

## بررسی میزان بروز فیستول پانکراس پس از انجام پانکراتیکو ژوژنوستومی در بیماران تحت جراحی Whipple

بهنام صانعی<sup>۱</sup>، محسن کلاه‌دوزان<sup>۲</sup>، حمیدرضا جعفری<sup>۳</sup>، محمدحسین صانعی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** عمل جراحی پانکراتیکو دئودنکتومی (Whipple) درمان انتخابی برای بیمارانی است که دارای توده‌های خوش‌خیم یا بدخیم در ناحیه‌ی سر پانکراس می‌باشند. آناستوموز پانکراس، به عنوان مهم‌ترین بخش این عمل جراحی تلقی می‌شود. فیستول پانکراس، مهم‌ترین عارضه پس از این جراحی می‌باشد.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی بیماران مبتلا به تومور پانکراس که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ تحت جراحی پانکراتیکو دئودنکتومی و آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی در شهر اصفهان قرار گرفتند، انجام گردید. با توجه به معیارها و تعاریف جدول International study group of pancreatic fistula (ISGPF)، میزان بروز فیستول پس از جراحی Whipple در بیماران ارزیابی گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون  $\chi^2$  تحلیل گردید.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه‌ی آینده‌نگر، ۸۲ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند. میزان بروز فیستول پانکراس پس از انجام آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی، ۲۶ بیمار (۳۱/۷ درصد) بر اساس درن راست گزارش شده و بر اساس درن چپ ۱۴ بیمار (۱۷/۰ درصد) بود. با وجود این که بین بروز فیستول پانکراس و اندازه‌ی مجرای پانکراس، ارتباط معنی‌داری یافت شد، سن، جنس، هیستولوژی تومور و قوام پانکراس، تأثیری در بروز فیستول پانکراس نداشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه، اندازه‌ی مجرای پانکراس کمتر از ۳ میلی‌متر، یک عامل خطر برای بروز فیستول پانکراس است و میزان بروز فیستول پانکراس بر اساس محل درن متفاوت می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** فیستول پانکراس، پانکراتیکو ژوژنوستومی، جراحی Whipple

**ارجاع:** صانعی بهنام، کلاه‌دوزان محسن، جعفری حمیدرضا، صانعی محمدحسین. بررسی میزان بروز فیستول پانکراس پس از انجام پانکراتیکو

ژوژنوستومی در بیماران تحت جراحی Whipple. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۹): ۱۱۱۳-۱۱۰۶

انتخابی برای اختلالات درگیر کننده‌ی سر پانکراس نظیر پانکراتیت مزمن، ادنوم‌های بزرگ و Periampullary تومورها مطرح می‌شود. در این عمل جراحی، نه تنها روش جداسازی سر پانکراس، بلکه روش بازسازی آناستوموز پانکراس، اهمیت ویژه‌ای دارد. آناستوموز پانکراس، به علت نقش اصلی که در عوارض بعد از عمل آناستوموزهای شکمی دارد، به عنوان مهم‌ترین قسمت عمل Whipple تلقی می‌شود (۷). شایع‌ترین عارضه بعد از انجام Pancreatoduodenectomy، تخلیه‌ی تأخیری معده است، اما سپسیس (Sepsis)، خون‌ریزی، آبسه‌ی داخل شکمی، نشت

### مقدمه

عمل جراحی Whipple یا Pancreatoduodenectomy از سال ۱۹۳۵ انجام شده و در ۱۵ سال اخیر، پیشرفت‌های زیادی داشته است. عمل‌های جراحی پانکراس، با عوارض بعد از عمل و خطر مرگ قابل توجهی همراه هستند (۱-۳). به خاطر پیشرفت‌های تکنیکی و مهارتی جدید، میزان مرگ و میر بیماران از ۲۰ درصد به کمتر از ۵ درصد کاهش یافته است، اما همچنان میزان عوارض و ناکارآمدی بعد از عمل، بین ۵۰-۳۰ درصد حتی در مراکز تخصصی می‌باشد (۴-۶). Partial Pancreatoduodenectomy، به عنوان عمل جراحی

۱- دانشیار، گروه جراحی پانکراتوبیلیاری و پیوند، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه جراحی توراکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

برای بیماران شرایط مطالعه توضیح داده شد و فرم رضایت آگاهانه از بیماران اخذ گردید. تمامی اعمال جراحی توسط یک جراح پیوند کبد بر روی بیماران انجام گرفت. پیش از انجام مطالعه، اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس بیماران بر اساس پرونده‌ها استخراج گردید.

در طی عمل جراحی، برای بیمار روش استاندارد (Standard) یا حفظ مجرای پیلور (Pylorus preserving) بر اساس نظر جراح انتخاب گردید. غدد لنفاوی ناحیه‌ی سر پانکراس، ناحیه‌ی شریان کبدی مشترک و لیگامان هپاتودونال جهت بررسی پاتولوژیک خارج گردید. سر پانکراس با فاصله‌ی ۲ سانتی‌متر از مرز توده با تیغ جراحی تحت برش قرار گرفت. پس از خارج کردن توده، آناستوموزها به شرح زیر صورت گرفت. در ابتدا، ۱/۵ سانتی‌متر از باقی‌مانده‌ی پانکراس از روی ورید طحالی آزادسازی گردید. سر پروگزیمال ژوژنوم، از میان مزوکولون راست تا نزدیک پانکراس بالا آورده شد. آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی به صورت Duct-to-mucosa در دو لایه انجام گرفت. لایه‌ی اول با استفاده از نخ دو سوزن Prolene ۰-۴ (Prolene; Ethicon, Inc, NJ) به صورت متوالی انجام گرفت. لایه‌ی خلفی در ابتدا در محل تحتانی شروع شد و به سمت فوقانی ادامه پیدا کرد. این بخیه‌ها، بین لایه‌ی Seromuscular ژوژنوم و کپسول پانکراس ارتباط برقرار کردند.

سپس، ژوژنوستومی با استفاده از الکتروکوتر در تناسب با مجرای پانکراس صورت گرفت. سپس، دیواره‌ی خلفی مجرای پانکراس همراه با قسمتی از بافت پانکراس و قسمتی از ژوژنوم به صورت جداگانه به صورت الگوی Parachute با استفاده از نخ ۰-۶ Polydioxanone ethicon (PDS) یا PDS) به هم بخیه گردید. نکته‌ی متمایز کننده، قرار دادن یک Feeding tube اطفال ۱۰ سانتی‌متری در مجرای پانکراس و ورودی ژوژنوستومی پیش از اتمام پانکراتیکