva je bila uzrok retencije secernirane tečnosti; 3) kada je ostatak pankreasa bio klemovan peanom ili kontrahovan šavovima, to je pogoršavalo cirkulaciju u njemu.

Normalni parenhim pankreasa je mekan i fragilan, i ako se stegne ligaturom čvrsto, može doći do zacepa ili ugrožavanja vaskularizacije. Ako se resekciona površina pankreasa neadekvatno tretira, tako da ostanu otvoreni mali pankreasni kanali, doći će do curenja pankreasnog soka na tim mestima. Pankreasni sok ima potentnu proteolitičku aktivnost. Smanjeno snabdevanje krvlju ostatka pankreasa izaziva autolizu, pri čemu curenje pankreasnog soka dovodi do dezintegracije okolnih struktura, što može imati ozbiljne posledice. Na bazi ovih saznanja Kakita i sar⁴⁵. su definisali četiri neophodna uslova za idealno izvođenje pankreatikojejunostomije:

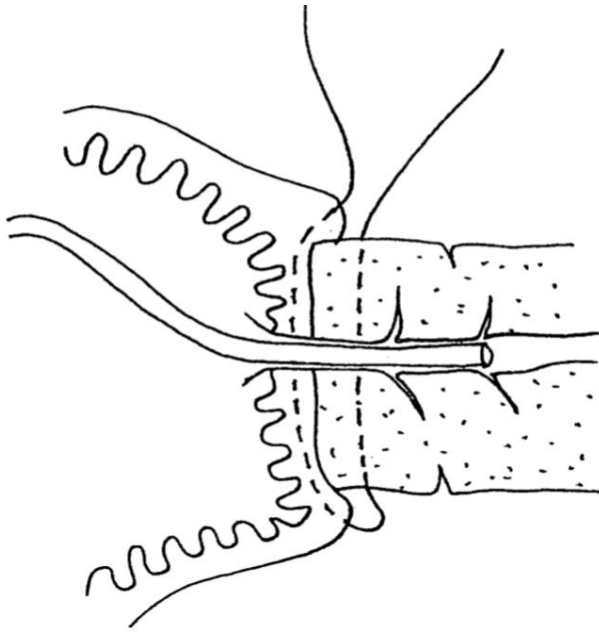
- 1) očuvanje vaskularizacije ostatka pankreasa;
- 2) adekvatna fiksacija intestinalnog trakta i resekcione površine pankreasa;
- 3) kompletno pokrivanje resekcione površine pankreasa; i
- 4) obezbeđivanje kompletne drenaže pankreasnog soka.

Hirurška tehnika pankreatikojejuno anastomoze Kakita/Takahashi 2001



Slika 4. Pankreatikojejunostomija Kakita/Takahashi 2001

Vodeći računa o gore navedenim kriterijumima, Kakita i Takahashi⁴⁵ su 2001 godine, prikazali svoju proceduru kreiranja pankreatikojejuno anastomoze (slika 4). Ključne tačke su: korišćenje katetera koji se plasira u pankreasni kanal, fiksacija monofilamentnim šavovima pankreasnog kanala i jejunalne mukoze, i aproksimacija ostatka pankreasa i jejunalnog zida penetrantnim šavovima, pri čemu posebno treba voditi računa da jejunalni zid kompletno pokrije resekcionu površinu pankreasa, kako se ne bi formirao mrtvi prostor između (slika 5).



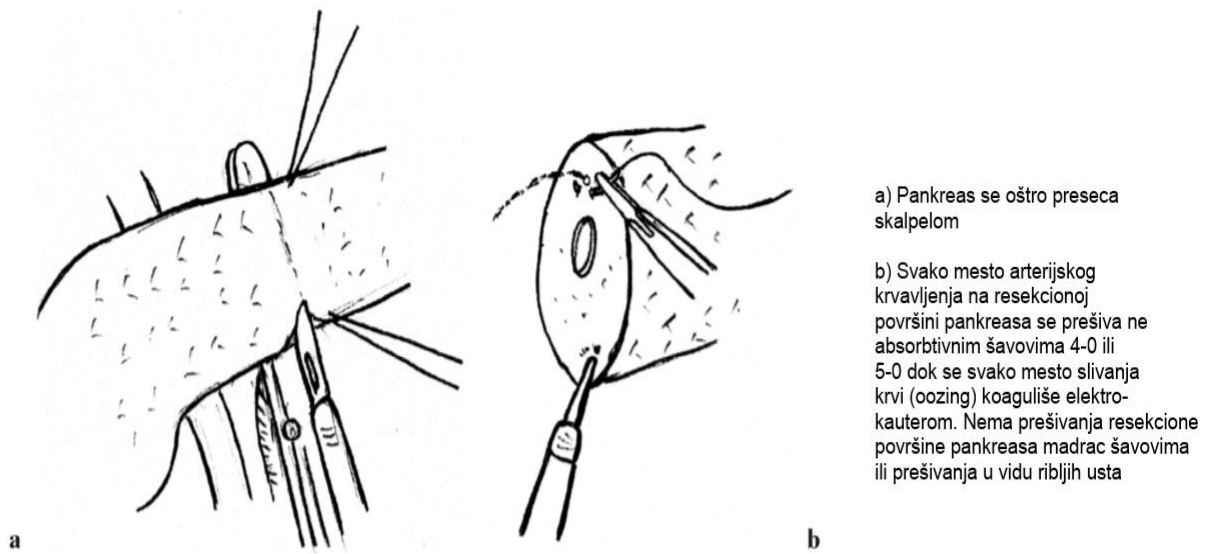
Slika 5. Longitudinalni presek kroz pankreasni kanal pokazuje da jejunalni zid kompletno pokriva resekcionu površinu pankreasa ne ostavljajući mrtvi prostor između zida i pankreasa.

Sumnja se da upotreba velikog broja šavova, i njihovo isuviše čvrsto vezivanje tokom kreiranja anastomoze, mogu uzrokovati ishemiju i nekrozu ostatka pankreasa, smanjujući dovod krvi, prouzrokujući eventualno popuštanje anastomoze. Mora se obratiti pažnja da se šavovi ne stežu previše. Ovom metodom se izbegava upotreba prevelikog broja šavova, kao i nekih komplikovanih manevara koji se koriste kod drugih vrsta rekonstrukcije. Ova metoda se lako izvodi, u relativno kratkom vremenskom periodu, i može se primeniti kod bilo kakvog kvaliteta pankreasa, od normalnog do hronično inflamiranog. PF se javila u svega 1.2% od 162 operisana bolesnika. Definisana je kao visok sadržaj amilaza (> 5000 U/L) u drenu, koji je postavljen u blizini PJA, ili je radiografski potvrđena. Nijedna ozbiljna komplikacija koja je u vezi sa PJA, nije registrovana.

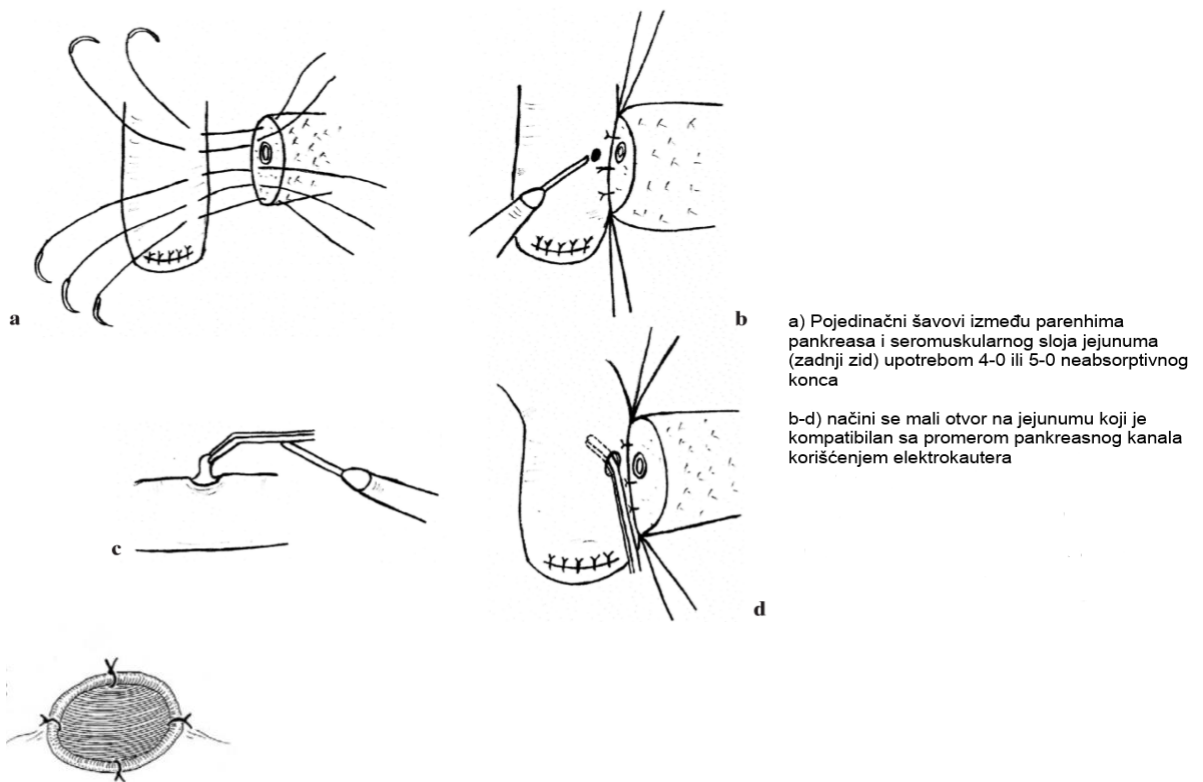
Pankreatikojejuno anastomoza „duct-to-mucosa“ bez stenta (Imaizumi 2006)⁴⁶

Ključne tačke anastomoze / Transekcija pankreasa

Najčešće se plasiraju 4 podržna šava na gornjoj i donjoj ivici pankreasa (svila 2-0). Pankreas se preseca oštro skalpelom, dugačkim uzdužnim pokretima, iz nekoliko poteza (slika 6). Moguće je preseći pankreas i dijatermijom, ali se u tom slučaju teže procenjuje adekvatnost vaskularizacije preostalog pankreasa. I ultrasonični disektor se može koristiti, pri čemu se parenhim pankreasa mrvi, dok se prezerviraju neparenhimatozno tkivo, uključujući glavni kanal pankreasa i njegove bočne grane, kao i mali krvni sudovi (koagulacija ili prešivanje), i to na bazi razlike u sadržaju vode⁴⁷. Ranije je linija transekcije bila u pravcu (odnosno odmah iznad) portne, odnosno gornje mezenterične vene, dok je sada pomerena bliže levo postavljenim podržnim šavovima, kako bi se vodilo računa o vaskularizaciji ostatka pankreasa. Kada analiziramo vaskularizaciju, vrat pankreasa se nalazi u tzv. razvođu („watershed“), između tela pankreasa, koje je vaskularizovano od lijenalne arterije, i glave pankreasa, koju vaskularizuju gornje i donje pankreatikoduodenalne arterije. Dorzalna pankreatična arterija, koja se najčešće odvaja u proksimalnih 2cm lijenalne arterije, snabdeva krvlju levu stranu vrata pankreasa, i susedni deo tela pankreasa. To je jedan od najvarijabilnijih krvnih sudova gornjeg abdomena, i može se lako povrediti tokom DP. S obzirom da postoji razvođe, povećana je mogućnost za pojavu ishemije na jednoj strani razvođa, kada se ono preseče (u slučaju DP to se odnosi na reseciranu površinu preostalog pankreasa), i to je razlog za pomeranje transekcione linije pankreasa ulevo. Telo pankreasa se ne mobiliše mnogo izvan transekcione linije, da se ne bi ugrozila vaskularizacija. Adekvatnom se smatra ona vaskularizacija, kada postoji arterijsko krvavljenje u mlazu, i sa gornje i sa donje strane pankreasnog kanala, koje zahteva šav ligaturu za zaustavljanje (slika 6). Ako ne postoji ovakvo krvavljenje, ili ako je prisutno krvavljenje u vidu slivanja krvi, koje se može kontrolisati bez šav ligatura, vaskularizacija se smatra neadekvatnom, i tada je neophodno pomeriti liniju transekcije tela pankreasa distalno prema repu (obično 1,5-2cm), kako bi se dobilo adekvatno krvavljenje. Mala krvavljenja se zaustavljaju termokauterom (slika 6). Za vreme uspostavljanja hemostaze, potrebno je naročito obratiti pažnju da se ne ugrozi otvor pankreasnog kanala⁴⁸.



Slika 6. Transekcija pankreasa i postupanje sa resekcijom površinom pankreasa



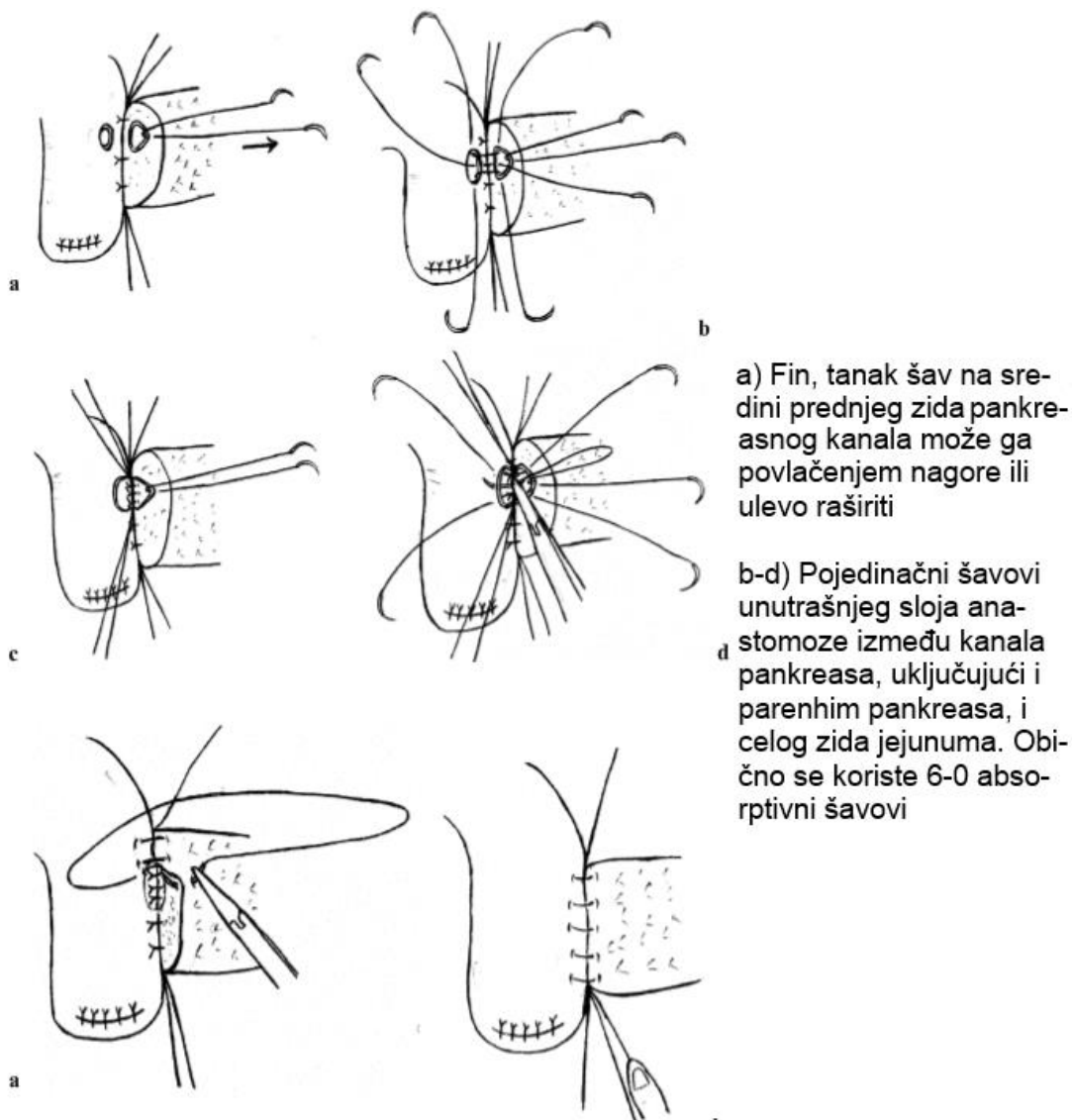
Slika 7. Anastomoza spoljašnji sloj (zadnji zid) i postupak pravljenja malog otvora na jejunumalnom zidu, Mukoza se evertira šavovima 6-0 koji se seku vrlo kratko.

Priprema jejunuma za anastomozu

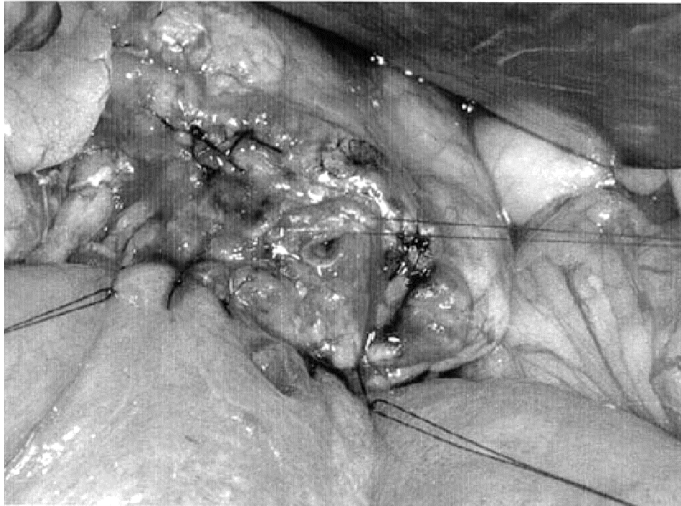
Dva su osnovna cilja pripreme jejunuma za anastomozu:

- 1) pravljenje otvora na jejunumu koji je sličnog promera kao i presečeni pankreasni kanal;
- 2) eventracija mukoze šavovima tako da bude uključena u sve jejunalne šavove.

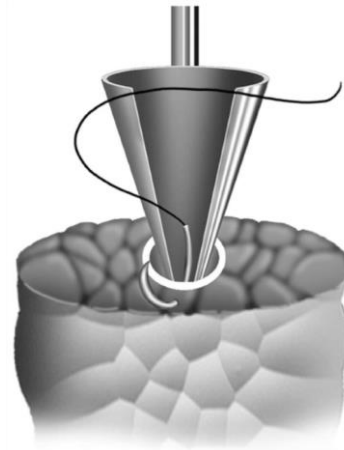
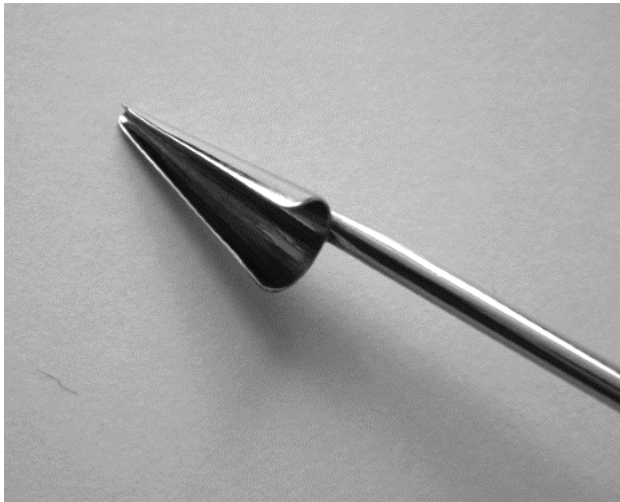
Veoma je važno da se vidi ceo prsten mukoze (slika 7). Priprema jejunalnog otvora je kritična za uspeh tehnike, jer bez korektne pripreme ne postoji sigurnost u pogledu korektne adaptacije mukoze pankreasnog kanala na mukozu jejunuma⁴⁸.



Slika 8. Tehnika anastomoze



Slika 9. „Duct-to-mucosa“ pankreatikojejuno anastomoza Imaizumi 2006⁴⁶

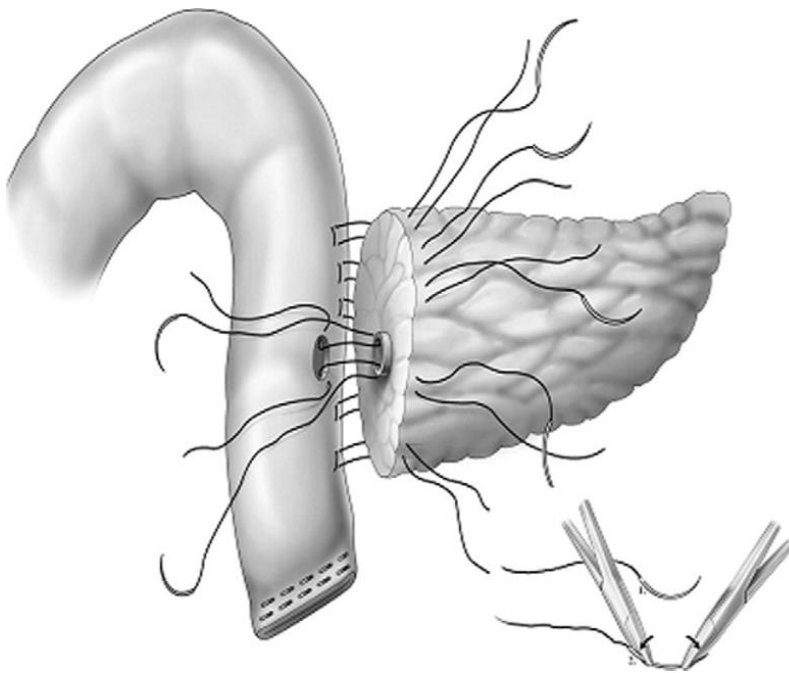


Slika 10. Metalni instrument konusnog oblika koji omogućava lakše plasiranje šavova kroz užu pankreasni kanal

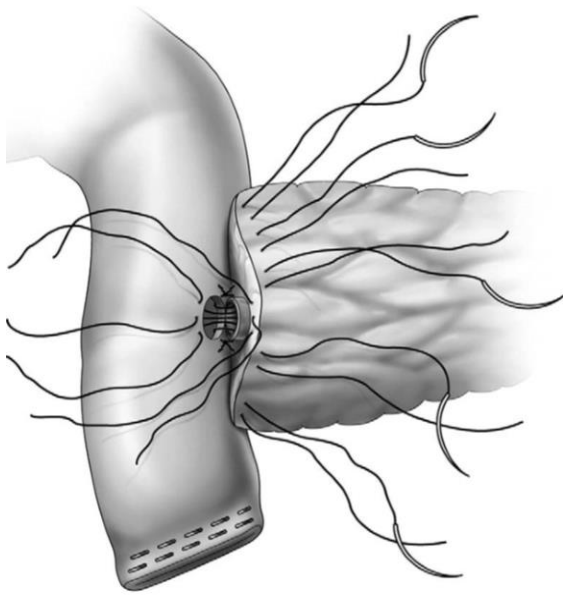
Veoma važan cilj ove tehnike (slike 8, 9 i 10) je očuvanje adekvatne prohodnosti anastomoze između pankreasnog kanala i jejunuma. Zbog toga se koriste fine atraumatske igle, i monofilamentni konci 5-0 ili 6-0, pažljivo zahvatajući zid pankreasnog kanala, da bi se izbegla povreda pankreasnog tkiva, ili sužavanje anastomoze. Ukoliko se desi povreda pankreasnog tkiva ili zacep kanala pankreasa tokom kreiranja „duct-to.mucosa“ anastomoze, potrebno je upotrebiti stent. Možemo zaključiti da je pored sprečavanja nastanka PF, od velike važnosti očuvanje funkcije pankreasa, koja se postiže dugoročnim očuvanjem prolaznosti anastomoze.

Blumgartova anastomoza

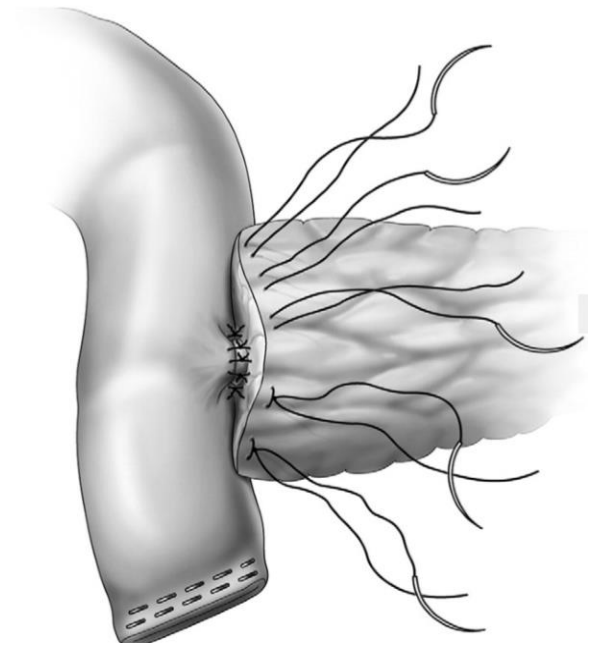
Sa tehničkog aspekta „idealna“ PJA bi trebalo da zadovolji sledeće kriterijume: da je primenljiva kod svih bolesnika, da se lako uči, i da je praćena niskim procentom komplikacija uzrokovanih popuštanjem pankreasne anastomoze. Zbog toga je LH Blumgart⁴⁹ preporučio kreiranje anastomoze u dva sloja, koja se sastoji od spoljašnjeg, kod koga se šavovi plasiraju transfiksaciono kroz ceo pankreas i seromuskularni sloj jejunuma, i unutrašnjeg, „duct-to-mucosa“ anastomoze (slike 11-15). Procenat KZPF (B i C) kod 187 bolesnika, je iznosio 6,9%.



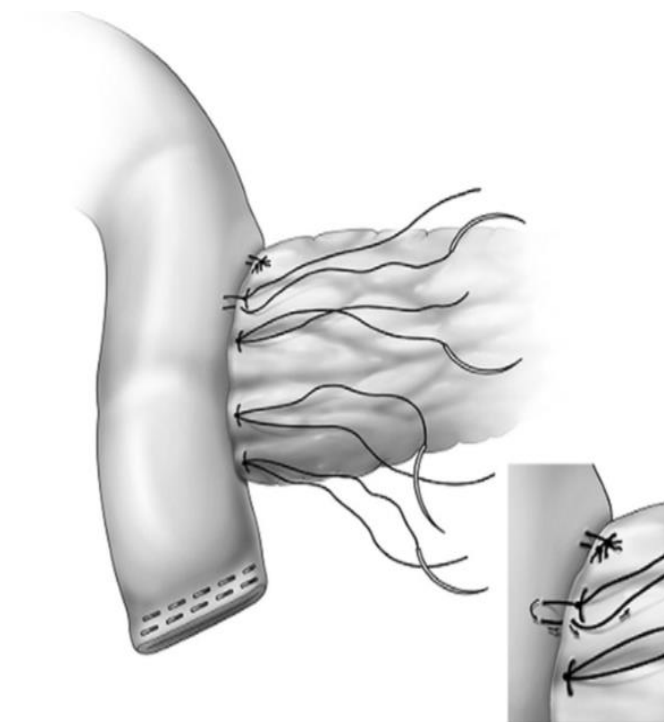
Slika 11. Plasirani šavovi kroz celu debljinu resekcione površine pankreasa i seromuskularni sloj jejunuma. Ispravljanje igle pre plasiranja šavova kroz pankreas omogućava plasiranje kroz celu debljinu pankreasa. Zapaziti da se šavovi plasiraju od prednje ka zadnjoj strani kroz pankreas i nastavljaju se kroz seromuskularni sloj jejunuma i zatim vraćaju kroz ceo pankreas od zadnje ka prednjoj strani. Koristi se od 4-6 šavova Vycril 2-0. Igle se ostavljaju na koncu. Mora se obratiti pažnja da se ovim šavovima ne obstruira pankreasni kanal (plasira se kateter). Potom se pojedinačnim absorptivnim šavovima 5-0 šije unutrašnji sloj odnosno duct-to-mucosa anastomoza. Stentovanje pankreasnog kanala se ne koristi rutinski. Šavovi se plasiraju tako da čvorovi ostaju spolja.



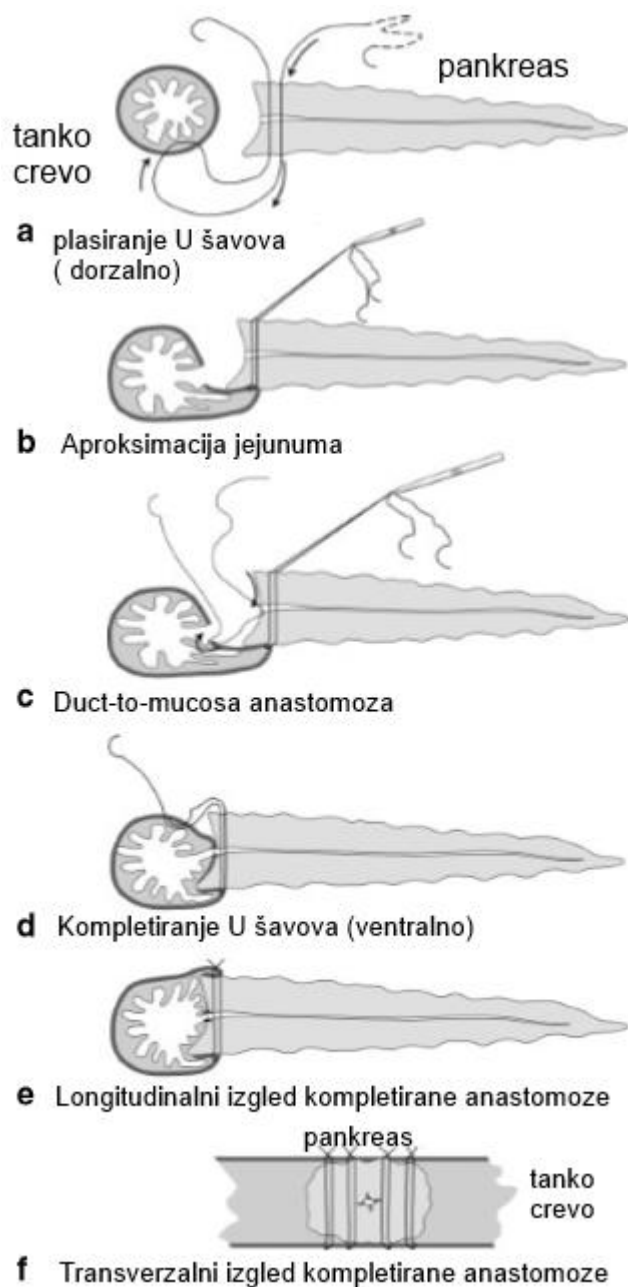
Slika 12. Prvo se vezuju duct-to-mucosa šavovi i to prvo zadnji a zatim prednji zid



Slika13. Transpankreatično/jejunalni seromuskularni Vycril šavovi se vezuju u cilju aproksimacije pankreasa i jejunuma. Treba obratiti pažnju da se ne strangulira pankreas vezivanjem ovih šavova



Slika 14. Prednji zid spoljašnjeg sloja podrazumeva povratni šav kojim se prolazi kroz seromuskularni sloj jejunuma i zatim vraća nazad na kapsulu pankreasa prolazeći ispod prethodno vezanih šavova. Na ovaj način se pre pokriva pankreas prednjim seromuskularnim slojem jejunuma

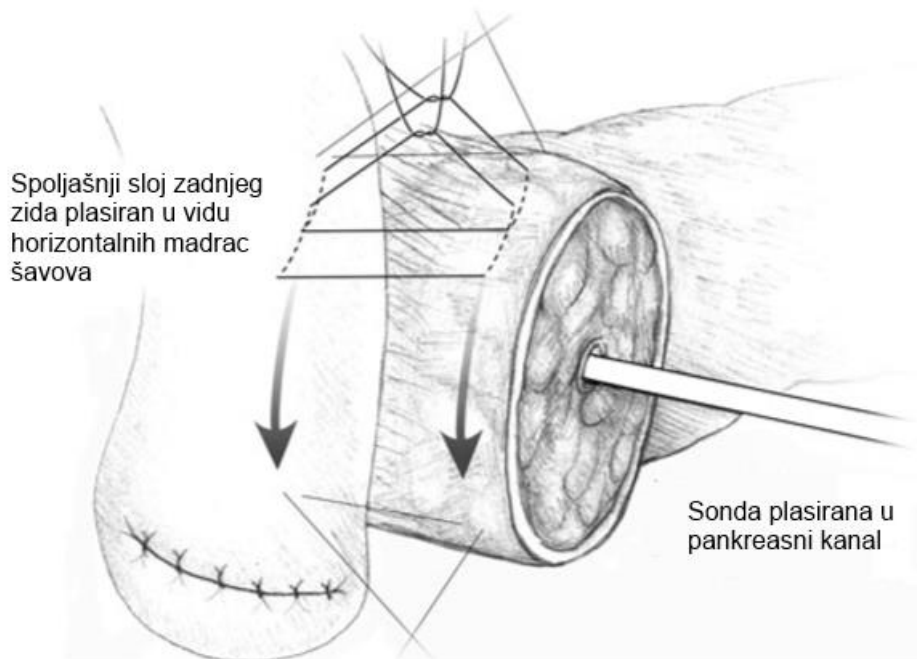


Slika 15. Blumgartova anastomoza: a-e) longitudinalni presek; f) transverzalni presek. Tehnika sa plasiranjem U šavova smanjuje ukupan broj šavova i smanjuje mogućnost nastanka tangencijalnog prosecanja šavova na presečenoj površini pankreasa. Ventralni i dorzalni zid jejunuma bi trebalo da spreče mogućnost usecanja šavova kroz parenhim pankreasa tokom vezivanja.

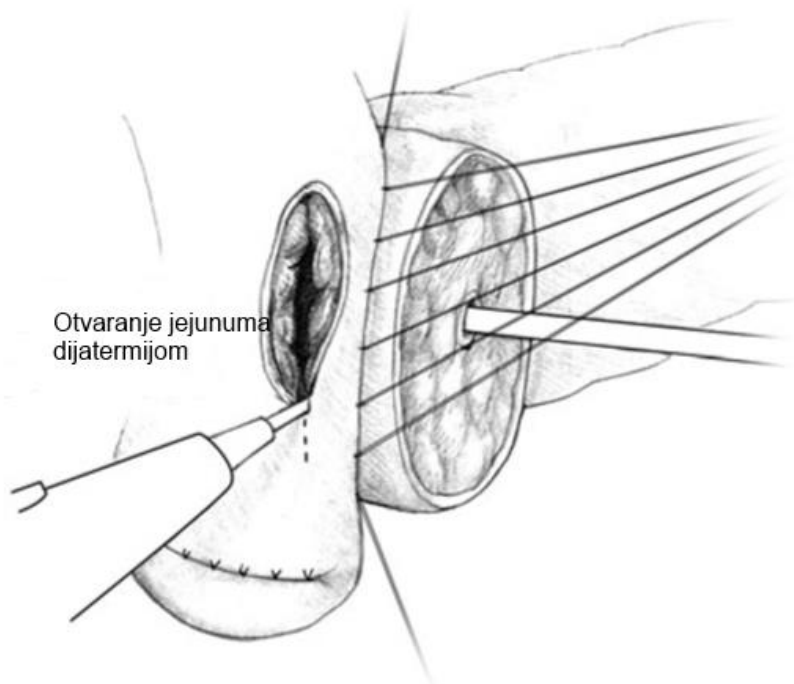
Postoje i drugi načini kreiranja dvoslojne PJA, u kojima se odvojeno šiju prednji i zadnji zid. Kod njih postoje potencijalni nedostaci u odnosu na Blumgartovu anastomozu, naročito kod mekog pankreasa. Jedna od najvećih prednosti Blumgartove tehnike je upotreba pojedinačnih transfiksacionih šavova kroz celu debljinu pankreasa koji omogućavaju čvrst kontakt pankreasa i jejunuma i onemogućavaju kompletnu disrupciju. Pretpostavka je, da plasiranje „duct-to-mucosa“ šavova pre vezivanja zida seromuskularnog sloja jejunuma, omogućava odličnu vizualizaciju i aproksimaciju pankreasnog kanala bez tenzije, uz pažljivo i precizno plasiranje šavova. Umerena kompresija izazvana neposrednim kontaktom pankreasa i jejunuma, je odgovorna za smanjen procenat curenja pankreasnog soka iz akcesornih kanala. Neki autori naglašavaju značaj adekvatne perfuzije krvlju anastomoze, kako bi se omogućilo njeno optimalno zarastanje⁵⁰. Nije primećen negativan uticaj Blumgartove anastomoze na vaskularizaciju, i posledično zarastanje anastomoze. Autor veruje da se ovaj tip anastomoze može primeniti kod svih bolesnika kod kojih se može identifikovati pankreasni kanal, bez obzira na kvalitet pankreasa. U retkim slučajevima, kada se ne može identifikovati pankreasni kanal, koristi se invaginaciona tehnika ili „binding“ anastomoza.

Klasična invaginaciona pankreatikojejuno anastomoza

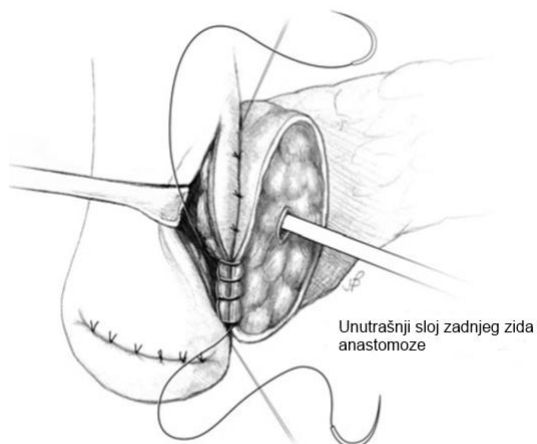
Nakon uklanjanja preparata ostatak pankreasa se oslobodi iz retroperitoneuma najmanje u dužini od 2 cm, disekcijom tkiva koje se nalazi duž gornje, donje i zadnje strane pankreasa. Ostatak pankreasa se podigne ventralno od lijenalne vene. Sa gornje strane postoji avaskularni plan, osim u slučaju kada postoje limfni nodusi koji krvare ukoliko se povrede. Sa donje strane se nalazi nekoliko malih vena koje se mogu drenirati u donju mezenteričnu, lijenalnu ili gornju mezenteričnu venu. Nekoliko manjih arterija, koje su grane gornje mezenterične arterije, mogu se naći duž donje ivice pankreasa ili pozadi pankreasa, i njih bi trebalo prešiti (*slike 16-20*).



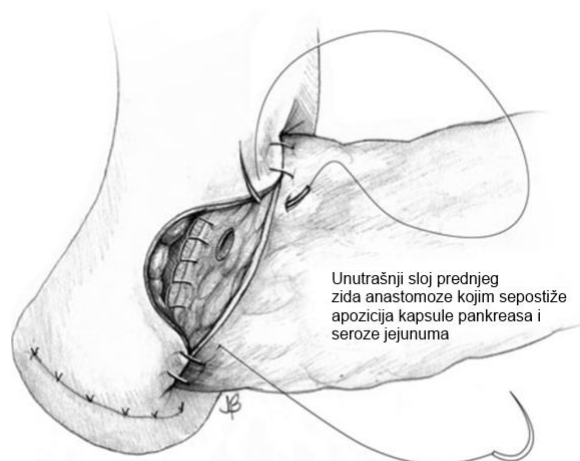
Slika 16. T-L pankreatikojejuno anastomoza. Spoljašnji sloj zadnjeg zida (monofilamentni konac 3-0)



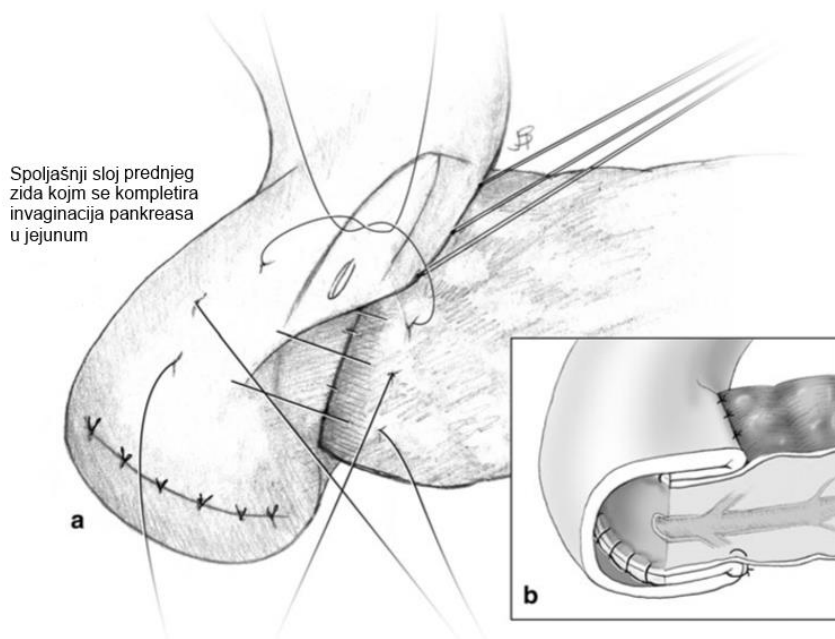
Slika 17. Invagionaciona pankreatikojejuno anastomoza. Otvaranje jejunuma



Slika 18. Invaginaciona pankreatikojejunoanastomoza. Produžni šav unutrašnjeg sloja zadnjeg zida koji se plasira kroz kapsulu i parenhim pankreasa i ceo zid jejunuma

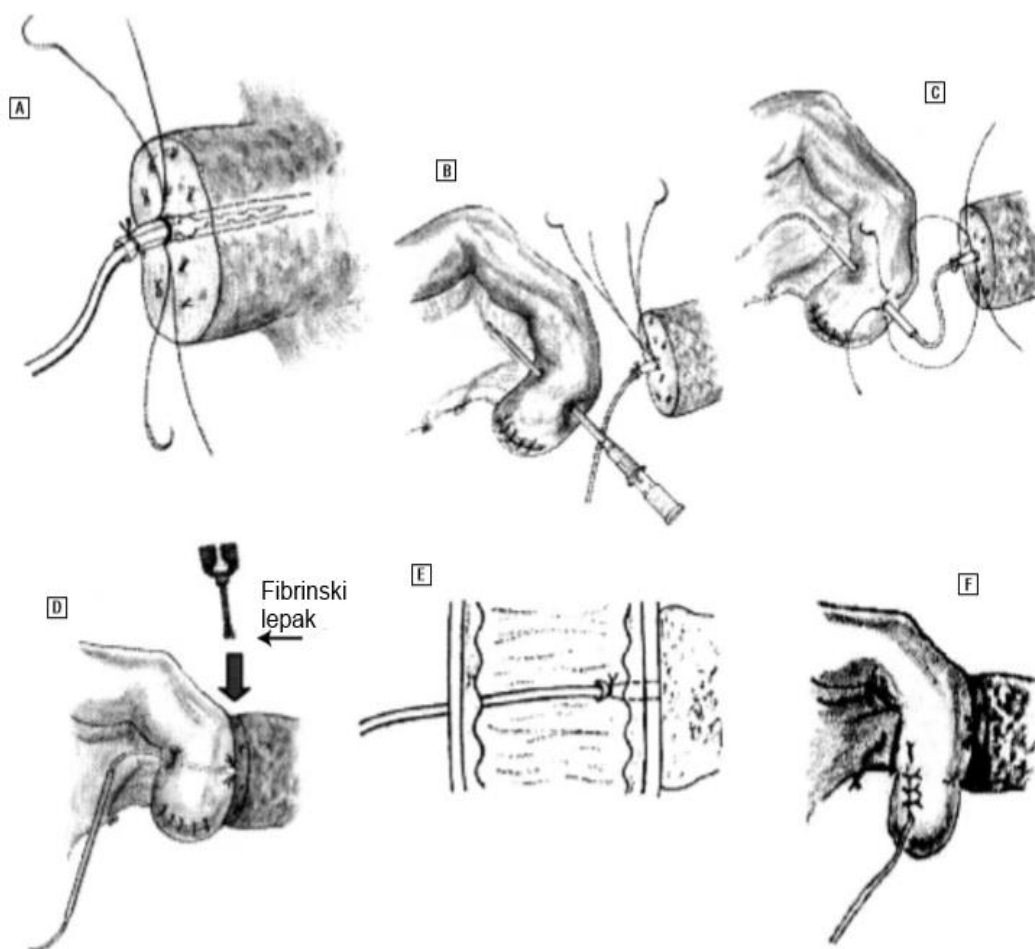


Slika 19. Invaginaciona pankreatikojejuno anastomoza. Produžni šav unutrašnjeg sloja prednjeg zida kojim se postiže apozicija kapsule pankreasa i seroze jejunuma



Slika 20. Invaginaciona pankreatikojejuno anastomoza. Pojedinačni šavovi spoljašnjeg sloja prednjeg zida koji omogućavaju pokrivanje fiksne šavne linije mobilnim jejunumom, uz apoziciju seroze jejunuma i kapsule pankreasa

Invaginirajuća anastomoza pankreasnog kanala (Suzuki, Kuroda 2002)⁵¹

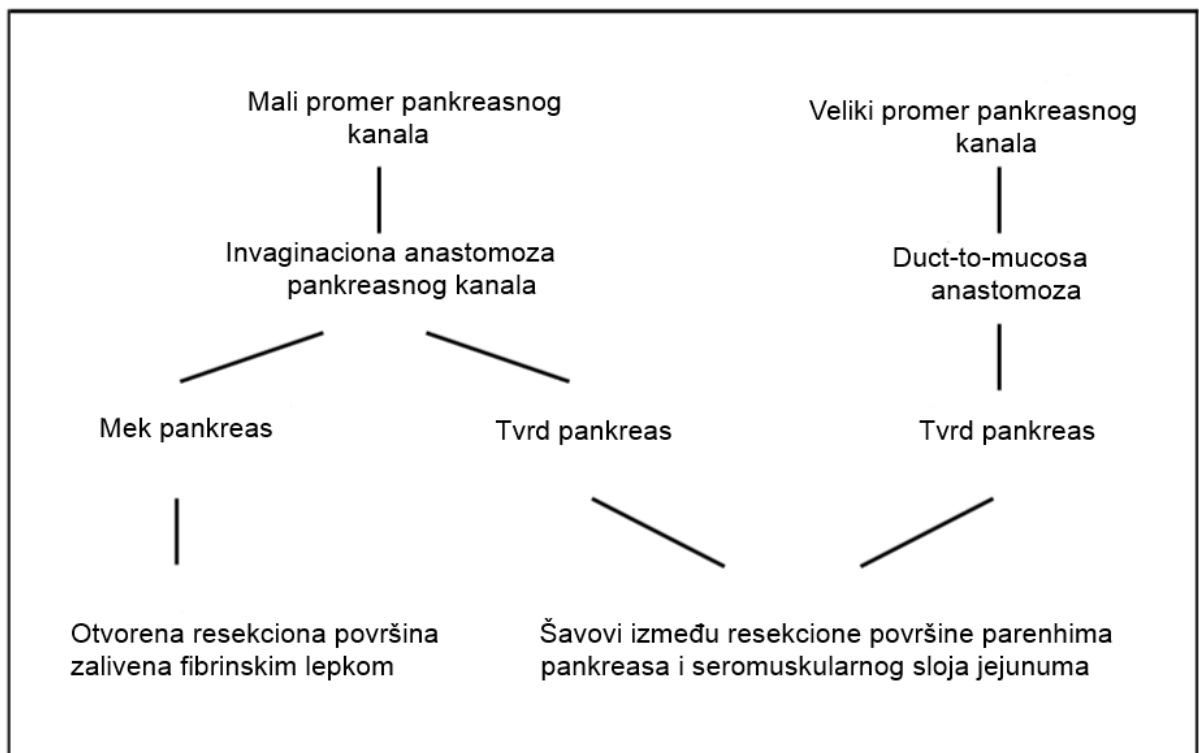


Slika 21. A. Nakon transekcije pankreasa ultrasoničnim disektorom, 5F pankreasni kateter se ubaci u eksponirani glavni pankreasni kanal i fiksira sa dva absorptivna šava. B i C. Invaginacija pankreasnog kanala se postiže korišćenjem 10GA intravenskog katetera koji prolazi kroz jejunum. C. Glavni kanal pankreasa se fiksira (primiče) uz susednu serozu creva. D i E. Fibrinskim lepkom se zalije presečena površina pankreasa (strelica). Nema plasiranja šavova na pankreasnom parenhimu. F. Pankreasni kateter se fiksira za zid jejunuma po Witzelu

Ovaj tip anastomoze (slika 21) se koristi kod mekog pankreasa. Zalivanjem površine između resecirane površine pankreasa i jejunalne seroze fibrinskim lepkom,

se izbegava mogućnost rascepa ili ishemije resekcijske površine pankreasa. Ova tehnika podrazumeva totalnu eksternu sekreciju pankreasnog soka, u postoperativnom periodu od 4-5 nedelja. Odvajanje pankreasne sekrecije od jejunalnog sadržaja sprečava aktivaciju enzima, i omogućava bezbedno zarastanje anastomoze. Drenažni kateter se može lako odstraniti nakon 4-5 nedelja, za koje vreme se najverovatnije anastomoza stabilizuje, odnosno zaraste. Nije bilo ozbiljnijih komplikacija nakon odstranjivanja drenova, osim prolaznog porasta serumskih amilaza u nekoliko slučajeva. Nije zapažena pojava pankreatitisa na preostalom pankreasu, kao ni poremećaji egzokrine funkcije, za vreme perioda praćenja. Treba upozoriti da totalna spoljašnja egzokrina sekrecija pankreasa zahteva pažljivu kontrolu drenažnog katetera. Kod dva bolesnika se u prvoj nedelji, dogodila obstrukcija katetera na nivou kože, gde je kateter bio fiksiran.

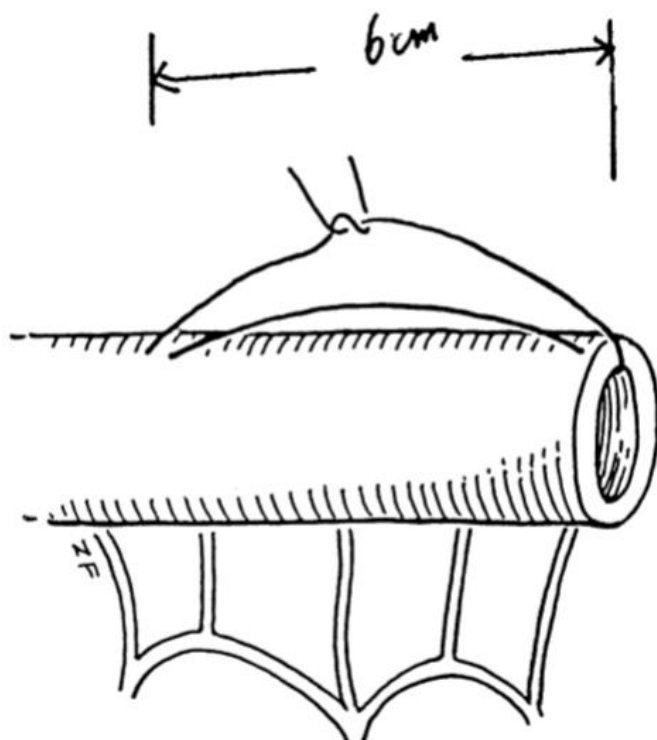
Preporuka je autora da se u zavisnosti kvaliteta pankreasa, i promera glavnog pankreasnog kanala, pankreasna anastomoza radi prema sledećem dijagramu:



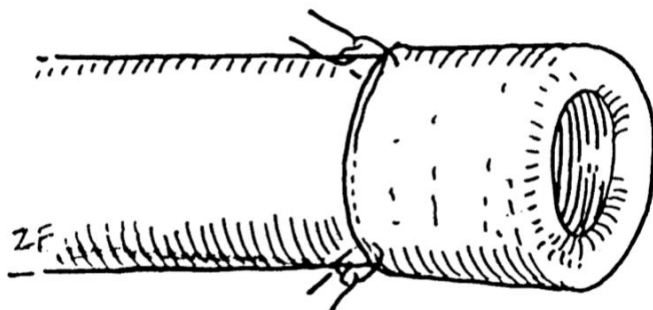
Slika 22. Način izvođenja pankreasne anastomoze u zavisnosti od promera pankreasnog kanala i kvaliteta pankreasa

„Binding“ pankreatikojejuno anastomoza (Peng 2002)⁵²

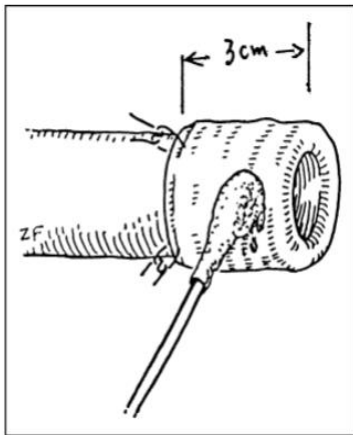
U cilju prevencije nastanka PF, Peng je 2002 god⁵². objavio tehniku izvođenja PJA, koju je nazvao „binding“ PJA (slike 23-27), kod koje 3 cm seromuskularnog sloja jejunuma, pokriva resekcionu površinu pankreasa.



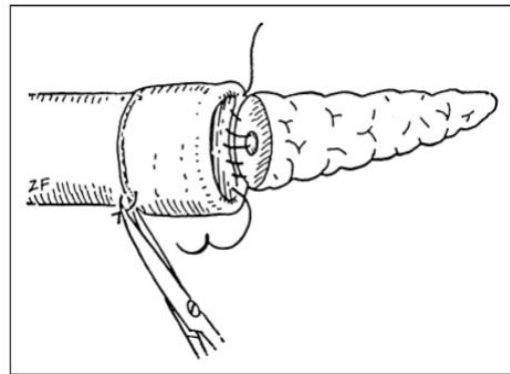
Slika 23. Presečeni kraj jejunuma spreman za everziju



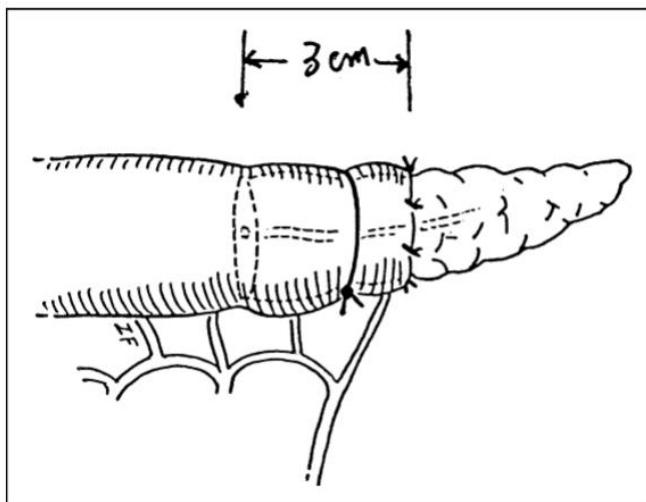
Slika 24. Ilica intaktne anastomoze koja se anastomozira sa pankreasom



Slika 25. Evertirana mukoza se tretira 10% karbonskom kiselinom i ispire odmah 75% alkoholom i fiziološkim rastvorom



Slika 26. Mukoza i muskularis mukoza jejunuma se šiju za presečenu ivicu pankreasa. Treba obratiti pažnju da se šavom izbegne seromuskularni sloj jejunuma



Slika 27. Resecirani kraj pankreasa u lumenu jejunuma zaomčen i fiskiran ligaturom. Intaktna vaskularizacija presečenog kraja creva

Upotreba ove tehnike ima jasne prednosti. Prvo, seromuskularni sloj jejunuma pokriva resecirani pankreas. To je veoma važno, kako bi se izbeglo neželjeno izlivanje pankreasnog i jejunalnog soka, i omogućilo nesmetano primarno zarastanje anastomoze. Drugo, šavovi prolaze samo kroz unutrašnji mukozni sloj. Treće, jejunalna mukoza koja pokriva pankreas se spaljuje, čime se izbegava sekrecija, i olakšava zarastanje.

Ovo je originalna tehnika, koja omogućava efikasno kreiranje PJA bez obzira na kvalitet pankreasa, s obzirom da se resecirana površina pankreasa sigurno fiksira unutar lumena jejunuma. Nema tenzije na šavovima, tako da ne postoji slaba tačka koja bi mogla da izazove izlivanje sadržaja. Gotovo nestvarno deluju rezultati objavljeni korišćenjem ove tehnike. Kod 150 bolesnika, nije zabeležen nijedan slučaj pojave PF. Diskutabilna je jedino primena ove tehnike u slučaju velike disproporcije promera jejunalne vijuge i resekcione površine ostatka pankreasa.

Transpankreatična drenaža

Pojedini hirurzi su pobornici upotrebe stenta kroz PJA, u cilju spoljašnje ili unutrašnje drenaže egzokrine pankreasne sekrecije.

Rekonstrukcija izolovanom jejunalom vijugom

Postoje hirurzi koji preporučuju ovaj način rekonstrukcije nakon Whippleove operacije, uz pretpostavku da izolovana jejunalna vijuga ograničava aktivaciju pankreasnih enzima bilijarnom sekrecijom, što se dešava u slučaju bilopankreatične rekonstrukcije na jednoj vijuzi⁵³⁻⁵⁵. Međutim, ova pretpostavka mora biti dokazana kroz prospektivne randomizovane studije⁵⁶.

Pankreatikogastro anastomoza

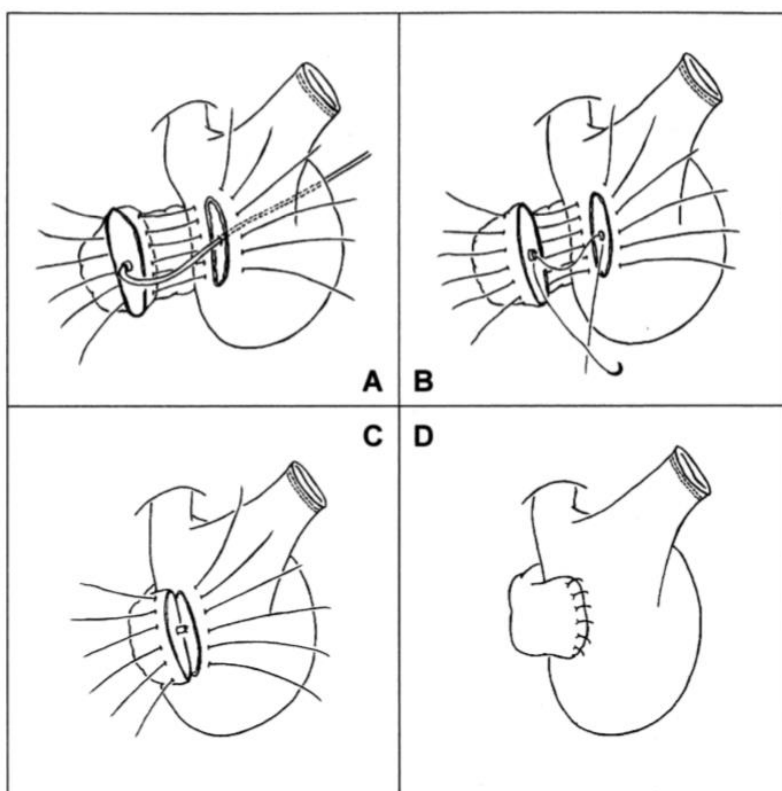
Pankreatikogastro anastomoza (PGA) je od pre nekoliko godina postala popularna, kao adekvatna alternativa PJA. Prvi put je urađena 1946 god. (Waugh i Clagget)⁵⁷, ali je retko korišćena u velikim serijama. Ovaj tip rekonstrukcije podrazumeva anastomozu između preostalog pankreasa i zadnjeg zida želuca.

U poređenju sa klasičnom PJA, ima nekoliko potencijalnih prednosti. Zadebljan zid želuca i bogata vaskularizacija pogoduju zarastanju anastomoze. Blizina želuca i pankreasa omogućavaju kreiranje anastomoze koja nije pod tenzijom. Prisustvo želudačne kiseline, u odsustvu crevne enterokinaze dovodi do nepotpune aktivacije pankreasnih enzima, sprečavajući na taj način njihovo dejstvo na popuštanje pankreasne anastomoze⁵⁸ i najzad, pankreasna anastomoza se može u postoperativnom toku endoskopski kontrolisati, i eventualno zbrinuti krvavljenje sa anastomoze.

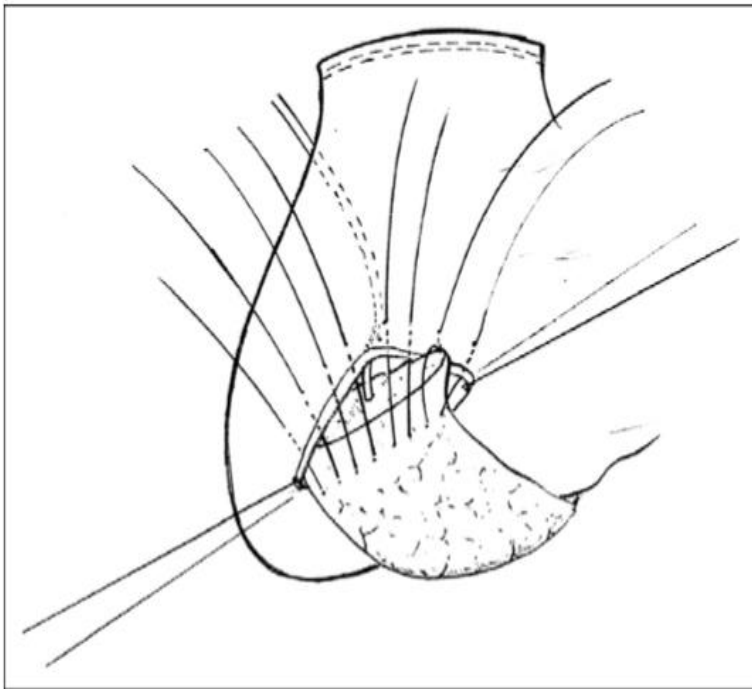
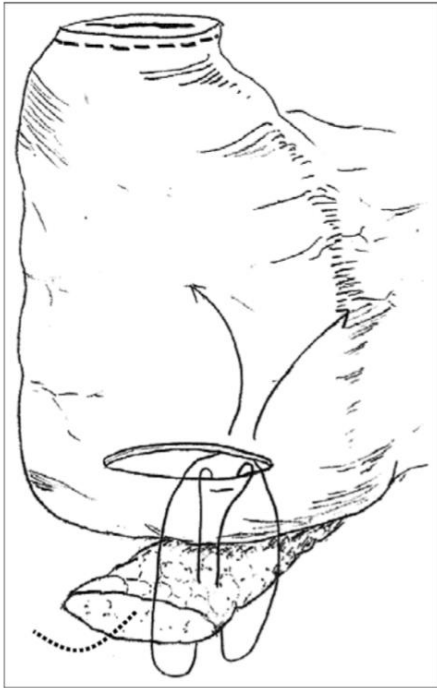
Nedostaci koji se navode su, veći procenat postoperativnih intraluminalih krvavljenja, i znatno ozbiljnija egzokrina insuficijencija pankreasa u poređenju sa PJA, kao i daleko teže atrofične promene u preostalom pankreasu⁵⁹. Atrofične involutivne promene u ostatku pankreasa, mogu, osim stenozе anastomoze (zbog prerastanja želudačne mukoze), biti posledica poremećene regulacije pankreasnih neurohormonalnih stimulusa, nakon urađene DP^{60,61}. Brojni radovi su upoređivali ove dve vrste rekonstrukcije (PJA i PGA), i zaključak je da nema značajnih prednosti PGA, naročito u pogledu nižeg procenta POPF⁶²⁻⁶⁴.

Tehnike izvođenja pankreatikogastro anastomoze

Shinchi 2006⁶⁵(slika 28)

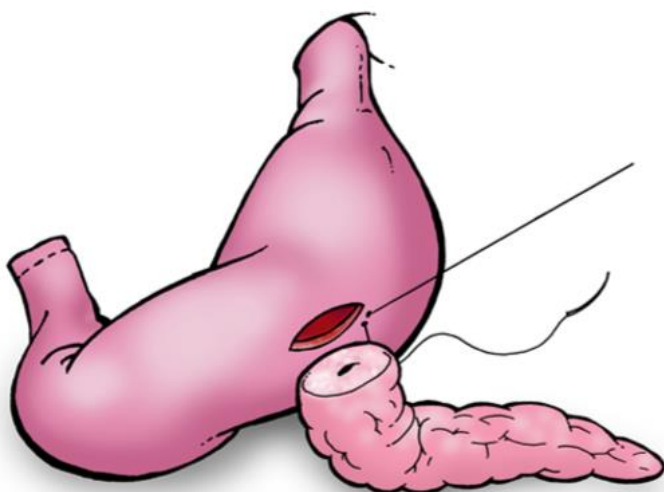


Slika 28. A-D. Hirurška tehnika pankreatikogastro anastomoze. 2cm duga seromuskularna incizija se pravi na zadnjem zidu želuca, eksponirajući želudačnu mukozu, kroz koju se plasira intraduktalni pankreasni stent u želudac. Spoljašnji sloj šavova se plasira od zadnje gornjeg ka zadnje donjem zidu želuca, i zatim nastavlja kroz zadnji i prednji zid pankreasa (transfiksacioni šav). B. Nakon plasiranja spoljašnjeg sloja šavova pankreasni kanal se anastomozira sa želudačnom mukozom pojedinačnim absorptivnim šavovima 4-0, čiji broj zavisi od dijametra pankreasnog kanala. C-D. Nakon što je završena „duct-to-mucosa“ anastomoza, vezuju se šavovi spoljašnjeg sloja i kompletira anastomoza

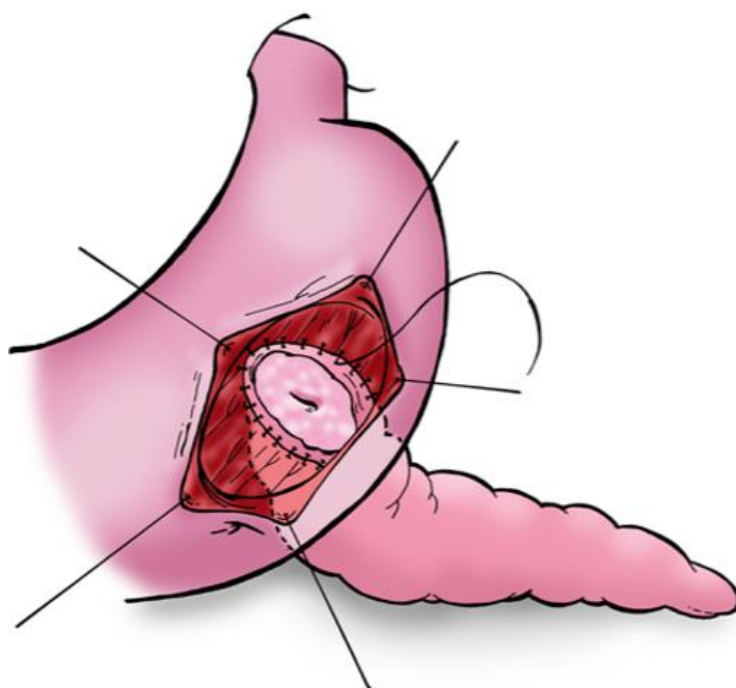


Slika 29. Kompletna omča sa koncem. Paralelni šavovi se plasiraju kroz proksimalni zid želuca, pankreas, i distalni zid želuca redom. Pankreasni stent se uvodi kroz želudac, i prolazi kroz prednji zid, za spoljašnju drenažu. Nakon plasiranja svih šavova presečeni kraj pankreasa se uvodi kroz otvor na želucu, kako bi se postigla invaginacija, a zatim se vezuju svi plasirani šavovi.

Invaginaciona tehnika (slike 30 i 31)



Slika 30. Pankreatikogastro anastomoza: mala dorzalna gastrotomija za teleskopsko provlačenje mobilisanog ostatka pankreasa. Jednoslojni pojedinačni šavovi koji prolaze kroz seromuskularni sloj zadnjeg zida želuca, i zadnji zid pankreasa, na oko 2cm od resekcione površine pankreasa.



Slika 31. Pankreatikogastro anastomoza: urađena prednja gastrotomija, a 2cm ostatka pankreasa je teleskopski provučeno u lumen želuca, i zatim fiksirano produžnim, ili pojedinačnim šavovima

1.3.2. Intraoperativna drenaža

U principu se drenovi postavljaju blizu pankreasne anastomoze. Ne bi trebalo da budu u direktnom kontaktu sa anastomozom, kako bi se izbegla teorijska mogućnost da mehaničkim putem uzrokuju popuštanje anastomoze. Iz istog razloga drenove ne bi trebalo dugo držati, već ih treba odstraniti što je ranije moguće, po mogućnosti unutar prvih nekoliko postoperativnih dana (3-4). Sa druge strane, kada se pojavi PF, dobro pozicionirani drenovi mogu drenirati kompletnu sekreciju, i na taj način učiniti hiruršku reintervenciju nepotrebnom. Uzimajući u obzir sve ovo, možemo zaključiti da problem intraoperativne drenaže, kao i postoperativnog postupanja sa drenovima, još uvek ostaje otvoren. Interesantno je pomenuti prospektivnu randomizovanu studiju Conlona i sar²⁸, u kojoj je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika u pogledu morbiditeta, između bolesnika sa, i bez intraoperativne drenaže.

1.3.3. Upotreba somatostatina i njegovih analoga

Sandostatin je dugo delujući sintetski analog somatostatina koji inhibira sekreciju holecistokinina, sekretina, vazoaktivnog intestinalnog polipeptida, insulina i glukagona. Njegov značaj u pankreasnoj hirurgiji je u inaktivaciji želudačne i pankreasne egzokrine sekrecije, kao i u njenoj mogućnosti da učini parenhim pankreasa čvršćim, i na taj način olakša kreiranje, ponekad delikatne PJA. Smanjenjem protoka krvi koje izaziva, verovatno se smanjuje mogućnost ozbiljnijeg krvavljenja, mada to može štetno uticati na zarastanje anastomoze. Sandostatin stimuliše i retikuloendotelijalni sistem, čime se povećava fagocitna aktivnost, koja pomaže u borbi protiv sepse. Ako se daje profilaktički, pre ili intraoperativno, može smanjiti rizik od nastajanja PF, kao i drugih gastrointestinalnih komplikacija.

Efikasnost delovanja analoga somatostatina je analizirana u nekoliko randomizovanih kliničkih studija. Neke su bile u prilog^{67,68}, a neke protiv^{69,70} njihove profilaktičke upotrebe. Ove razlike proističu iz malog uzorka, uključivanja u zajedničku analizu nekoliko tipova resekcije i rekonstrukcije, selekcionog biasa, kao i nepostojanja univerzalne, konsenzus definicije PF. Connor i sar⁷¹. su u svojoj meta analizi deset pažljivo izabranih randomizovanih kliničkih studija, u koju je bilo uključeno 1918

bolesnika, pokazali da upotreba somatostatina i njegovih analoga nije smanjila procenat smrtnosti nakon pankreasne hirurgije, ali jeste smanjila ukupan morbiditet, i pankreas specifične komplikacije. Sandostatin može smanjiti procenat BPF, ali ne utiče na procenat klinički značajnog popuštanja anastomoze. Potrebno je da devet bolesnika prima sandostatin, da bi se sprečila jedna komplikacija. Američka grupa autora sa Harwarda je pokušala da reši ovaj problem, ispitujući uticaj profilaktički datog sandostatina, na velikoj seriji bolesnika, sa jasno definisanim faktorima rizika za nastanak PF, u okvirima ISGPF gradacije PF⁷². U retrospektivnoj analizi su, kao bolesnici koji imaju visoko rizičan pankreas, označeni oni koji su imali najmanje jedan od faktora rizika za nastanak PF: 1) mali promer pankreasnog kanala $\leq 3\text{mm}$; 2) mek pankreas; 3) ampularne, duodenalne, cistične ili endokrine tumore; i 4) intraoperativni gubitak krvi veći od 1000ml. Kada se daje kod bolesnika koji nemaju rizičan pankreas, profilaktička upotreba sandostatina ne ispoljava nikakvo korisno dejstvo. Nema razlike u učestalosti pojave PF, prosečne dužine ležanja u bolnici, i ceni lečenja, između grupa bolesnika koje su dobijale, i onih koje nisu dobijale sandostatin.

Efikasnost profilaktičke primene sandostatina se, međutim, pokazala kod bolesnika sa visoko rizičnim pankreasom. Bolesnici sa visoko rizičnim pankreasom, koji su profilaktički primali sandostatin, manje su bili skloni razvoju KZPF (stadijumi B i C), u poređenju sa istom grupom bolesnika koja ga nije primala. Profilaktično davanje sandostatina ne utiče na učestalost pojave KZPF, kod bolesnika sa nisko rizičnim pankreasom. Postoje tri objašnjenja za ovakav uticaj. Prvo, postojanje rizičnog pankreasa dva puta povećava rizik za nastanak PF bilo kog stadijuma (A-C). Drugo, kada nastane PF kod bolesnika sa nisko rizičnim pankreasom, ona je tipično biohemijska, A stadijum, osim u slučaju veće tehničke greške. Za razliku od nje, PF koja nastane kod bolesnika sa visoko rizičnim pankreasom, uglavnom ima uticaj na klinički tok (stadijum B i C). I najzad, profilaktička primena sandostatina isključivo kod bolesnika sa visoko rizičnim pankreasom, smanjuje procenat KZPF, u odnosu na BPF. Njihova je preporuka, selektivna profilaktička primena sandostatina (intraoperativna), kod bolesnika sa mekim pankreasom ili malim promerom glavnog pankreasnog kanala ($\leq 3\text{mm}$), zatim kod bolesnika sa dijagnozom ampularnog, duodenalnog, cističnog ili endokrinog tumora, i kada postoji veliki gubitak krvi intraoperativno. Da bi bio

efikasan, prva doza sandostatina se mora dati 1-2 sata pre operacije, a zatim tri puta dnevno po 100 μ g, u narednih 5-7 dana.

Može se reći da je sandostatin u širokoj upotrebi u Evropi, dok mnogi američki hirurzi nisu ubeđeni u njegovu korist, verujući da je trend smanjenja procenta POPF, najvećim delom rezultat drugih faktora, kao što je na pr. centralizacija lečenja bolesnika prema visoko specijalizovanim centrima. U svakom slučaju su neophodne multicentrične prospektivne randomizovane kliničke studije u ovoj oblasti, sa jasno definisanim kriterijumima u smislu indikacija, doza, i vremena primene, kako bi se adekvatno procenila potencijalna prednost upotrebe sandostatina. Kada je u pitanju profilaktička primena sandostatina nakon distalne pankreatektomije, Suc i sar⁷³. su u svojoj prospektivnoj randomiziranoj studiji, pokazali da ona nema značajnog efekta, zbog čega nije danas u rutinskoj upotrebi.

Uspešnost ovih različitih operativnih tehnika i medikamentozne terapije je često pod znakom pitanja, tako da ne postoji saglasnost u smislu izbora metode koja je optimalna, za sprečavanje nastanka i tretman POPF.

1.4. Dijagnoza PF

Uspešan postoperativni tretman PF u velikoj meri zavisi od rane identifikacije, odnosno dijagnoze. Najveći broj PF nastaje između 3. i 7. postoperativnog dana. Može se manifestovati u vidu bolova u trbuhu, mučnine, povraćanja, pareze creva, i izostanka stolice i vetrova. Klinički znaci su nespecifični, i najčešće se javljaju u vidu povišene telesne temperature iznad 38°C, posturalne hipotenzije, abdominalne osetljivosti, distenzije a ponekad i rigiditeta, kao i eritema, topline ili otoka rane. Primarna dijagnostika uključuje analizu tečnosti koja se sekretuje kroz intraabdominalno postavljen dren, obzirom da visoka koncentracija amilaza i neuobičajen izgled zahtevaju dalje ispitivanje. Koncentracija amilaza tri puta veća od gornje granice normalne serumske vrednosti, potvrđuje postojanje PF. Ova granična vrednost koja verovatno varira među institucijama, najčešće je oko 300 IU/L, mada se kao vrednost koja zahteva poseban oprez navodi 1000 IU/L. Ne postoji saglasnost kog postoperativnog dana treba meriti amilaze u drenu. Američki autori su pobornici merenja amilaza u drenovima

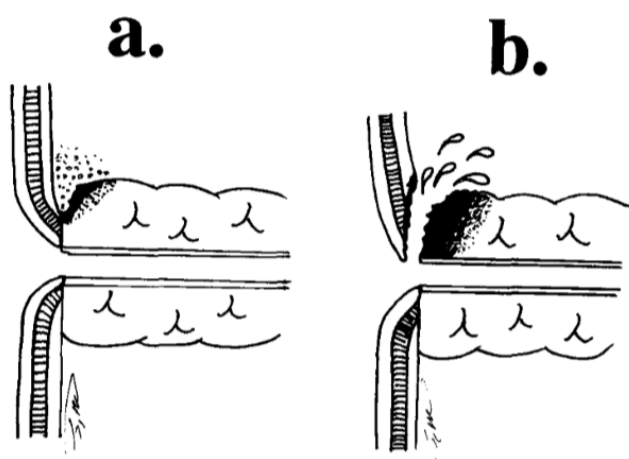
nakon započinjanja adekvatne peroralne ishrane, najčešće od 6-og postoperativnog dana³³. Svako odstupanje od uobičajenog kliničkog toga označava početak razvoja komplikacija, kao što su PF, absces ili krvavljenje.

Traverso i sar³². su ukazali na činjenicu da, merenje količine izlučene tečnosti na dren, može pomoći u ranom otkrivanju PF. Dnevna drenaža veća od 30ml, udružena sa visokom koncentracijom amilaza, ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 59% za KZPF. Prediktivna vrednost raste na 84% kada je količina preko 200ml. Ova studija nam nudi ubedljive dokaze da dnevna sekrecija veća od 200ml, petog postoperativnog dana, ukazuje na prisustvo KZPF.

Drenirana tečnost sumnjivog odnosno neuobičajenog izgleda (promena u boji ili pojava gnojne sekrecije), mora biti pažljivo analizirana (broj leukocita, bakteriološka analiza). Kako se proces dalje razvija, klinički znaci postojanja PF mogu postati očigledniji, pa je tada razumno uraditi dodatna radiološka ispitivanja. Nativni snimak abdomena i radiografski snimak pluća, mogu nagovestiti nastanak abdominalne sepse, ukoliko su prisutni ileus, ili pleuralni izliv. Kada se jave povišena temperatura, leukocitoza preko $10 \times 10^9/L$, i suspektan, neuobičajen izgled drenirane tečnosti, potrebno je uraditi CT abdomena, iako je često teško razlikovati normalno postoperativno nakupljanje tečnosti od POPF. CT može, ali i ne mora potvrditi postojanje peripankreatične tečne kolekcije, međutim ukoliko su prisutni faktori rizika, postoji visok stepen sumnje. CT-om se, mogu dijagnostikovati i kasne komplikacije, kao što su formiranje abscesa, ili septične pseudoaneurizme visceralnih arterija. Mogu biti korisni i ultrazvuk abdomena, MR, fistulografija kroz dren, i pankreatografija.

Treba razlikovati peripankreatičnu sepsu (PPS), od PF (slika 32). PPS još uvek nije tako ozbiljna komplikacija, s obzirom da ne postoji izlivanje pankreasnog soka, mada PPS može prethoditi nastanku PF. PPS se definiše kao neuspeh u zarastanju resekcione površine pankreasnog parenhima i jejunalne seroze, bez popuštanja anastomoze jejunalne mukoze i mukoze pankreasnog kanala (kod „duct-to-mucosa“ anastomoze). Od velike su važnosti postupanje sa resekcijom površinom parenhima pankreasa i tehnika plasiranja šavova između resekcione površine parenhima pankreasa i seromuskularnog sloja jejunuma, s obzirom da povreda, ishemija ili formiranje

hematoma mogu izazvati PPS. Zbog toga je neophodna precizna hirurška tehnika šivenja i ligiranja, tako da ne dođe do povrede parenhima pankreasa, naročito u slučajevima normalnog i mekog pankreasa. Koriste se atraumatske igle, uz monofilamentne konce, a neki autori preporučuju i rutinsku upotrebu lupa za uveličavanje. Za saniranje PPS je obično potrebno između dve i tri nedelje konzervativnog tretmana, u vidu restrikcije peroralnog unosa hrane, i parenteralne ishrane. Sa druge strane, PPS može prethoditi nastanku PF, kao na pr. usled peroralnog unosa hrane, koji stimuliše pankreasnu sekreciju. Obustava peroralnog unosa hrane i parenteralna ishrana su neophodni, do značajnog smanjenja purulentne sekrecije na dren, koji je postavljen ispod pankreasne anastomoze.



Slika 32 a) peripankreatična sepsa b) pankreasna fistula

1.5. Tretman postoperativne pankreasne fistule

Tretiranje POPF u velikoj meri zavisi od težine kliničke slike, i podrazumeva tradicionalno, iako u velikoj meri iskustveno, regulisanje postoperativnih poremećaja u pasaži, i evakuaciju intraabdominalnih kolekcija^{41,74,75}. Najveći broj POPF (85%) spontano zaraste nakon konzervativnog lečenja⁷⁶, sa ili bez perkutane drenaže, u zavisnosti od adekvatnog funkcionisanja intraoperativno postavljenih drenova.

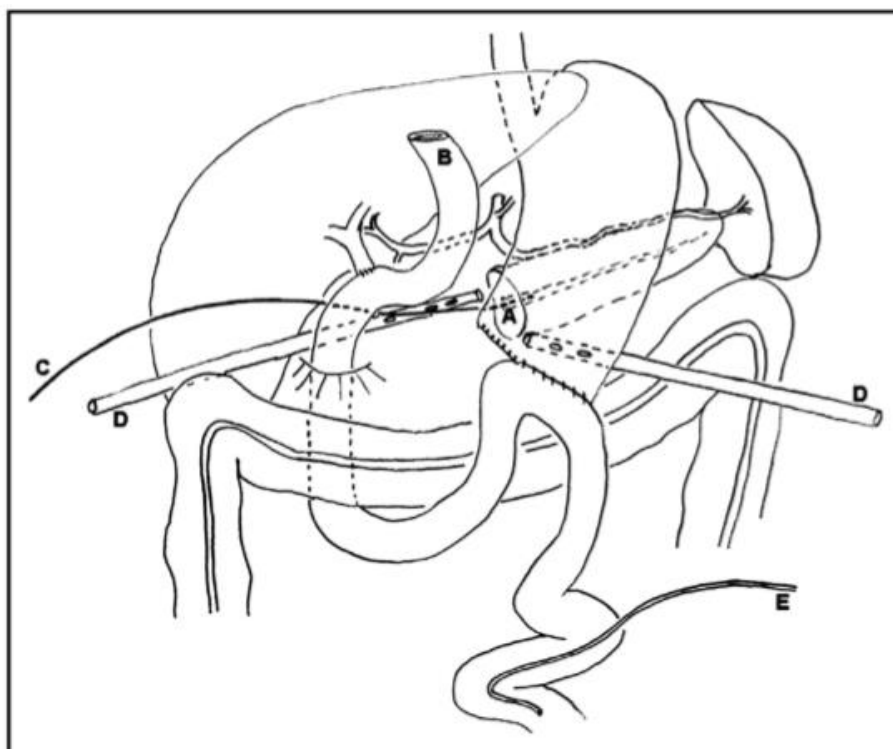
Konzervativno lečenje je obično efikasno u stadijumu B POPF, i podrazumeva nadoknadu tečnosti i elektrolita, obustavu peroralnog unosa hrane, nutricionu potporu

putem parenteralne (TPN) ili enteralne ishrane, kao i upotrebu antibiotika. Veoma je bitna pravilna procena postojanja intraabdominalnih kolekcija: one moraju biti dobro drenirane, i ako to nije slučaj, mora se razmotriti mogućnost repozicioniranja drenova. Perkutana drenaža može biti indikovana u kontroli i sprečavanju egzacerbacije kliničkog B stadijuma PF⁷⁷. Primena ultrazvučno ili CT vođene perkutane drenaže je diskreciona odluka hirurga. Obično se izvodi kada postoji velika, nedrenirana tečna kolekcija, koja je rezistentna na konzervativnu terapiju, a pristupačna je za drenažu.

Intraabdominalni drenovi ostaju u trbuhu, dok dnevna količina sekrecije ne padne ispod 50ml. Bolesnici se mogu otpustiti iz bolnice sa drenom, ukoliko ne ide nikakav sumnjiv sadržaj na dren (na pr. gnoj). Pažljivo postupanje sa drenovima je neophodno, ukoliko je dnevna količina sekrecije veća od 200ml, naročito ako je koncentracija amilaza u njoj visoka (iznad 1000 IU/L). Iako ne postoji saglasnost, upotreba sandostatina smanjuje dnevnu količinu sekrecije na dren.

Mahvi⁷⁸ navodi da nije bilo slučajeva zarastanja fistule koja traje više od dva meseca nakon rezolucije sepse, uprkos prisutnoj drenaži. Sekrecija perzistira zbog toga što je manji otpor protoku sadržaja kroz fistulozni trakt, u odnosu na PJA. Tretman je zbog toga usmeren na smanjenje protoka (sandostatin), povećanje otpora u fistuloznom traktu (uklanjanje drena ili ispunjavanje fibrinskim lepkom), ili konverziju fistuloznog trakta u crevnu anastomozu. Kada je u pitanju sandostatin, generalni konsenzus postoji da smanjenje količine fistulozne sekrecije koju izaziva sandostatin, ne utiče na zarastanje, odnosno spontanu rezoluciju fistuloznog trakta. Zbog toga, nije prihvaćena njegova rutinska upotreba u lečenju PF. Nasuprot ovome, postupak kojim se povećava otpor u fistuloznom traktu, je u velikoj meri uspešan (uz ogradu da su u pitanju male serije). Tokom vremena se povećava otpor protoku tečnosti u fistuloznom traktu. Uklanjanje (ili postepeno uklanjanje) drena koji dugo stoji, povećava otpor u fistuloznom traktu, gubljenjem efekta stentovanja i omogućavanjem postepenog fibroziranja fistuloznog trakta. Ispunjavanje fistuloznog trakta fibrinskim lepkom nakon uklanjanja drena, takođe može dovesti do sanacije fistule, naročito kod bolesnika sa nisko produktivnim fistulama⁷⁹.

Postoji širok konsenzus da treba izbeći, kad god je to moguće, ranu reintervenciju, kod bolesnika sa fistulom, s obzirom da ima lošu prognozu. Ona je indikovana samo u slučaju jasnog postojanja teških komplikacija kao što su krvavljenje, nekontrolisana fistula, i suspektna perforacija šupljeg organa. Ali, u jednom trenutku postane jasno da se fistula spontano neće zatvoriti. Preciznije, kada nastaje taj trenutak nije poznato. Kasna reintervencija se takođe pokazala uspešnom, u određenim malim serijama bolesnika⁸⁰. Izdvojena Roux jejunalna vijuga, je kod tih bolesnika anastomozirana sa fibroznim fistuloznim traktom, što je kao krajnji ishod imalo rezoluciju fistuloznog trakta kod svih bolesnika. Međutim, ukoliko je POPF praćena pojavom peritonitisa ili sepse, nakon pokušaja konzervativnog tretmana (stadijum C), neophodno je uraditi relaparotomiju, uprkos činjenici da u tom slučaju bolesnici imaju daleko lošiju prognozu, u odnosu na one bolesnike kod kojih je konzervativni tretman još uvek moguć^{29,76,81,82,83}. Stepen destrukcije i inflamacije retroperitoneuma, u velikoj meri utiče na hiruršku strategiju, a time i prognozu.



Slika 33. Relaparotomija sa Wirsungostomijom. (A) Ostatak pankreasa sa drenom u Wirsungovom kanalu. (B) Proksimalni kraj jejunuma se ili zatvara, ili izvodi kao proksimalna stoma. (C) Dren u Wirsungovom kanalu. (D) Privremena peripankreatična drenaža. (E) Nutritivna jejunostomija^{84, 85}

Moguće hirurške opcije su:

- 1) Široka peripankreatična drenaža u cilju omogućavanja zarastanja mesta popuštanja anastomoze (slika 33);
- 2) Konverzija PJA u drugi tip anastomoze (na pr. u PGA), opravdana je samo u selektivnim slučajevima sa ranom tehničkom greškom, pri čemu su osnovni uslovi, odsustvo lokalno sepse i zadovoljavajuća vaskularizacija;
- 3) Definitivno razdvajanje pankreasne anastomoze bez nove rekonstrukcije, uz zatvaranje i prešivanje jejunalne vijuge, kao i skraćivanje i prešivanje ostatka pankreasa (ukoliko nema nekroze), pri čemu se delimično prezervira endokrina funkcija pankreasa;
- 4) Kompletiranje pankreatektomije. Iako praćena visokim morbiditetom i mortalitetom, totalizacija pankreatektomije u pojedinim slučajevima može biti spasonosna intervencija.

Problem je što resekcija nekoliko cm preostalog pankreasa i kreiranje nove anastomoze kao i totalna pankreatektomija, kod bolesnika koji su već ozbiljno ugroženi, mogu dovesti do formiranja abscesa, nastanka sepse ili popuštanja anastomoze, sa visokim stepenom mortaliteta^{3,41,76,77,86}. Zbog toga, reintervenciju ne bi trebalo često raditi, imajući u vidu da se POPF u najvećem broju slučajeva može uspešno tretirati konzervativno. Druga preporuka je da bi trebalo izbegavati esktenzivne hirurške procedure kod nestabilnih bolesnika. Interventna radiologija je postala standardna procedura u tretmanu lokalnih septičnih komplikacija i krvavljenja.

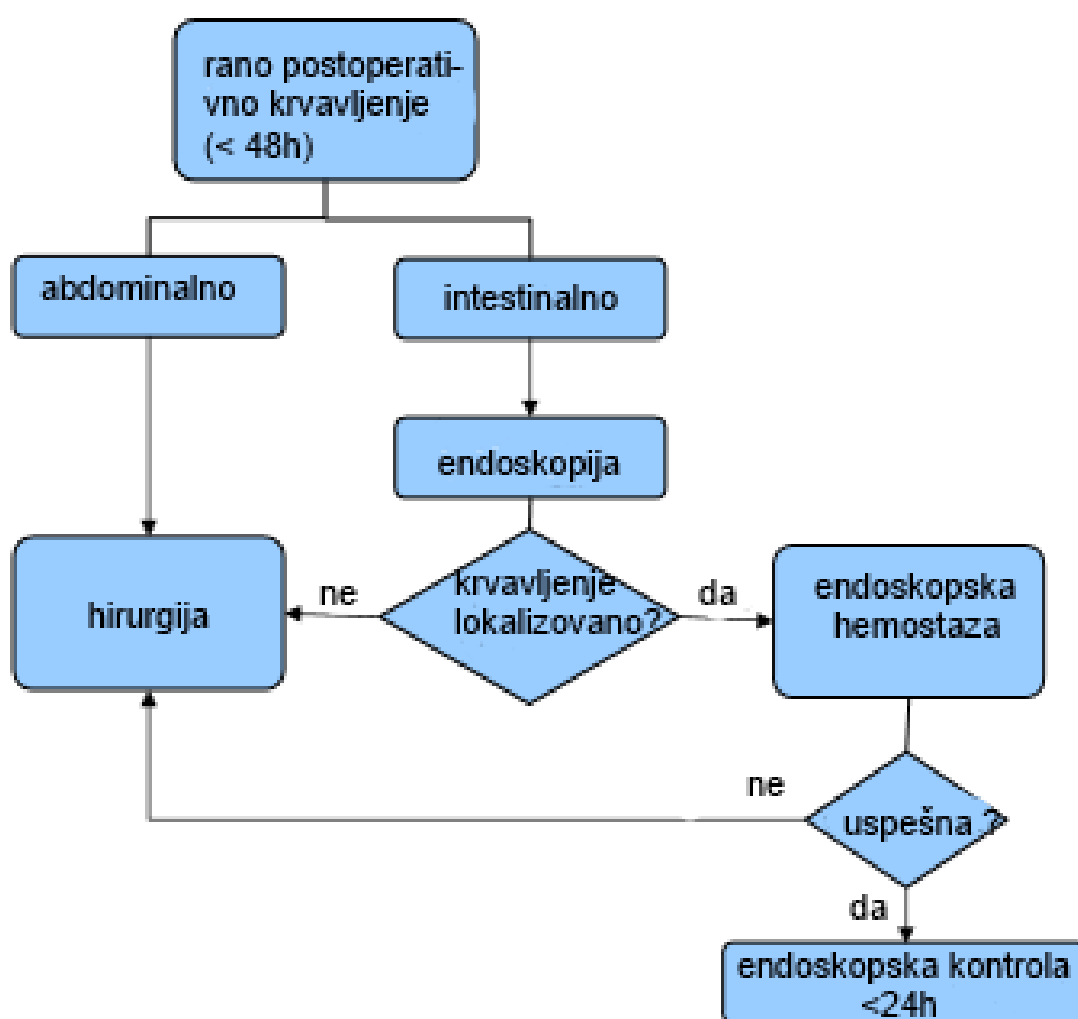
Sa usavršavanjem hirurškog materijala i tehnike, kao i postoperativnog tretmana bolesnika, pankreasna anastomoza je postala daleko bezbednija i pouzdanija nego što je bila. Ovu anastomozu bi trebalo da rade najiskusniji, vešti hirurzi (ili da se radi pod njihovim nadzorom), s obzirom da određeni, i to uglavnom fiksni procenat komplikacija, i dalje izgleda neizbežan. Treba naglasiti činjenicu, da je konzervativno lečenje bolesnika sa PF nakon DP, moguće i uspešno u preko 85% slučajeva.

1.6. Krvavljenje

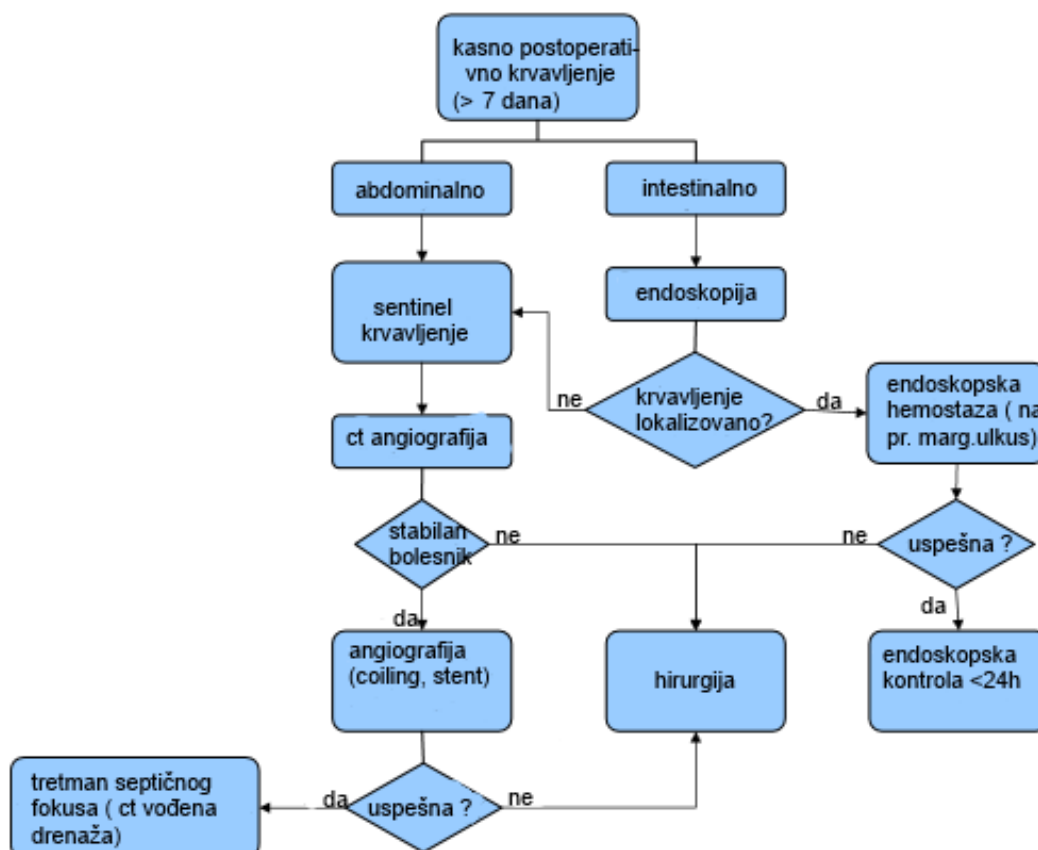
Postoperativno krvavljenje se javlja u 3%-13% bolesnika posle operacija na pankreasu^{25,73,87}. Treba razlikovati rano od kasnog postoperativnog krvavljenja (slike 34 i 35), kao i abdominalno od gastrointestinalnog (intraluminalnog) krvavljenja⁸⁸. Rano krvavljenje (unutar 24h-48h od operacije) je često posledica neadekvatno učinjene hemostaze na operaciji, spada ligature (zahteva hitnu relaparotomiju), ili krvavljenja sa anastomoze (inicijalno konzervativni tretman). Nastanak stres ulkusa (izuzetno redak) se može sprečiti preventivnom upotrebom inhibitora gastrične sekrecije. Ako nastane, može se tretirati medikamentozno ili endoskopski. Krvavljenje iz ranjave površine retroperitoneuma takođe može biti uzrok ranog postoperativnog krvavljenja, često kao posledica postojeće koagulopatije. Poremećaji koagulacije se mogu javiti kod ikteričnih bolesnika. Ako je bilirubin iznad 104 mmol/L, postoji značajan rizik za postoperativno krvavljenje⁸⁹⁻⁹¹. Ovo otvara pitanje neophodnosti preoperativne bilijarne drenaže (PBD). Sewnath i sar⁹². smatraju, da ne postoji značajna razlika u mortalitetu, između bolesnika kojima je urađena PBD, i onih koji su operisani bez prethodne PBD. Ukupan procenat komplikacija je veći kod bolesnika sa PBD-om, kao i dužina boravka u bolnici. Zaključak je, da PBD nema nikakve prednosti. Saleh i sar⁹³. u svojoj meta analizi navode, da ne postoje ni korisni, ali ni štetni efekti PBD, kada je u pitanju prognoza operisanih bolesnika zbog karcinoma pankreasa. Uloga PBD kod bolesnika sa bilijarnom obstrukcijom, kod kojih treba uraditi DP, je i dalje predmet diskusije. Uprkos tome, kako u Sjedinjenim Američkim Državama, tako i u Evropi, najveći broj ikteričnih bolesnika, kada prvi put dođu kod hirurga, već imaju plasiran bilijarni stent.

Za razliku od ranog krvavljenja, kasno krvavljenje (1-3 nedelje od operacije), najčešće nastaje usled popuštanja pankreasne anastomoze, sa posledičnom erozijom retroperitonealnih krvnih sudova⁹⁴. Mortalitet je između 15% i 58%⁹¹. Pseudoaneurizma je, takođe, jedan od mogućih uzroka kasnog krvavljenja. Dijagnostika uključuje endoskopiju, kako bi isključili intraluminalni izvor krvavljenja, i kontrastni CT, kako bi se evidentiralo prisustvo slobodne tečnosti u truhu. Dolazi u obzir i selektivna angiografija, ako se izvor krvavljenja ne može identifikovati endoskopski. Krvavljenje sa pankreasne anastomoze predstavlja poseban problem. Rešava se ili dodavanjem šavova na anastomozi, ili kompletiranjem pankreatektomije. Najbolja

prevencija kasnog krvavljenja su: a) rana dijagnoza i uspešna drenaža sekrecije sa mesta anastomoze; b) tretman kasno formiranog abscesa CT vođenom drenažom i ispiranjem; c) reintervencija sa ispiranjem i drenažom, kod svih bolesnika sa difuznim peritonitisom⁸⁸. Neki autori preporučuju prekrivanje ogoljenih krvnih sudova omentumom⁹⁵, ili ligamentom teresom⁹⁶. Prešivanje gastroduodenalne arterije umesto ligiranja, i prezervacija patrljka krvnog suda ne manjeg od 1cm su preporučljivi, u cilju izbegavanja mogućnosti spadanja ligature, u prisustvu lokalne sepse. U slučaju kasnog krvavljenja, neophodno je pokušati kateter embolizaciju gastroduodenalne arterije.



Slika 34. Dijagnostika i terapijski algoritam ranog postoperativnog krvavljenja



Slika 35. Dijagnostika i terapijski algoritam kasnog postoperativnog krvavljenja

Angiografija i interventna hemostaza (coiling, stenting) su poželjnije u odnosu na otvorenu hirurgiju, kod kardiovaskularno stabilnih bolesnika. Hirurgija je, kod kasnih septičnih krvavljenja, praćena visokim mortalitetom, i trebalo bi da bude rezervisana samo za bolesnike u hemoragičnom šoku, ili za slučajeve neuspele embolizacije.

1.7. Usporeno pražnjenje želuca

UPŽ postaje vodeći uzrok morbiditeta nakon cefalične DP^{25,97}. Incidenca varira od 8% do 45%⁹⁸. Ovako širok raspon je najverovatnije uzrokovan različitim definicijama koje se koriste. Uzimajući u obzir postojeću „fast track“ hirurgiju, i skraćeni period hospitalizacije, promenjena definicija UPŽ glasi: „neophodnost držanja nazogastrične sonde duže od trećeg postoperativnog dana, ili nemogućnost tolerisanja uzimanja solidne hrane duže od sedmog postoperativnog dana“. Ranije je to bilo

pripisivano prezervaciji pilorusa. Pretpostavlja se da patogeneza UPŽ, uključuje nekoliko faktora kao što su: ekstenzivna retroperitonealna limfadenektomija, lokalna ishemija antruma, odsustvo duodenalnog motilina (hormona koji je primarno lokalizovan u enterohromafinim ćelijama duodenuma i proksimalnom jejunumu), atonija želuca uzrokovana vagotomijom, i želudačna disritmija, koja sekundarno nastaje kod komplikacija kao što je PF. Postoji 8 studija (nivo značajnosti I i II), koje su upoređivale klasičnu DP i PPDP. I dok tri studije nisu pokazale statistički značajnu različitost, tri su bile u prilog PPDP, dok je u dve studije bio manji procenat UPŽ nakon klasične DP^{11,99-105}. Može se zaključiti, da nijedna od navedenih procedura nema prednost, dok kod hroničnog pankreatitisa sa fokalnim procesom u glavi pankreasa, duodenum prezervirajuće procedure verovatno imaju značajnu prednost u pogledu smanjenog procenta UPŽ. Sa druge strane, postoperativne komplikacije^{99,100,106}, kao i ekstenzivna radikalna hirurgija, značajno povećavaju procenat UPŽ¹⁰⁷. Horstmann i sar⁹⁹. su pokazali da je procenat UPŽ kod bolesnika bez postoperativnih komplikacija 1%, dok raste na 28%-43% u prisustvu umerenih, a naročito ozbiljnih komplikacija.

Takođe se opisuje mehanički uzrok UPŽ koji je u vezi sa načinom rekonstrukcije gastrointestinalnog trakta, i može dovesti do prolazne torzije ili angulacije duodenojejuno anastomoze. Postoji pretpostavka da retrokolična rekonstrukcija uz korišćenje jedne vijuge za sve tri anastomoze, može biti odgovorna za nastanak UPŽ. Postoperativna gastropareza dovodi do privremene dilatacije želuca, koja potencijalno može izazvati angulaciju anastomoze, s obzirom da je relativno fiksirana u svojoj retrokoličnoj poziciji. Blizina duodenojejunalne anastomoze i PJA, takođe pogoduje nastanku UPŽ, u slučaju male dehiscencije PJA, ili prolaznog postoperativnog pankreatitisa na ostatku pankreasa. Uvođenjem antekolične rekonstrukcije, incidenca UPŽ je opala sa 28% na 12%.

Iako najveći procenat UPŽ prolazi spontano, ono još uvek predstavlja problem za bolesnike u postoperativnom toku, s obzirom da zahteva produženo držanje nazogastrične sonde, produžava boravak u bolnici, i povećava cenu lečenja. Yeo i sar¹⁰⁸. su pokazali, da se procenat UPŽ nakon DP može smanjiti za više od 37%, intravenskom upotrebom eritromicina, motilinskog agoniste, koji se vezuje za motilinske receptore, i započinje fazu 3 aktivnosti interdigestivnog migratornog motornog kompleksa. Ali, ako

ove mere ne dovedu do poboljšanja, uvek moramo misliti na postojanje pratećih intraabdominalnih komplikacija, s obzirom da ono može biti posledica popuštanja jedne od anastomoza. Tretman se dakle sastoji u nazogastričnoj dekompresiji, nutritivnoj potpori, i aktivnom praćenju bolesnika.

1.8. Patofiziološke promene nakon duodenopankreatektomije

Dva su faktora veoma bitna za očuvanje egzokrine funkcije pankreasa nakon DP. Prvo, prezervacija želuca pogoduje adekvatnom postoperativnom dobijanju u telesnoj težini zahvaljujući povećanom kaloričnom unosu. Normalna sekrecija kiseline deluje kao fiziološki stimulus na duodenalnu mukozu, stimulišući sekreciju sekretina, holecistokinina (CCK), i pankreozimina (PZ), a zatim i pankreasnu egzokrinu sekreciju, uz poboljšano varenje proteina i masti. Drugo, nakon uklanjanja duodenuma kao izvora CCK i sekretina, prezervacija prve jejunalne vijuge u rekonstrukciji alimentarnog trakta, održava fiziološku jejunalnu sekreciju sekretina, CCK, i PZ, koja može delimično kompenzovati nedostatak duodenalne hormonske sekrecije. Bazalne koncentracije serumskog CCK su znatno niže kod bolesnika nakon DP u poređenju sa preoperativnim. Postprandijalna serumska koncentracija sekretina je značajno niža kod bolesnika nakon Whipple-ove operacije, u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika, ili bolesnike kod kojih je urađena PPPD. Smanjene, ali još uvek značajne količine sekretina i CCK se oslobađaju postprandijalno čak i nakon DP, što ukazuje na postojanje kompenzatornog mehanizma preostalog segmenta proksimalnog jejunuma: posle duodenuma proksimalni jejunum je drugi najvažniji izvor sekrecije sekretina i CCK. Kao što nam je poznato, bazalna sekrecija pankreasa je pod negativnom feedback kontrolom intestinalnog pankreasnog soka i tripsinske aktivnosti¹⁰⁹. CCK, koji se oslobađa zbog smanjene proteolitičke aktivnosti u proksimalnom jejunumu (nakon DP), stimuliše lučenje pankreasnog soka. Nakon DP, kada je duodenum resecirano u celini ili skoro u celini, zajedno sa glavom pankreasa, odsutni su duodenopankreatični refleksi koji se prenose putem simpatičnih nerava. Volumen pankreasa je smanjen skoro za polovinu, i sve to remeti normalnu gastrointestinalnu fiziologiju.

1.9. Fast Track - „Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)“ Protokol

Uprkos kontinuiranom napretku savremene anestezije, hirurgije i intraoperativnog tretmana, velike hirurške intervencije su još uvek praćene neželjenim pojavama kao što su bol, kardiopulmonalne, infektivne i tromboembolijske komp

likacije, poremećaji moždane funkcije, mučnina i pareza gastrointestinalnog trakta, zamor i produženi oporavak. Na postoperativni morbiditet svakako utiču nivo anesteziološke i hirurške veštine, ali se komplikacije mogu javiti nezavisno od veštine, i nijedna tehnika ili farmakološki tretman ne mogu sprečiti postoperativni morbiditet i mortalitet, u pojedinim slučajevima.

Zajednička pojava za sve hirurške bolesnike je različiti stepen poremećaja funkcije pojedinih organa, ili tzv. hirurški stres odgovor. Veruje se, da su medijatori ovih funkcionalnih poremećaja, endokrine metaboličke promene izazvane traumom, kojom prilikom dolazi do aktivacije nekoliko bioloških kaskadnih sistema (citokini, komplement, metaboliti arahidonske kiseline, azot oksid, slobodni kiseonični radikali i dr). Iako se ovi odgovori razvijaju pod pretpostavkom pozitivnog uticaja na preživljavanje, ako su prenaplašeni i produženi, mogu izazvati gubitak mase telesnih ćelija, i dovesti do smanjenja fizioloških rezervi.

Ključna pitanja u razumevanju patogeneze postoperativnog morbiditeta se odnose na patofiziološku ulogu različitih komponenti stresnog odgovora na hiruršku traumu, kao i na mogućnost poboljšanja ishoda modifikovanjem ovih odgovora. Može se postaviti pitanje, kako tehnički dobro urađena operacija, bez obzira da li je u pitanju resekcija kolona, zamena kuka, kardijalna ili operacija na pankreasu, može imati neuspešan ishod.

Postoji nekoliko važnih faktora koji su odgovorni za produženi boravak bolesnika u bolnici nakon nekomplikovanih, velikih abdominalnih operacija. To su: potrebe za parenteralnom analgezijom (perzistentni bol), intravenskim infuzijama (produženi poremećaj crevne funkcije), i ležanjem u krevetu (prolongirana nepokretnost). Najčešće je kombinacija ovih faktora odgovorna za usporeni oporavak

funkcija. Naravno, i postoperativne komplikacije odlažu oporavak, i produžavaju boravak u bolnici. Interesantno, procenat komplikacija se ne menja, ili čak može biti i smanjen, preduzimanjem mera podrške za brže uspostavljanje normalnih funkcija.

1.9.1. Perioperativni faktori rizika i patofiziološki odgovori na hiruršku traumu

Nekoliko perioperativnih faktora rizika, i neurohumoralnih odgovora na hiruršku traumu, može uticati na postoperativni morbiditet.

Preoperativni faktori

Postojeća oboljenja

Dobro je poznato da, pridružena oboljenja i poremećaji funkcije različitih organa, znatno utiču na pojavu postoperativnih komplikacija, i dužinu boravka u bolnici. Postoji nekoliko kliničkih vodiča za procenu kardiovaskularnog¹¹⁰, plućnog^{111,112}, i tromboembolijskog rizika¹¹³. Na ovaj način dobijene informacije služe za procenu perioperativnog rizika, i ukazuju na potrebu za profilaktičnom terapijom. Određivanje ovih prediktivnih scoring sistema ne smanjuje samo po sebi postoperativni morbiditet, i može biti uspešno, samo u slučaju kada preoperativnom optimalizacijom funkcije organa, uspemo da prevedemo bolesnike iz visoko rizične, u grupu sa daleko manjim rizikom.

Pothranjenost

Pokazano je da pre i postoperativna nutricionarna potpora sa parenteralnom ishranom smanjuje morbiditet samo kod visoko rizičnih, pothranjenih bolesnika (gubitak TT više od 15%)¹¹⁴.

Alkohol

Mehanizam delovanja je alkoholom izazvana imunosupresija, subklinički kardiološki poremećaji, i pojačan hormonski odgovor na hiruršku traumu.

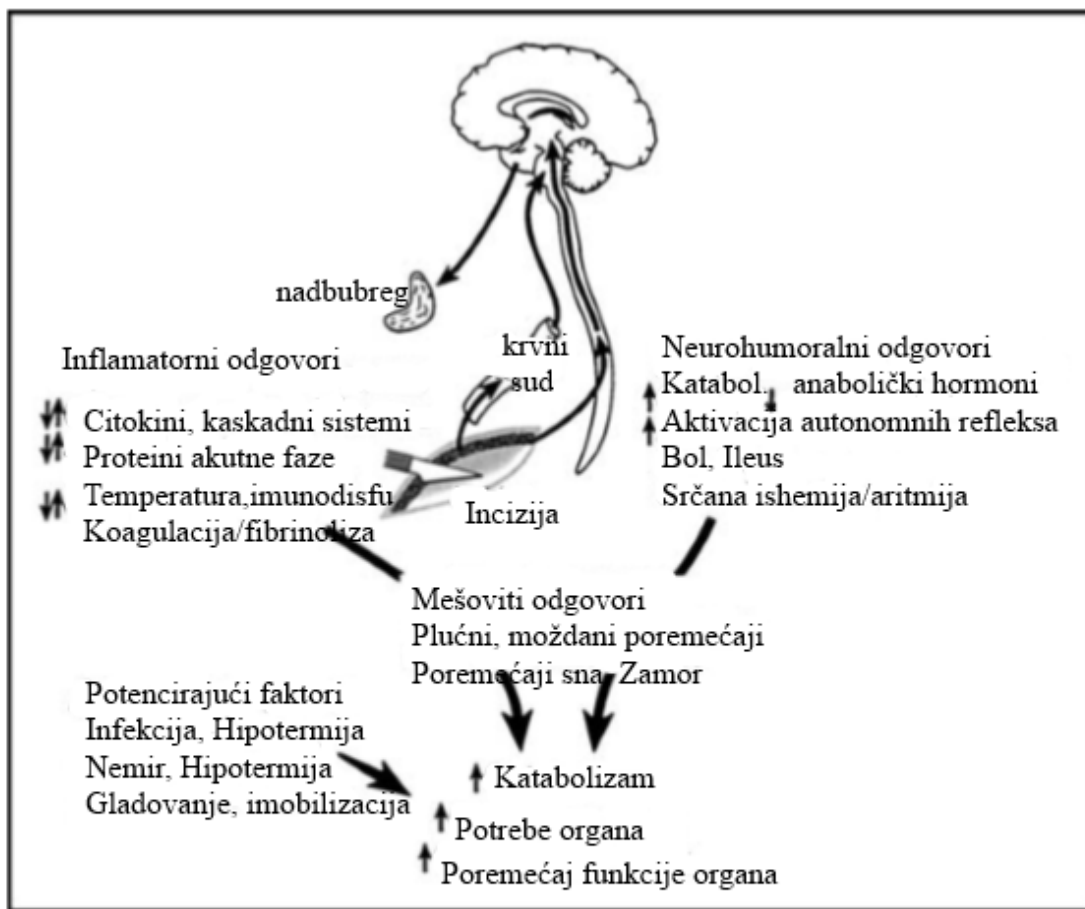
Pušenje

Pušenje, takođe predstavlja hirurški rizik. Analizirajući aktivnost plućnih makrofaga kod bolesnika, studije su pokazale da je pušenje udruženo sa znatno smanjenom fagocitnom i mikrobicidnom aktivnošću, najverovatnije uzrokovanom smanjenom proinflamatornom aktivnošću citokina. Ne postoje međutim, kontrolisane studije, koje bi procenile ulogu preoperativnog prestanka pušenja na postoperativni tok.

Intraoperativni faktori

Za vreme i nakon hirurške procedure, organizam pokazuje značajne reakcije nervnog, endokrinog i metaboličkog sistema, uz prateće promene u funkciji pojedinih organa (slika 36). Ove promene karakterišu povećana sekrecija kataboličkih hormona, smanjena sekrecija ili efekti delovanja anaboličnih hormona, hipermetabolizam i pojačan rad srca uzrokovan aktivacijom autonomnog nervnog sistema, pogoršanje plućne funkcije, bol, poremećaj u radu gastrointestinalnog trakta, uz mučninu i parezu crevne peristaltike, kao i promene koagulaciono-fibrinolitičkog sistema u smislu favorizovanja koagulacije i tromboze, gubitak mišićne mase, i imunosupresija.

Predložen je koncept anestezije i hirurgije bez stresa, u cilju ublažavanja fizioloških odgovora na traumu, i posledičnog smanjenja morbiditeta. U elektivnoj, čistoj hirurgiji, glavni okidač za nastanak stresnog odgovora organizma je aferentni nervni stimulus s mesta hirurškog rada. Nekoliko humoralnih substanci kao što su citokini, metaboliti arahidonske kiseline, azot oksid, endotoksini, i drugi biološki kaskadni sistemi, su takođe uključeni. Jačina ovog odgovora je povezana sa obimom hirurške traume, tako da je shodno tome, primećen niži procenat morbiditeta kod bolesnika nakon minimalnih hirurških procedura, uključujući minimalno invazivno hirurgiju. Smanjenje stepena hirurške traume, primenom minimalno invazivne hirurgije, smanjuje katabolizam proteina, markere zapaljenja (IL-6 i CRP), i respiratorne poremećaje, dok su rani odgovori kateholamina, kortizola i nivoa šećera u krvi manje modifikovani.

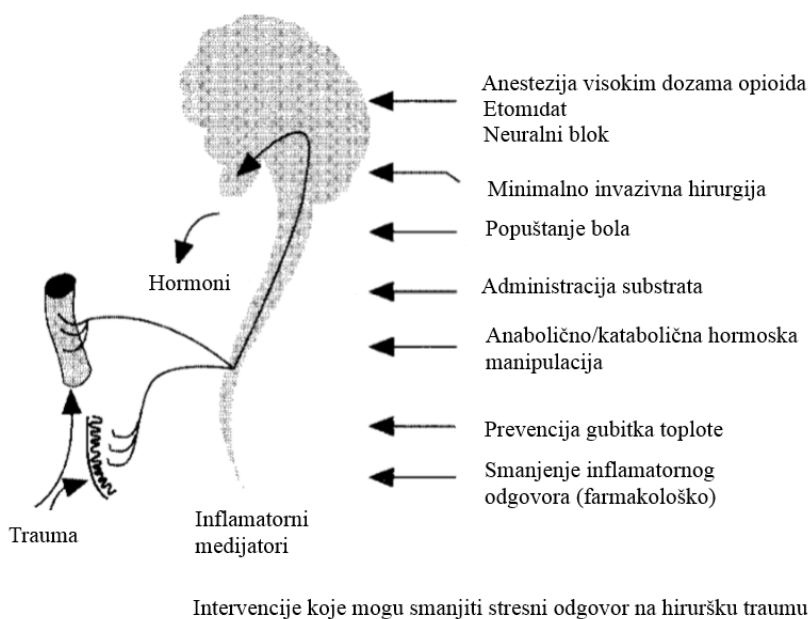


Slika 36 Medijatori i modulatori kataboličkog postoperativnog odgovora. Aferentni impulsi sa mesta operativne traume putuju duž kičmene moždine da bi započeli neurohumoralne odgovore, dok lokalni ili regionalni medijatori zapaljenja idu putem krvi i stimulišu različite sistemske odgovore. Povećane energetske potrebe i ukupan gubitak proteina dovede do povećanih potreba pojedinih organa i poremećaja njihove funkcije.

Vrsta opšte anestezije nema značajan uticaj na stresni odgovor, osim anestezija sa visokim dozama opioida, koji mogu inhibirati intra, ali ne i postoperativne katabolične hormonske odgovore. Blokiranje aferentnih nervnih stimulusa, različitim tehnikama nervnih blokova lokalnim anestheticima, je veoma efikasan način za smanjenje klasičnog kataboličnog odgovora tokom operacije (slika 37). Tako, uobičajeno povećanje nivoa kortizola, kateholamina, i glukoze može biti sprečeno, rezistencija na insulin smanjena, a tolerancija glukoze, kao i metabolizam azota, poboljšani. Nepovoljne promene u koagulaciono fibrinolitičkom sistemu su takođe modifikovane, u smislu manje sklonosti ka trombozi, dok se funkcija imunološkog sistema i markeri zapaljenja (proteini akutne faze, IL-6) ne menjaju značajno, korišćenjem nervnih blokova i pratećom hormonskom inhibicijom. Druge tehnike kao

što su ekstraduralni ili sistemski opiodi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i dr. su daleko manje efikasne u terapiji bola, u poređenju sa nervnim blokom korišćenjem lokalnih anestetika.

Koriste se i substance kao što su glutamin, arginin, omega-3 masne kiseline, faktori rasta, anabolični hormoni, koje mogu smanjiti katabolizam (slika 37). Farmakološko smanjenje inflamatornog odgovora (slika 37) uključuje različite antagoniste citokina (TNF, IL-1), substanci koje uklanjaju slobodne kiseonične radikale, kao i druge substance koje inhibiraju aktivaciju i migraciju neutrofila. Ovi postupci, međutim, još nisu testirani u elektivnoj hirurgiji. Samo su glukokortikoidi, koji su antagonisti nekolicine proinflamatornih substanci (citokina, komplementa, metabolita arahidonske kiseline), ispitivani u elektivnim hirurškim intervencijama. Rezultati su pokazali da jednokratna veća doza metilprednizolona smanjuje bol, hipertermiju, redukuje IL-6 i PGE2 odgovore, poboljšava uobičajeno pogoršanje plućne funkcije. Naravno, svaki uticaj na inflamatorni odgovor se mora pravilno proceniti, u odnosu na potencijalno štetne efekte, kao što su otežano zarastanje rane i povećan rizik od razvoja infekcije. Ovi uticaji još nisu analizirani kroz velike studije. Možemo zaključiti, da najracionalnija, i najefikasnija antistres ili antikatabolična terapija, još nisu definisane.



Slika 37. Intervencije koje mogu smanjiti stresni odgovor na hiruršku traumu

Transfuzija krvi

Veći gubici krvi, i intraoperativna transfuzija krvi, koreliraju sa povećanim rizikom za nastanak infektivnih komplikacija, i verovatno češćom pojavom recidiva nakon onkološke hirurgije. Čak i upotreba autologne transfuzije, sa produženim vremenom čuvanja, može imati štetne efekte, s obzirom da se oslobađaju toksični medijatori (histamin, PAI-1, mijeloperoksidaza, i dr.) iz leukocita i trombocita, za vreme skladištenja dužeg od 2 nedelje. Upotrebom filtrovanih krvnih produkata, kojom se dobija krv koja je osiromašena leukocitima, može se značajno smanjiti procenat postoperativnih infektivnih komplikacija¹¹⁵.

Imunosupresija

Velike hirurške intervencije izazivaju imunosupresiju odloženom reakcijom kasne preosetljivosti, smanjenim T ćelijski zavisnim odgovorom antitela, smanjenom IL-2 produkcijom i HLA-DR antigenom ekspresijom, IFN- γ produkcijom, i T ćelijskom blastogenezom. Suprotno, funkcije neutrofila i makrofaga su aktivirane sa povećanim oslobađanjem slobodnih kiseoničnih radikala i TNF, kao i hemotaksom¹¹⁶. Manje operacije, uključujući minimalno invazivnu hirurgiju, izazivaju manje promene u funkciji imunog sistema. Intraoperativna transfuzija krvi povećava postoperativnu imunosupresiju.

Kliničke posledice pre i postoperativnih imunoloških promena su povećana sklonost ka infektivnim komplikacijama, i verovatno povećan rizik od recidiva, kada je u pitanju onkološka hirurgija. Prilično napora je uloženo u cilju modifikovanja post-traumatske imunološke funkcije, ali je do danas minimalizacija hirurške traume (na pr. putem minimalno invazivne hirurgije), ostala najefektivnija tehnika za smanjenje imunosupresije, kao i rizika od infekcije¹¹⁷.

Mučnina i ileus

Rana enteralna ishrana je kritičan faktor u smanjenju postoperativnih infektivnih komplikacija¹¹⁸, a može smanjiti i katabolizam¹¹⁹. Patogeneza postoperativne mučnine, povraćanja i ileusa je multifaktorijalna, i zavisna je od vrste hirurgije, pola, izbora

anestezije, i upotrebe opioida. Kontrolne studije su pokazale značajno pozitivne efekte delovanja diprivanske anestezije¹²⁰. U cilju regulisanja mučnine i povraćanja koriste se antiemetici, pri čemu su serotoninski antagonisti najefikasniji (ondasan), zatim efikasna kontrola bola sa ograničenom upotrebom opioida uz korišćenje lokalnih anestetika, i NSAID^{121,122}. Preoperativna jednokratna doza deksazona smanjuje mučninu i povraćanje. Klometol je neefikasan¹²³. Kontinuirana ekstraduralna analgezija sa lokalnim anestheticima, bez opioida, je efikasna u pogledu smanjenja procenta pojave postoperativnog ileusa, zbog činjenice da izazvani nervni blok crevnog simpatikusa povećava motilitet. Zbog toga bi ovu tehniku anestezije trebalo koristiti kada je god to moguće, kako bi se omogućili rana peroralna ishrana i postoperativni oporavak. Osim navedene analgezije, strategija za sprečavanje poremećaja rada creva uključuje i izbegavanje preopterećenja tečnostima, kao i peroralnu upotrebu magnezijum oksida (1gr, dva puta dnevno sa početkom večer na dan operacije pa sve do otpusta iz bolnice)¹²⁴, i laktuloze. Prokinetici, kao što su eritromicin i prostigmin, se daju uglavnom kada postoje simptomi UPŽ, ili atonije.

Postoperativna hipoksemija

Konstantna postoperativna hipoksemija traje 2-5 dana nakon velikih abdominalnih hirurških intervencija, na šta se nadovezuju epizodične hipoksemije, koje se javljaju uglavnom noću. Mehanizam nastanka ovih konstantnih hipoksemija je primarno postojanje plućnog šanta, izazvanog smanjenjem funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Epizodične postoperativne hipoksemije mogu biti izazvane ventilatornim aritmijama (hipoventilacijama i apnejama), koje su u vezi sa brzim pokretima očiju tokom spavanja, druge i treće noći posle operacije.

Kasna postoperativna hipoksemija može biti odgovorna za nastanak srčanih, moždanih, i komplikacija koje su u vezi sa ranom. Izbor tehnike analgezije može biti veoma važan, s obzirom da tehnike nervnih blokova sa lokalnim anestheticima i izbegavanjem ili redukovanom upotrebom opioida, mogu poboljšati postoperativnu oksigenaciju. Mada oksigenoterapija može redukovati postoperativnu tahikardiju, i biti od potencijalnog benefita za zarastanje rane i mozak, ne postoje jasno definisani kriterijumi za indikacije, dozu, i dužinu trajanja ove terapije. Na osnovu pomenutih

razmatranja, i dužine trajanja postoperativne hipoksemije, rutinska postoperativna upotreba kiseonika može biti indikovana u prvih 2-4 dana, kod visoko rizičnih hirurških bolesnika, kao i kod bolesnika kod kojih je SpO₂ manji od 93%. Zbog toga je preporučeno postoperativni monitoring pulsne oksimetrije.

Postoperativni poremećaji sna

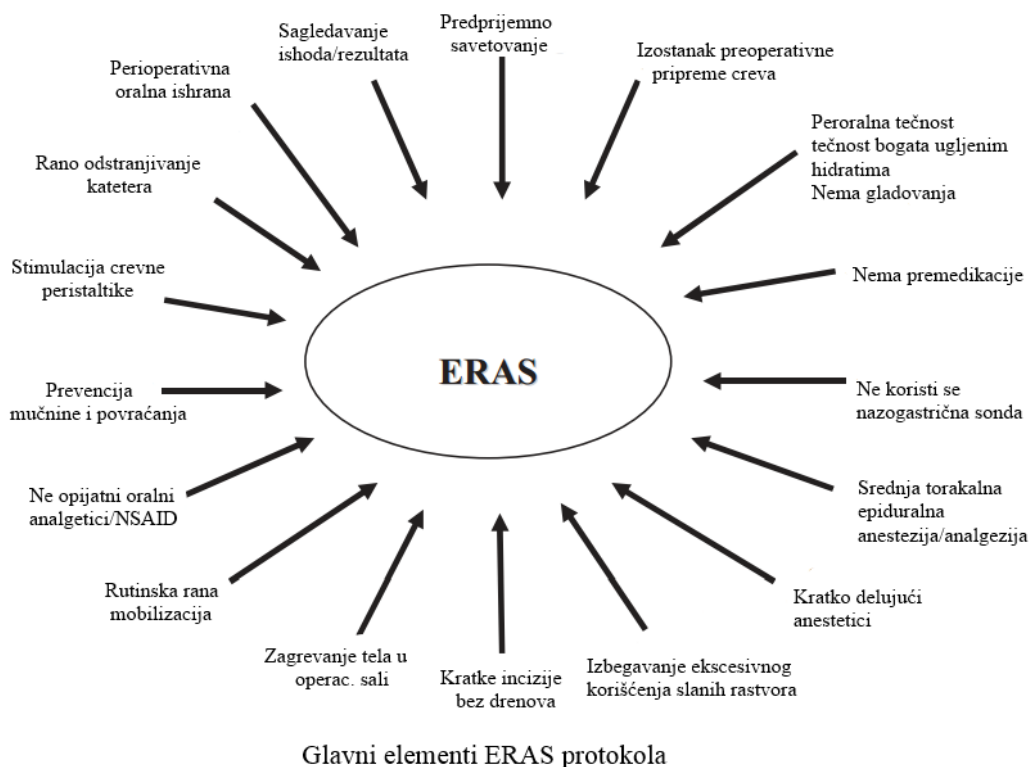
Spavanje je ozbiljno poremećeno kod bolesnika u postoperativnom periodu, sa smanjenim ukupnim vremenom spavanja, eliminacijom REM faze spavanja, i značajnim smanjenjem sporotalasnog spavanja (SWS). Više faktora utiče na patogenezu ovih poremećaja i oni uključuju aferentne nervne stimuluse (hirurški stres), citokine, bol, upotrebu opioida, kao i buku i budnost, uzrokovane monitoringom i radom osoblja. Ovi poremećaji spavanja mogu biti u vezi sa spavanjem indukovanim apnejama, noćnom hipoksemijom, i izraženom aktivacijom simpatikusa sa hemodinamskom nestabilnošću. Zbog toga oni mogu biti patogeni faktor u nastanku postoperativnih kardioloških, a nekada i mentalnih poremećaja. Prevencija i lečenje nisu proučavani, ali mogu podrazumevati smanjenje hirurškog stresa, buke, i obezbeđivanje efikasne kontrole bola, sa ograničenom upotrebom opioida.

Katabolizam i gubitak mišića

Postoperativni katabolizam i gubitak mišića su značajni faktori u nastanku postoperativnog zamora. Katabolizam nastaje kao posledica stresnog odgovora, postoperativne imobilizacije, i gladovanja. Ove promene mogu trajati mesecima nakon velikih hirurških intervencija, kod bolesnika koji su podvrgnuti rutinskoj postoperativnoj negi. Oporavak mišićne snage je produžen kod starijih osoba, zahtevajući dodatne napore u ovoj visoko rizičnoj grupi bolesnika. Terapija, u cilju redukcije katabolizma, i gubitka mišićne mase i funkcije, uključuje ishranu kombinovanu sa tehnikama za kontrolu bola, kako bi se ubrzano uspostavila funkcija gastrointestinalnog trakta. Različiti nutrijenti, hormoni rasta, i drugi faktori rasta, mogu biti od koristi.

1.9.2. Principi ERAS protokola

Konvencionalni perioperativni metabolički tretman smatra stresni odgovor na veliku hiruršku traumu kao neizbežan. Postoji, međutim, shvatanje da se odgovarajućom primenom savremenih anestetika, analgetika, i metaboličke potpore, mogu izbeći bitne karike stresnog odgovora. Konvencionalna postoperativna nega obično podrazumeva produžen „odmor“, kako za samog bolesnika, tako i za njegov gastrointestinalni trakt. Kod bolesnika koji je u katabolizmu, nastaće funkcionalni poremećaji, ukoliko se ne preduzmu aktivni koraci za vraćanje bolesnika u punu funkciju što je pre moguće. Kombinacija ova dva koncepta je dovela do formiranja novog stava u načinu tretmana hirurških bolesnika. Koristeći multidisciplinarni pristup, uz fokusiranje na redukciju stresnog odgovora, i omogućavanje ubranog povratka funkcije, ERAS protokol ima za cilj daleko brži oporavak nakon velikih hirurških intervencija, izbegavanje posledica konvencionalne postoperativne nege (lošiji nutritivni status i zamor), skraćen boravak u bolnici i smanjenje troškova lečenja^{125,126}.



Slika 38. Glavni elementi ERAS protokola

Preoperativne informacije i savetovanje

Bolesnik bi trebalo da dobije usmenu i pismenu informaciju, u kojoj će biti obavešten o tome šta će se desiti za vreme njegovog boravka u bolnici, šta može očekivati, i koja je njegova uloga u postoperativnom oporavku.

Preoperativna priprema creva

Meta analize¹²⁷ su pokazale, da preoperativna priprema creva nema nikakve koristi, čak ni u kolorektalnoj hirurgiji. Ona je stresna za bolesnike, i može izazvati dehidraciju. Postoje podaci da je povećan rizik za nastanak dehiscencije anastomoze. Zbog toga se ne preporučuje rutinska peroralna priprema, odnosno čišćenje creva.

Preoperativno gladovanje

Kako bi se izbegla opasnost plućne aspiracije, gladovanje posle ponoći je bio standard u elektivnoj hirurgiji. Studije koje su vođene, nisu našle naučnu potporu za ovu ustaljenu praksu¹²⁸. Nekoliko nacionalnih anestezioloških društava preporučuju uzimanje bistre tečnosti do 2 sata pred početak anestezije, i 6 sati gladovanja za čvrstu hranu. Smatra se da je bolje da bolesnici budu nahranjeni, nego da budu gladni pre ulaska u operacionu salu. Obezbeđivanje tečnosti bogate ugljenim hidratima u dozi od oko 800ml pre ponoći, i oko 400ml 2-3 sata pre operacije, smanjuje preoperativnu žeđ, glad, i zabrinutost, i značajno smanjuje postoperativnu rezistenciju na insulin. Na taj način su bolesnici više u anaboličkom statusu, što će biti od koristi za postoperativnu ishranu, uz manji rizik od nastanka hiperglikemije. Bolesnici bi, dakle, trebalo da imaju normalnu ishranu dan pred operaciju.

Premedikacija

Korist od premedikacije bolesnika nije potvrđena, čak se pokazalo da preoperativna upotreba anksiolitika može produbiti postoperativnu sedaciju¹²⁹. Meta analize su pokazale da nema efekta na postoperativno smanjenje bola započinjanje analgezije pre operacije¹³⁰.

Profilaktička primena antibiotika

Primena odgovarajuće doze adekvatnog antibiotika neposredno pre operacije se preporučuje za skoro sve vrste operacija. Dodatne doze se mogu upotrebiti nakon operacije, ako je ugrađen veštački materijal, ili ako postoji dokazana infekcija. Vreme davanja profilaktičke doze antibiotika je veoma važno, uz preporuku da bi intravenski antibiotik trebalo primeniti oko pola sata pre planirane incizije na koži, da bi se na taj način obezbedilo da se maksimalna tkivna koncentracija postigne u toku operacije. Za najveći broj operacija je dovoljna samo jedna preoperativna doza. Za procedure koje duže traju, može biti indicovana i druga doza, uz napomenu da prolongirana postoperativna upotreba antibiotika ne znači i smanjenu mogućnost za infekciju rane.

Prevenција tromboze

Prevenција malim dozama niskomolekularnog heparina (fraxarin) se obično započinje 2-12 sati pred operaciju, i nastavlja do potpune mobilizacije bolesnika. Nema prednost, makar kada je reč o opštoj hirurgiji, nastavak davanja fraxarina još 4 nedelje. Istovremeno davanje niskomolekularnog heparina sa kontinuiranom epiduralnom analgezijom je još uvek diskutabilno, s obzirom na mogućnost nastanka epiduralnog hematoma. Upotreba elastičnih čarapa se preporučuje u kombinaciji sa niskomolekularnim heparinom, epiduralnom analgezijom, i mobilizacijom bolesnika.

Hirurški rez

Ne postoje značajne prednosti transverzalne u odnosu na longitudinalnu inciziju. Jedino u čemu postoji konsenzus, jeste da bi incizija trebalo biti što je moguće kraća.

Gubitak toplote

Intraoperativni gubitak toplote je značajan faktor rizika koji može dovesti do povećanog stresnog odgovora (kortizol, kateholamini, gubitak azota), kao i kardiovaskularnih komplikacija. Održavanje toplote tela i sprečavanje intraoperativne hipotermije je poželjno obezbediti, kada se očekuju povećani gubici toplote, u cilju redukcije stresnog odgovora prilikom ponovnog zagrevanja tela, uz povećanu potrošnju kiseonika, kataboličku hormonsku sekreciju, i gubitak azota. Nekoliko

randomizovanih studija je pokazalo da održavanje normotermije infuzijom toplih rastvora i toplim pokrivačima, smanjuje verovatnoću nastanka infekcije rane, srčanih komplikacija, krvavljenja, i potrebu za transfuzijom krvi¹³¹⁻¹³³.

Intra i postoperativna infuzija tečnosti

Tendencija je da se intraoperativno ne daje velika količina tečnosti. Tradicionalni pristup podrazumeva upotrebu 3-5L intravenskih infuzija na dan operacije, i oko 2L još naredna 3-4 dana, sa posledičnim uvećanjem telesne težine između 3-6kg. Unazad nekoliko godina je sve zastupljeniji stav da nije potrebno koristiti veću količinu infuzija od one potrebne za održavanje balansa tečnosti (telesne težine), što značajno smanjuje postoperativne komplikacije, i skraćuje boravak u bolnici. To se najbolje postiže postepenim prestankom davanja infuzija, prvog ili drugog postoperativnog dana. Postoje dokazi, koji ukazuju da ekscesivna upotreba slanog rastvora odlaže uspostavljanje normalne funkcije gastrointestinalnog trakta, i može biti povezana sa većim procentom postoperativnih komplikacija. S druge strane, kod visoko rizičnih bolesnika, ciljana preoperativna priprema, uključujući infuzione rastvore, može smanjiti procenat postoperativnih komplikacija. Mora postojati balans između postizanja adekvatne perfuzije tkiva sa jedne strane, i upotrebe većih količina tečnosti (slanih ili izotoničnih rastvora) od neophodnih. Transezofagealna dopler ehosonografija nudi najbolje mogućnosti za kontrolu nadoknade tečnosti u odnosu na srčani „output“, i naročito je korisna kod visoko rizičnih bolesnika.

Postoperativna kontrola bola

Sve hirurške procedure su praćene pojavom bola koji može pojačati endokrine metaboličke odgovore, autonomne reflekse, izazvati mučninu, ileus, i mišićni spazam, i tako odložiti uspostavljanje normalne funkcije organa. Optimalni tretman postoperativnog bola je neophodan, u cilju ubrzanog oporavka i smanjenja morbiditeta.

Postoji nekoliko tehnika za efikasni tretman postoperativnog bola. Inicijalni tretman za manje i srednje velike hirurške procedure uključuje multimodalni pristup korišćenjem, lokalnih anestetika, sistemskih NSAID, i opioida. Intenzivniji bol se tretira tehnikom centralnog nervnog bloka, putem kontinuirane epiduralne analgezije sa

lokalnim anestheticima, kombinovanim sa malim dozama opioida, kako bi se obezbedila kontinuirana kontrola bola, koja omogućava normalno funkcionisanje¹³⁴. Tehnikom kontrole analgezije od strane bolesnika sa opioidima, bolesnici su izuzetno zadovoljni, ali je kontrola bola za vreme mobilizacije manja, u odnosu na ekstraduralne kombinovane tehnike¹³⁵.

Efekat uspešnije kontrole bola na postoperativni oporavak, izolovano posmatran, je diskutabilan. Većina kontrolisanih studija koje se odnose na epiduralnu analgeziju i analgeziju kontrolisanu od strane bolesnika, nisu pokazale klinički značajne efekte na oporavak bolesnika, osim na neke specifične pojave kao što su tromboembolijske komplikacije, postoperativni ileus, i intraoperativni gubitak krvi¹²⁵. Iznenadjuće, efekat olakšanja bola, ne vodi automatski kraćem ležanju u bolnici¹³⁶. Ipak, efektivna postoperativna kontrola bola je neophodna kako bi se postigao zadovoljavajući postoperativni oporavak, i kada se on kombinuje sa aktivnim programom rehabilitacije, doprinosi smanjenju stresnog odgovora, poboljšanoj funkciji organa, i gastrointestinalnog motiliteta, omogućavajući ranu oralnu ishranu i ranu mobilizaciju.

Rana mobilizacija

Tradicionalna perioperativna nega podrazumeva odmaranje u krevetu, iako je dobro poznato da imobilizacija povećava rizik od nastanka tromboembolijskih i plućnih komplikacija, kao i rezistenciju na insulin. Takođe, dolazi do nestabilnosti u stojećem stavu, povećanog gubitka mišićne mase, kao i slabljenja funkcije mišića. Postoperativna hipoksemija je takođe izraženija u ležećem položaju, sa svojim potencijalno štetnim delovanjem na kardiovaskularni i centralni nervni sistem, kao i na proces zarastanje rane. Zbog toga se preporučuju rano ustajanje i mobilizacija bolesnika, u cilju bržeg oporavka i smanjenja troškova lečenja. Preduslov za ranu mobilizaciju i aktivnu rehabilitaciju je efikasna dinamična kontrola bola, korišćenjem multimodalnog pristupa. Kako bi se postigao ovaj cilj, bolesnika treba što je moguće ranije premestiti iz jedinice intenzivne nege na odeljenje, a ako postoji mogućnost, mesto gledanja televizije i ishrane odaljiti od bolesničkog kreveta, kako bi što manje vremena provodio u krevetu.

Drenovi/nazogastrična sonda/rana enteralna ishrana

Perioperativni vodiči su obično zasnovani na tradicionalnoj praksi, koja najčešće nije potvrđena naučnim studijama. To često podrazumeva rutinsku upotrebu drenova i nazogastrične sonde, tokom tzv. perioda praćenja u postoperativnom periodu. Na osnovu dostupnih podataka iz kontrolisanih kliničkih studija, tradicionalna rutinska upotreba drenova izgleda nepotrebna kod velikog broja operacija, a ako se drenovi ipak koriste neophodno je što je moguće ranije odstranjivanje (do trećeg dana). Preporučeno je i uklanjanje katetera iz mokraćne bešike 24-48h posle operacije. Rutinska upotreba nazogastrične sonde nakon elektivnih abdominalnih operacija je nepotrebna, i čak može doprineti nastanku plućnih komplikacija. Ona takođe odlaže oralnu ishranu i usporava oporavak. Ako se i plasira tokom operacije, trebalo bi je izvaditi pre nego što se bolesnik probudi iz anestezije. Jedini razlozi za produženo držanje nazogastrične sonde su produžena ventilacija, rani neurološki poremećaji, ili respiratorni poremećaji, koji zahtevaju postoperativnu terapiju kontinuiranim pozitivnim vazdušnim pritiskom. Tradicionalnu restrikciju ranog peroralnog unosa hrane nakon abdominalnih operacija bi trebalo napustiti, s obzirom da nije potkrepljena naučnim podacima. Meta analiza kontrolisanih kliničkih studija, koje upoređuju ranu oralnu ili enteralnu ishranu, sa tzv. „nil by mouth“ postoperativnim režimom, je pokazala da ne postoje prednosti zabrane ranog postoperativnog hranjenja bolesnika¹³⁷. Rana ishrana smanjuje rizik od postoperativnih infektivnih komplikacija i nije, kao što se mislilo, udružena sa povećanim rizikom od nastanka dehiscencije anastomoze distalno od mesta hranjenja. Rizik od povraćanja jeste nešto povećan kod bolesnika koji rano započinju sa ishranom i, ukoliko se ne upotrebi multimodalni anti-ileusni tretman, mogu se javiti nadutost, otežana mobilizacija, i pogoršanje plućne funkcije.

Za pothranjene bolesnike nakon urađene abdominalne hirurške intervencije, postoji značajna prednost upotrebe oralnih nutricionih suplemenata u neposrednom postoperativnom periodu, i još 8 nedelja, u cilju oporavka nutricionog stanja bolesnika, balansa proteina, i poboljšanja kvaliteta života¹³⁸. Za razliku od tradicionalnog postoperativnog tretmana bolesnika (normalnog nutricionog statusa), kod koga upotreba oralnih nutricionih suplemenata započinje 4-og ili 5-og postoperativnog dana, u ERAS protokolu, upotreba oralnih nutricionih suplemenata započinje dan pre

operacije, i nastavlja se još najmanje 4 dana, kako bi se postigao preporučeni unos energije i proteina^{124,139}.

Kada se koriste u kombinaciji, preoperativni unos tečnosti bogate ugljenim hidratima, epiduralna analgezija i rana enteralna ishrana, kao krajnji rezultat dobija se azotni ekvilibrijum, bez propratne hiperglikemije¹⁴⁰. Konsenzus je postignut oko započinjanja peroralnog unosa hrane 4h posle hirurške intervencije. Oralne nutricionere suplemente (oko 400ml energetski bogatih) bi trebalo uzimati od prvog postoperativnog dana, do uspostavljanja potpuno normalnog unosa hrane.

Kriterijumi za otpust bolesnika

Bolesnici se mogu otpustiti ukoliko ispunjavaju sledeće kriterijume:

- a) zadovoljavajuća kontrola bola peroralnim analgeticima
- b) unos solidne hrane, bez intravenskih infuzija
- c) samostalna pokretljivost ili pokretljivost koja je postojala pre operacije
- d) sve gore navedeno i želja za odlaskom kući

Glavni ograničavajući faktor u ovom pristupu je nasleđena hirurška tradicija, koja nema uporište u naučnim radovima. To se pre svega odnosi na neadekvatnu upotrebu i dugo držanje drenova, nazogastrične sonde, urinarnih katetera, ograničen peroralni unos, odloženu mobilizaciju itd. Glavno pitanje koje treba postaviti svakog postoperativnog dana, za svaku hiruršku proceduru, je „zašto je bolesnik danas u bolnici“? A sve to, u cilju razmišljanja i nalaženja rešenja za one ograničavajuće faktore koji sprečavaju rani oporavak, i doprinose nastanku postoperativnog morbiditeta. Pretpostavlja se, da se otpimalni rezultati multimodalnim pristupom mogu najbolje postići reorganizacijom hirurških odeljenja u manje postoperativne „rehabilitacione jedinice“, uz fokusiranje na ranu rehabilitaciju, ishranu i kontrolu bola, uz restriktivnu upotrebu procedura koje usporavaju oporavak, kao što su intravenske infuzije, urinarni kateteri, drenovi, sonde i sl¹²⁵.

Ostaje interesantno pitanje da li su bolesnici koji su prošli adekvatnu anesteziju i hiruršku intervenciju („stress free“), kod kojih je očuvana funkcija organa, a kod kojih se kasnije javi hirurška komplikacija zbog tehničke greške, pod manjim rizikom za razvoj multiorganske insuficijencije, sepse itd. Ova pretpostavka zavređuje posebnu pažnju s obzirom da postoje preliminarni dokazi da multipli fiziološki negativni događaji, mogu biti mehanizam za razvoj multisistemske organske insuficijencije¹⁴¹. Razvoju multiple organske insuficijencije obično prethodi daleko benignija faza sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS)^{142,143}, kada inicijalni odgovor na elektivnu operaciju može učiniti organizam podložnim za razvoj štetnih posledica usled delovanja kasnijih stimulusa.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

a) analiza našeg iskustva primene ISGPF klasifikacije pankreasne fistule, kao visoko specijalizovanog, tercijernog hepatobiliopankreatičnog centra;

b) određivanje učestalosti pojave klinički značajne postoperativne fistule pankreasa (stadijum B i C), u odnosu na klinički beznačajnu fistulu (stadijum A), kao i mogućnost njihovog razlikovanja u ranom postoperativnom periodu posle cefalične duodenopankreatektomije;

c) određivanje pre, intra i postoperativnih faktora rizika, koji mogu predvideti nastanak pankreasne fistule;

d) procena optimalnog vremena za odstranjivanje drenova posle operacije

3. MATERIJAL I METODE

U ovu prospektivnu kliničku studiju je, u periodu od juna 2008. do decembra 2012.godine, uključeno 206 bolesnika, kod kojih je dijagnostikovana hirurški resektabilna periampularna promena (glava pankreasa, papila, distalni holedohus, duodenum). Svi bolesnici su operisani na Prvoj hirurškoj klinici, Kliničkog Centra Srbije, i kod svih je urađena cefalična DP. Definitivna patohistološka analiza je određivana postoperativno. Jedan broj bolesnika je prethodno operisan u drugoj ustanovi, ali je zbog lokalno uznapredovale promene urađena, ili palijativna hirurška intervencija (bilio digestivno premošćavanje, sa ili bez anastomoze između želuca i tankog creva), ili eksploracija sa ili bez intraoperativne biopsije. Ovi bolesnici su posle dodatnog ispitivanja operisani, ukoliko nisu postojale kontraindikacije za hiruršku resekciju.

Bolesnici kod kojih je morala biti urađena totalna pankreatektomija, zbog pozitivne linije resekcije, oni kod kojih je prethodno urađena distalna pankreatektomija, kao i bolesnici kod kojih je urađena enukleacija tumora, ili centralna pankreatektomija, nisu uključeni u studiju.

Predmet analize bili su samo oni bolesnici kod kojih je ostatak pankreasa nakon DP bio vitalan.

Sve operacije je radilo 12 iskusnih hirurga, ili su ih oni nadgledali. Izbor vrste operacije (pilorus prezervirajuća ili klasična DP), kao i tip anastomoze (PJA, “duct to mucosa”, ili invaginaciona, PGA, sa ili bez stenta, rekonstrukcija na jednoj ili na dve izolovane vijuge) određivao je sam hirurg, na osnovu iskustva, s obzirom da nijedna od navedenih operativnih tehnika nema statistički dokazanu prednost u odnosu na drugu. Kod svih bolesnika su na kraju operacije plasirana dva drena, u blizini pankreasne i bilijarne anastomoze. Drenovi su se odstranjivali, ukoliko nije bilo sumnjivog saržaja na dren (krv, žuč, crevni sadržaj, neobična boja-suspektna pankreasna fistula), sumnjive bakterijske infekcije, visoke koncentracije amilaza, ili veće količine sadržaja, takođe prema odluci hirurga. Postojala su dva pristupa: prvi,

konzervativan, kod koga su drenovi držani najmanje 5-7 dana, uz obrazloženje da se pankreasna fistula javlja od petog postoperativnog dana, što se poklapa i sa početkom uzimanja peroralne ishrane (stimulacija pankreasne sekrecije); i drugi, kod koga su se drenovi odstranjivali ranije, trećeg postoperativnog dana, zasnovan na radovima, koji su pokazali da dugo držanje drenova predisponira nastanak intrabdominalnog apscesa, infekcije, i fistule.

Somatostatin i njegovi analozi se nisu koristili rutinski. Uglavnom su se upotrebljavali kod bolesnika sa tzv. rizičnim anastomozama (mek pankreas, uzan glavni pankreasni kanal), prema odluci hirurga.

Svi bolesnici su dobijali intravenski antibiotik na uvodu u anesteziju, i najčešće još tri dana posle operacije.

Bolesnike smo podelili u dve grupe: 1) sa tvrdim (i umereno tvrdim) pankreasom i proširenim kanalom pankreasa $> 3\text{mm}$ (na osnovu preoperativnog CT-a i EHO abdomena, uz intraoperativnu kontrolu) i 2) mekim pankreasom i uzanim kanalom pankreasa ($\leq 3\text{mm}$).

Analiza se radila na osnovu elektronske baze podataka koja je prospektivno popunjavana, od juna 2008 godine do decembra 2012 godine, i uključivala je sledeće parametre:

- a) preoperativne: demografske karakteristike bolesnika (uzrast i pol); postojanje i dužinu trajanja simptoma pre operacije (bol, žutica, gubitak TT, febrilnost); preoperativne laboratorijske vrednosti (krvna slika, sedimentacija, hepatogram, amilaze, albumin, glikemija, tumor markeri CA 19-9 i CEA); pridružena oboljenja; preoperativnu bilijarnu drenažu (perkutanu ili endoskopsku);
- b) intraoperativne: vrstu resekcije (pilorus prezervirajuća ili klasična duodenopankreatektomija), vrstu rekonstrukcije (“duct to mucosa” ili invaginaciona pankreatikojejunalna, ili ređe pankreatikogastrična anastomoza, sa ili bez stenta); dužinu trajanja operacije; broj jedinica transfuzije krvi (u ml); kvalitet pankreasa (tvrd, mek ili umereno tvrd –

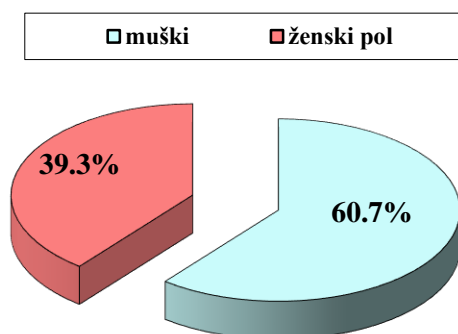
podaci dobijeni na osnovu subjektivne procene hirurga na samoj operaciji, koji su kasnije provereni patohistološkom analizom odstranjenog tkiva pankreasa) i promer pankreasnog kanala (mm);

- c) postoperativne: merenje količine sadržaja i koncentracije amilaza u drenovima, koji su postavljeni u blizini pankreasne anastomoze, u prva tri dana posle operacije, kao i dužinu trajanja postoperativne drenaže; vrednosti trombocita, leukocita, C reaktivnog proteina, albumina i febrilnost u prva tri dana posle operacije; učestalost postoperativnih komplikacija (morbidity) i reintervencija; patohistološku analizu resektiranog preparata: vrstu tumora, stepen diferencijacije tumora, analizu linija resekcije, stadijum tumorskog rasta (uključuje veličinu tumora, limfonodalni status, vensku, limfnu i perineuralnu invaziju); mortalitet i dužinu boravka u bolnici (od prvog postoperativnog dana do dana otpusta iz bolnice).

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4. 1. Demografske i kliničke-preoperativne karakteristike

U istraživanom uzorku bilo je značajno više bolesnika muškog pola (60.7% prema 39.3% slučajeva), (χ^2 test=9.398, $p=0.002$) (grafik 1).



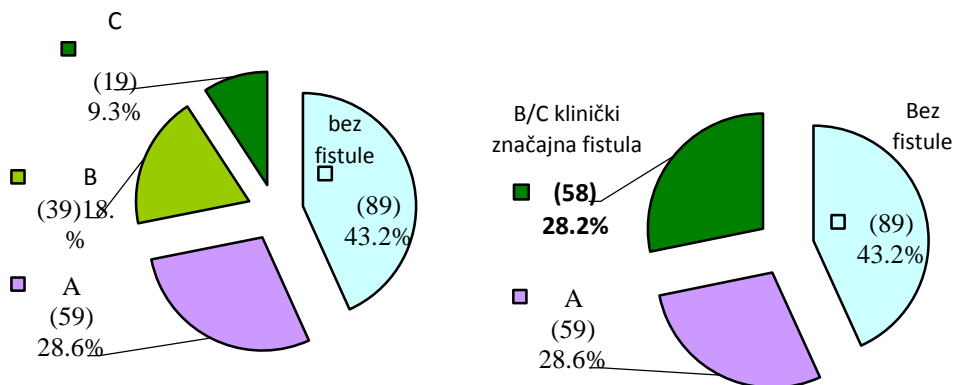
Grafik 1. Raspodela bolesnika po polu u istraživanom uzorku

U postoperativnom periodu, PF se javila kod ukupno 117 bolesnika (56.8%). Učestalost pojave PF nije značajna, u odnosu na broj bolesnika kod kojih se PF nije pojavila nakon cefalične DP (89 ili 43.2% slučajeva, χ^2 test=3.8068, $p=0.051>0.05$). Primetna je bliskost granice usvojene statističke značajnosti, što znači da je učestalost pojave PF vrlo blizu da postane statistički značajna.

Posmatrano u odnosu na zastupljenost stadijuma PF, što je prikazano na grafiku 2, primetno je najmanji broj bolesnika sa C stadijumom PF (9.3%). Po učestalosti dalje sledi B stadijum (18.9%) PF, a najveći broj ispitanika imao je A stadijum PF (28.6%).

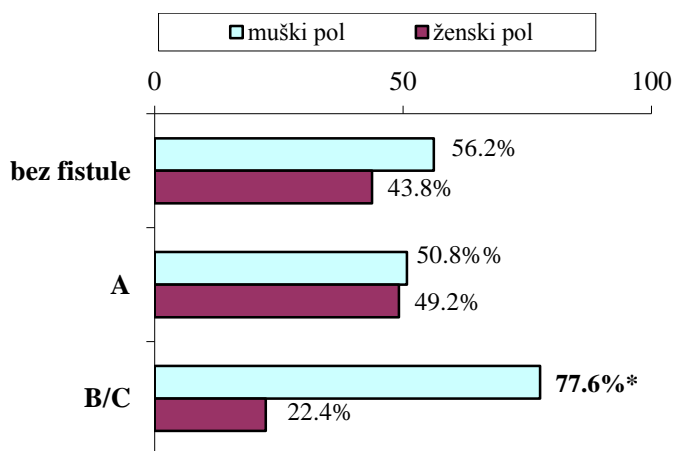
Kako je predmet istraživanja ove studije klinički značajna fistula B ili C, to je grupa bolesnika sa ovim stadijumima fistule analizirana u odnosu na PF A, i grupu bolesnika kod kojih se PF nije pojavila nakon operacije.

Kao što se vidi sa pomenutog grafika, zastupljenost bolesnika u ovoj grupi približno je jednaka kao i u grupi sa PF A (58 slučajeva ili 28.2% prema 59 slučajeva ili 28.6%). Svaka od ovih grupa je imala značajno manji broj bolesnika, u odnosu na zastupljenost slučajeva bez PF (χ^2 test=6.081, p=0.014 – fistula A i χ^2 test=6.537, p=0.014 – fistula B/C).



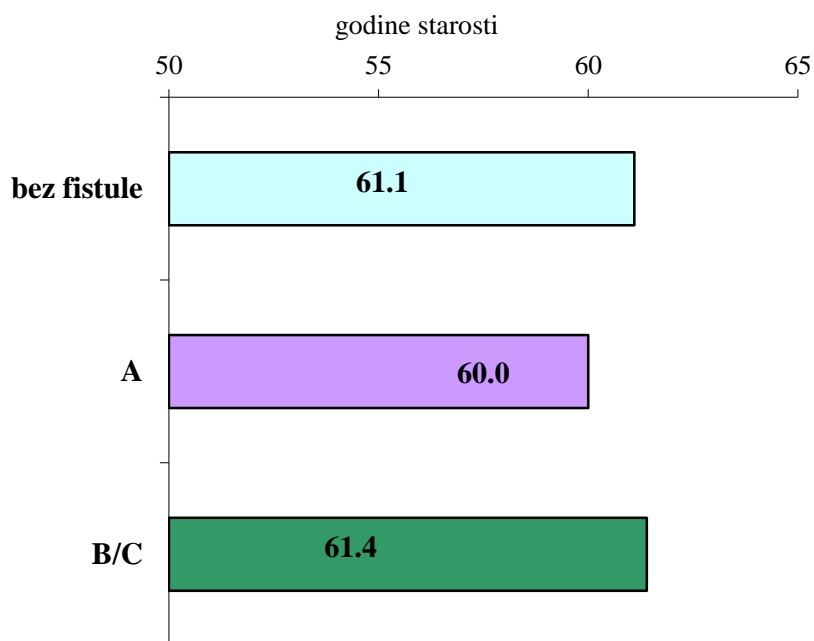
Grafik 2. Raspodela bolesnika prema postoperativnoj pojavi i stadijumu pankreasne fistule

Nakon utvrđivanja istraživačkih grupa, napravljena je raspodela bolesnika po polu, u okviru grupa. Na grafiku 3 se vidi, da je u svakoj od grupa veća zastupljenost muškog pola, ali jedino kada je u pitanju klinički značajna PF, muški pol je zastupljen u statistički značajno većem broju. U ovoj grupi, preko dve trećine bolesnika su muškog pola (77.6% prema 22.4%, χ^2 test=17.655, p<0.001).



Grafik 3. Raspodela po polu u odnosu na pojavu i stadijum pankreasne fistule

Prosečna starost bolesnika u ispitivanim grupama je vrlo slična (60.0-61.4 godina). Najmlađi ispitanik imao je 22, a najstariji 79 godina (tabela 5, grafik 4).



Grafik 4. Raspodela po starosnoj dobi u odnosu na pojavu i stadijum pankreasne fistule

Tabela 5. Deskriptivni parametri starosti bolesnika po grupama

GRUPE	N	Min	Max	Sr	SD
Bez fistule	89	22	79	61.1	10.60
A	59	33	79	60.0	10.44
B/C	58	37	76	61.4	8.24

Preoperativni klinički parametri prikazani na tabeli 6, predstavljaju bolesnike iz ukupnog uzorka, jer je preliminarna analiza po grupama pokazala da nema značajnih razlika, tako da je prikaz ovih karakteristika informativan.

Tabela 6. Preoperativni klinički parametri u istraživanom uzorku bolesnika (n=206)

parametar	Median (opseg)
bol (trajanje u danima)	30 (3-730)
ikterus (trajanje u danima)	15 (2-90)
gubitak telesne mase (kg)	7 (2-35)
Gubitak telesne mase (dani)	30 (10-365)

U dijagnostičkom postupku određivane su vrednosti tumor markera CA19-9, i kao što se vidi sa tabele 7, median ovog biohemijskog parametra bio je u svim grupama bolesnika iznad normalne granične vrednosti (oko 2 do 2.5 puta veće koncentracije od normalnih).

Upoređenje vrednosti ovog markera između grupa, pokazuje da nema značajne razlike u odnosu na kasniju pojavu PF. U grupi bez PF prosečna vrednost tumor markera je nešto viša nego kod bolesnika sa postoperativnom PF.

Nešto veća koncentracija glikemije (6.1-6.7), u odnosu na normalnu graničnu vrednost, predstavljena medianom na tabeli 7, bila je preoperativno utvrđena u svim grupama bolesnika, bez značajne statističke razlike. Postoperativno je došlo do porasta vrednosti ovog parametra kod svih bolesnika, bez obzira na prisustvo PF i njen stadijum. Porast glikemije bio je neznatan, i bez značajne razlike između grupa (6.5-7.0).

Prosečne koncentracije bilirubina i sedimentacije, bile su povišene u svim grupama na sličan način, u preoperativnoj analizi iz seruma krvi. Prosečan hemoglobin bio je u rangu normalnih vrednosti u svim ispitivanim grupama, i bez značajne razlike (tabela 7).

Izmerena koncentracija amilaza bila je u proseku niža kod grupe bolesnika kod kojih se nakon operacije nije javila PF. Više vrednosti utvrđene su u grupama kod kojih se postoperativno javila PF A ili B/C (75-80 prema 54.5). Ova razlika je značajna na pragu definisane statističke značajnosti $p=0.048 < 0.05$, pa bi za utvrđivanje eventualnog značaja ovakvog rezultata u postoperativnom nastanku PF, trebalo proveriti ovaj rezultat na većem uzorku bolesnika.

Zaključuje se da biohemijski parametri iz preoperativne analize krvi uglavnom ne ukazuju na signifikantne razlike u koncentracijama, u zavisnosti od kasnije pojave PF, tako da ne mogu biti prediktori za mogućnost nastanka PF.

Tabela 7. Parametri biohemijske analize po istraživanim grupama bolesnika

parametar	grupa			p
	Bez fistule	A	B/C	
	median (opseg)			
CA19-9 [#]	135.5(2-12000)	70.1(2-44128)	75.6(2-10000)	0.119
glikemija pre	6.7(3.8-86.0)	6.1(4.0-63.0)	6.3(4.5-54.0)	0.067
glikemija posle	7.0(4.0-61.0)	6.5(3.3-55.0)	6.5(3.9-55.0)	0.960
bilirubin	160.9(4.3-2961)	119.5(6.1-600)	204.6(5.6-1566)	0.351
amilaze	54.5 (17-589)	80.0(24-808)	75.0(32-1362)	0.048*
	Sr ± St.d			
sedimentacija	40.9±23.9	40.6±28.8	46.8±26.6	0.176
hemoglobin	128.4±16.2	128.7±18.9	130.9±16.7	0.357

*signifikantno p <0.05, median (opseg) [#]CA19-9 (normalne vrednosti 0-37U/ml)

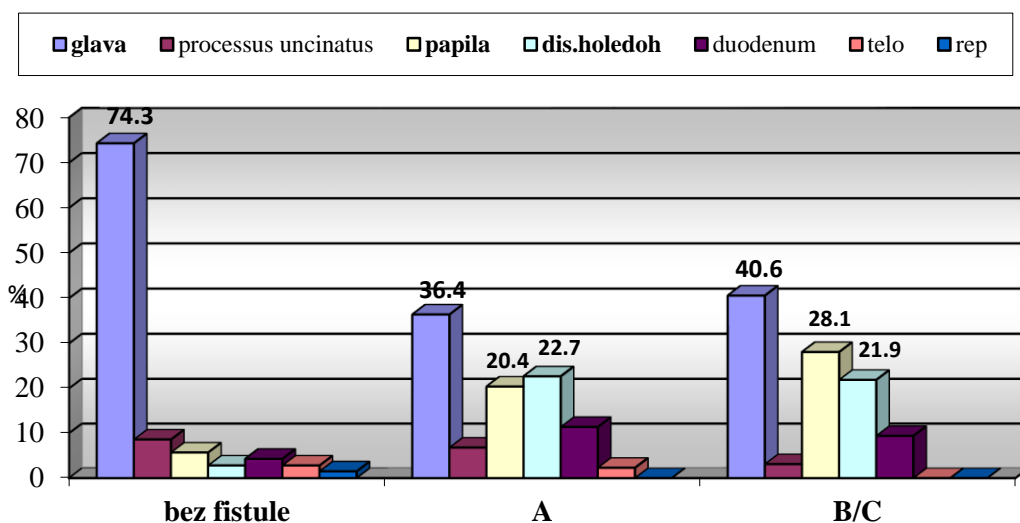
Prema rezultatima preoperativnog ehosonografskog pregleda, ili pregleda kompjuterizovanom tomografijom (CT), najčešća lokalizacija tumora je u glavi pankreasa, kod bolesnika kod kojih se nije razvila postoperativna PF (74.3%). Ostale lokalizacije se u ovoj grupi znatno ređe javljaju.

U grupama sa postoperativnom PF, zastupljenost tumora u glavi pankreasa (36.4%) je slična učestalosti lokalizacija na papili i holedohu zajedno (43.1%, p>0.05) za fistulu A, odnosno statistički se ne razlikuje, kao ni u slučaju klinički značajne PF (40.6% prema 50%).

Zastupljenost ostalih lokalizacija tumora je bila znatno manja u ispitivanom uzorku bolesnika (tabela 8, grafik 5).

Tabela 8. Preoperativni EHO/ CT nalaz o lokalizaciji tumora

Preoperativni EHO/CT (lokalizacija tumora)	grupa					
	Bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
glava	52	74.3	16	36.4	13	40.6
processus uncinatus	6	8.6	3	6.8	1	3.1
papila	4	5.7	9	20.4	9	28.1
dis.holedoh	2	2.8	10	22.7	7	21.9
duodenum	3	4.3	5	11.4	3	9.4
telo	2	2.8	1	2.3	0	0
rep	1	1.5	0	0	0	0
UKUPNO	70	100.0	44	100.0	32	100.0



Grafik 5. Preoperativni EHO/ CT nalaz o lokalizaciji tumora

Ostali nalazi EHO ili CT pregleda, prikazani su upoređenjem prosečnih vrednosti, jer je prethodno dokazano da obe metode daju približno iste rezultate merenja. Kao što je prikazano na tabeli 9 i grafiku 6, dimenzije tumora, prikazane preko prosečnih dužina i širina, se signifikantno ne razlikuju između grupa.

Prosečan promer holedohusa, određen preoperativno na osnovu EHO / CT nalaza, nije se značajno razlikovao između grupa.

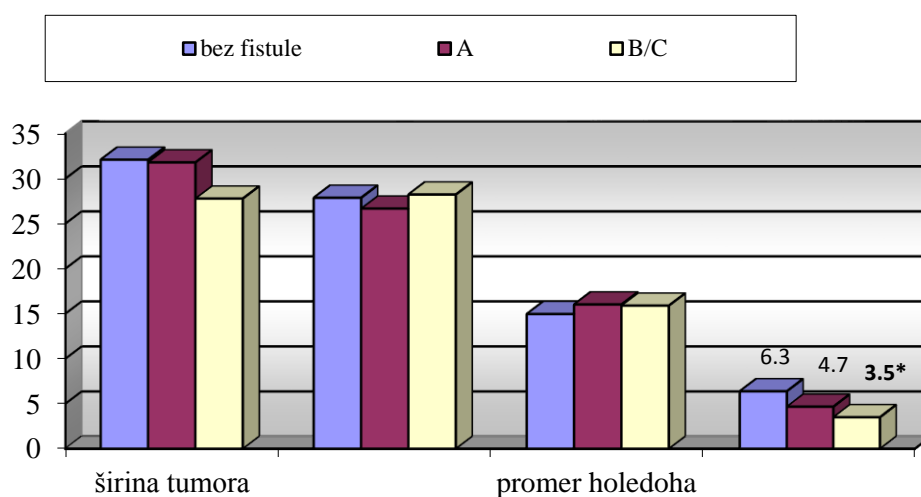
Upoređenje prosečnog promera pankreasnog kanala, pokazuje da je signifikantno manji prosek ovog promera izmeren u grupi bolesnika kod kojih će se postoperativno razviti klinički značajna PF (3.5 mm), u odnosu na operisane kod kojih se PF nije pojavila.

U grupi sa postoperativnom PF A stadijuma, prosečan promer Wirsungovog kanala je manji u odnosu na grupu gde nije došlo do razvoja PF (4.67 prema 6.38), međutim, na usvojenom nivou pouzdanosti $p < 0.05$, ova razlika nije statistički značajna. Prosečni promer Wirsungovog kanala u grupi sa PF A stadijuma je veći u odnosu na klinički značajnu PF (B/C), ali ne i statistički značajno (tabela 9, grafik 6).

Tabela 9. Preoperativni EHO/ CT nalaz o ostalim karakteristikama

EHO/CT (mm)	grupa						p ₁₂	p ₁₃	p ₂₃
	bez fistule ₁		A ₂		B/C ₃				
	Sr	SD	Sr	SD	Sr	SD			
širina tumora	32.10	11.16	31.80	12.12	27.78	13.17	0.582	0.060	0.598
dužina tumora	27.87	12.25	26.67	8.39	28.23	12.10	0.893	0.194	0.355
promer holedoha	14.96	4.53	16.02	5.29	15.89	4.38	0.742	0.986	0.355
promer Wirsunga	6.38	2.64	4.67	2.68	3.50	1.07	0.074	0.001*	0.736

*signifikantno p <0.05



Grafik 6. Preoperativni EHO/ CT nalaz

4. 2. Intraoperativne karakteristike

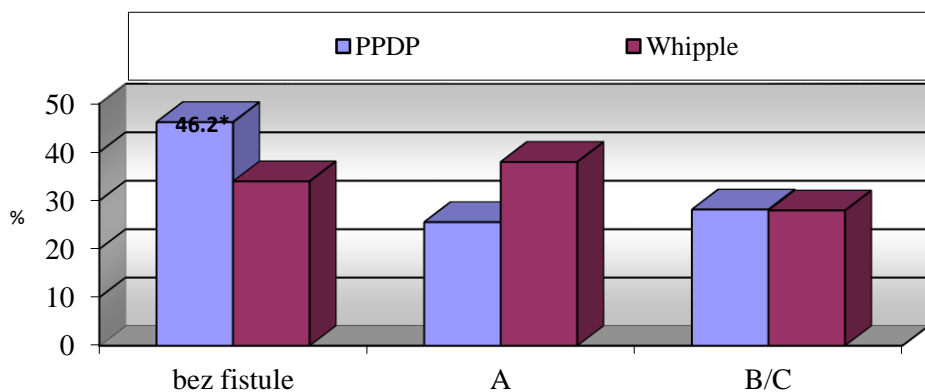
U signifikantno velikom broju slučajeva primenjena je PPDP (“pylorus preserving” duodenopankreatektomija) operativna procedura, u ispitivanom uzorku bolesnika (77.2%, χ^2 test=54.544, $p < 0.0001$). Posmatrano u odnosu na postoperativnu pojavu PF i njen stadijum, na tabeli 10, i grafiku 7, se primećuje, da u najvećem broju slučajeva nakon primene pomenute operativne procedure, ne dolazi do nastanka PF (46.2% slučajeva). Primenom statističke procedure testiranja značajnosti razlika, dokazuje se da je učestalost ovih slučajeva nakon primene PPDP značajno veća, u odnosu na slučajeve kod kojih se postoperativno razvila PF stadijum A (25.6%, χ^2

test=9.143, $p<0.002$), kao i u odnosu na slučajeve sa PF stadijuma B/C (28.2%, χ^2 test=6.759, $p<0.009$).

Kada je primenjena Whipple-ova operativna procedura, nije bilo značajne razlike u učestalosti pojave PF, kao ni u odnosu na stadijum PF (28%-38% slučajeva, $p>0.05$).

Tabela 10. Primenjeni tip operacije u ukupnom uzorku bolesnika i u odnosu na pojavu fistule

Tip operacije	grupa						UKUPNO	
	Bez fistule		A		B/C			
	N	%	N	%	N	%	N	%
PPDP	72	46.2	40	25.6	44	28.2	156	77.2
Whipple	17	34.0	19	38.0	14	28.0	50	22.8



Grafik 7. Tip operacije u odnosu na pojavu fistule

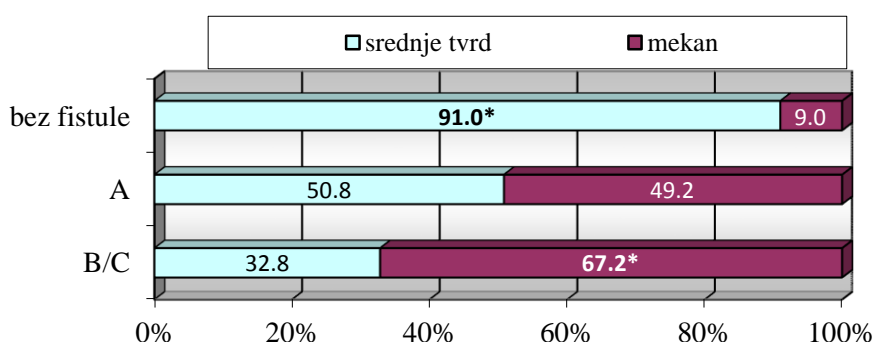
Kada je operacija pankreasa bila bez pojave PF, tada je u signifikantno velikom broju slučajeva (91%), kvalitet pankreasa određen intraoperativno, bio čvrste teksture. Vrlo je retka pojava da se kod intraoperativnog nalaza mekanog pankreasa, ne pojavi PF u postoperativnom periodu (10.5% slučajeva). Značajnost razlike učestalosti pojave PF, u odnosu na kvalitet pankreasa je očigledna, pa je nije potrebno posebno dokazivati.

Nasuprot toga, kada je u pitanju klinički značajna PF B/C, tada postoji signifikantno veća učestalost pojave meke teksture pankreasa. (67.2% prema 32.8%. χ^2 test=6.897, $p<0.009$).

Kod bolesnika sa PF A, bila je približno jednaka zastupljenost obe teksture pankreasa (oko 50%). (tabela 11. grafik 8).

Tabela 11. Raspodela kvaliteta pankreasa u odnosu na pojavu fistule

Kvalitet pankreasa	grupa					
	bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
Srednje tvrd/tvrd	81	91.0	30	50.8	19	32.8
mekan	8	9.0	29	49.2	39	67.2
UKUPNO	89	100.0	59	100.0	58	100.0



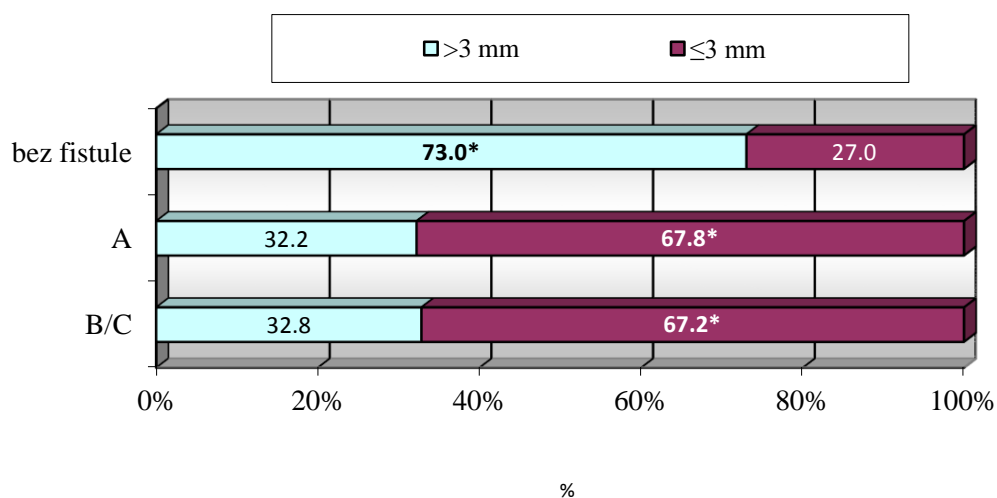
Grafik 8. Raspodela kvaliteta pankreasa u odnosu na pojavu fistule

Prečnik pankreasnog kanala veći od 3mm je signifikantna pojava, kod bolesnika kod kojih nije došlo do razvoja PF (73% slučajeva, χ^2 test=18.888, $p<0.001$).

U grupama sa postoperativnom PF A ili B/C, zastupljenost prečnika pankreasnog kanala, koji je manji ili jednak 3mm, je slična i statistički značajna u odnosu na grupu bez PF (oko 67% slučajeva, χ^2 test=6.8-7.5, $p=0.006-0.009$)(tabela 12, grafik 9).

Tabela 12. Raspodela prečnika pankreasnog kanala u odnosu na pojavu fistule

Prečnik Wirsungovog kanala	grupa					
	Bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
>3 mm	65	73.0	19	32.2	19	32.8
≤3 mm	24	27.0	40	67.8	39	67.2
UKUPNO	89	100.0	59	100.0	58	100.0



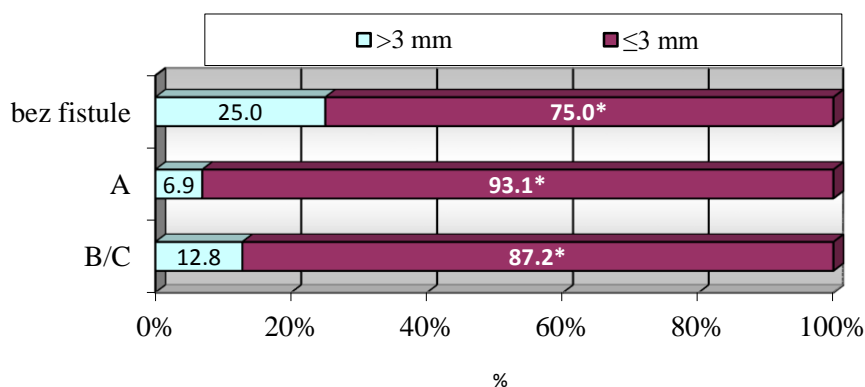
Grafik 9. Raspodela prečnika pankreasnog kanala u odnosu na pojavu fistule

Od posebnog interesa za istraživanje je bilo da se utvrdi povezanost pojave intraoperativno utvrđenih karakteristika mekog pankreasa, i promera pankreasnog kanala manjeg od 3mm. Po hipotezi istraživanja, ova dva parametra su pretpostavljeni rizični faktori u nastanku PF.

Kao što se vidi na tabeli 13, i grafiku 10, postoji velika učestalost udružene pojave mekog pankreasa i prečnika pankreasnog kanala koji je manji ili jednak 3 mm (od 75% u slučajevima kod kojih se nije razvila PF, do 93.1% u slučaju PF A), a kod klinički značajne PF (B/C) u 87.2% slučajeva, što su očigledne značajnosti ove pojave.

Tabela 13. Raspodela slučajeva mekog pankreasa prema prečniku pankreasnog kanala po upoređivanim grupama sa pojavom fistule

Mek pankreas i prečnik Wirsungovog kanala	grupa					
	bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
>3 mm	2	25.0	2	6.9	5	12.8
≤3 mm	6	75.0	27	93.1	34	87.2
UKUPNO	8	100.0	29	100.0	39	100.0



Grafik 10. Raspodela slučajeva mekog pankreasa prema prečniku pankreasnog kanala po upoređivanim grupama sa pojavom fistule

Osim prethodno pokazane, značajne učestalosti udružene pojave mekog pankreasa i prečnika pankreasnog kanala koji je manji ili jednak 3 mm., intenzitet ove povezanosti je utvrđen primenom korelacione analize u upoređivanim grupama, u odnosu na pojavu PF (tabela 14).

Primetno je da se jačina linearne povezanosti, izraženo koeficijentom korelacije, povećava sa pojavom PF A, u odnosu na slučajeve bez PF, a zatim i sa povećanjem stadijuma PF. Tako da je visoki koeficijent korelacije (0.699) zastupljen kod klinički značajne PF. U ovoj grupi, kao i kod grupe bez PF sa dobrim koeficijentom korelacije, i kod grupe sa PF A sa umerenim koeficijentom korelacije, ove veze su visoko signifikantne ($p=0.001$ do $p<0.0001$).

Tabela 14. Koeficijent korelacija (kk) između mekog pankreasa i prečnika pankreasnog kanala ≤3 mm

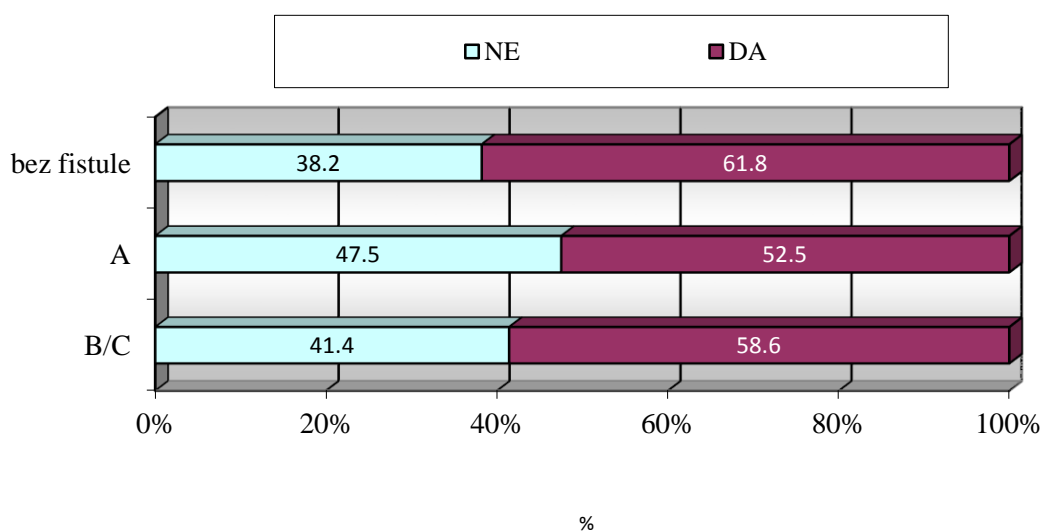
GRUPE	Spearmanov kk	p
bez fistule	0.340	0.001*
A	0.533	<0.0001*
B/C	0.699	<0.0001*

*signifikantno $p < 0.05$

Većina bolesnika bez PF (61.8%) primili su transfuziju krvi, što se na usvojenom nivou pouzdanosti $p < 0.05$, smatra značajnom većinom (χ^2 test=4.955, $p=0.026$). Međutim, u grupama sa PF A ili B i C, nešto je veći broj bolesnika koji su primili transfuziju (52%-59%), ali to nije bilo i statistički značajno (χ^2 test=0.153 i 1.724, $p=0.696$ i $p=0.189$)(tabela 15, grafik 11).

Tabela 15. Raspodela bolesnika u ispitivanim grupama po primljenoj transfuziji krvi

transfuzija	grupa					
	bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
NE	34	38.2	28	47.5	24	41.4
DA	55	61.8	31	52.5	34	58.6
UKUPNO	89	100.0	59	100.0	58	100.0

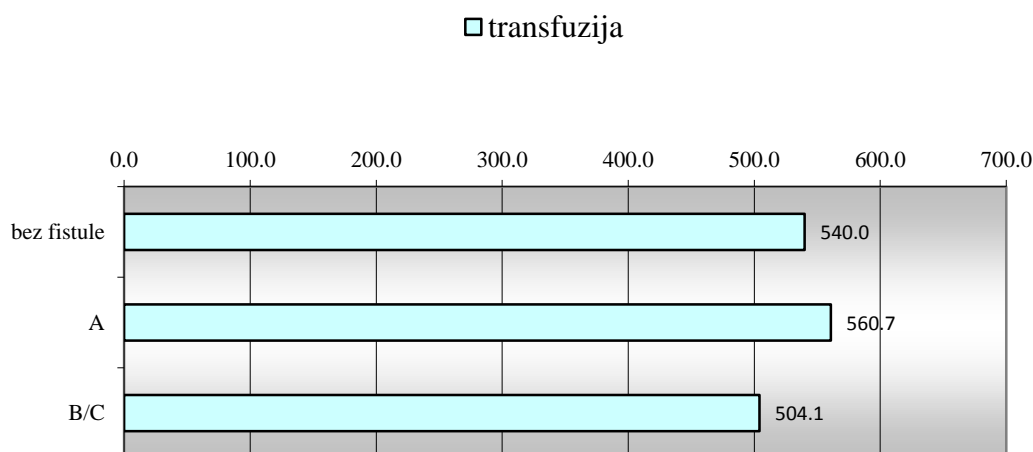


Grafik 11. Raspodela bolesnika u ispitivanim grupama po primljenoj transfuziji krvi

Na tabeli 16 i grafiku 12, prikazana je količina krvi koju su transfuzijom primili bolesnici tokom operacije. U proseku, najveća količina krvi data je bolesnicima sa kasnijim razvojem PF A, zatim u grupi bez PF, a najmanja količina je data u grupi sa klinički značajnom PF. Na osnovu testiranja se dokazuje da ne postoji značajna razlika u količini krvi po upoređivanim grupama bolesnika (u proseku 504-560 ml, $p=0.416-0.759 > 0.05$).

Tabela 16. Količina primljene krvi (ml) u ispitivanim grupama

grupa	N	Min	Max.	Sr	SD
bez fistule	54	230	2610	540.0	345.4
A	31	240	1060	560.7	189.0
(B/C)	34	200	2065	504.1	340.4



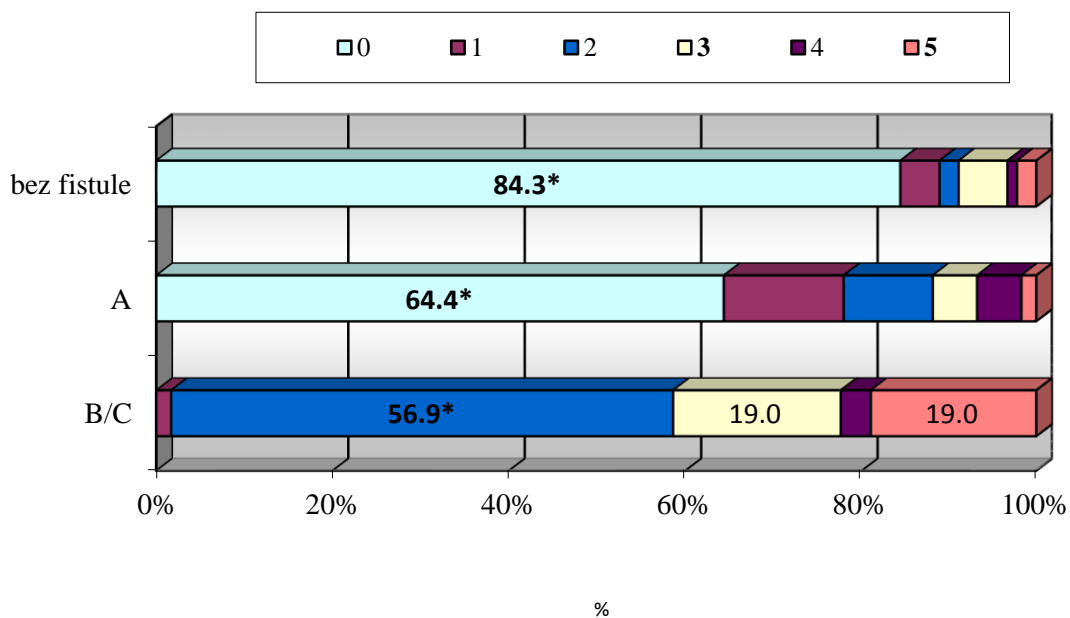
Grafik 12. Količina primljene krvi (ml) u ispitivanim grupama

Normalan postoperativni tok, bez pojave hirurških komplikacija po Dindo-Clavien klasifikaciji, u signifikantnom broju, imali su bolesnici kod kojih se nije pojavila PF (84.3%), a zatim u grupi sa PF A (64.4%, χ^2 test=4.898, $p=0.027$). Kod bolesnika bez razvoja PF, ređa je pojava postoperativnih komplikacija koje su stadijuma 1 ili višeg, a kod fistule A 2 ili višeg, po Dindo-Clavien klasifikaciji. Po učestalosti pojave postoperativnih komplikacija ove dve grupe se statistički značajno razlikuju (Mann-Whitney U-test=2132, $r=0.009$)(tabela 17. grafik 13).

Kada je u pitanju klinički značajna fistula, tada je učestalost postoperativnih hirurških komplikacija stadijuma 2 najveća (56.9%) a slede po zastupljenosti stadijuma 3 i 5 (19% slučajeva). Izuzetno je retka pojava da se kod ovog stepena PF jave postoperativne komplikacije ispod stadijuma 2, po Dindo-Clavien klasifikaciji. U tome se ova grupa ispitanika značajno razlikuje i u odnosu na grupu sa PF A. (Mann-Whitney U-test=418, $r<0.0001$).

Tabela 17. Raspodela bolesnika po Dindo-Clavien klasifikaciji postoperativnih hirurških komplikacija

Dindo-Clavien klasifikacija	grupa					
	bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
0	75	84.3	38	64.4	0	0.0
1	4	4.5	8	13.6	1	1.7
2	2	2.2	6	10.2	33	56.9
3	5	5.6	3	5.1	11	19.0
4	1	1.1	3	5.1	2	3.4
5	2	2.2	1	1.7	11	19.0
UKUPNO	89	100.0	59	100.0	58	100.0



Grafik 13. Raspodela bolesnika po Dindo-Clavien klasifikaciji postoperativnih hirurških komplikacija

4. 3. Postoperativne karakteristike

Raspodele bolesnika po dijagnozi nakon histopatološkog nalaza, što je prikazano na tabeli 18 i grafiku 14, značajno se razlikuju, na osnovu poređenja ispitivanih grupa. (Kruskal Wallis Test=7.396, $p=0.025<0.05$).

Različite su raspodele učestalosti dijagnoza obe grupe (PF A ili B/C), u odnosu na grupu bez PF, dok su ove dve grupe statistički slične po raspodeli dijagnoza (Mann-Whitney U-test=1556.5, $p=0.381$).

Upoređenjem pojedinačnih dijagnoza, zaključuje se da je duktalni invazivni adenokarcinom pankreasa signifikantna dijagnoza kod bolesnika bez PF, u odnosu na PF A (χ^2 test=12.938, $p<0.001$), i u odnosu na klinički značajnu PF B/C (χ^2 test=19.267, $p<0.001$).

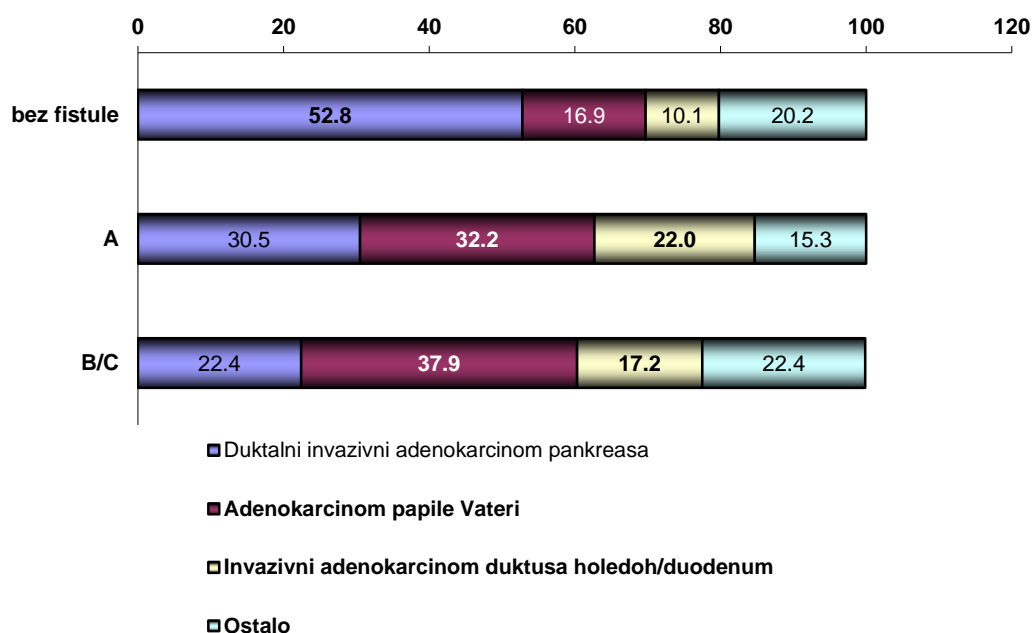
Zastupljenost duktalnog invazivnog adenokarcinoma pankreasa značajno je veća kod bolesnika bez PF, u odnosu na svaku drugu pojedinačnu dijagnozu (52.8%, χ^2 test=16.516, $p<0.001$).

Kod bolesnika sa postoperativnim razvojem PF bilo koje vrste, postoji statistički značajno veća verovatnoća da postoperativna dijagnoza bude adenokarcinom papile Vateri, ili invazivni adenokarcinom duktusa holedohusa i duodenuma, u odnosu na duktalni invazivni adenokarcinom. Ove dijagnoze su kod bolesnika sa PF A bile zastupljene u 54.2% slučajeva (χ^2 test=3.920, $p=0.048$), a kod PF B/C u 55.1% slučajeva (χ^2 test=8.022, $p=0.005$).

Učestalost dijagnoza adenokarcinoma papile Vateri, i invazivnog adenokarcinoma duktusa holedohusa, i duodenuma, veća je kod bolesnika sa razvojem PF, u odnosu na bolesnike bez PF, ali ova razlika nije statistički značajna na usvojenom nivou pouzdanosti (χ^2 test=1.143, $p=0.285$).

Tabela 18. Raspodela bolesnika po postoperativnoj dijagnozi bolesti

dijagnoza	grupa					
	bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
Duktalni Adeno Ca pankreasa	47	52.8	18	30.5	13	22.4
Adenokarcinom papile Vateri	15	16.9	19	32.2	22	37.9
Adeno Ca holedoh/duodenum	9	10.1	13	22.0	10	17.2
Ostalo	18	20.2	9	15.3	13	22.4
UKUPNO	89	100.0	59	100.0	58	100.0



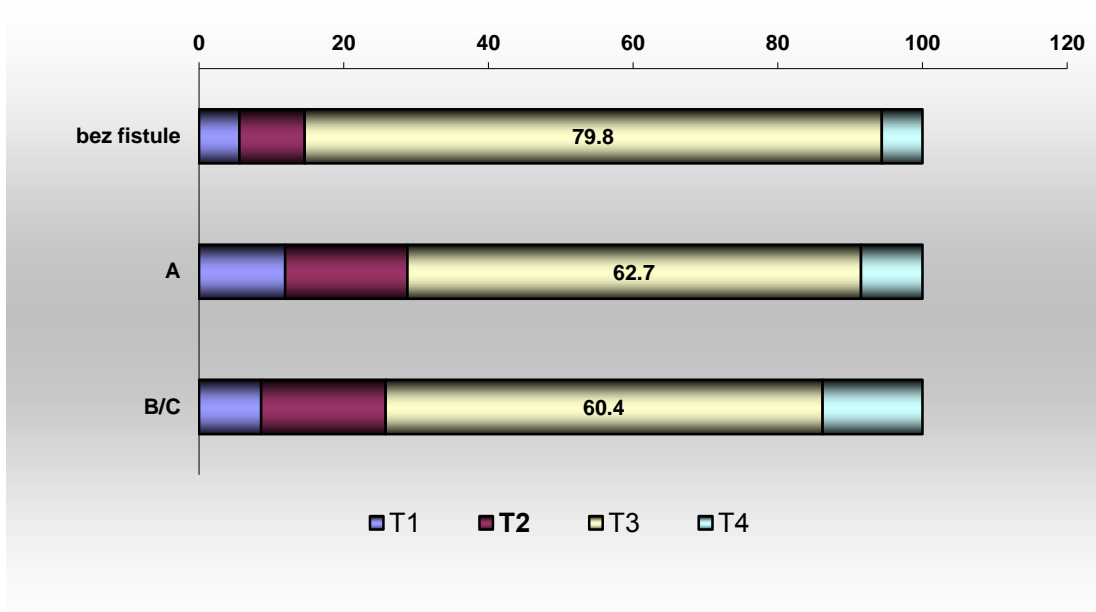
Grafik 14. Raspodela bolesnika po postoperativnoj dijagnozi bolesti

Najveći broj bolesnika imao je tumor pankreasa u trećem stadijumu (60-80% bolesnika), bez obzira na pojavu PF i njen stadijum. Sličnost raspodela stadijuma tumora je očigledna, sa tabele 19 i grafika 15, naročito između grupa sa PF, a slično je i kod grupe bolesnika kod koje nije došlo do postoperativnog nastanka PF.

Može se zaključiti da stadijum tumora pankreasa nije faktor od značaja za postoperativni nastanak PF ili njen stadijum.

Tabela 19. Raspodela bolesnika po stadijumu tumora

stadijum tumora	grupa					
	bez fistule		A		B/C	
	N	%	N	%	N	%
T1	5	5.6	7	11.9	5	8.6
T2	8	9.0	10	16.9	10	17.2
T3	71	79.8	37	62.7	35	60.4
T4	5	5.6	5	8.5	8	13.8
UKUPNO	89	100.0	59	100.0	58	100.0



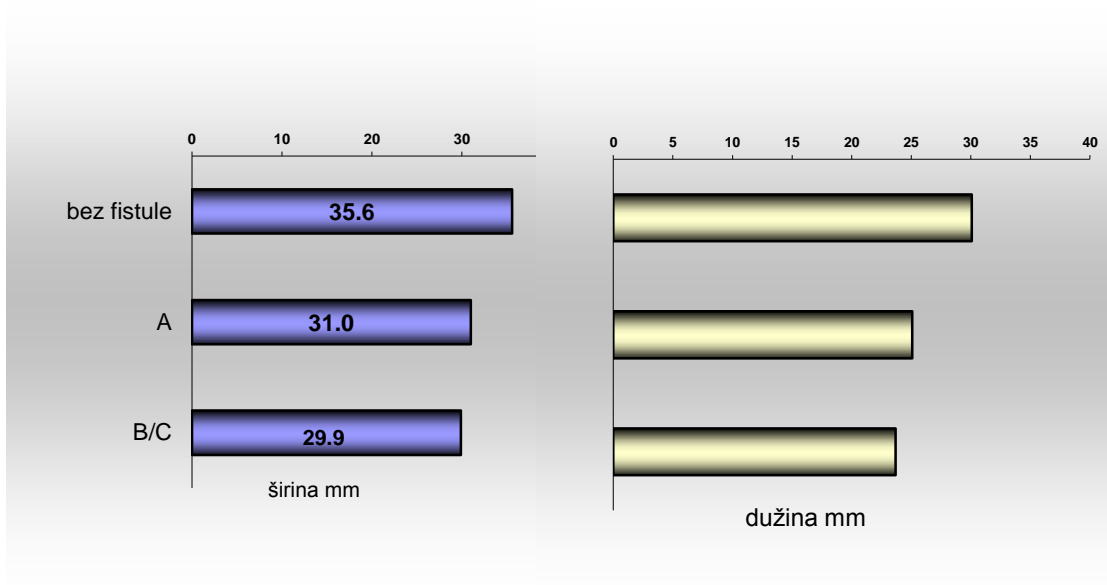
Grafik 15. Raspodela bolesnika po stadijumu tumora

Na tabeli 20. i grafiku 16, su predstavljene dimenzije tumora, kao sledeći postoperativni parametar, koji je upoređivan između grupa bolesnika. Primetna je sličnost dimenzija tumora između grupa, koja se dokazuje i statističkim testiranjem razlika. ($p > 0.05$).

Zaključuje se da veličina tumora nije značajan faktor u nastanku PF nakon cefalične DP

Tabela 20. Veličina (dimenzije) tumora pankreasa u ispitivanim grupama

veličina tumora	grupa		
	bez fistule	A	B/C
	median (opseg)		
širina mm	35.6 (3-140)	31.0 (10-120)	29.9 (7-90)
dužina mm	30.1(7-105)	25.1(10-120)	23.7(6-75)



Grafik 16. Veličina (dimenzije) tumora pankreasa u ispitivanim grupama

Ishod operativnog lečenja predstavljen je brojem bolničkih dana i mortalitetom po grupama, na tabeli 21. i grafiku 17.

Signifikantno je veći prosečan broj bolničkih dana (u proseku više od mesec dana), kod bolesnika kod kojih se razvila klinički značajna PF u postoperativnom periodu, u odnosu na obe upoređivane grupe. U ovoj grupi bolesnika broj umrlih je bio signifikantno veći, kako u odnosu na bolesnike kod kojih nije došlo do razvoja PF, tako i u odnosu na bolesnike sa PF A stadijuma.

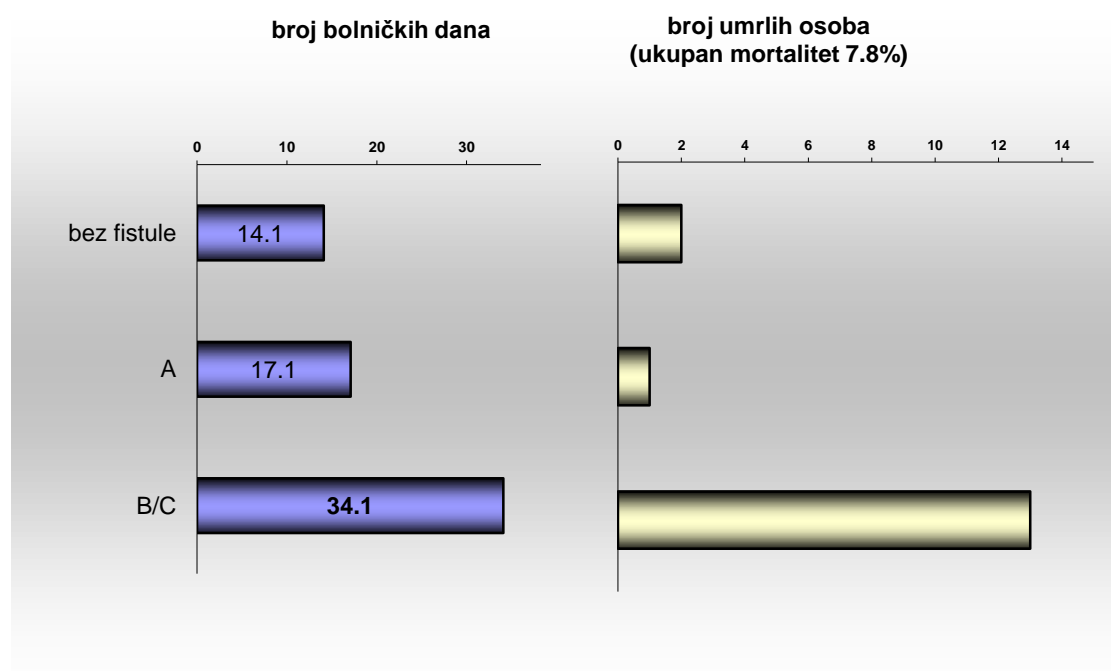
Prosečan broj bolničkih dana je sličan između bolesnika bez PF i bolesnika sa PF A (od 14 do 17 bolničkih dana), a stopa mortaliteta između ovih grupa se takođe ne razlikuje značajno (oko 2%).

Ukupna stopa mortaliteta iz istraživanog uzorka bolesnika, bez obzira na pojavu PF, je 7.8%.

Tabela 21. Broj bolničkih dana i mortalitet po grupama bolesnika

ishod lečenja	grupe			p ₁₂	p ₁₃	p ₂₃
	bez fistule ₁	A ₂	B/C ₃			
broj bolničkih dana	14.1±9.0	17.7±6.8	34.1±16.3	0.013*	0.001*	0.001*
mortalitet	2(2.2)	1(1.7)	13(22.4)	0.564	0.005*	0.001*

sr±sd, N(%) * signifikantno p <0.05, (укупно 16/206=7.8% умрлих)



Grafik 17. Broj bolničkih dana i mortalitet

4.3.1. Sadržaj i količina amilaza u prva tri postoperativna dana kao faktor ranog predviđanja nastanka fistule pankreasa

Na tabeli 22, median izmerenih koncentracija pokazuje višestruko manje vrednosti u prva tri postoperativna dana, u slučajevima koji nisu rezultirali pojavom PF bilo koje vrste. Zbog toga su podaci iz ove grupe, na tabeli 22 i tabeli 23 prikazani kao kontrolni, odnosno radi upoređenja.

Kao što je prethodna analiza pokazala, mek pankreas je u signifikantno velikom broju slučajeva prisutan u kombinaciji sa promerom pankreasnog kanala $\leq 3\text{mm}$. Zbog toga su ovi slučajevi, u okviru PF A i klinički značajne PF B/C, analizirani u odnosu na tvrd pankreas i bilo koji promer pankreasnog kanala.

Median koncentracija amilaza u drenovima prvog postoperativnog dana signifikantno je veći kod PF A, u slučajevima kada je pri ovom stadijumu fistule prisutan mek pankreas i promer pankreasnog kanala $\leq 3\text{mm}$. Drugog i trećeg postoperativnog dana, koncentracije amilaza u drenovima se ne razlikuju značajno između grupe sa čvrstim pankreasom i bilo kojim promerom pankreasnog kanala, i grupe sa mekim pankreasom i promerom $\leq 3\text{mm}$.

Upoređenje mediana po danima pokazuje, da se kod PF A sa mekim pankreasom, koncentracije amilaza u drenovima prvog i drugog postoperativnog dana ne razlikuju značajno, dok je trećeg postoperativnog dana signifikantno najmanja. U ovom slučaju, uočava se sličnost trenda prosečnih koncentracija amilaza po postoperativnim danima sa grupom bez postoperativne fistule.

U slučajevima pankreasne fistule A i tvrdog pankreasa, prikazani pad prosečnih koncentracija od prvog do trećeg postoperativnog dana, nije i statistički značajan, na usvojenom nivou pouzdanosti $p < 0.05$. Međutim, treba uzeti u obzir da je u slučaju tvrdog pankreasa koncentracija amilaza prvog postoperativnog dana značajno manja u odnosu na mek pankreas.

Tabela 22. Median i opseg koncentracija amilaza (U/l) u drenovima (1. do 3. postoperativnog dana) u odnosu na pojavu pankreasne fistule, kvalitet pankreasa i promer Wirsunga pankreasne fistule A

postop. dani	kontrolna grupa: bez pankreasne fistule	pankreasna fistula A kvalitet pankreasa		p
		srednje tvrd/tvrd ₁	mek ₂	
1.	117 (5-37875)	2097 (116-22039)	4520 (366 – 99000)	0.023*
Sig.	p =0.113	p =0.668	p=.630	
2.	100 (6-1374)	1912 (118 -61913)	3347 (397 – 99000)	0.108
Sig.	p=0.002*	p =0.237	p=0.004*	
3.	55 (3- 590)	1230 (200 - 23020)	1143 (343 – 90000)	0.964

*signifikantno p <0.05, Median (opseg)

Analogno prethodnoj analizi, upoređivane su prosečne koncentracije amilaza u drenovima, i u grupi bolesnika kod kojih je došlo do razvoja postoperativne klinički značajne PF (B/C). Na tabeli 23, se može primetiti da su mediani koncentracija ovog stadijuma PF, kada je u pitanju tvrd pankreas, slični kao u slučaju mekog pankreasa i promera Wirsunga ≤ 3 mm, u prvom postoperativnom danu.

Drugog i trećeg postoperativnog dana koncentracije amilaza u drenovima su veće u slučaju mekog pankreasa i promera pankreasnog kanala ≤ 3 mm, što nije statistički značajna razlika.

Kod klinički značajne PF sa mekim pankreasom i promerom pankreasnog kanala ≤ 3 mm, drugog postoperativnog dana, koncentracije amilaza su u proseku veće (ne i statistički značajno) u odnosu na prvi dan. Takođe, nije značajan pad koncentracija koji se dešava trećeg postoperativnog dana.

Može se zaključiti da je glavno obeležje prognostičke vrednosti koncentracija amilaza u drenovima, kod klinički značajne PF B/C sa mekim pankreasom, viša koncentracija amilaza u drenovima prvog postoperativnog dana, koja se održava bez značajnog pada sve do trećeg postoperativnog dana.

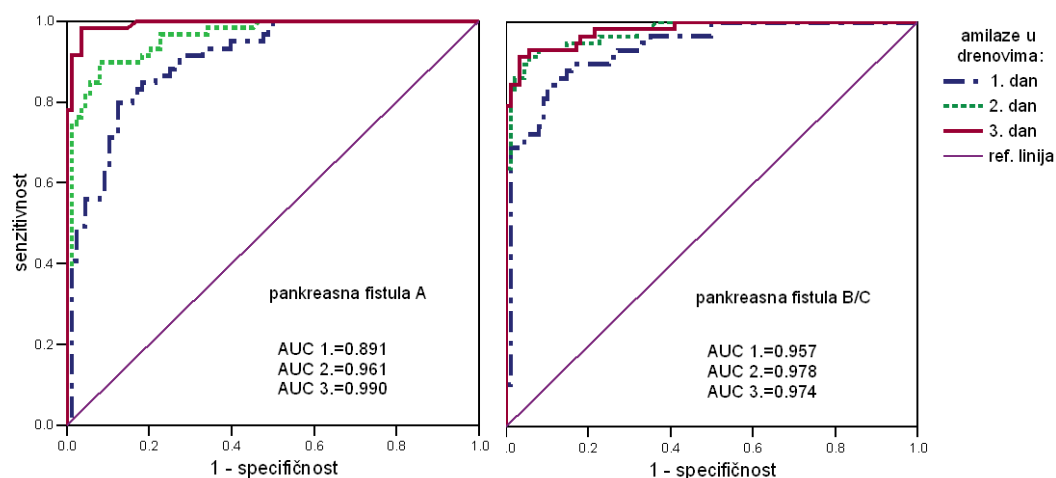
Tabela 23. Median i opseg koncentracija amilaza (U/l) u drenovima (1. do 3. postoperativnog dana) u odnosu na pojavu pankreasne fistule, kvalitet pankreasa i promer Wirsunga klinički značajne fistule B/C

postoperativni dani	kontrolna grupa: bez pankreasne fistule	pankreasna fistula B/C kvalitet pankreasa		P
		srednje tvrd/tvrd ₁	mek ₂	
1.	117 (5-37875)	8080 (117 – 82000)	8501 (377 – 92060)	0.223
Sig.	p =0.113	p =0.672	p=0. 877	
2.	100 (6-1374)	2966 (367 –100000)	9014 (195 –100000)	0.077
Sig.	p=0.002*	p =0.307	p=0. 085	
3.	55 (3- 590)	2298 (279 – 100000)	5910 (86 –100000)	0.208

*signifikantno p <0.05, Median (opseg)

Primenom ROC (receiver operating characteristics) analize, određene su granične vrednosti koncentracija amilaza u drenu, po postoperativnim danima, u ispitivanim stadijumima PF A i B/C sa mekim pankreasom i promerom pankreasnog kanala ≤ 3 mm. Prethodna analiza je pokazala da prisustvo mekog pankreasa, pogotovu kod klinički značajne PF B/C, ima najveći značaj u predikciji nastanka ove fistule, na osnovu koncentracija amilaza u prva tri postoperativna dana. Zato se nastavak analize za utvrđivanje granične vrednosti koncentracija amilaza u nastanku ove fistule, u poređenju sa fistulom A, odnosio na mek pankreas.

Visoko signifikantna vrednost površine ispod krive AUC (area under the curve), pokazuje da su dobijene cut-off vrednosti, po postoperativnim danima, pouzdani dijagnostički testovi, kako za PF A (AUC = 0.891 do 0.990, p<0.0001), tako i za klinički značajnu PF B/C (AUC= 0.957 do 0.978, p<0.0001)(Slika 39).



Slika 39. ROC kriva opredeljuje graničnu (cut off) vrednost koncentracija amilaza u 1. 2. i 3. postoperativnom danu u predikciji fistule A ili B/C sa mekom pankreasnom teksturom

Odabirom graničnih vrednosti sa većom senzitivnošću (87.2% - 96.6%), procenat lažno negativnih rezultata je sveden na oko 3-13%. To znači da bi sa primenom dijagnostičkog testa zasnovanog na utvrđenoj graničnoj vrednosti koncentracija amilaza, bili mogući slučajevi za pojavu PF i pri vrednostima koje su manje od granične, u navedenom procentu (tabela 24.).

Uz specifičnost testa od 87.5%-98.9% procenat lažno pozitivnih rezultata je oko 1-12%. Pacijenti sa lažno pozitivnim nalazima su oni, kod kojih se nije javila fistula, pri koncentracijama iznad definisanih cut-off vrednostima.

Kada je u pitanju mek pankreas, tada se granične vrednosti koncentracija amilaza >1200 U/l prvog postoperativnog dana ne razlikuju između upoređivanih stadijuma fistula. Drugi postoperativni dan kod fistule A, ima nižu cut-off vrednost koncentracija amilaza, što odgovara prethodno analiziranim prosečnim koncentracijama po postoperativnim danima u slučaju ove fistule. Treći postoperativni dan je jedan od dijagnostičkih kriterijuma u prognozi klinički značajne, u odnosu na fistulu A, jer su koncentracije još niže, kako u odnosu na prethodni, tako i u odnosu na prvi postoperativni dan.

Priroda razvojnog procesa klinički značajne fistule je takva, da se odnos koncentracija amilaza iz dana u dan vrlo malo menja, ili ostaje perzistentan. Tako se i granična vrednost prvog i drugog postoperativnog dana ne razlikuju. Niža granična vrednost trećeg postoperativnog dana je relativna, u odnosu na prethodnu, u svakom slučaju viša nego kod fistule A, gde je granična vrednost koncentracija amilaza višestruko niža od prvog dana.

Primećuje se da su definisane granične vrednosti takve, da se u okviru jednih nalaze vrednosti drugih. Tako je u slučaju cut off >800 (fistula A), sadržana i koncentracija >1200 (fistula B/C), što je druga granična vrednost. Zbog toga, u interpretaciji i praktičnoj primeni dijagnostičkih testova koji se zasnivaju na određenim cut off vrednostima, treba osim primene donje granične vrednosti od prvog postoperativnog dana, pratiti trend koncentracija iz dana u dan, sve do trećeg postoperativnog dana. Pri tome su stvarne koncentracije samo relativan pokazatelj, a prirodu i trend promene otkriva tabela 24. U tome se, uz značajno niže koncentracije amilaza u drenovima, fistula A razlikuje od klinički relevantne fistule B/C.

Tabela 24. Prognozičke karakteristike granične vrednosti (cut off) koncentracija amilaza po postoperativnim danima u pojavi pankreasne fistule A i klinički značajne fistule B/C u odnosu na kvalitet pankreasa

pankreasna fistula	postop. dani	cut off U/L	senzitivnost %	specifičnost %	lažno negativni %	lažno pozitivni %
A mek pankreas Wirsung≤3m m	1.	>1200	93.1	87.5	6.9	12.5
	2.	>800	89.7	94.3	10.3	5.7
	3.	>400	96.6	97.6	3.4	2.4
B/C mek pankreas Wirsung≤3m m	1.	>1200	92.3	97.5	7.7	2.5
	2.	>1200	92.3	97.7	7.7	2.3
	3.	>800	87.2	98.9	12.8	1.1

4.4. Preoperativni i postoperativni biohemijski parametri u zavisnosti od pojave i stadijuma pankreasne fistule

Kontrola odabranih biohemijskih parametara pre operacije i u prva tri postoperativna dana, izvršena je po pretpostavci istraživanja, kao dopunski pokazatelj rane prognoze nastanka PF. Rezultate analize ovih parametara i međusobna upoređenja prosečnih vrednosti prikazuje tabela 25.

Pre operacije se većina analiziranih parametara ne razlikuje značajno između grupa. Jedino je prosečan broj trombocita značajno veći u grupi sa fistulom A, u odnosu na grupu bez fistule ($p=0.037<0.05$), dok u odnosu na grupu kod koje se razvila klinički značajna fistula, nema signifikantne razlike.

Prvog postoperativnog dana u svim upoređivanim grupama, bez obzira na pojavu fistule, došlo je do signifikantnog porasta broja leukocita, dok su prosečne vrednosti albumina značajno pale.

U grupi kod koje se kasnije nije razvila PF i grupi sa fistulom A, značajno je bio niži broj trombocita, prvog postoperativnog dana u odnosu na preoperativne vrednosti. Značajan pad broja trombocita nastavljen je i drugog postoperativnog dana u odnosu na prvi, u istim ovim grupama. Tada su prosečni trombociti bili najniži na značajnom nivou u grupi bez fistule, i u odnosu na grupu sa fistulom A i grupu sa fistulom B/C.

Drugog postoperativnog dana došlo je do signifikantnog porasta koncentracija C reaktivnog proteina (CRP), u svim upoređivanim grupama. Međutim, prosečna koncentracija CRP u grupi bez razvoja PF, drugog postoperativnog dana, je signifikantno niža u odnosu na obe grupe sa fistulom (A i B/C). Grupe sa PF, se ne razlikuju značajno u koncentracijama CRP, iako su one više u grupi sa kasnijim razvojem klinički značajne PF.

Trećeg postoperativnog dana, značajan pad broja leukocita dešava se u svim ispitivanim grupama, ali je u grupi sa razvojem klinički značajne PF značajno veći prosečan broj, u odnosu na PF A. Prosečna koncentracija trombocita je značajno niža kod bolesnika bez pankreasne fistule, u odnosu na ostale grupe.

U grupi bez PF, došlo je do signifikantnog pada prosečnog CRP-a, koji se desio i u grupi sa fistulom A, ali ne na usvojenom, značajnom nivou. Nasuprot toga, u grupi kod koje se razvila klinički značajna fistula, prosečne koncentracije CRP su porasle, što takođe nije bilo značajno. Upoređenje između grupa pokazuje, da je trećeg postoperativnog dana, prosečna koncentracija u obe grupe sa fistulom signifikantno veća u odnosu na grupu bez fistule. Istovremeno, prosečan CRP je u grupi sa klinički značajnom fistulom, značajno veći u odnosu na grupu sa fistulom A.

Tabela 25. Karakteristike biohemijskih parametara preoperativno i u prva tri postoperativna dana

biohemijski parametri	grupa						p ₁₂	p ₁₃	p ₂₃
	bez fistule ₁		A ₂		B/C ₃				
	Sr	Sd	Sr	Sd	Sr	Sd			
Preoperativno									
PLT	282.9	88.72	321.6	112.86	306.7	99.92	0.037*	0.174	0.502
LE	8.2	3.05	7.9	2.69	8.5	3.11	0.606	0.605	0.341
ALB	39.5	4.73	39.6	4.96	38.3	4.82	0.938	0.181	0.214
I postoperativna kontrola (I dan)									
PLT	230.0	72.29	271.6	94.73	287.0	124.39	0.007*	0.002*	0.503
p	0.0001*		0.022*		0.403				
LE	14.1	4.40	13.0	4.03	14.8	5.30	0.141	0.451	0.061
p	0.0001*		0.0001*		0.0001*				
ALB	26.6	4.17	26.6	4.40	26.1	3.84	0.988	0.549	0.606
p	0.0001*		0.0001*		0.0001*				
CRP	120.4	36.68	134.3	39.92	130.7	34.74	0.051	0.131	0.646
II postoperativna kontrola (II dan)									
PLT	191.3	64.73	224.2	75.07	239.2	104.83	0.012*	0.002*	0.429
p	0.001*		0.009*		0.050				
LE	12.9	4.97	12.0	4.34	14.9	5.81	0.317	0.047*	0.008*
p	0.102		0.264		0.952				
ALB	26.4	3.66	25.0	3.24	25.6	3.19	0.034*	0.206	0.398
p	0.819		0.058		0.480				
CRP	145.1	42.70	173.5	43.28	186.5	54.82	0.001*	0.0001*	0.209
p	0.0001*		0.0001*		0.0001*				
III postoperativna kontrola (III dan)									
PLT	196.6	71.79	227.4	81.39	227.2	89.62	0.032*	0.049*	0.990
p	0.635		0.843		0.557				
LE	11.0	5.71	10.3	3.65	12.4	5.03	0.433	0.167	0.020*
p	0.036*		0.042*		0.037*				
ALB	27.6	4.08	27.3	4.19	26.6	2.98	0.728	0.152	0.335
p	0.072		0.004*		0.132				
CRP	122.7	45.24	164.8	61.12	193.1	65.18	0.0001*	0.0001*	0.034*
p	0.002*		0.426		0.598				

*signifikantno p < 0.05

Može se zaključiti, da je karakteristika koncentracija CRP, u grupi sa razvojem klinički značajne fistule takva, da je trećeg postoperativnog dana, viša u odnosu na drugi postoperativni dan, (konstantan porast) i da je signifikantno viša u odnosu na grupu bolesnika bez fistule, ili sa fistulom A.

4.4.1. Koncentracija CRP (trećeg postoperativnog dana) kao faktor ranog predviđanja nastanka fistule pankreasa

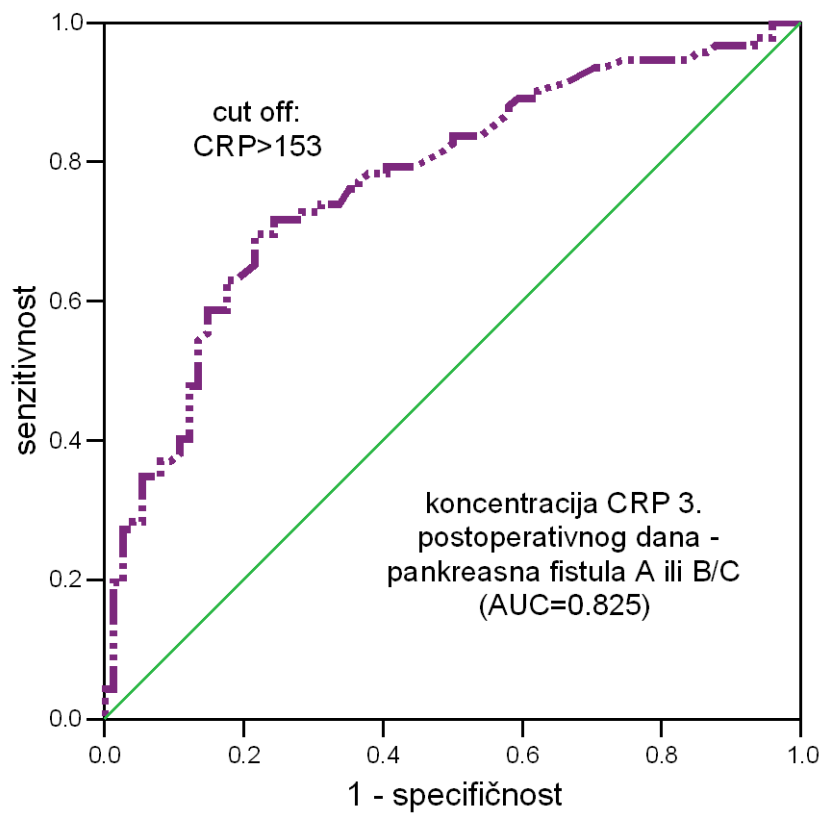
Signifikantno veća koncentracija CRP trećeg postoperativnog dana, kod bolesnika sa PF, u odnosu na bolesnike bez fistule, stvorila je uslove za utvrđivanje granične koncentracije, pri kojoj bi se pouzdano mogao predvideti nastanak PF.

Primenom ROC analize, u ostvarivanju ovog cilja, utvrđena je signifikantna vrednost koncentracije CRP > 153 mg/l, iznad koje bi se pouzdano mogao predvideti nastanak pankreasne fistule bilo kog stadijuma (AUC=0.825, $p < 0.0001$, Slika 40). Senzitivnost i specifičnost u primeni ove granične vrednosti za nastanak pankreasne fistule, trećeg postoperativnog dana, prikazane su na tabeli 26.

Pokušaj da se odredi granična vrednost pri kojoj bi se mogao razdvojiti stadijum pretpostavljene fistule (A ili B/C), nije dao pouzdane rezultate. Međutim, kao što je pokazala prethodna analiza, osim utvrđivanja koncentracija CRP u prva tri postoperativna dana, za razlikovanje pojave klinički značajne PF, korisno je pratiti trend koncentracija ovog parametra od dana do dana. Ovo upoređenje je posebno važno između drugog i trećeg postoperativnog dana. Kod pojave klinički značajne PF, koncentracije CRP su bile veće u odnosu na drugi dan, što se nije dogodilo kod PF A.

Tabela 26. Prognostičke karakteristike granične vrednosti (cut off) koncentracija CRP (mg/l) trećeg postoperativnog dana u pojavi pankreasne fistule A ili klinički značajne fistule B/C

pankreasna fistula	postop. dan	cut off mg/l	senzitiv %	specif %	lažno negativni %	lažno pozitivni %
A ili B/C	3.	>153	80.0	81.9	20.0	18.9



Slika 40. Granična vrednost koncentracija CRP u trećem postoperativnom danu u predikciji fistule A ili B/C

4.5. Preoperativni, intraoperativni i postoperativni faktori rizika za nastanak fistule pankreasa

Na osnovu analiza parametara opisanih u prethodnim poglavljima, nagovešteni su potencijalni faktori rizika za nastanak PF, kao i moguće razlike, na osnovu kojih bi se razgraničila mogućnost nastanka klinički značajne, u odnosu na fistulu A.

U nastavku analize, preko veličine izračunatog relativnog rizika potencijalnih faktora, procenjen je njihov pojedinačni uticaj.

Koncentracija amilaza i koncentracija CRP, zbog karaktera parametara, bili su predmet prethodne ROC-analize, gde je određena granična vrednost kvantifikovana relevantnim pokazateljima o senzitivnosti i specifičnosti.

Na tabeli 27, se vidi da je rizik za nastanak pankreasne fistule tipa A, u prisustvu pojedinačnih faktora predstavljenih na ovoj tabeli, oko dva puta veći, a najveći je pri promeru Wirsunga $\leq 3\text{mm}$ (RR=2.268).

Prisustvo mekog pankreasa je pojedinačni faktor, koji oko tri puta povećava rizik za nastanak klinički značajne fistule B/C (RR=2.778), dok su ostali faktori rizika približno jednakog značaja.

Tabela 27. Faktori rizika za nastanak pankreasne fistule A i klinički značajne fistule B/C

parametar	fistula A		fistula B/C	
	RR	95% CI(od-do)	RR	95% CI(od-do)
tumor nije na glavi	2.081	1.345 - 3.219	1.963	1.230 - 3.132
mek pankreas	1.790	1.381 - 2.320	2.778	1.911 - 4.040
promer Wirsunga $\leq 3\text{mm}$	2.268	1.510 - 3.292	2.229	1.510 - 3.292
dijagnoza – Adeno Ca*	1.731	1.123 - 2.667	2.356	1.404 - 3.953

RR – relativni rizik CI-interval poverenja

*Adenokarcinom papileVateri/Invazivni adenokarcinom duktusa holedohusa/duodenuma u odnosu na duktalni invazivni karcinom glave pankreasa

Nakon analize pojedinačnih faktora rizika, primena multiple logističke regresione analize, treba da pokaže koji su faktori rizika signifikantni u pretpostavljenom modelu, koji bi poslužio za prognozu nastanka pankreasne fistule.

Tokom čitavog postupka statističke analize, grupa sa fistulom A je upoređivana sa grupom bolesnika kod kojih se razvila klinički značajna fistula, koja je predmet istraživanja ove studije. Upoređivanjem između ovih grupa težilo se razgraničenju svih mogućih faktora koji su presudni za nastanak fistula B/ili C, a čiji je klinički tok znatno nepovoljniji. Zbog toga su i predikcioni modeli za nastanak fistule izračunati po ovim grupama.

U predikcione modele uključeni su parametri o koncentracijama amilaza u drenovima, i koncentracija CRP-a trećeg postoperativnog dana, u odnosu na prethodno određene granične vrednosti.

Model 1 je predstavljen na tabeli 28, nakon primene logističke regresione analize, metodom selekcije parametara po njihovom značaju, u istovremenom uticaju na nastanak pankreasne fistule A.

Primećuje se da su skoro svi faktori, koji su prethodno analizirani kao relevantni u pojedinačnom uticaju, uključeni u model kao signifikantni.

Tabela 28. Model za prognozu nastanka pankreasne fistule A

MODEL 1. predikcija fistule A	β reg.koeficijent	t-vrednost	p
lokalizacija (EHO/CT)	0.071	2.581	0.011*
amilaze u drenu 3. post op. dana	0.001	2.139	0.035*
prečnik Wirsunga ≤ 3 mm	0.239	2.663	0.009*
mek pankreas	0.304	2.966	0.004*
dijagnoza – adenokarcinom	-0.007	-0.144	0.885
CRP 3. postop. dana >153 mg/l	0.002	2.279	0.025*
konstanta	-0.087	-0.681	0.497

*signifikantno $p < 0.05$

Model 2, koji je predstavljen na tabeli 29, prikazuje parametre po njihovom značaju u istovremenom uticaju na nastanak pankreasne fistule B/C. Nakon postupka selekcije, u predikciji nastanka klinički značajne fistule, izdvojili su se kao visoko signifikantni: prisustvo mekog pankreasa i istovremene vrednosti koncentracija amilaza u drenu i koncentracija CRP trećeg postoperativnog dana iznad određene granične vrednosti.

Tabela 29. Model za prognozu nastanka klinički značajne pankreasne fistule B/C

MODEL 2. predikcije fistule B/C	β reg.koeficijent	t-vrednost	p
lokalizacija (EHO/CT)	0.011	0.436	0.664
amilaze u drenu 3. post op. dana	0.001	3.810	<0.001*
prečnik Wirsunga ≤ 3 mm	-0.003	-0.033	0.973
mek pankreas	0.458	5.293	<0.001*
dijagnoza – adenokarcinom	0.007	0.173	0.863
CRP 3. post op. dana >153mg/l	0.002	3.587	<0.001*
konstanta	-0.140	-1.214	0.227

*signifikantno p <0.05

4.6. Zaključci

- Nakon cefalične duodenopankreatektomije pankreasna fistula se javila u 56.8% bolesnika.
- Klinički značajna fistula B ili C bila je zastupljena u približno istom broju slučajeva kao i fistula A (oko 28% slučajeva).
- Oko dve trećine bolesnika sa klinički značajnom fistulom bilo je muškog pola, dok u ostalim grupama nije bilo razlike po polu.
- Prosečna starost bolesnika bila je od 60-61 godine.
- Po većini kliničkih parametara grupe sa pankreasnom fistulom A, klinički značajnom fistulom B/C i grupa bez fistule, nisu se značajno razlikovale.
- Kod bolesnika kod kojih se nije razvila postoperativna fistula najčešća lokalizacija tumora je u glavi pankreasa; Kod bolesnika sa pankreasnom fistulom bilo kog tipa, zastupljenost tumora u glavi pankreasa, slična je učestalosti lokalizacija na papili i holedohu zajedno.
- Prosečni promer pankreasnog kanala (3.5 mm), određen preoperativno, signifikantno je manji u grupi bolesnika kod kojih će se postoperativno razviti klinički značajna fistula, u odnosu na operisane kod kojih se fistula nije pojavila.
- U najvećem broju (77.2%) slučajeva primenjivana je PPDP operativna procedura u istraživanom uzorku bolesnika.
- U 91% slučajeva kada se pankreasna fistula nije pojavila, pankreas je bio čvrste teksture.
- Kod klinički značajne fistule B/C, postoji signifikantno veća učestalost pojave meke teksture pankreasa (67.2%), a kod fistule A jednaka je verovatnoća mekog i čvrstog pankreasa.
- U grupama sa postoperativnom fistulom A ili B/C, statistički je značajna zastupljenost prečnika pankreasnog kanala koji je manji ili jednak 3mm.
- Postoji značajna učestalost udružene pojave mekog pankreasa i prečnika pankreasnog kanala koji je manji ili jednak 3 mm.
- Ne postoji značajna razlika u učestalosti primljene transfuzije, ni u količini date krvi, kod bolesnika sa pankreasnom fistulom.

- U grupi bez fistule, odsustvo postoperativnih komplikacija po Dindo-Clavien klasifikaciji je signifikantna pojava, dok su u grupi sa fistulom A, u najvećem broju slučajeva, komplikacije odsutne ili su do 1. stepena.
- Kod klinički značajne fistule, komplikacije po Dindo-Clavien klasifikaciji su najčešće drugog ili višeg stepena.
- Duktalni invazivni adenokarcinom pankreasa najčešća je dijagnoza kod bolesnika bez fistule.
- Adenokarcinom papile Vateri i invazivni adenokarcinom duktusa holedoha i duodenuma su najčešće dijagnoze kod bolesnika sa razvojem pankreasne fistule.
- Najveći broj bolesnika je imao tumor pankreasa u trećem stadijumu i približno jednakih dimenzija, što nije od značaja za nastanak postoperativne pankreasne fistule.
- Signifikantno je veći prosečan broj bolničkih dana (više od mesec dana) kod bolesnika sa razvojem klinički značajne fistule u postoperativnom periodu, u odnosu na obe upoređivane grupe.
- Ukupna stopa mortaliteta iz istraživanog uzorka bolesnika, bez obzira na pojavu pankreasne fistule, je 7.8%.
- Cut-off vrednost koncentracije amilaza u drenu 1200 U/L, prvog postoperativnog dana, je značajan prediktor razvoja PF (A i B/C).
- Viša prosečna koncentracija amilaza u drenovima kod klinički značajne fistule B/C sa mekim pankreasom u odnosu na bolesnike bez fistule i sa fistulom A, prvog postoperativnog dana, održava se bez značajnog pada sve do trećeg postoperativnog dana
- Trećeg postoperativnog dana, kod fistule A su koncentracije amilaza u drenovima višestruko niže u odnosu na prvi, a za više od 50% niže u odnosu na prethodni (drugi) postoperativni dan (granična vrednost >400 U/l).
- Trećeg postoperativnog dana, kod klinički značajne fistule, koncentracije amilaza u drenovima nisu značajno niže u odnosu na prethodne dane (granična vrednost >800 U/l).
- Trećeg postoperativnog dana, u grupi sa razvojem klinički značajne fistule, koncentracije CRP su više u odnosu na drugi postoperativni dan, i signifikantno su više u odnosu na grupu bolesnika bez fistule ili sa fistulom A

- Koncentracije CRP > 153 mg/l, predstavljaju graničnu vrednost iznad koje bi se trećeg postoperativnog dana, pouzdano mogao predvideti nastanak pankreasne fistule bilo kog stadijuma.
- Pojedinačni faktori, koji za oko dva ili više puta povećavaju rizik za nastanak pankreasne fistule bilo kog tipa, su lokalizacija tumora, prečnik pankreasnog kanala, i kvalitet pankreasa.
- Model za predikciju pankreasne fistule A, uključuje sve pojedinačne faktore rizika, uz prisustvo kritičnih graničnih vrednosti koncentracija amilaza u drenovima i CRP-a, trećeg postoperativnog dana.
- Model za predikciju klinički značajne pankreasne fistule, uz prisustvo meke teksture pankreasa, uključuje kao signifikantne predikcione faktore: granične vrednosti koncentracija amilaza u drenovima, i CRP-a trećeg postoperativnog dana, koji predstavljaju i uslove za diferencijaciju u odnosu na biohemijsku pankreasnu fistulu A stadijuma.

5. DISKUSIJA

Morbiditet i mortalitet su nažalost još uvek veoma važne pojave u hirurgiji pankreasa, i najčešće su udružene sa pojavom POPF. Ishemija i fokalni pankreatitis su potencijalni mehanizmi za razvoj POPF¹⁴⁴. Izlivanje pankreasnog soka u peritonealnu duplju se, u ranom postoperativnom periodu nakon cefalične DP, dešava iz više razloga. Potiče ili iz glavnog pankreasnog kanala ili iz parenhima (pankreasni kanalići). Parenhimatozno curenje može biti ili sa resekcione površine pankreasa (najčešće zacep površine pankreasa šavovima), ili transparenhimatozno, kada se pankreas ponaša kao „sweating gland“ koja oslobađa eksudat sa visokom koncentracijom amilaza, sličan pankreasnom ascitu, koji se viđa kod bolesnika sa akutnim pankreatitisom¹⁴⁵. Prvog postoperativnog dana, na koncentraciju amilaza u drenu može uticati i činjenica da li se na kraju operacije ispira trbušna duplja, jer u svakom slučaju tokom operacije dolazi do manjeg ili većeg izlivanja pankreasnog soka u trbuh. Teško je napraviti diferencijaciju između parenhimatoznog i anastomotičnog izlivanja pankreasnog soka, kod T-L „duct to mucosa“ PJA, naročito u ranom postoperativnom periodu. Parenhimatozno curenje se prepoznaje po konstantno visokim vrednostima amilaza u drenovima, bez ekstravazacije kontrasta na fistulografiji (najčešće spontano prestane bez dodatnih intervencija), a kod anastomotičnog curenja postoji ekstravazacija kontrasta u nivou PJA (nema tendenciju brzog spontanog saniranja)^{7,78}.

Popuštanje pankreasne anastomoze nakon DP je praćeno komplikacijama, a u pojedinim slučajevima i mortalitetom. Kritički su analizirani različiti faktori koji mogu uticati na ishod bilo koje pankreasne anastomoze, kao što su: faktori koji su u vezi sa pankreasom, operativni, i faktori koji su u vezi sa bolesnikom. Pankreasni faktori su kvalitet pankreasa, vaskularizacija presečenog ostatka pankreasa, promer pankreasnog kanala, i pankreasna sekrecija; operativni faktori uključuju vreme trajanja operacije, gubitak krvi, tip anastomoze, stentovanje anastomoze; faktori koji se odnose na bolesnika uključuju starost, pol, vrednosti bilirubina, i postojanje pridruženih bolesti.

Od ovih faktora su se kvalitet pankreasa (što je pokazano i u našoj studiji)¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, promer pankreasnog kanala^{146,147,149}, vaskularizacija preostalog pankreasa⁴⁸, i količina i kvalitet pankreasne sekrecije¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, izdvojili kao najvažniji.

5.1. Biohemijski parametri iz krvi u predikciji nastanka pankreasne fistule

Pored merenja koncentracije amilaza u drenovima, interesantan je podatak da i postoperativno merenje serumskih koncentracija amilaza može biti korisno za predviđanje nastanka PF nakon DP. Najviše vrednosti postoperativne koncentracije amilaza u serumu od 400 U/L, ako su udružene sa mekom konzistencijom pankreasa, imaju 25 puta veći rizik za razvoj PF, u poređenju sa najvišim postoperativnim vrednostima od 100 U/L, u kombinaciji sa tvrdom konzistencijom pankreasa¹⁵⁰. Ozbiljnim komplikacijama, uključujući i sepsu, prethodi sistemski inflamatorni odgovor (SIRS), koji se definiše kao nespecifičan inflamatorni odgovor domaćina na različite noxe koje prouzrokuju opšte zapaljenje. Pojava i vreme trajanja SIRS-a su značajan rani pokazatelj sklonosti bolesnika ka razvoju ozbiljnih komplikacija, nakon velikih hirurških intervencija^{151,152}. Kawai¹⁵³ je u svom radu pokazao, da se broj leukocita četvrtog postoperativnog dana, značajno smanjuje u odnosu na prvi postoperativni dan, kod bolesnika kod kojih se nije razvila PF, i kod bolesnika sa BPF, za razliku od bolesnika sa KZPF, kod kojih nema značajnog pada broja leukocita 4-og postoperativnog dana. Takođe, postoji i značajan pad nivoa albumina u serumu četvrtog postoperativnog dana kod bolesnika sa KZPF. Vrednosti leukocita $> 9.8 \times 10^9/L$, i vrednosti serumskih albumina ≤ 3.0 g/dl 4-og postoperativnog dana, su predložene kao najpouzdanije granične vrednosti za predviđanje razvoja KZPF. Poznato je da je preoperativna vrednost albumina jedan od parametara koji služi za preoperativnu procenu nutritivnog statusa bolesnika¹⁵⁴. Niske preoperativne vrednosti albumina povećavaju rizik za nastanak postoperativnih komplikacija^{150,155}. Nivo serumskih albumina je pouzdani pokazatelj proteinske kalorijske pothranjenosti. S obzirom da je poluživot albumina tri nedelje, daleko je važnije preoperativno merenje u odnosu na postoperativnu procenu. Postoperativni efekat dijetetskih postupaka se, zbog toga, bolje prati merenjem serumskog nivoa visceralnih proteina sa kraćim poluživotom, kao što su transferin (poluživot jedna nedelja) i prealbumin (poluživot dva dana). Postavlja se pitanje, kako se merenje preoperativnih vrednosti albumina, i procena nutritivnog statusa, osim za predviđanje rizika nastanka postoperativnih komplikacija, može iskoristiti kod bolesnika kod kojih je neophodno uraditi cefaličnu DP. Mnogi radovi su

pokazali, da je preoperativna parenteralna ishrana imala pozitivan uticaj na postoperativni ishod, kod pothranjenih bolesnika¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. Iako u malom broju radova analizirana, preoperativna enteralna nutritivna potpora je pokazala prednost u odnosu na parenteralnu¹⁶⁰. Američko udruženje za parenteralnu i enteralnu ishranu (ASPEN) je 2002 god. izdalo preporuku na osnovu dostupnih podataka: umereno ili teško pothranjeni bolesnici koji se pripremaju za velike gastrointestinalne operacije bi trebalo da dobiju preoperativnu nutritivnu potporu u trajanju od 7 ili 14 dana, ukoliko se operacija može odložiti bez rizika¹⁵⁹. Pokazano je da na postoperativne vrednosti albumina može uticati i hirurški stres¹⁶¹. Uzroci postoperativnog smanjenja nivoa albumina u serumu mogu biti hemodilucija, kapilarno izlivanje u intersticijum kao posledica povećane vaskularne permeabilnosti, i preusmeravanje sinteze jetrinih proteina od visceralnih ka proteinima reaktantima akutnog stanja (C reaktivni protein, serum amiloid A, fibrinogen)^{161, 162}. Nivo serumskih albumina ≤ 3.0 g/dl 4-og postoperativnog dana je pokazatelj prolongirane sistemske infekcije koja nastaje zbog postojeće KZPF. Yeo i sar¹⁶³. su u svom radu pokazali, da su vrednosti albumina prvog postoperativnog dana < 2.5 g/dl i uree > 10 g/dl, veoma značajni prediktivni faktori postoperativnog toka bolesti. Ukoliko su oba prisutna, postoji 31% mogućnosti za razvoj ozbiljnih komplikacija (III-V stadijuma po Dindo-Clavien klasifikaciji), odnosno 18.5% mogućnosti za razvoj PF. Teško je donositi zaključke na osnovu povišenih serumskih vrednosti uree u postoperativnom periodu, zbog njene prilično niske senzitivnosti. Njene vrednosti su generalno gledajući odraz renalne funkcije. Ali, mogu biti povišene i kod dehidracije, srčane insuficijencije, gladovanja, i gastrointestinalnih krvavljenja. Kod bolesnika, kod kojih su isključene druge intraabdominalne ili respiratorne komplikacije, broj leukocita $> 9.8 \times 10^9/L$ četvrtog postoperativnog dana, može ukazivati na kontinuirano minimalno izlivanje pankreasnog soka sa periferije pankreasnog kanala, ili na minimalnu ishemičnu nekrozu u predelu PJA. Iako su znaci opšte infekcije, ova dva parametra u kombinaciji mogu predvideti razvoj KZPF pre nego što ona postane ozbiljna. Time je omogućeno pravovremeno preduzimanje odgovarajućih postupaka, kao što su duže držanje drenova, upotreba antibiotika, sandostatina, eventualno TPN, perkutana drenaža nedreniranih kolekcija i sl.

Noji¹⁶⁴ je takođe pokazao da su febrilnost $\geq 38^{\circ}C$ i broj leukocita $> 9.8 \times 10^9/L$ trećeg postoperativnog dana, pouzdani faktori predviđanja klinički značajnih

infektivnih komplikacija, koje su povezane sa pankreasom, kod bolesnika sa uskim promerom glavnog pankreasnog kanala.

Lowy i sar⁶⁹. su definisali sličan koncept klinički značajne sekrecije, koja je podrazumevala povišenu temperaturu iznad 38⁰C, leukocitozu preko 10x10⁹/L, sepsu i/ili potrebu za drenažom.

U našem radu je zapažen signifikantan porast broja leukocita prvog postoperativnog dana u svim upoređivanim grupama, bez obzira na pojavu fistule, dok su prosečne vrednosti albumina značajno pale.

Drugog postoperativnog dana, došlo je do signifikantnog porasta koncentracija C reaktivnog proteina (CRP), u svim upoređivanim grupama. Međutim, prosečna koncentracija CRP-a u grupi bez razvoja PF, drugog postoperativnog dana, je signifikantno niža u odnosu na obe grupe sa fistulom (A i B/C). Grupe sa PF se ne razlikuju značajno u koncentracijama CRP-a, iako su one više u grupi sa kasnijim razvojem KZPF.

Trećeg postoperativnog dana, značajan pad broja leukocita dešava se u svim ispitivanim grupama, ali je u grupi sa razvojem KZPF značajno veći prosečan broj, u odnosu na BPF A.

U grupi bez PF došlo je do signifikantnog pada prosečnog CRP-a, koji se desio i u grupi sa BPF A, ali ne na usvojenom, značajnom nivou. Nasuprot toga, u grupi kod koje se razvila KZPF, prosečne koncentracije CRP-a su porasle, što takođe nije bilo značajno. Poređenje između grupa pokazuje da je trećeg postoperativnog dana prosečna koncentracija u obe grupe sa fistulom, signifikantno veća u odnosu na grupu bez fistule. Istovremeno, prosečan CRP je u grupi sa KZPF značajno veći u odnosu na grupu sa BPF A.

Može se zaključiti da je karakteristika koncentracija CRP-a, u grupi sa razvojem KZPF takva da je, trećeg postoperativnog dana, viša u odnosu na drugi postoperativni dan (konstantan porast), i da je signifikantno viša u odnosu na grupu bolesnika bez fistule ili sa BPF A.

Primenom ROC analize, utvrđena je signifikantna vrednost koncentracije CRP >153 mg/l, iznad koje bi se pouzdano mogao predvideti nastanak bilo koje PF. (AUC=0.825, $p < 0.0001$, Slika 40) (Senzitivnost 80.0% i specifičnost 81.9%).

Pokušaj da se odredi granična vrednost pri kojoj bi se mogao razdvojiti stadijum pretpostavljene fistule (A ili B/C), nije dao pouzdane rezultate. Međutim, osim utvrđivanja koncentracija CRP-a u prva tri postoperativna dana, za razlikovanje pojave KZPF korisno je pratiti trend koncentracija ovog parametra od dana do dana. Ovo upoređenje je posebno važno između drugog i trećeg postoperativnog dana. Kod pojave KZPF koncentracije CRP-a su bile veće u odnosu na drugi dan, što se nije dogodilo kod PF A.

5.2. Tip anastomoze

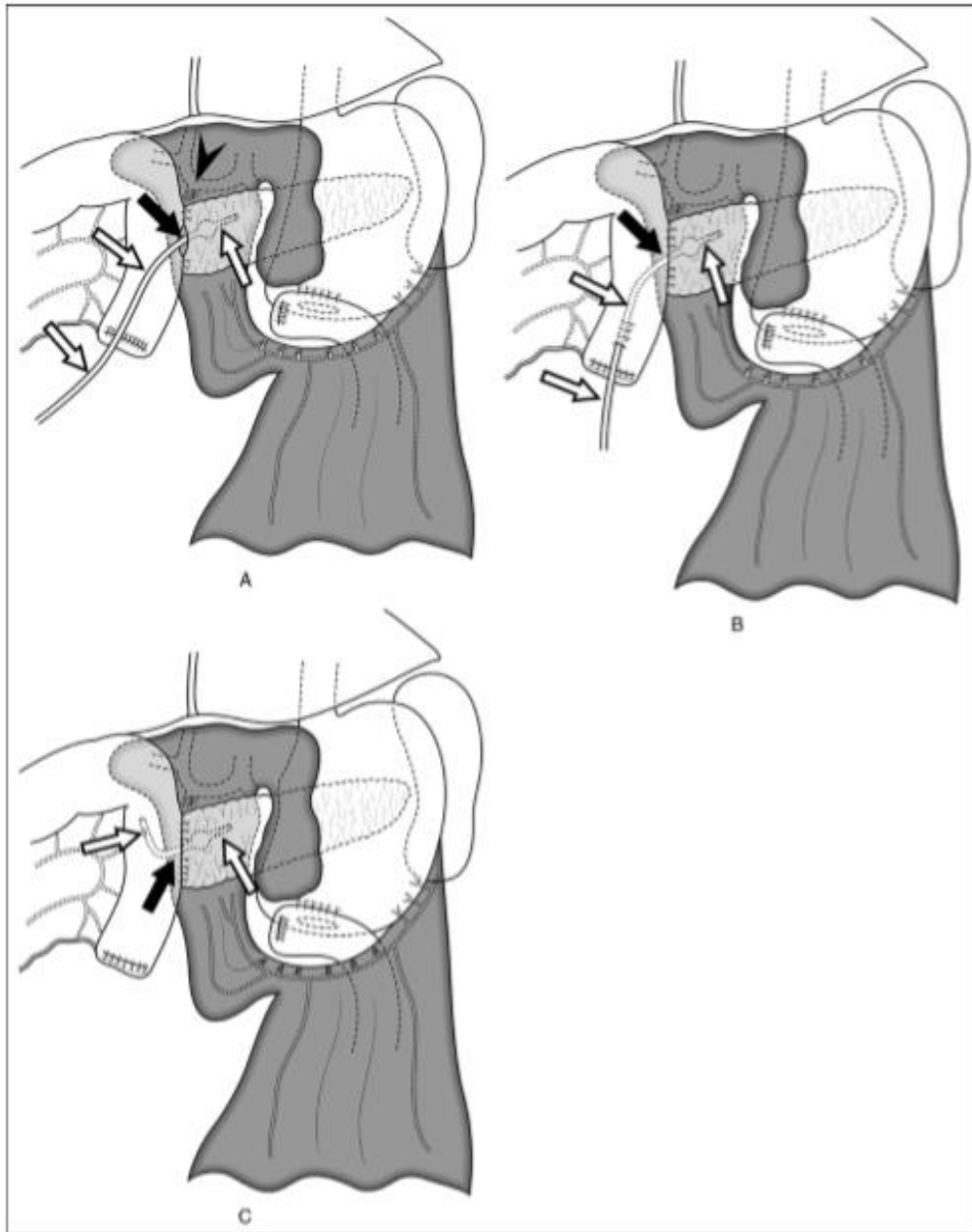
Predloženo je nekoliko tehnika izvođenja pankreasne anastomoze u poslednjih dvadesetak godina, u cilju povećanja sigurnosti. Bez obzira na tehniku koja se koristi, u mnogim velikim studijama je procenat PF još uvek preko 10%^{166,97,149}.

U svojoj dvoinstitucionalnoj, prospektivnoj randomiziranoj studiji, Yeo i sar, i Lillemoe, Pitt i sar¹⁶⁵. su imali znatno manji procenat PF, kod bolesnika kod kojih je urađena invaginaciona, u poređenju sa “duct to mucosa” anastomozom. Ovaj rezultat nije, međutim, potvrđen u drugim radovima^{166,167}. Bassi i sar¹⁶⁸. su randomizovali 144 bolesnika sa mekim pankreasom, kojima je rađena ili “duct to mucosa” ili T-L pankreatikojejuno anastomoza (bez invaginacije), i nije našao da postoji statistički značajna razlika u procentu PF.

PGA je predložena kao alternativa mnogo više korišćenoj PJA, ali prospektivne randomizovane studije koje su upoređivale ove dve vrste rekonstrukcije, nisu pokazale značajne razlike u pogledu procenta popuštanja pankreasne anastomoze, postoperativnih komplikacija, i dužine boravka u bolnici⁶²⁻⁶⁴. Uemura i sar¹⁶⁹. su u svom radu primetili da se POPF češće javlja kod bolesnika, kod kojih je uz DP urađena i antrektomija uz PGA. To je objašnjeno činjenicom, da nakon uklanjanja pilorusa dolazi

do mešanja bilijskog i pankreasnog sadržaja, što omogućava aktivaciju pankreasnih enzima oko PGA.

U slučaju mekog kvaliteta pankreasa i uskog, ili često nevidljivog pankreasnog kanala (neuroendokrini tumori, tumori distalnog holecista, duodenuma, unkcinatnog nastavka, ponekad ampularni tumori), preporučljivo je koristiti PGA, ili neku od invaginacionih tehnika (Peng, "dunking"). Makuuchijska grupa¹⁷⁰ radi operaciju u dva akta, u cilju sprečavanja nastanka POPF, kod visoko rizičnih anastomoza (mek pankreas i uzan Wirsungov kanal), kao i kod bolesnika kod kojih je neophodno uraditi ekstenzivnu hiruršku proceduru, kao što je hepatoduodenopankreatektomija (slika 41). Uprkos mnogobrojnih pokušaja, ni modifikacija hirurške tehnike, ni poboljšanja u intra i postoperativnom tretmanu bolesnika posle DP, nisu uspeli da efikasno smanje postoperativnu eksudaciju pankreasnog soka, odnosno procenat POPF. Zbog toga je razumnije, u cilju smanjenja morbiditeta posle DP, sprečiti aktivaciju izlučenog pankreasnog soka, nego pokušavati zaustavljanje postoperativnog izlivanja pankreasnog soka. Kod izvođenja PJA u dva akta, u prvom aktu se radi spoljašnja drenaža pankreasnog kanala, pri čemu drenažni kateter ne prolazi kroz vijugu jejunuma, dok se u drugom aktu posle tri meseca radi rekonstrukcija PJA. Interesantni su rezultati ove procedure u dva akta. PF se javila u 58% slučajeva, što izgleda mnogo više u poređenju sa literarnim podacima (1.4%-19%). Verovatnoća pojave curenja pankreasne anastomoze bi trebalo da bude znatno manja u slučaju operacije u dva akta, s obzirom na spoljašnju drenažu pankreasnog soka, i ligiranje krvnih sudova i malih pankreasnih kanala, za vreme presecanja pankreasa "clamp crushing" tehnikom. Ovako visok procenat PF (iako u najvećem broju A stadijuma), uprkos spoljašnjoj drenaži pankreasnog soka, i ligiranju pankreasnih kanalića na resekcionalnoj površini pankreasa, ukazuju koliko je teško u potpunosti sprečiti izlivanje pankreasnog soka sa resekcionalne površine, naročito u slučaju malog promera glavnog pankreasnog kanala, i mekog pankreasa. Razlika u procentu pojave PF, iste grupe autora, u odnosu na operaciju u jednom aktu (11%), je u kvalitetu pankreasa. Za razliku od visokog procenta PF, kod bolesnika operisanih u dva akta nije bilo umrlih, niti je bilo potrebe za kompletiranjem pankreatektomije. Ipak, autori pošteno priznaju, da su kriterijumi za izbor adekvatne rekonstruktivne operacije i dalje nejasni.



Slika 41. Šema operacije u dva akta (PJA). (A) Dren za spoljašnju drenaža pankreasa (bela strelica) plasiran u Wirsungov kanal izvodi se na spoljašnji trbušni zid bez prolaska kroz vijugu creva. Omentalni flap se postavlja ispod PJA (crna strelica) kako bi pokrio patrljak gastroduodenalne arterije (crni trougao). (B) Druga eksterizaciona tehnika PJA u dva akta (crna strelica). Dren za spoljašnju drenažu pankreasa (bela strelica) je plasiran u Wirsungov kanal, i izveden na prednji trbušni zid prolazeći prethodno kroz vijugu creva. Prikazana je takođe i PJA koja se izvodi u jednom aktu. (C) Unutrašnji stent (bele strelice) je plasiran između Wirsungovog kanala i jejunalne vijuge

Postavlja se i pitanje opravdanosti upotrebe spoljašnjeg ili unutrašnjeg stenta, u cilju prevencije nastanka PF, naročito u slučajevima rizične pankreasne anastomoze.

Kod normalnog, mekog pankreasa, najviše je u upotrebi PJA uz korišćenje stenta. Međutim, ne postoji konsenzus u pogledu najsigurnijeg načina izvođenja ove anastomoze. Poon i sar¹⁷¹. su mišljenja da je upotreba stenta korisna, jer omogućava kompletnu eksternu sekreciju pankreasnog soka štedeći anastomozu, olakšava preciznije plasiranje šavova čime se smanjuju mogućnost zacepa šavovima i jatrogene obstrukcije pankreasnog kanala, uz mogućnost postoperativne radiografske kontrole anastomoze. On je u svojoj prospektivnoj randomizovanoj studiji¹⁷², pokazao da spoljašnja drenaža pankreasnog kanala upotrebom stenta (sandostatin nije korišćen) smanjuje procenat popuštanja PJA nakon DP (6,7% sa stentom, 20% bez stenta). Spoljašnji stent, u poređenju sa kratkim unutrašnjim stentom, ima teorijske prednosti u smislu kompletnije drenaže pankreasne sekrecije izvan područja anastomoze, kao i sprečavanja aktivacije pankreasnih enzima putem žuči. Još jedna potencijalna prednost u odnosu na unutrašnji stent je smanjena mogućnost migracije stenta izvan područja anastomoze u prvim postoperativnim danima, kada je i protekcija anastomoze najpotrebnija.

Postoje jasno definisani problemi koji se mogu pojaviti u slučaju korišćenja stenta kao što su: uvrtnje, savijanje i okluzija stenta, što može uzrokovati nastanak nekoliko komplikacija: akutni pankreatitis, kao posledica kasnije obstrukcije ili savijanja stenta, ili kasnu stenozu anastomoze, usled jatrogene povrede koja nastaje prilikom odstranjivanja stenta. Moguća je i pojava insuficijencije pankreasa, usled kasne obstrukcije stenta, ili dugotrajnog držanja stenta. Postoje podaci da je upotreba stenta čak i štetna kod nekih bolesnika kod kojih se radi „duct-to-mucosa“ PJA^{34,173}, naročito kada je promer pankreasnog kanala manji od 3mm. Jedna prospektivna studija¹⁷⁴, i druga prospektivna randomizovana studija¹⁷⁵, su pokazale da upotreba spoljašnje pankreasne drenaže (stentovanje pankreasnog kanala) nije od koristi, i to analizirajući samo bolesnike sa mekim pankreasom. Na osnovu iskustava sa komplikacijama koje su imali radeći anastomozu sa stentom, Imaizumi i sar⁴⁶. su došli do zaključka da nije potrebno koristiti stent ako se uradi kompletna „duct-to-mucosa“

anastomoza (neophodna jasna vizualizacija pankreasnog kanala), i obezbedi adekvatna prolaznost anastomoze.

Postavlja se fiziološko pitanje, da li kompletna spoljašnja drenaža pankreasnog soka dovodi do momentalnog povećanja želudačne sekrecije kiseline, i povećanja zapremine želuca, i kako se rekonstruisani gastrointestinalni trakt ponaša u tom slučaju. Poon¹⁷² u svom radu nije potvrdio ovu hipotezu, koja, iako vrlo zanimljiva, zahteva dalja ispitivanja. Takođe, ostaje otvoreno pitanje i mogućeg unosa infekcije kod upotrebe spoljašnjeg stenta. Francuski autori¹⁷⁶ su u svojoj prospektivnoj randomizovanoj studiji, objavili značajno manji procenat PF, kao i ukupnog morbiditeta, kod bolesnika kod kojih je korišćen spoljašnji stent kroz pankreasnu anastomozu. Pri tome su analizirani isključivo bolesnici koji su imali visoko rizičan pankreas za anastomozu (mek kvalitet i uzan glavni pankreasni kanal). Slična, pozitivna klinička iskustva sa upotrebom stenta, su navedena u još nekim kliničkim studijama^{177,178}.

Trenutno, ne postoje čvrsti dokazi koji bi definisali jasan stav u pogledu upotrebe stenta. Američki autori uglavnom koriste unutrašnji 5-Fr pedijatrijski nutritivni kateter, kada je promer glavnog pankreasnog kanala $\leq 3\text{mm}$ ¹⁷⁹. Ostaje nejasno, da li spoljašnju drenažu pankreasnog soka (prosečno 100-300ml dnevno kod normalnog pankreasa sa tendencijom porasta do 7-og postoperativnog dana), treba jednostavno ukloniti, ili bi je trebalo putem prethodno postavljenog jejunalnog katetera vraćati u crevo, s obzirom da pankreasni sok sadrži veoma važne enzime za varenje, i visoku koncentraciju elektrolita. Postoje studije, koje ukazuju da spoljašnja drenaža pankreasnog soka može povećati sekreciju pankreasa, zbog odsustva negativnog feedback mehanizma regulacije¹⁰⁹, što može predisponirati nastanku POPF. Zbog toga su Nagino i sar¹⁸⁰ dizajnirali studiju, za procenu uticaja reinfuzije pankreasnog soka na fiziološku dinamiku sekrecije pankreasa, i učestalost pojave PF nakon DP. Učestalost nastanka POPF je bila značajno manja kod bolesnika kod kojih je pankreasni sok vraćan u crevo, što je objašnjeno supresijom pankreasne sekrecije negativnom feedback regulacijom. Pretpostavka je da sličnim mehanizmom, i upotreba unutrašnjeg stenta može biti korisna u smanjenu učestalosti nastanka PF.

Neki hirurzi preporučuju upotrebu izolovane jejunalne vijuge u rekonstrukciji sa pankreasom, i njeno odvajanje od hepatikojejunone anastomoze. Na taj način se sprečava mešanje bilijarnog i pankreasnog sadržaja, i ograničava aktivacija pankreasnih enzima. To je naročito značajno u slučaju nastanka PF.

Potencijalni nedostaci ove metode su jedna anastomoza više, i rizik od nastanka marginalnih ulceracija. Vreme potrebno za još jednu jejunone-jejunone anastomozu je upotrebom staplera postalo zanemarljivo. Opasnost od nastanka marginalnih ulceracija, kod upotrebe izolovane vijuge, naročito ako je urađena i distalna gastrektomija, zaista postoji. Smanjen je alkalni refluks žuči u želudac, a jejunum je izuzetno osetljiv i vulnerabilan na prisustvo kiseline. Multivarijabilna analiza je pokazala, da je rekonstrukcija izolovanom jejunalom vijugom jedini značajan prediktor nastanka marginalnih ulceracija nakon DP, nezavisno od prezervacije pilorusa, tipa rekonstrukcije (PJA ili PGA), ranijih podataka o ulkusnoj bolesti, ili operacija zbog hroničnog pankreatitisa¹⁸¹. Zbog toga se u postoperativnom toku rutinski koriste inhibitori protonske pumpe u prevenciji nastanka ulkusa, čime se procenat marginalnih ulkusa u postoperativnom periodu nakon DP, sveo na oko 5%.

Nekoliko retrospektivnih serija nije imalo PF korišćenjem ove tehnike¹⁸²⁻¹⁸⁴. Međutim, do sada urađene prospektivne randomizovane studije¹⁸⁵, nisu potvrdile pretpostavku, da upotreba izolovane Roux-en-Y vijuge ima manji procenat POPF, u poređenju sa konvencionalnom rekonstrukcijom na jednoj vijuzi. Ipak, izgleda da postoji uticaj na težinu PF (procenat B stadijuma PF je daleko veći u grupi sa konvencionalnom rekonstrukcijom na jednoj vijuzi), dužinu boravka u bolnici, i smanjenje troškova lečenja.

Ispostavilo se tokom prethodnih godina da je hirurg jedan od najvažnijih, ako ne i najvažniji faktor, u prevenciji nastanka POPF. Procenat popuštanja pankreasne anastomoze može biti znatno smanjen, ako je u pitanju iskusan hirurg koji ima preciznu tehniku³⁰. Razumno je povezati nizak morbiditet sa veličinom hirurške ustanove, odnosno iskustvom u oblasti hirurgije pankreasa¹⁸⁶.

5.3. Vrednosti koncentracija amilaza u drenu i količina sekrecije na dren u predikciji nastanka pankreasne fistule

Nisu velike mogućnosti u ranoj predikciji KZPF, i njenom razlikovanju od prolazne BPF. Postoje radovi koji na svoj način pokušavaju da daju odgovor na ovo pitanje^{32,40,153,164,187-191}, uzimajući u obzir, osim koncentracije amilaza u drenovima, i zapaljenske parametre (broj leukocita, febrilnost, nivo albumina), kao i neke pre i intraoperativne parametre (konzistenciju pankreasa, promer glavnog pankreasnog kanala, intraoperativnu transfuziju krvi)¹⁹²⁻¹⁹⁴, visoko rizičnu patologiju i sl. Postavlja se, međutim, opravdano pitanje njihove kliničke primene.

Iako ne postoji saglasnost^{145,195}, merenje koncentracije amilaza u drenovima (KAD) u ranom postoperativnom periodu, nakon DP, može biti veoma korisno u predviđanju nastanka PF^{187,189, 191,196,197}. Iako je koncentracija amilaza važan faktor za biohemijsku definiciju PF, aktivnost amilaza se može kretati od nekoliko stotina do nekoliko desetina pa i stotinu hiljada internacionalnih jedinica (U/L), u zavisnosti od pankreasne egzokrine funkcije, i dilucije zapaljenskom seroznom tečnošću³. PF može rano biti klinički suspektna, više po izgledu (tamno braon→inficirana fistula, preko zelenkaste→popuštanje biliodigestivne anastomoze, mlečno bela ili potpuno bistra→neinficirana sekrecija pankreasnog soka), nego po količini drenirane tečnosti. Samo dugo praćenje može potvrditi dijagnozu, s obzirom da mnogi bolesnici mogu imati sekreciju inflamatorne serozne tečnosti, koja ne potiče od popuštanja anastomoze. Molinari i sar¹⁹⁶. su definisali cut-off vrednost KAD1 od 5000U/L, kao jedini značajan prediktivni faktor u nastanku PF bilo kog stadijuma, sa senzitivnošću od 92.6%, i specifičnošću od 83.6%. Pretpostavka je da su visoke koncentracije KAD1 uzrokovane, s jedne strane, intraoperativnim izlivanjem pankreasnog soka, a sa druge, ranim i neprimetnim izlivanjem u nivou anastomoze, što najčešće prethodi nastanku KZPF. Tokom uspešnog postoperativnog oporavka, pankreasna funkcija je smanjena do petog postoperativnog dana, kada postepeno počinje da se oporavlja. Kao što su pretpostavili Shinci i sar³², povećanje koncentracija amilaza u dreniranoj tečnosti tokom ovog perioda, može biti zbog stimulacije izazvane početkom ishrane. Zbog toga je Molinari upoređivao koncentracije amilaza u drenu pre i posle početka peroralnog unosa hrane. U

33% (9/27) slučajeva je zapažen porast koncentracije amilaza u drenu, nakon započinjanja peroralne ishrane. Vidimo da se samo u određenoj podgrupi, povećanje koncentracije amilaza u drenu može dovesti u vezu sa početkom peroralnog unosa hrane. Isključivo kod onih bolesnika kod kojih je KAD5 ≥ 200 U/L, a KAD1 bila ≥ 5000 U/L, došlo je do razvoja komplikacija, što je objašnjeno malom ishemičnom nekrozom anastomoze petog postoperativnog dana. Analizirani su bolesnici nakon cefalične DP i distalne pankreatektomije (heterogena grupa s obzirom na različito ponašanje PF u prisustvu anastomoze sa crevom). Nisu posebno razmatrani stadijumi fistule (A, B, C), odnosno nisu odvojeno posmatrane BPF i KZPF.

Sutcliffe i sar¹⁹⁷. su definisali daleko manju cut-off vrednost KAD1 350 U/L, kao prediktor nastanka PF. Uključeno je 70 bolesnika, kod kojih je urađena cefalična DP, i koji su tretirani standardizovanim protokolom (homogena grupa). Nisu, međutim, odvojeno analizirani BPF i KZPF, i mali je broj bolesnika kod kojih se javila PF (9). Dobijeni podaci idu u prilog hipoteze, da PF nastaje zbog tehničke greške u izvođenju PJA, pojavljuje se odmah, i može se otkriti prvog postoperativnog dana. Kao i u našem radu, pod znakom pitanja je koncept kasne fistule⁹, s obzirom da se ni kod jednog bolesnika koji je imao normalne vrednosti KAD1, a drenovi su izvađeni do petog postoperativnog dana, nije pojavila PF.

U našem radu se pokazalo da KAD1 ima prediktivnu vrednost u nastanku PF, posebno kada je udružena sa mekom konzistencijom pankreasa. Ustanovljena cut-off vrednost na osnovu ROC analize od ≥ 1200 U/L, sa velikom pouzdanošću predviđa nastanak PF bilo kog stadijuma (senzitivnost 87.5%, specifičnost 92.3-93.1%). Znatno je veća prosečna koncentracija KAD1 kod bolesnika sa PF, u odnosu na bolesnike bez PF. Kod grupe bolesnika sa BPF, KAD3 ima isti trend značajnog pada u odnosu na prethodne dane, kao i grupa bolesnika bez PF. Po tome se znatno razlikuju od grupe bolesnika sa KZPF, kod koje je pad KAD3 znatno blaži (<50%)(Slika 42).

Kako bi smo uporedili rezultate dobijene u našem radu, sa cut-off vrednostima KAD1 dobijenim u radovima Molinarija¹⁹⁶, i Sutcliffea¹⁹⁷, analizirali smo naše podatke, uz primenu cut-off vrednosti 5000 U/L i 350U/L, koji su prikazani u tabeli 30. Vidi se da u slučaju cut-off vrednosti KAD1 5000U/L, postoji niska senzitivnost (68.9%

odnosno 31.1 % lažno negativnih nalaza), dok kod cut-off vrednosti od 350U/L, postoji niska specifičnost (67% uz 33% lažno pozitivnih nalaza).

Pankreasna fistula stadijum (ISGPF)		A Kvalitet pankreas-mek			B/C Kvalitet pankreasa-mek		
K o n c a m i l l a z a d r e n	U/l	Postoperativni dani					
	0	1.	2.	3.	1.	2.	3.
	300						
	400						
	500						
	600						
	700						
	800						
	900						
	1000						
	1100						
	1200						

Slika 42. Pojava pankreasne fistule tipa A, ili klinički značajne tipa B/C, kod meke konzistencije pankreasa, u zavisnosti od koncentracija amilaza u drenovima, u prva tri postoperativna dana

Tabela 30. Pojava KZPF u zavisnosti od granične vrednosti KAD prvog postoperativnog dana (Naši rezultati u poređenju sa različitim serijama, Molinari, Sutcliffe)

KAD U/l	fistula B/C	bez fistule	Σ	Senzitivnost %	Specifičnost %	Ln %	Lp %
>5000	40	1	41				
≤5000	18	87	105	68.9	98.9	31.1	1.1
Σ	58	88	146				
KAD U/l	fistula B/C	bez fistule	Σ	Senzitivnost	Specifičnost	Ln	Lp
>350	55	29	84				
≤350	3	59	62	94.9	67.0	5.1	33.0
Σ	58	88	146				

Kod samo 3 bolesnika se razvila KZPF kod kojih je KAD1 bila $< 1200\text{U/L}$.

Izolovano merenje KAD u ranom postoperativnom periodu svakako nije dovoljan, ali je vrlo koristan podatak u predviđanju nastanka PF, i razlikovanju BPF od KZPF. Za razliku od Molinarija¹⁹⁶ i Kawaija¹⁹¹, koji su koristili KAD1 za predviđanje KZPF, Nojijeva¹⁶⁴ studija je pokazala da je KAD3 ($> 3000\text{U/L}$), daleko korisnija od KAD1. Njegova je pretpostavka da KAD1 može nastati usled prolaznog izlivanja pankreasnog soka iz bočnih grana pankreasnog kanala, i ne mora nužno dovesti do nastanka klinički značajnih infektivnih komplikacija koje su u vezi sa pankreasom. Neki autori čak navode da merenje KAD nakon cefalične DP, nema klinički značaj^{145, 195, 198}. Moskovic¹⁹⁵ navodi da, iako su srednje vrednosti koncentracije amilaza bile značajno veće kod bolesnika sa KZPF od prvog do šestog postoperativnog dana, ne postoji određeni dan koga bi koncentracije amilaza u drenu mogle bolje predvideti KZPF.

Interesantan je i rad Okana i sar¹⁸⁷, koji su pokazali da perzistentni odnos “total amylase output” (zbir vrednosti proizvoda koncentracije amilaza u drenu, i dnevne količine sekrecije na dren, za svaki perianastomotični dren)(Amy-V) u dreniranoj tečnosti, može predvideti razvoj KZPF. Ne postoji značajna razlika u koncentraciji amilaza u drenu, količini sekrecije, i Amy-V, od prvog do trećeg postoperativnog dana, između bolesnika sa i bez KZPF. Međutim perzistentni odnos Amy-V (računa se kao odnos Amy-V trećeg postoperativnog dana u odnosu na prvi postoperativni dan) je značajno niži kod bolesnika bez KZPF (koji uključuju i A stadijum), u odnosu na bolesnike sa KZPF.

Hashimoto¹⁹⁹ je u svom radu pokazao, da je KAD prvog postoperativnog dana značajno povišena u većini slučajeva nakon DP, ali da je samo kod jednog bolesnika kasnije dijagnostikovana PF, na osnovu pankreatografije. Zaključio je da je izlivanje tečnosti sa visokom koncentracijom amilaza iz preostalog pankreasa u ranom postoperativnom periodu normalna pojava, i ne znači sigurno popuštanje pankreasne anastomoze. Do sličnog zaključka je došao i Shyr¹⁴⁵. U njegovom radu su meka konzistencija pankreasa, i mali promer glavnog kanala pankreasa, značajno povezani sa višim koncentracijama amilaza u dreniranoj tečnosti, u poređenju sa fibrotičnim parenhimom pankreasa, i dilatiranim pankreasnim kanalom. Ovo ukazuje na moguć

uticaj konzistencije pankreasa na koncentraciju amilaza u dreniranoj tečnosti (pankreas se posle DP ponaša kao žlezda koja se cedi, oslobađajući eksudat sa visokom koncentracijom amilaza). Izvedeni zaključak može objasniti, zašto sekrecija tečnosti sa visokom koncentracijom amilaza, ne mora obavezno značiti popuštanje anastomoze nakon DP, a takođe i činjenicu da je koncentracija amilaza u dreniranoj tečnosti veća kod bolesnika sa relativno normalnim pankreasom, nego kod onih sa fibroznim i atrofičnim pankreasom.

U tri objavljena rada^{26,32,196}, nije se mogla razlikovati KZPF od prolazne BPF, samo na osnovu merenja koncentracije amilaza u drenovima. Dva su razloga za ovu nisku prediktivnu mogućnost: prvo, postoje bolesnici koji nemaju klinički značajne simptome PF uprkos visokih vrednosti amilaza prvog postoperativnog dana; drugo, postoji tok razvoja PF, koju je Pratt definisao kao kasnu fistulu⁹. Prva studija koja je pokazala da koncentracije amilaza u drenovima prvog postoperativnog dana mogu predvideti razvoj KZPF, je multicentrična japanska studija koja je urađena u 11 referentnih centara, uz uključivanje 1239 bolesnika¹⁹¹. Na osnovu dobijenih rezultata, drenovi se mogu rano ukloniti ukoliko je koncentracija amilaza u drenu < 4000 U/L prvog postoperativnog dana, s obzirom da nije verovatno da se razvije KZPF. Multivarijabilnom analizom logističke regresije, je pokazano da su i muški pol, intraoperativni gubitak krvi veći od 1000ml, i mek pankreas, takođe značajni prediktivni faktori za nastanak KZPF. Nedostatak ove studije je bio odsustvo standardizacije hirurških procedura (pankreatikogastro ili pankreatikojejuno anastomoza, korišćenje stenta - spoljašnji, unutrašnji, bez stenta, kao i postupanje sa drenom - tip drena, broj drenova, lokalizacija drena).

Opisani su i kasna pojava PF, nemogućnost otkrivanja PF zbog neadekvatne pozicije drena, ili obstrukcije drena, kao i intraabdominalni abscesi zbog neadekvatne drenaže. U ovim slučajevima je teško predvideti razvoj KZPF, ili drugih ozbiljnih komplikacija, merenjem samo vrednosti amilaza u drenovima.

Koncentracija lipaza u drenovima, takođe korelira sa nastankom PF. Granična vrednost od 1000 U/L, je visoko senzitivna i specifična za dijagnozu KZPF²⁰⁰.

5.4. Intraoperativna drenaža i postoperativno postupanje sa drenovima

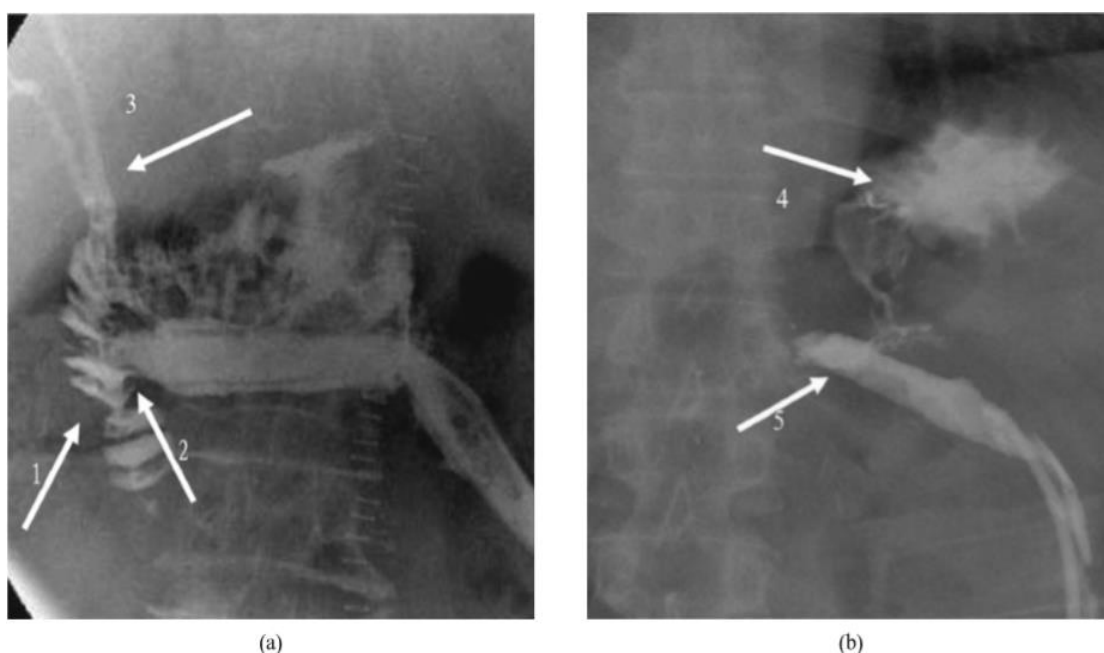
U radu Molinarija¹⁹⁶, karakteristična je mikrobiološka analiza drenirane tečnosti, koja je bila pozitivna u 60% bolesnika kod kojih se razvila PF, pri čemu se u 81% slučajeva pozitivan nalaz pojavio nakon petog postoperativnog dana. Kawai i sar²⁰¹. su pokazali da je rano odstranjivanje drenova četvrtog postoperativnog dana, kada je god to moguće, nezavisni faktor koji doprinosi smanjenju učestalosti nastanka abdominalnih infekcija. Bolesnici kod kojih su drenovi držani duže (više od 8 dana), imali su značajno veću učestalost pojave abdominalnih komplikacija uopšte, i posebno PF, što ukazuje da infekcija u drenu nastaje oko 7-og postoperativnog dana (pozitivne kulture u 94% bolesnika kod kojih drenovi nisu odstranjeni). Najčešće izolovane bakterije su bile *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Strepto* i *Stafilokoki*, i *Klebsiela pneumoniae*. Zaključak je, da ascendentna infekcija u drenu može dovesti do povećanog procenta PF kod bolesnika kod kojih se dugo drže drenovi. Pretpostavka je da pankreasni sok aktiviraju bakterijska fosfolipaza i lipopolisaharidi.

Uloga intraoperativno postavljenih drenova nakon resekcije pankreasa nije precizno definisana. Još sredinom 19 veka je britanski hirurg Lawson Tait imao izreku "kada postoji sumnja dreniraj". Profilaktična upotreba intraabdominalnih drenova posle resekcije glave pankreasa, služi za praćenje pojave intraabdominalnog krvavljenja, spoljašnje dreniranje mogućeg nakupljanja žuči ili limfe, kao i uočavanje razvoja postoperativne PF. Sa druge strane, postoji rizik od nastanka intraabdominalne ili infekcije rane, pojačanog bola, oslabljene plućne funkcije, te potencijalna opasnost od mehaničke kompresije, erozije ili usisavanja (negativan pritisak koji stvara dren može biti značajan), što može izazvati traumu tkiva, sa posledičnim razvojem PF. Prisustvo drena možda sprečava apoziciju tkiva, koje može olakšati zarastanje anastomoze. Pitanje uticaja intraoperativne drenaže na procenat morbiditeta, kao i optimalno vreme za odstranjivanje drenova, je još uvek diskutabilno. Intraoperativno postavljeni drenovi se obično odstranjuju na osnovu diskrecione odluke samog hirurga, kada je isključena mogućnost nastanka PF (obično između petog i sedmog dana). Neki autori preporučuju rano odstranjivanje drenova, kako bi se sprečio nastanak intraabdominalnih infekcija i

kasne pojave pankreasne fistule. Iako je poželjno, rano odstranjivanje drenova u nekim slučajevima može biti praćeno pojavom intrabdominalnog abscesa i sepse. Zbog toga je neophodno oprezno rano odstranjivanje drenova, nakon praćenja parametara koji nam ukazuju da postoji mala verovatnoća za nastanak PF i septičnih komplikacija. Kurahara¹⁹⁰ je u svom radu ukazao, da je moguće odrediti optimalno vreme za profilaktičko odstranjivanje drenova, analizom trenda koncentracija amilaza u drenovima, i dužinom trajanja inflamatornog odgovora u postoperativnom periodu. Kod bolesnika kod kojih postoji ravnomeran, konstantan pad u koncentraciji amilaza u drenu do petog postoperativnog dana, i kod kojih inflamatorni odgovor ne traje duže od dva dana, drenovi mogu biti bezbedno odstranjeni, čak i u slučajevima kada su vrednosti amilaza u drenu još uvek tri puta veće od gornje normalne vrednosti u serumu. I obrnuto, bolesnici kod kojih postoji ponovni porast koncentracije amilaza u drenu posle trećeg postoperativnog dana, ili kod kojih inflamatorni odgovor traje duže od tri dana, su kandidati za razvoj ozbiljnih komplikacija, uključujući KZPF i intraabdominalni absces. Ti bolesnici zahtevaju pažljivo dalje praćenje koncentracija amilaza u drenu, kao i rana radiološka ispitivanja, kao što je na pr. CT, radi otkrivanja nedreniranih kolekcija. Ako je potrebno, treba uraditi hitnu drenažu, uključujući i korekciju pozicije drenova, ili ciljanu perkutanu drenažu akumulirane nedrenirane kolekcije, u cilju sprečavanja nastanka septičnih komplikacija. Pri tome, posebnu pažnju treba obratiti u postoperativnoj nezi gojaznih bolesnika sa visokim BMI, mekanim pankreasom, i malim promerom glavnog pankreasnog kanala. Ova studija je imala dva nedostatka: kod većine bolesnika je rađena PGA, a s obzirom da je retrospektivna, nisu definisani striktni kriterijumi za odstranjivanje drenova.

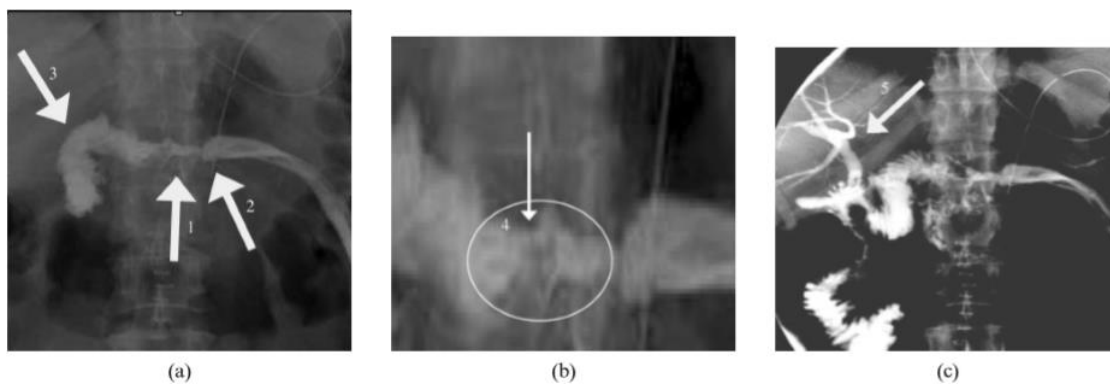
Bassi i sar²⁰². su u svojoj prospektivnoj randomiziranoj studiji (114 slučajeva), analizirali bolesnike nakon standardne resekcije pankreasa, sa malim rizikom od nastanka postoperativne PF ($KAD1 < 5000U/L$), i randomizovali ih trećeg postoperativnog dana, na one kod kojih su rano odstranjivali drenove (trećeg postoperativnog dana), i one kod kojih su drenovi odstranjivani na uobičajeni način (petog postoperativnog dana ili kasnije). Multivarijabilnom analizom je pokazano, da su vreme odstranjivanja drenova, i spontani preoperativni gubitak u TT više od 10% za period od šest meseci, nezavisni faktori rizika za nastanak PF. Intraabdominalni drenovi su se mogli bezbedno odstraniti trećeg postoperativnog dana nakon standardne cefalične

DP (1,8% PF), dok je duža drenaža bila praćena većim procentom postoperativnih komplikacija (uključujući PF u 26% slučajeva). Buchler²⁰³ je takođe, pobornik ranog odstranjivanja drenova, prvog ili drugog postoperativnog dana. Interesantna je bila pojava erozije usled pritiska drena sa intraluminalnom migracijom drena, koja se može dogoditi na mestu prethodno postojeće dehiscencije anastomoze (najčešće se javlja oko petog postoperativnog dana ukoliko su drenovi još uvek prisutni), i koja se gotovo uvek sanirala unutar nekoliko dana nakon povlaćenja drena za 3-4 cm (slika 43).



Slika 43. Tip 1 PF posle (a) pankreatikojejuno anastomoze i (b) pankreatikogastro anastomoze. (a) uočljivo je direktno ispunjavanje kontrastom anastomozirane crevne vijuge (1), s obzirom da je vrh drenažnog katetera u lumenu creva (2). Prikazano je i bilijarno stablo (3). (b) vidi se direktno ispunjavanje želuca (4) kontrastom, s obzirom da se vrh drenažnog katetera nalazi u lumenu želuca (5)

Kod tipa 2 PF postoji sekundarno ispunjavanje jejunalne vijuge ili želuca kroz fistulozni trakt ili preko tečne kolekcije (slike 44 i 45).



Slika 44. Tip 2 PF posle pankreatikojejuno anastomoze. Antero-posteriorni radiografski snimak napravljen u uspravnom položaju sa kontrastom ubrizganim kroz levostrano pozicionirani dren. Fistulozni trakt je vidljiv između vrha drena (2) i crevne vijuge (3). (b) detaljniji prikaz na kome se vidi mesto popuštanja anastomoze (4). (c) u kasnoj fazi se prikazuje i bilijarno stablo (5).



Slika 45. Tip 2 PF posle pankreatikojejuno anastomoze. Vrh drenažnog katetera je unutar tečne kolekcije (1) koja komunicira sa bilijarnim stablom (2) i crevnom vijugom (3)

Za razliku od Pratta⁹ koji je pobornik dužeg držanja drena, kod bolesnika sa rizikom za nastanak kasne PF (stariji bolesnici i mali promer pankreasnog kanala), uprkos niske koncentracije amilaza, i nepostojanja kliničke sumnje na PF, Bassijevi rezultati²⁰² to ne potvrđuju. Kasna prezentacija PF se pojavila kod 40% fistula, nakon odstranjivanja drenova petog postoperativnog dana, dok je rano odstranjivanje drenova bilo praćeno dramatično smanjenim ukupnim procentom fistula. U ovoj grupi bolesnika nije bilo slučajeva koji bi zahtevali ponovnu hospitalizaciju. Teškoće u interpretaciji i poređenju rezultata, kada se govori o intraoperativnoj drenaži, prozilaže iz činjenice da način drenaže u velikoj meri zavisi od iskustva pojedinih institucija. Postoji nekoliko različitih vrsta drenova (“closed suction” Jackson-Pratt drenovi, “Blake fluted” drenovi, Penrose drenovi), a njihov uticaj na procenat PF je još uvek nepoznat. Retrospektivna analiza Schmidta i sar²⁰⁴. je pokazala postojanje značajno većeg procenta PF kod bolesnika kod kojih su korišćeni “closed suction” (Jackson-Pratt) drenovi, u poređenju sa pasivnom Penrose drenažom (14% naspram 3%). Poznata je činjenica da Penrose drenovi funkcionišu kao dvosmerna ulica (tečnost izlazi napolje a bakterije ulaze unutra), uz postojanje sklonosti ka kontaminaciji (otvoreni drenovi). Mnogi autori ipak preferiraju “closed suction” drenove, iako se oni često mogu zapušiti. Broj drenova i njihova pozicija, u odnosu na pankreasnu i bilijarnu anastomozu, takođe variraju među različitim institucijama, tako da ne postoje podaci koji bi dali prednost nekom od načina postavljanja drenova. Bassi²⁰² koristi dva 12mm meka Penrose drena, koja postavlja sa prednje i zadnje strane PJA. Nekoliko drugih autora⁹, preferiraju postavljanje samo jednog drena, blizu prednje površine pankreasa, kako bi izbegli kontakt sa velikim krvnim sudovima koji se nalaze pozadi. Nedostatak je, mogućnost dislokacije drena, sa posledičnom neadekvatnom drenažom. Neophodne su prospektivne randomizovane studije, kako bi se doneli validni zaključci (“evidence based”), u pogledu vrste i načina intraabdominalne drenaže, nakon cefalične DP.

Postavlja se pitanje opravdanosti intraperitonealne drenaže nakon cefalične DP. Kao rezultat visokog procenta postoperativne PF, hirurška dogma je rutinsko postavljanje drenova blizu pankreasne anastomoze, nakon resekcije pankreasa. Nijedna randomizovana studija nije uspela da dokaže njene prednosti. Conlon²⁸ je u svojoj prospektivnoj randomizovanoj studiji pokazao da je rutinsko korišćenje drenova nepotrebno, s obzirom da nije smanjen procenat postoperativnih komplikacija, u

poređenju sa bolesnicima kod kojih nije korišćena intraoperativna drenaža. Zbog toga su neki hirurzi napustili rutinsko korišćenje abdominalnih drenova, dok su drugi počeli da odstranjuju drenove u ranom postoperativnom periodu, na osnovu merenja količine i koncentracije amilaza u drenu. Trenutno, ne postoje “evidenced based” vodiči za tumačenje vrednosti količine i koncentracije amilaza u drenu, koji bi ukazivali na razvijanje KZPF. Ti podaci bi bili vrlo korisni u donošenju odluke, kada odstraniti drenove, a koji bi bolesnici zahtevali pažljivo praćenje. Stiče se utisak da je najveći broj hirurga zauzeo kompromisni stav, koji podrazumeva selektivnu upotrebu drenova, i njihovo odstranjivanje što je moguće ranije²⁰⁵. Ostaje pitanje kada se dren može bezbedno odstraniti. Kod bolesnika, kod kojih postoji visok rizik za nastanak POPF posle DP, predložen je MSCT sedmog postoperativnog dana, kao komplementarna metoda (uz kliničke i biohemijske kriterijume), u dijagnozi PF, posebno u otkrivanju klinički okultne PF²⁰⁶. Pri tome je zapaženo da se kolekcije uzrokovane PF, i lažno pozitivne kolekcije drugačije ponašaju. Lažno pozitivne perianastomotične kolekcije su obično manje (mada ne i značajno), i nikada ne sadrže mehuriće vazduha. Najvažnije je da nestaju tokom perioda praćenja na CT-u u svim slučajevima, za razliku od perianastomotičnih kolekcija uzrokovanih PF. Zbog toga što je male kolekcije nekada teško aspirirati, predloženo je da se one tretiraju kao PF, uz korišćenje TPN i restrikciju peroralnog unosa, do njihove spontane resorpcije.

5.5. Uticaj intraoperativnog gubitka i transfuzije krvi na nastanak postoperativnih komplikacija

U našem radu muški pol je češće povezan sa KZPF. Intraoperativni gubitak krvi ukazuje na teškoće na koje se nailazi tokom hirurške intervencije (blizina, odnosno infiltracija krvnih sudova, otežano izvođenje retroperitonealne limfadenektomije, gojaznost bolesnika i sl). Zbog toga hirurški rad zahteva preciznu tehniku, i adekvatnu intraoperativnu hemostazu. Neočekivano, iako se u velikom broju radova pokazala kao značajan faktor rizika za nastanak KZPF, u našem radu, količina intraoperativno date krvi se nije značajno razlikovala, kod bolesnika sa i bez PF. Nemamo značajan komentar na ovu činjenicu, iako ni obrazloženje za povezanost intraoperativne transfuzije i pojave KZPF, nije u potpunosti ubedljivo. Pretpostavka je, da gubitak krvi,

naročito rapidan, dovodi do ishemije i otežanog zarastanja pankreasne “duct to mucosa” anastomoze. Agresivna intraoperativna nadoknada volumena, može prouzrokovati edem tkiva u predelu anastomoze, što može dovesti do okluzije glavnog kanala pankreasa, ili popuštanja šavova⁴⁰. Sa druge strane, količina date krvi, zavisi od preoperativne vrednosti hemoglobina, intraoperativnih gubitaka (indirektan pokazatelj kvaliteta hirurškog rada – granična vrednost za transfuziju kod bolesnika koji nemaju srčano oboljenje je Hgb oko 80 g/L), kao i postoperativnih gubitaka. Postoji nekoliko objašnjenja za negativne efekte ekscesivnog gubitka krvi. Veliki gubitak krvi za vreme operacije, može zahtevati dodatne manipulacije sa tumorom, koje mogu dovesti do utiskivanja tumorskih ćelija u krv, i nastanka ranog recidiva. Ekscesivni gubitak krvi je praćen povećanjem nivoa interleukina 1 i 6, kao i tumor nekrotizujućeg faktora (TNF), zbog intraoperativnih epizoda hipotenzije, koji mogu povećati rizik za rani postoperativni mortalitet. Nagai i sar²⁰⁷. u svom radu, nisu pokazali korelaciju ekscesivnog gubitka krvi, i pojave postoperativnih komplikacija, osim UPŽ. Nedostatak značajne povezanosti pojave ozbiljnih postoperativnih komplikacija, i intraoperativnog gubitka krvi većeg od 2000ml, se objašnjava time da se negativan efekat ekscesivnog gubitka krvi ispoljava kasnije, i da ga je teško primetiti u ranom postoperativnom periodu. Mehanizam štetnog delovanja transfuzije eritrocita je verovatno povezan sa oslabljenim imunitetom i pojačanom inflamacijom, što dovodi do rasta tumora, i nastanka recidiva. Iako je uticaj ekscesivnog gubitka krvi na preživljavanje znatno veći u poređenju sa transfuzijom eritrocita, procenat preživljavanja može biti povećan izbegavanjem transfuzije eritrocita. Naime, procenat preživljavanja je bolji kod bolesnika bez transfuzije, nego kod trasnfundovanih bolesnika, ako je intraoperativni gubitak krvi bio 2000ml ili manji. Osim precizne hirurške tehnike, neophodna je i adekvatna preoperativna korekcija anemije, s obzirom da je pokazano da preoperativna transfuzija nema ni približno štetan efekat, kao intra i neposredno postoperativna.

5.6. Diferencijacija klinički značajne pankreasne fistule (stadijumi B i C) od klinički beznačajne fistule (stadijum A) u ranom postoperativnom periodu nakon cefalične duodenopankratektomije

Klasifikacija ISGPF je korisna za objavljivanje i poređenje učestalosti i težine PF, ali je zbog svog retrospektivnog karaktera, nepodesna za donošenje kliničkih odluka. Kritično pitanje ostaje: kako se mogu razlikovati bolesnici sa PF, koji će verovatno razviti komplikacije, od bolesnika koji se bezbedno mogu otpustiti sa drenom, i lečiti ambulantno? Veoma je malo dostupnih podataka o prediktivnim faktorima, koji nam omogućavaju identifikaciju bolesnika, kao visoko ili nisko rizične za nastanak KZPF, u vreme početka fistule (treći postoperativni dan). Frymerman i sar²⁰⁸. su pokazali na maloj seriji bolesnika, da su meka konzistencija pankreasa, u kombinaciji sa visokom aktivnosti lipaza u drenu trećeg postoperativnog dana, rani prediktori razvoja C stadijuma PF.

U svom radu Gebauer i sar²⁰⁹. su demonstrirali da su povišene vrednosti serumskih bilirubina i amilaza, na dan početka fistule (treći postoperativni dan), bili udruženi sa višim ISGPF stadijumima PF. Povišene vrednosti serumskih amilaza su bile nezavisan prognostički faktor za reintervenciju.

Fuks¹⁸⁸ je analizirajući C stadijum PF, identifikovao tri faktora koji mogu predvideti razvoj ovog stadijuma PF, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 100% (mek kvalitet pankreasa, intraoperativna transfuzija i postoperativno krvavljenje). Prema njegovim rezultatima, C stadijum PF se javio u oko 30% bolesnika kod kojih se razvila PF, uz mortalitet od 40%. Određivanje ovih prediktivnih faktora, je prvi korak u identifikaciji visoko rizičnih bolesnika, koje bi trebalo drugačije tretirati od ostalih bolesnika sa PF, nakon cefalične DP.

U svom radu Yamamoto i sar²¹⁰. su definisali preoperativni prediktivni scoring sistem, za nastanak postoperativne PF (0-7 poena), uzimajući u obzir sledećih 5 faktora: indeks glavnog pankreasnog kanala (odnos između dijametra pankreasnog kanala i dijametra kraće osovine tela pankreasa) <0.25 (2 poena), udaljenost od portne vene na CT-u (2 poena), druga oboljenja koja nisu karcinom pankreasa (1 poen), muški pol (1

poen), i intraabdominalnu debljinu >65mm (1poen). Ovaj scoring sistem na zadovoljavajući način može predvideti nastanak POPF stadijuma B i C. Preoperativna procena faktora rizika za nastanak KZPF nije pouzdana. Zbog toga su Callery i sar²¹¹. predložili upotrebu “10-point Fistula Risk Score” (slika 46), za intraoperativno predviđanje nastanka KZPF.

Fistula risk score za predviđanje klinički značajne pankreasne fistule nakon cefalične duodenopankreatektomije (Model III)

Faktor rizika	Parametar	Poeni *
Kvalitet pankreasa	Čvrst	0
	Mek	2
Patologija	Adenokarcinom pankreasa ili pankreatitis	0
	Ampularni, duodenalni cistični, ćelija ostrvaca	1
Promer glavnog pankreasnog kanala (mm)	≥5	0
	4	1
	3	2
	2	3
	≤1	4
Intraoperativni gubitak krvi,ml	≤400	0
	401–700	1
	701–1,000	2
	>1,000	3

* Ukupno 0 do 10 poena

Slika 46. “10-point Fistula Risk Score” za intraoperativno predviđanje nastanka KZPF.

Pretpostavka je da su promer glavnog pankreasnog kanala manji od 3mm, mek pankreas, ampularni, duodenalni, cistični ili tumor ostrvaca (neuroendokrini), kao i intraoperativni gubitak krvi veći od 1000ml, udruženi sa povećanim rizikom od nastanka KZPF.

Autori navode da ih je uvođenje ovog prediktivnog skora rizika, navelo na usvajanje nekoliko sistemskih mera, u cilju poboljšanja kliničkog vođenja bolesnika, kod pankreasnih resekcija. Favorizovan je selektivni pristup upotrebi intraoperativne drenaže, tako da se drenovi retko koriste kod bolesnika koji imaju nizak Fistula Risk Score (manji od 2 poena). Drugo, među bolesnicima sa skorom višim od 7 poena, razmatraju se alternativne tehnike za tretman preostalog pankreasa, kao što su PJA “binding” ili “dunking” (invaginacionom) tehnikom, rekonstrukcija PGA, ili odlaganje primarne PJA na inicijalnoj operaciji, naročito u situacijama kada su hemodinamski parametri bolesnika suboptimalni za adekvatnu vaskularizaciju anastomoze. Kod bolesnika sa “risk skorom” između 9 i 10 poena, često se odlučuje da se široko drenira peripankreatični prostor, sa dva ili tri drena. Treće, “Fistula Risk Score” je često najkorisniji u odlučivanju vremena odstranjivanja drenova, naročito kod bolesnika sa graničnim vrednostima viših koncentracija amilaza. Na primer, bolesnik sa koncentracijom amilaza od 450U/L, šestog postoperativnog dana, i “Fistula Risk Score” 6 ili 7 poena, može imati koristi od dužeg držanja drenova, u cilju omogućavanja zarastanja PJA. Sličan bolesnik, sa istom koncentracijom amilaza i “Fistula Risk Score” od 3 ili 4 poena, verovatno ne zahteva prolongirano držanje drenova. Četvrto, iako još nepotvrđena kroz randomizovane studije, autori su mišljenja da profilaktička upotreba sandostatina, može biti korisna kod rizičnih bolesnika, sa intermedijarnim i visokim rizikom za nastanak KZPF. Preporučuje se profilaktičko plasiranje feeding jejunostomije, kod starijih bolesnika (>75 godina) sa “Fistula Risk Score” preko 7 poena.

Interesantan je i rad Ansorge-a²¹², koji je pokazao, da bolesnici koji će kasnije razviti KZPF, imaju u ranom postoperativnom periodu, više intraperitonealne koncentracije glicerola i laktat/piruvat odnos, u blizini PJA, pre pojave kliničkih simptoma. U kombinaciji sa sniženom koncentracijom glukoze, i vrednostima tripsin aktivirajućeg peptida (TAP) koje su veće od 0.1 µg/L, prave diferencijaciju, u odnosu

na bolesnike kod kojih neće doći do razvoja POPF. Mikrodijaliza se može koristiti za lokalno praćenje koncentracije laktata i piruvata u tkivima, i klinički je korisna za procenu tkivne ishemije. Odnos laktata prema piruvatu (L/P ratio) je marker tkivne hipoksije²¹³, a najviša vrednost u L/P odnosu, praćena povećanjem lokalne koncentracije glicerola, označava smrt ćelije. Nivo TAP-a određuje stepen aktivacije proteaza.

Bolesnici kod kojih se kasnije razvila KZPF su imali intraperitonealne nivoe glicerola veće od 800 μ mol/L prvog postoperativnog dana. Povećanje L/P odnosa je primećeno nakon postizanja najvećeg nivoa glicerola, što ukazuje da oslobađanje glicerola kod bolesnika sa POPF, započinje procesom koji se razlikuje od ishemije, i kasnije hidrolize ćelijskih membrana.

Kao što se dešava sa glicerolom, i koncentracije TAP-a su inicijalno visoke, da bi se zatim smanjivale, kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja POPF. Prisustvo TAP-a u blizini PJA, ukazuje na lokalnu aktivnost tripsina. Konverzija tripsinogena u aktivni tripsin i neaktivni TAP, koja se normalno dešava u crevima, katalizirana je od strane enzima enterokinaze. Aktivni tripsin, može nastati prevremenom aktivacijom tripsinogena, procesom, koji se može desiti u ranoj fazi akutnog pankreatitisa²¹⁴⁻²¹⁶. Prisustvo TAP-a u blizini PJA, može biti rezultat kontakta tripsinogena sa crevom, za vreme izvođenja anastomoze, ili je rezultat intrapankreatične aktivacije tripsinogena. Pretpostavka je da postoperativni pankreatitis, može imati ulogu u nastanku POPF¹⁴⁴. Prvog postoperativnog dana nakon DP, najveći broj bolesnika kod kojih se kasnije razvila POPF, nije imao visoke serumske vrednosti amilaza, koje bi ukazivale na postojanje akutnog pankreatitisa. Nisu strogo definisani dijagnostički kriterijumi za pankreatitis nakon resekcije pankreasa, tako da isključivo merenje amilaza nije dovoljno senzitivno. Merenje urinarnog tripsinogena, i MSCT, mogu biti od pomoći u dijagnostikovanju postoperativnog pankreatitisa^{144,169,217}.

Prisustvo TAP-a znači da su verovatno i aktivne lipaze prisutne u blizini PJA. Tripsin aktivira inaktivne lipaze (profosfolipazu A2, kolipazu), koje zajedno sa drugim pankreasnim lipazama (pankreasna triglicerid lipaza, karboksil ester lipaza), hidrolizuju fosfolipide i trigliceride, u glicerol i slobodne masne kiseline²¹⁸. Inicijalno visoki nivoi glicerola, a zatim rapidno smanjenje, nameće pitanje, da li su nivoi glicerola možda i

veći pre samog započinjanja uzimanja uzoraka prvog postoperativnog dana. Moguće je, da se visoke intraperitonealne koncentracije glicerola u blizini PJA, javljaju zbog prevremene aktivacije pankreasnih lipaza, kao i zbog destrukcije ćelijskih membrana u parenhimu pankreasa, uzrokovane transekcijom ili suturom tkiva. Niski nivoi intraperitonealnog glicerola i TAP-a, kod bolesnika bez POPF, ukazuju da lokalna aktivnost lipaza, može biti uključena u rani proces nastanka PF. Koncentracije TAP-a su prevalizale vrednost od 0,1 µg/L (bez visokih nivoa glicerola), kod dva bolesnika koji nisu imali POPF, ali koji su imali popuštanje ili hepatikojejunu anastomoze, ili gastroentero anastomoze. Intestinalno izlivanje može objasniti prisustvo intraperitonealnog TAP-a kod ovih bolesnika.

Intraperitonealni L/P odnos je bio visok prvog postoperativnog dana nakon DP, kod bolesnika kod kojih se kasnije razvila POPF. Dalje se povećavao drugog i trećeg postoperativnog dana, u poređenju sa vrednostima kod bolesnika, kod kojih nije bilo komplikacija u postoperativnom toku. Visok intraperitonealni L/P odnos kod bolesnika sa POPF, je postojao zahvaljujući visokim intraperitonealnim koncentracijama laktata, u kombinaciji sa niskim intraperitonealnim koncentracijama piruvata. Glukoza obezbeđuje intracelularni piruvat, tako da će se koncentracija piruvata smanjiti, ukoliko je redukovano snabdevanje glukozom. Značajno smanjenje intraperitonealnog piruvata i nivoa glukoze, kod bolesnika sa KZPF, označava otežano snabdevanje tkiva u blizini PJA, substratom i kiseonikom, u neposrednom postoperativnom periodu.

Skoro svi bolesnici su imali značajno veće intraperitonealne, u poređenju sa sistemskim nivoima laktata. Crevo je glavni izvor laktata, ali su sistemski nivoi laktata niži od nivoa u portnoj veni, zbog značajnog korišćenja laktata u jetri. Interesantno, intraperitonealni nivoi laktata su bili značajno viši kod bolesnika sa POPF. Zbog toga je merenje intraperitonealnog nivoa laktata, u poređenju sa merenjem laktata u serumu, korisnije kod bolesnika sa suspektnom postoperativnom ishemijom creva, ili intraabdominalnim kompartment sindromom.

Inicijalni korak u nastanku POPF je aktivacija tripsina i lipaza u blizini PJA. Zatim nastaju lokalna ishemija i smanjena isporuka neophodnih substrata (kiseonik, glukoza i sl), što dovodi do nekroze tkiva, koja postaje mesto kasnijeg formiranja KZPF

i abscesa. Iako je intraperitonealnim metaboličkim praćenjem moguće rano predviđanje nastanka POPF, to neće imati značajan uticaj na klinički tretman ovih bolesnika u bliskoj budućnosti, s obzirom da trenutno ne postoji efikasan postupak koji bi sprečio razvoj nagoveštene POPF. Ipak, mogućnost ranog predviđanja nastanka KZPF, može upozoriti hirurga na neophodnost lociranja i dreniranja tečnih intraabdominalnih kolekcija, kao i optimalnog određivanja postoperativnog unosa tečnosti, uz kontrolu metabolizma.

U svojim objavljenim publikacijama, Bassi³ i Bruce²¹⁹ su ukazali na postojanje tri različita tipa podataka, koji se mogu koristiti za definisanje PF, i određivanje stepena težine PF:

- a) klinički znaci i simptomi postojeće inflamacije/infekcije kao što su bol u trbuhu, povišena temperatura, uz leukocitozu i povišen CRP;
- b) karakteristike drenirane tečnosti koje uključuju koncentraciju amilaza, količinu drenirane tečnosti, dan početka sumnjive drenaže, i dužinu trajanja
- c) radiološka ispitivanja koja potvrđuju postojanje abscesa ili PF.

Isključivo karakteristike drenirane tečnosti nisu dovoljne za pouzdano predviđanje kliničkog toka. Zbog toga je neophodno da se fokusiramo na određivanje onih faktora koji doprinose inicijalnom razvoju PF:

1) faktori koji su u vezi sa bolesnikom

- a) prateća oboljenja
- b) prisustvo ili odsustvo pridruženih komplikacija
- c) stanje uhranjenosti
- d) očuvanost imunog sistema)

2) faktori koji su u vezi sa PF

- a) curenje pankreasnog soka iz bočnih grana ili glavnog pankreasnog kanala
- b) postojanje istovremenog curenja crevnog sadržaja, i određivanje izvora curenja (želudac ili tanko crevo)
- c) kvalitet pankreasa
- d) stepen dehiscencije anastomoze
- e) kontrolisanost curenja

Određivanjem ovih faktora, mogu se predvideti razlike u postoperativnom toku i prognozi bolesnika nakon DP. Moguće je uticati na sprečavanje razvoja komplikacija, a ako se one ipak dogode, preduzima se odgovarajući tretman²²⁰(slika 48).

U našem radu je veliki procenat BPF (> 50%), u odnosu na KZPF, što, s obzirom da ona ni na koji način ne utiče na postoperativni tok, dovodi u pitanje ISGPF definiciju. Ovako visok procenat je posledica striktnog držanja definicije PF, pa je znatan broj bolesnika koji su imali granične vrednosti trećeg postoperativnog dana, svrstano u BPF (KAD3 od 300-400U/L). Možda je za samu definiciju PF, potrebno umesto trećeg, uvesti peti dan kao ključan^{27,198}.

Po našem mišljenju, osim analize pojedinih parametara trećeg postoperativnog dana, od velikog je značaja klinički aspekt bolesnika od petog postoperativnog dana. Tada dolazi do oporavka funkcije pankreasa, porasta KAD kod KZPF, infekcija se kod KZPF može tek tada dokazati u drenovima^{201,202}, a menja se i izgled sadržaja kod KZPF (“sinister fluid”). U tom periodu uglavnom je moguće razlikovati KZPF od BPF.

Problem ostaje rana diferencijacija. Rana dijagnoza, ili isključivanje KZPF potencijalno ima mnoge prednosti. Ako bi se u tome uspelo, bilo bi moguće određivanje protokola vođenja bolesnika u postoperativnom periodu⁴. Kod bolesnika sa rano dijagnostikovanom KZPF je omogućeno pravovremeno (pre kliničkog pogoršanja), uvođenje adekvatne terapije, koja podrazumeva duže držanje drenova, upotrebu antibiotika, sandostatina, eventualno TPN, perkutanu drenažu nedreniranih kolekcija i sl. Ako je moguće rano, sa sigurnošću isključiti nastanak KZPF, bolesnici se mogu tretirati “fast track” protokolom, koji podrazumeva:

- 1) ranu ekstubaciju na operacionom stolu ili na dan operacije (moguća ako se bolesnik održava u normotermičnom stanju za vreme operacije);
- 2) rano odstranjivanje nazogastrične sonde na dan operacije ili prvog postoperativnog dana;
- 3) rano odstranjivanje intraabdominalnih drenova trećeg postoperativnog dana (uz oprez, s obzirom da je za formiranje fibroznog fistuloznog trakta potrebno 7-8 dana);

- 4) rano započinjanje peroralne ishrane prvog postoperativnog dana, uz uspostavljanje normalne ishrane trećeg postoperativnog dana. Pokazano je da ona ubrzava zarastanje anastomoze najverovatnije mehaničkim uticajem na broj i funkciju anastomotičnih fibroblasta²²¹(uz uslov da je anastomoza urađena tehnički korektno). Pretpostavka je da peroralni unos hrane putem aktivacije normalnih digestivnih refleksa ima važan uticaj na oporavak crevne funkcije, koja ima centralnu ulogu u kompletnom oporavku nakon operacija na digestivnom traktu²²²;
- 5) ranu mobilizaciju bolesnika i kontrolu bola.

Ono što potencijalno zabrinjava, je visoka učestalost relaparotomija (9%), koja je primećena kod bolesnika tretiranih “fast track” protokolom^{223,224}. Analizom je primećeno da, je u 60% slučajeva razlog za relaparotomiju bilo intraabdominalno krvavljenje, koje se ne može pripisati primeni “fast track” protokola. U 40% slučajeva uzrok je bio izlivanje pankreasnog soka (kolekcija), koja nije bila dostupna radiološkoj drenaži. Ovaj parametar zahteva posebnu pažnju, i trebalo bi da bude analiziran u nekim budućim studijama.

Veliki nedostatak ove studije je, da su cefaličnu DP radili hirurzi sa različitim iskustvom u hirurgiji pankreasa, čime se može objasniti nešto veći procenat PF (naročito kod bolesnika sa tvrdim pankreasom, što je gotovo uvek tehnička greška), ali i mortaliteta. Međutim, naš cilj je bio da uključimo što više bolesnika kod kojih se javila PF, kako bi smo mogli da donesemo statistički pouzdane zaključke.

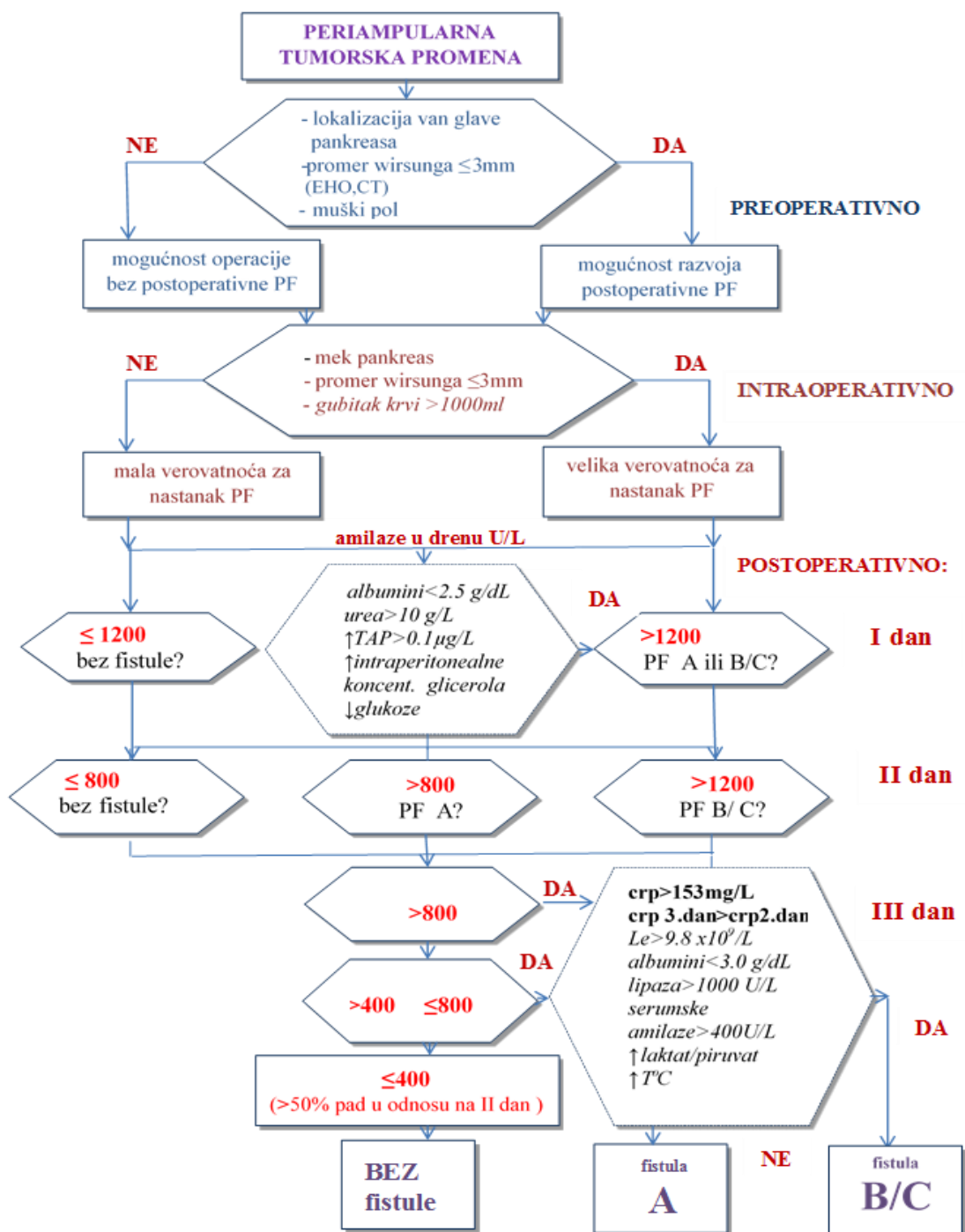
U zaključku predlažemo, da bolesnike, bez obzira na konzistenciju pankreasa (tvrd ili mek), sa vrednostima KAD1 ispod 1200U/L, i kod kojih postoji značajan pad KAD3 (> 50%), uzimajući u obzir i odsustvo zapaljenske reakcije trećeg postoperativnog dana (WBC, temperatura, niži CRP), možemo tretirati fast track protokolom, uz rano odstranjivanje drenova trećeg postoperativnog dana^{202,225,226}, kako bi smo izbegli eventualnu pojavu kasne PF^{201,202}.

Na osnovu izdvojenih pojedinačnih faktora rizika, i modela za prognozu pojave pankreasne fistule A, ili klinički značajne fistule B/C, napravljen je dijagram toka –

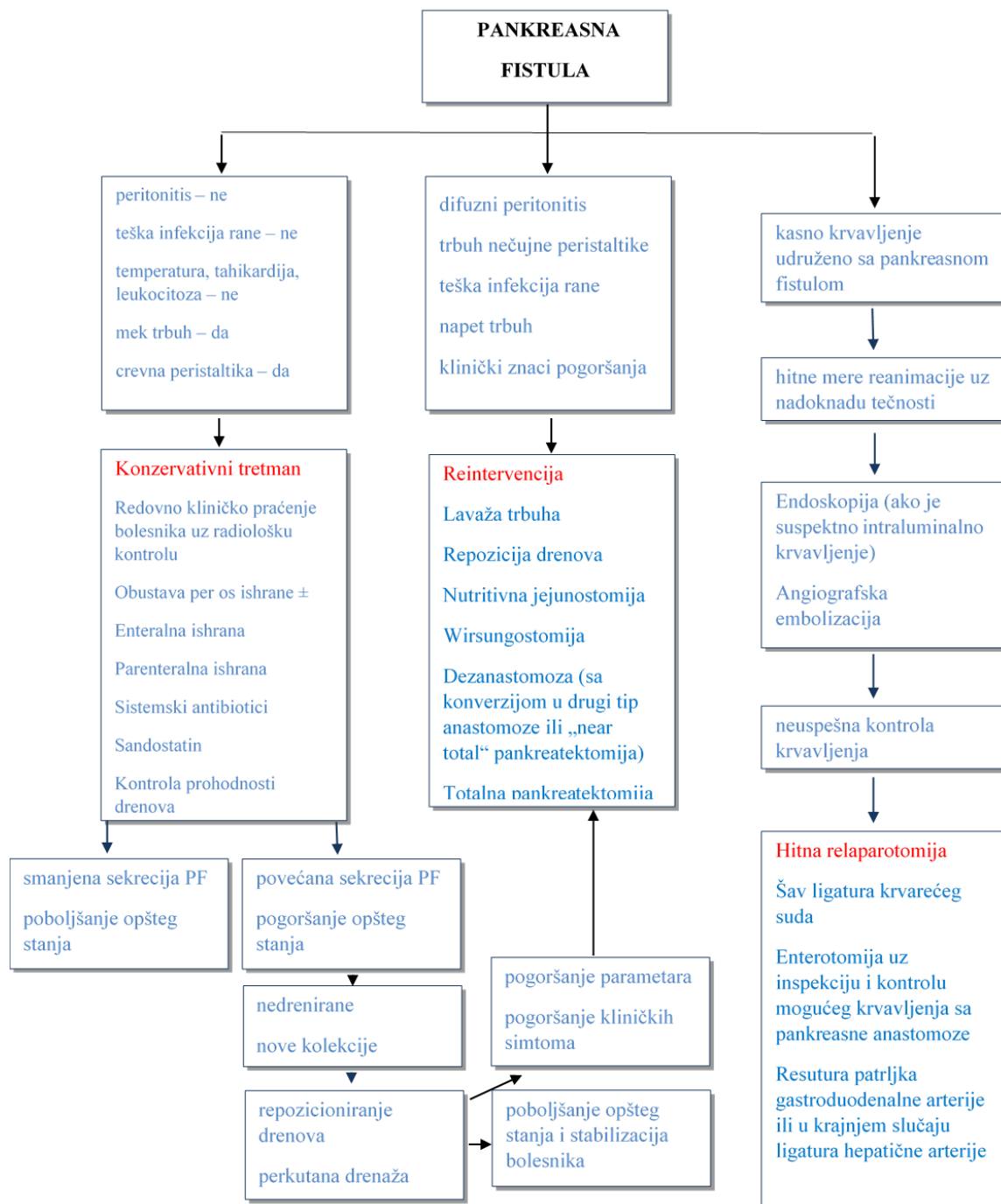
protokol, koji uključuje sve relevantne faktore rizika, u hronološkom redosledu njihove pojave (slika 47).

Pojedinačno i udruženo delovanje parametara-faktora rizika, kao ishod praćenja bolesnika sa dijagnozom tumora periampularne regije, nakon cefalične DP, u ranom postoperativnom periodu (najkasnije trećeg postoperativnog dana), sa velikom pouzdanošću opredeljuje mogućnost nastanka klinički značajne fistule (slika 47).

Kada definitivno potvrdimo postojanje PF, postoji određen redosled postupaka u tretmanu ovih bolesnika, u zavisnosti od kliničkog toka (slika 48).



Slika 47. Dijagram toka – protokol za ranu predikciju fistule pankreasa -klinički značajne (B/C) fistule ili fistule A, na osnovu praćenja faktora rizika



Slika 48. Dijagram toka – protokol za tretman dijagnostikovane pankreasne fistule

6. ZAKLJUČCI

- 1) Preoperativni faktori rizika za nastanak pankreasne fistule su: muški pol, lokalizacija tumora izvan glave pankreasa, promer Wirsunga $\leq 3\text{mm}$ (EHO ili CT), i visok BMI odnosno više od 10% masne infiltracije parenhima pankreasa (magnetna rezonanca).
- 2) Intraoperativni faktori rizika za nastanak pankreasne fistule su: mek kvalitet pankreasa, promer Wirsungovog kanala $\leq 3\text{mm}$, intraoperativni gubitak krvi veći od 1000ml.
- 3) U slučaju mekog kvaliteta pankreasa i uskog ili često nevidljivog pankreasnog kanala (neuroendokrini tumori, tumori distalnog holedoha, duodenuma, unkcinatnog nastavka, ponekad ampularni tumori), preporučljivo je koristiti PGA, neku od invaginacionih tehnika (Peng, "dunking"), operaciju u dva akta, ili rekonstrukciju na izolovanoj jejunalnoj vijuzi.
- 4) Svaki pankreasni hirurg ima svoj omiljeni način kreiranja pankreasne anastomoze.
- 5) Opšti principi za uspešno izvođenje pankreasne anastomoze:
 - a) Adekvatna procena vaskularizacije resekcione površine presečenog pankreasa
 - b) Dovoljna mobilizacija preostalog pankreasa kako bi se smanjila tenzija na anastomozi (ne više od 3cm)
 - c) Nepropustljiva "water tight" anastomoza (uz adekvatnu aproksimaciju presečene površine pankreasa i seroze jejunuma ili želuca, i izbegavanje ishemije)

- 6) Selektivna upotreba intraabdominalnih drenova kod bolesnika sa visokorizičnim anastomozama i njihovo rano odstranjivanje (treći postoperativni dan) kada se isključi mogućnost razvoja KZPF.
- 7) Uspešan postoperativni tretman PF u velikoj meri zavisi od rane identifikacije, odnosno dijagnoze (biohemijski parametri iz krvi i drenirane tečnosti, i klinički parametri).
- 8) Cut-off vrednost koncentracije amilaza u drenu 1200 U/L prvog postoperativnog dana je značajan faktor predviđanja razvoja PF (A i B/C).
- 9) Ako prvog postoperativnog dana, uz vrednost koncentracije amilaza od 1200 U/L, u dreniranoj tečnosti imamo i \uparrow TAP $>0.1 \mu\text{g/L}$, \uparrow intraperitonealne koncent. glicerola, \downarrow glukoze, kao i snižene vrednosti serumskih albumina $<2.5 \text{ g/dL}$, uz serumsku vrednost uree $>10 \text{ g/L}$, velika je mogućnost za nastanak KZPF.
- 10) Trećeg postoperativnog dana, kod BPF A, su koncentracije amilaza u drenovima, višestruko niže u odnosu na prvi, a za više od 50% niže u odnosu na prethodni (drugi) postoperativni dan.
- 11) Prvog postoperativnog dana, viša prosečna koncentracija amilaza u drenovima, kod klinički značajne fistule B/C sa mekim pankreasom, održava se bez značajnog pada sve do trećeg postoperativnog dana.
- 12) Trećeg postoperativnog dana, kod KZPF, koncentracije amilaza u drenovima nisu značajno niže u odnosu na prethodne dane (granična vrednost $>800 \text{ U/l}$).
- 13) Ako su trećeg postoperativnog dana i CRP $>153 \text{ mg/L}$, CRP 3.dan $>$ CRP 2.dan, Le $>9.8 \times 10^9/\text{L}$, serumski albumini $<3.0 \text{ g/dL}$, serumske amilaze $>400 \text{ U/L}$, $\uparrow T^\circ\text{C}$, a u dreniranoj tečnosti lipaze $>1000 \text{ U/L}$, \uparrow laktat/piruvat, gotovo je izvesno da će se razviti KZPF.

- 14) Isključivo karakteristike drenirane tečnosti i biohemijskih parametara nisu dovoljne za pouzdano predviđanje kliničkog toka.
- 15) Kod bolesnika sa rano dijagnostikovanom KZPF je omogućeno pravovremeno (pre kliničkog pogoršanja) uvođenje adekvatne terapije koja podrazumeva duže držanje drenova, upotrebu antibiotika, sandostatina, eventualno TPN, perkutanu drenažu nedreniranih kolekcija i sl.
- 16) Ako uspemo da rano, sa sigurnošću isključimo mogućnost nastanka KZPF, bolesnici se mogu tretirati “fast track” protokolom (rana ekstubacija, rano odstranjivanje nazogastrične sonde i intraabdominalnih drenova - trećeg postop. dana, rana peroralna ishrana – od prvog postop. dana, rana mobilizacija uz kontrolu bola).

7. LITERATURA

1. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111(5):518-526.
2. 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):205-213.
3. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138(1):8-13.
4. Crippa S, Salvia R, Falconi M, et al. Anastomotic leakage in pancreatic surgery. *HPB (Oxford)* 2007; 9(1):8-15 LID - 10.1080/136.
5. Sarr MG, CN - PSG. The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: a prospective, multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Surg* 2003; 196(4):556-64; discussion 564-5.
6. Sierzega M, Kulig P, Kolodziejczyk P, Kulig J. Natural history of intra-abdominal fluid collections following pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(8):1406-13 LID - 10.1007/s11.
7. Nguyen JH. Distinguishing between parenchymal and anastomotic leakage at duct-to-mucosa pancreatic reconstruction in pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(43):6648-6654.
8. Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 2004; 21(1):54-59.
9. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. The latent presentation of pancreatic fistulas. *Br J Surg* 2009; 96(6):641-9 LID - 10.1002/bjs.
10. Barreto G, D'Souza MA, Shukla PJ, Shrikhande SV. The gray zone between postpancreaticoduodenectomy collections and pancreatic fistula. *Pancreas* 2008; 37(4):422-5 LID - 10.1097/MPA.
11. Buchler MW, Friess H, Wagner M, et al. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87(7):883-889.
12. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 222(4):580-8; discussion 588-92.
13. Bassi C, Falconi M, Lombardi D, et al. Prophylaxis of complications after pancreatic surgery: results of a multicenter trial in Italy. Italian Study Group. *Digestion* 1994; 55 Suppl 1:41-47.
14. Suzuki Y, Kuroda Y, Morita A, et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1995; 130(9):952-955.
15. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999; 229(5):613-22; discussion 622-4.

16. Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. *Am J Surg* 1994; 168(4):295-298.
17. Takano S, Ito Y, Watanabe Y, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2000; 87(4):423-427.
18. Bassi C, Falconi M, Salvia R, et al. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001; 18(6):453-7; discussion 458.
19. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Arch Surg* 1998; 133(10):1094-1098.
20. Cunningham JD, Weyant MT, Levitt M, et al. Complications requiring reoperation following pancreatectomy. *Int J Pancreatol* 1998; 24(1):23-29.
21. Howard TJ, Stonerock CE, Sarkar J, et al. Contemporary treatment strategies for external pancreatic fistulas. *Surgery* 1998; 124(4):627-32; discussion 632-3.
22. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, et al. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 2002; 19(2):138-146.
23. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236(3):355-66; discussion 366-8.
24. Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Does drainage fluid amylase reflect pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 2003; 27(5):606-610.
25. Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, et al. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138(12):1310-4; discussion 1315.
26. Yamaguchi M, Nakano H, Midorikawa T, et al. Prediction of pancreatic fistula by amylase levels of drainage fluid on the first day after pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(52):1155-1158.
27. Strasberg SM, Linehan DC, Clavien PA, Barkun JS. Proposal for definition and severity grading of pancreatic anastomosis failure and pancreatic occlusion failure. *Surgery* 2007; 141(4):420-426.
28. Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001; 234(4):487-93; discussion 493-4.
29. Grobmyer SR, Rivadeneira DE, Goodman CA, et al. Pancreatic anastomotic failure after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2000; 180(2):117-120.
30. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194(6):746-58; discussion 759-6.
31. Brooks AD, Marcus SG, Gradek C, et al. Decreasing length of stay after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 2000; 135(7):823-830.

32. Shinchi H, Wada K, Traverso LW. The usefulness of drain data to identify a clinically relevant pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy? *J Gastrointest Surg* 2006; 10(4):490-498.
33. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM, Jr. Prevention and management of pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(1):163-73 LID - 10.1007/s11.
34. Matsusue S, Takeda H, Nakamura Y, et al. A prospective analysis of the factors influencing pancreaticojejunostomy performed using a single method, in 100 consecutive pancreaticoduodenectomies. *Surg Today* 1998; 28(7):719-726.
35. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(8):951-959.
36. Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 221(6):635-45; discussion 645-8.
37. Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, et al. Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *J Surg Res* 1997; 67(2):119-125.
38. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Concomitant benefit of preoperative irradiation in preventing pancreas fistula formation after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 1991; 126(7):885-889.
39. Hoffman J. Does prior adjuvant chemoradiotherapy lead to a safer pancreatoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1):7-9.
40. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1):1-14 LID - 10.1016/j.j.
41. Aranha GV, Aaron JM, Shoup M, Pickleman J. Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2006; 140(4):561-8; discussion 568-9.
42. Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2010; 251(5):932-6 LID - 10.1097/SLA.
43. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, et al. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(10):1845-51 LID - 10.1007/s11.
44. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935; 102(4):763-779.
45. Kakita A, Yoshida M, Takahashi T. History of pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy: development of a more reliable anastomosis technique. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8(3):230-237.
46. Imaizumi T, Hatori T, Tobita K, et al. Pancreaticojejunosomy using duct-to-mucosa anastomosis without a stenting tube. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(3):194-201.
47. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, et al. Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. *Arch Surg* 2002; 137(9):1044-7; discussion 1048.

48. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194(6):746-58; discussion 759-6.
49. Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH, Hochwald SN. Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications. *J Am Coll Surg* 2010; 210(1):54-9 LID - 10.1016/j.ja.
50. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194(6):746-58; discussion 759-6.
51. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, et al. Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. *Arch Surg* 2002; 137(9):1044-7; discussion 1048.
52. Peng S, Mou Y, Cai X, Peng C. Binding pancreaticojejunostomy is a new technique to minimize leakage. *Am J Surg* 2002; 183(3):283-285.
53. Sikora SS, Posner MC. Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1995; 82(12):1590-1597.
54. Kingsnorth AN. Safety and function of isolated Roux loop pancreaticojejunostomy after Whipple's pancreaticoduodenectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76(3):175-179.
55. Sutton CD, Garcea G, White SA, et al. Isolated Roux-loop pancreaticojejunostomy: a series of 61 patients with zero postoperative pancreaticoenteric leaks. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(6):701-705.
56. Ke S, Ding XM, Gao J, et al. A prospective, randomized trial of Roux-en-Y reconstruction with isolated pancreatic drainage versus conventional loop reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2013; 153(6):743-52 LID - 10.1016/j.s.
57. WAUGH JM, CLAGETT OT. Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma; an analysis of thirty cases. *Surgery* 1946; 20:224-232.
58. Mason GR. Pancreatogastrostomy as reconstruction for pancreatoduodenectomy: review. *World J Surg* 1999; 23(3):221-226.
59. Wellner U, Makowiec F, Fischer E, et al. Reduced postoperative pancreatic fistula rate after pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(4):745-51 LID - 10.1007/s11.
60. Tomimaru Y, Takeda Y, Kobayashi S, et al. Comparison of postoperative morphological changes in remnant pancreas between pancreaticojejunostomy and pancreatogastrostomy after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2009; 38(2):203-7 LID - 10.1097/MPA.
61. Jang JY, Kim SW, Park SJ, Park YH. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreaticojejunostomy. *World J Surg* 2002; 26(3):366-371.
62. Duffas JP, Suc B, Msika S, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2005; 189(6):720-729.

63. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 222(4):580-8; discussion 588-92.
64. Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2007; 193(2):171-183.
65. Shinchi H, Takao S, Maemura K, Aikou T. A new technique for pancreaticogastrostomy for the soft pancreas: the transfixing suture method. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(3):212-217.
66. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al. A simple and safe anastomosis in pancreaticogastrostomy using mattress sutures. *Am J Surg* 2008; 196(1):130-4 LID - 10.1016/j.am.
67. Buchler M, Friess H, Klempa I, et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 1992; 163(1):125-30; discussion 130-1.
68. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. *Br J Surg* 1994; 81(2):265-269.
69. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997; 226(5):632-641.
70. 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(3):419-429.
71. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, et al. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg* 2005; 92(9):1059-1067.
72. Vanounou T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Selective administration of prophylactic octreotide during pancreaticoduodenectomy: a clinical and cost-benefit analysis in low- and high-risk glands. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4):546-557.
73. Suc B, Msika S, Piccinini M, et al. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg* 2004; 139(3):288-94; discussion 295.
74. Yeo CJ. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995; 75(5):913-924.
75. Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients. *Arch Surg* 2005; 140(9):849-54; discussion 854-6.
76. Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, et al. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg* 2004; 199(2):198-203.

77. Pratt W, Maithel SK, Vanounou T, et al. Postoperative pancreatic fistulas are not equivalent after proximal, distal, and central pancreatectomy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(9):1264-78; discussion 1278-.
78. Mahvi D. Defining, controlling, and treating a pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(7):1187-8 LID - 10.1007/s116.
79. Cothren CC, McIntyre RC, Jr., Johnson S, Stiegmann GV. Management of low-output pancreatic fistulas with fibrin glue. *Am J Surg* 2004; 188(1):89-91.
80. Nair RR, Lowy AM, McIntyre B, et al. Fistulojejunostomy for the management of refractory pancreatic fistula. *Surgery* 2007; 142(4):636-42; discussion 642.e.
81. van Berge HeM, De Wit LT, Van Gulik TM, et al. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg* 1997; 185(1):18-24.
82. Poon RT, Lo SH, Fong D, et al. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002; 183(1):42-52.
83. Gueroult S, Parc Y, Duron F, et al. Completion pancreatectomy for postoperative peritonitis after pancreaticoduodenectomy: early and late outcome. *Arch Surg* 2004; 139(1):16-19.
84. Paye F, Lupinacci RM, Kraemer A, et al. Surgical treatment of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy by Wirsungostomy and repeat pancreatico-jejunal anastomosis. *Am J Surg* 2013; 206(2):194-201 LID - 10.1016/j.
85. Denost Q, Pontallier A, Rault A, et al. Wirsungostomy as a salvage procedure after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2012; 14(2):82-6 LID - 10.1111/j.14.
86. Payne RF, Pain JA. Duct-to-mucosa pancreaticogastrostomy is a safe anastomosis following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2006; 93(1):73-77.
87. Adam U, Makowiec F, Riediger H, et al. Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg* 2004; 187(2):201-208.
88. Kleespies A, Albertsmeier M, Obeidat F, et al. The challenge of pancreatic anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(4):459-71 LID - 10.1007/s00.
89. Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2001; 181(1):52-9; discussion 87.
90. Rumstadt B, Schwab M, Korth P, et al. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 227(2):236-241.
91. van Berge HeM, Allema JH, van Gulik TM, et al. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg* 1995; 82(11):1527-1531.
92. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236(1):17-27.
93. Saleh MM, Norregaard P, Jorgensen HL, et al. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4):529-534.
94. Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg* 1991; 126(8):1037-1040.

95. Kurosaki I, Hatakeyama K. Omental wrapping of skeletonized major vessels after pancreaticoduodenectomy. *Int Surg* 2004; 89(2):90-94.
96. Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. *Dig Surg* 2006; 23(4):224-228.
97. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226(3):248-57; discussion 257-6.
98. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002; 236(2):137-148.
99. Horstmann O, Markus PM, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas* 2004; 28(1):69-74.
100. van Berge HeM, van Gulik TM, DeWit LT, 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):373-379.
101. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231(3):293-300.
102. Roder JD, Stein HJ, Huttl W, Siewert JR. Pylorus-preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. *Br J Surg* 1992; 79(2):152-155.
103. Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional whipple operation. *World J Surg* 1999; 23(9):920-925.
104. Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T, et al. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1997; 122(3):553-566.
105. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999; 86(5):603-607.
106. Riediger H, Makowiec F, Schareck WD, et al. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(6):758-765.
107. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg* 1998; 228(4):508-517.
108. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993; 218(3):229-37; discussion 237-8.
109. Yasui A, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Feedback regulation of basal pancreatic secretion in humans. *Pancreas* 1988; 3(6):681-687.
110. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(26):1750-1756.

111. Hall JC, Tarala RA, Hall JL, Mander J. A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. *Chest* 1991; 99(4):923-927.
112. Zibrak JD, O'Donnell CR. Indications for preoperative pulmonary function testing. *Clin Chest Med* 1993; 14(2):227-236.
113. Bullingham A, Strunin L. Prevention of postoperative venous thromboembolism. *Br J Anaesth* 1995; 75(5):622-630.
114. Hill GL. Impact of nutritional support on the clinical outcome of the surgical patient. *Clin Nutr* 1994; 13(6):331-340.
115. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996; 348(9031):841-845.
116. Nielsen HJ. The effect of histamine type-2 receptor antagonists on posttraumatic immune competence. *Dan Med Bull* 1995; 42(2):162-174.
117. Kehlet H, Nielsen HJ. Impact of laparoscopic surgery on stress responses, immunofunction, and risk of infectious complications. *New Horiz* 1998; 6(2 Suppl):S80-8.
118. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216(2):172-183.
119. Ziegler TR, Gatzen C, Wilmore DW. Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill. *Annu Rev Med* 1994; 45:459-480.
120. Tramer M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997; 78(3):247-255.
121. Rowbotham DJ. Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(7 Suppl 1):46S-59S.
122. Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration? *J Clin Anesth* 1996; 8(6):441-445.
123. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999; 83(5):761-771.
124. Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbolle P, et al. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000; 232(1):51-57.
125. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78(5):606-617.
126. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005; 24(3):466-477.
127. Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg* 2004; 91(9):1125-1130.

128. Ljungqvist O, Soreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003; 90(4):400-406.
129. Caumo W, Hidalgo MP, Schmidt AP, et al. Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002; 57(8):740-746.
130. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96(3):725-741.
131. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996; 334(19):1209-1215.
132. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277(14):1127-1134.
133. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347(8997):289-292.
134. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77(5):1048-1056.
135. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83(4):757-765.
136. Moiniche S, Hjortso NC, Hansen BL, et al. The effect of balanced analgesia on early convalescence after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(4):328-335.
137. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323(7316):773-776.
138. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000; 46(6):813-818.
139. Fearon KC, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc* 2003; 62(4):807-811.
140. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91(9):1138-1145.
141. Demling RH, Lalonde CC, Jin LJ, et al. The pulmonary and systemic response to recurrent endotoxemia in the adult sheep. *Surgery* 1986; 100(5):876-883.
142. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24(1):163-172.
143. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-123.

144. Raty S, Sand J, Lantto E, Nordback I. Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of postoperative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(8):1131-1139.
145. Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Does drainage fluid amylase reflect pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 2003; 27(5):606-610.
146. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Arch Surg* 1998; 133(10):1094-1098.
147. Shrikhande SV, Qureshi SS, Rajneesh N, Shukla PJ. Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: do we need further studies? *World J Surg* 2005; 29(12):1642-1649.
148. Hamanaka Y, Nishihara K, Hamasaki T, et al. Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage. *Surgery* 1996; 119(3):281-287.
149. Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 221(6):635-45; discussion 645-8.
150. Winter JM, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Biochemical markers predict morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204(5):1029-36; discussion 1037-.
151. Haga Y, Beppu T, Doi K, et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med* 1997; 25(12):1994-2000.
152. Mokart D, Merlin M, Sannini A, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94(6):767-773.
153. Kawai M, Tani M, Hirono S, et al. How do we predict the clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy?--an analysis in 244 consecutive patients. *World J Surg* 2009; 33(12):2670-8 LID - 10.1007/s002.
154. Hill GL, Blackett RL, Pickford I, et al. Malnutrition in surgical patients. An unrecognised problem. *Lancet* 1977; 1(8013):689-692.
155. Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205(1):52-59.
156. Seidner DL. Nutritional issues in the surgical patient. *Cleve Clin J Med* 2006; 73 Suppl 1:S77-81.
157. Muller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H. Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1982; 1(8263):68-71.
158. McClave SA, Snider HL, Spain DA. Preoperative issues in clinical nutrition. *Chest* 1999; 115(5 Suppl):64S-70S.
159. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21(3):133-156.
160. Shukla HS, Rao RR, Banu N, et al. Enteral hyperalimentation in malnourished surgical patients. *Indian J Med Res* 1984; 80:339-346.

161. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134(1):36-42.
162. Ryan AM, Hearty A, Prichard RS, et al. Association of hypoalbuminemia on the first postoperative day and complications following esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(10):1355-1360.
163. Relles DM, Richards NG, Bloom JP, et al. Serum blood urea nitrogen and serum albumin on the first postoperative day predict pancreatic fistula and major complications after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(2):326-31 LID - 10.1007/s11.
164. Noji T, Nakamura T, Ambo Y, et al. Clinically relevant pancreas-related infectious complication after pancreaticoenteral anastomosis could be predicted by the parameters obtained on postoperative day 3. *Pancreas* 2012; 41(6):916-21 LID - 10.1097/MPA.
165. Berger AC, Howard TJ, Kennedy EP, et al. Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5):738-47; discussion 747-9.
166. Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2002; 26(1):99-104.
167. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* 1991; 11(5):1831-1848.
168. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery* 2003; 134(5):766-771.
169. Uemura K, Murakami Y, Sudo T, et al. Elevation of urine trypsinogen 2 is an independent risk factor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2012; 41(6):876-81 LID - 10.1097/MPA.
170. Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, et al. Two-stage pancreatojejunostomy in pancreaticoduodenectomy: a retrospective analysis of short-term results. *Am J Surg* 2008; 196(1):3-10 LID - 10.1016/j.a.
171. Poon RT, Lo SH, Fong D, et al. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002; 183(1):42-52.
172. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 246(3):425-33; discussion 433-5.
173. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* 1991; 11(5):1831-1848.
174. Kuroki T, Tajima Y, Kitasato A, et al. Stenting versus non-stenting in pancreaticojejunostomy: a prospective study limited to a normal pancreas without fibrosis sorted by using dynamic MRI. *Pancreas* 2011; 40(1):25-9 LID - 10.1097/MPA.
175. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(9):1280-90; discussion 1290.

176. Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg* 2011; 253(5):879-85 LID - 10.1097/SLA.
177. Roder JD, Stein HJ, Bottcher KA, et al. Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study. *Ann Surg* 1999; 229(1):41-48.
178. Mok KT, Wang BW, Liu SI. Management of pancreatic remnant with strategies according to the size of pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999; 86(8):1018-1019.
179. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008; 32(3):419-28 LID - 10.1007/s00.
180. Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, et al. Is the enteral replacement of externally drained pancreatic juice valuable after pancreatoduodenectomy? *Surg Today* 2014; 44(2):252-9 LID - 10.1007/s005.
181. Wu JM, Tsai MK, Hu RH, et al. Reflux esophagitis and marginal ulcer after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(5):824-8 LID - 10.1007/s116.
182. Kingsnorth AN. Safety and function of isolated Roux loop pancreaticojejunostomy after Whipple's pancreaticoduodenectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76(3):175-179.
183. Papadimitriou JD, Fotopoulos AC, Smyrniotis B, et al. Subtotal pancreatoduodenectomy: use of a defunctionalized loop for pancreatic stump drainage. *Arch Surg* 1999; 134(2):135-139.
184. Khan AW, Agarwal AK, Davidson BR. Isolated Roux Loop duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy avoids pancreatic leaks in pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2002; 19(3):199-204.
185. Ke S, Ding XM, Gao J, et al. A prospective, randomized trial of Roux-en-Y reconstruction with isolated pancreatic drainage versus conventional loop reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2013; 153(6):743-52 LID - 10.1016/j.s.
186. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346(15):1128-1137.
187. Okano K, Kakinoki K, Suto H, et al. Persisting ratio of total amylase output in drain fluid can predict postoperative clinical pancreatic fistula. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011.
188. Fuks D, Piessen G, Huet E, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg* 2009; 197(6):702-9 LID - 10.1016/j.am.
189. Kosaka H, Kuroda N, Suzumura K, et al. Multivariate logistic regression analysis for prediction of clinically relevant pancreatic fistula in the early phase after pancreaticoduodenectomy. LID - 10.1002/jhbp.11 [doi]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013.
190. Kurahara H, Shinchi H, Maemura K, et al. Indicators of complications and drain removal after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res* 2011; 170(2):e211-6 LID - 10.1016/j.js.
191. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surg. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18(4):601-8 LID - 10.1007/s005.

192. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Nara S, et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2011; 35(12):2747-55 LID - 10.1007/s00.
193. Daskalaki D, Butturini G, Molinari E, et al. A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(1):91-8 LID - 10.1007/s004.
194. Schmidt CM, Choi J, Powell ES, et al. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. *HPB Surg* 2009; 2009:404520 LID-10.1155/2009/404520.
195. Moskovic DJ, Hodges SE, Wu MF, et al. Drain data to predict clinically relevant pancreatic fistula. *HPB (Oxford)* 2010; 12(7):472-81 LID - 10.1111/j.1.
196. Molinari E, Bassi C, Salvia R, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg* 2007; 246(2):281-287.
197. Sutcliffe RP, Battula N, Haque A, et al. Utility of drain fluid amylase measurement on the first postoperative day after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2012; 36(4):879-83 LID - 10.1007/s00.
198. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(11):1451-8; discussion 1459.
199. Hashimoto N, Ohyanagi H. Pancreatic juice output and amylase level in the drainage fluid after pancreatoduodenectomy in relation to leakage. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(44):553-555.
200. Facy O, Chalumeau C, Poussier M, et al. Diagnosis of postoperative pancreatic fistula. *Br J Surg* 2012; 99(8):1072-5 LID - 10.1002/bjs.
201. Kawai M, Tani M, Terasawa H, et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244(1):1-7.
202. Bassi C, Molinari E, Malleo G, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252(2):207-14 LID - 10.1097/SLA.
203. Buchler MW, Friess H. Evidence forward, drainage on retreat: still we ignore and drain!?. *Ann Surg* 2006; 244(1):8-9.
204. Schmidt CM, Choi J, Powell ES, et al. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. *HPB Surg* 2009; 2009:404520 LID-10.1155/2009/404520.
205. Diener MK, Tadjalli-Mehr K, Wente MN, et al. Risk-benefit assessment of closed intra-abdominal drains after pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis assessing the current state of evidence. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(1):41-52 LID - 10.1007/s00.
206. Bruno O, Brancatelli G, Sauvanet A, et al. Utility of CT in the diagnosis of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(3):W175-80 LID - 10.2214/AJR.

207. Nagai S, Fujii T, Kodera Y, et al. Impact of operative blood loss on survival in invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2011; 40(1):3-9 LID - 10.1097/MPA.
208. Frymerman AS, Schuld J, Ziehen P, et al. Impact of postoperative pancreatic fistula on surgical outcome--the need for a classification-driven risk management. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(4):711-8 LID - 10.1007/s116.
209. Gebauer F, Kloth K, Tachezy M, et al. Options and limitations in applying the fistula classification by the International Study Group for Pancreatic Fistula. *Ann Surg* 2012; 256(1):130-8 LID - 10.1097/SLA.
210. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Nara S, et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2011; 35(12):2747-55 LID - 10.1007/s00.
211. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1):1-14 LID - 10.1016/j.j.
212. Ansoerge C, Regner S, Segersvard R, Strommer L. Early intraperitoneal metabolic changes and protease activation as indicators of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; 99(1):104-11 LID - 10.1002/bjs.
213. Jansson K, Ungerstedt J, Jonsson T, et al. Human intraperitoneal microdialysis: increased lactate/pyruvate ratio suggests early visceral ischaemia. A pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(9):1007-1011.
214. Petersson U, Borgstrom A. Characterization of immunoreactive trypsinogen activation peptide in urine in acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7(3):274-282.
215. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335(8680):4-8.
216. Lerch MM, Gorelick FS. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84(3):549-63, viii.
217. Raty S, Sand J, Nordback I. Detection of postoperative pancreatitis after pancreatic surgery by urine trypsinogen strip test. *Br J Surg* 2007; 94(1):64-69.
218. Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci* 2007; 52(1):1-17.
219. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairiy G, et al. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88(9):1157-1168.
220. Parr ZE, Sutherland FR, Bathe OF, Dixon E. Pancreatic fistulae: are we making progress? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15(6):563-9 LID - 10.1007/s005.
221. Tadano S, Terashima H, Fukuzawa J, et al. Early postoperative oral intake accelerates upper gastrointestinal anastomotic healing in the rat model. *J Surg Res* 2011; 169(2):202-8 LID - 10.1016/j.js.
222. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2008; 247(5):721-9 LID - 10.1097/SLA.

223. Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, et al. Fast track--different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(7):880-887.
224. Balzano G, Zerbi A, Braga M, et al. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008; 95(11):1387-93 LID - 10.1002/bjs.
225. Bassi C, Malleo G, Pederzoli P. In reply to "Pancreatic surgery 101. Drain, no drain, early drain removal or late drain removal. What are the data? Where do we go from here". *Ann Surg* 2011; 253(4):844-5 LID - 10.1097/10.1.
226. Yeo CJ. Pancreatic surgery 101: drain, no drain, early drain removal, or late drain removal. What are the data? Where do we go from here? *Ann Surg* 2010; 252(2):215-6 LID - 10.1097/SLA.

BIOGRAFIJA

Dugalić dr Vladimir je rođen 24.01.1967. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1987. godine, a diplomirao je 1992. godine sa srednjom ocenom 10. Po završetku opšteg lekarskog staža, 1993. godine započeo je specijalizaciju iz opšte hirurgije, a specijalistički ispit je položio u junu 1998. godine, sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu pod nazivom "Značaj prognostičkih faktora pri hirurškom lečenju karcinoma glave pankreasa" odbranio je u maju 2007. godine. Od juna 1998. godine, zaposlen je na neodređeno vreme kao lekar specijalista na Prvoj Hirurškoj Klinici, Kliničkog Centra Srbije, u Beogradu. U septembru 2008. god. izabran je u zvanje asistenta za predmet Hirurgija sa Anesteziologijom, na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Od 2002 – 2006 godine je radio sa prof. dr Božinom Radevićem, osnivačem transplantacione hirurgije jetre u našoj zemlji. Na preporuku prof. dr Zorana Gerzića, za vreme specijalizacije, proveo je mesec dana na hirurškom odeljenju u Veneciji kod prof. Dr. C. Tremolada, juna 1996. U periodu jul-avgust 1997, i novembar-decembar 2003, bio je na usavršavanju u Hammersmith bolnici u Londonu, kod prof. dr Nagy Habib-a, i prof. dr R. Williamson-a. Mesec dana je bio u bolnici Paul Brousse Villejuif u Parizu (HBP unit), kod prof. dr D. Castaign-a, maj 2006 (hepatobiliopankreatična i transplantaciona hirurgija). Mesec dana je proveo u bolnici Gustavo Rossi u Veroni, Italija, kod prof dr Claudio Bassi-ja, april 2008 (hirurgija pankreasa). Mesec dana je bio u bolnici Nagoya University Hospital kod prof. dr Akimasa Nakao-a, februar 2010 (hirurgija jetre i pankreasa). Mesec dana je bio u bolnici Red Cross Medical Centre, kod prof. dr Masatoshi Makuuchi-ja, april 2011 (hirurgija jetre i pankreasa i transplantacija). Dve nedelje je bio u bolnici Universitats Spital Ciri, kod prof. dr P. A. Clavien-a, oktobar 2012 (hirurgija jetre, pankreasa i transplantacija). Mesec dana je bio u bolnici Kings College u Londonu, kod prof. dr Nigela Heaton-a, jul 2013 (HPB i transplantacija jetre). Autor je i koautor u preko 30 stručnih radova i publikacija, od kojih je 25 objavljeno u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka. Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva, i Evropskog Pankreasnog Kluba.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Vladimir D Dugalić

broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

RANO OTKRIVANJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KLINIČKI ZNAČAJNE PAKREASNE FISTULE
KOD BOLESNIKA POSLE CEFALIČNE DUODENOPANKREATEKTOMIJE

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.05.2014



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. Dugalić', is written over a horizontal line.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Vladimir D Dugalić

Broj upisa

Studijski program _____

Naslov rada RANO OTKRIVANJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KLINIČKI ZNAČAJNE PAKREASNE FISTULE KOD BOLESNIKA POSLE CEFALIČNE DUODENOPANKREATEKTOMIJE

Mentor prof dr Srbislav Knežević

Potpisani Vladimir D Dugalić

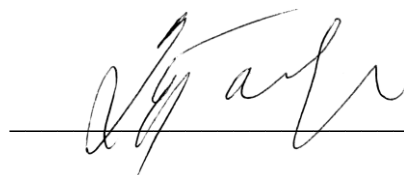
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.05.2014



A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'V. Dugalić'.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

RANO OTKRIVANJE I FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KLINIČKI ZNAČAJNE
PAKREASNE FISTULE KOD BOLESNIKA POSLE CEFALIČNE
DUODENOPANKREATEKTOMIJE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

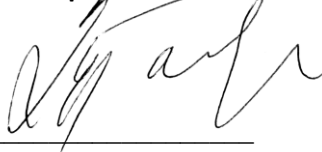
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 18.05.2014

Potpis doktoranda



1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.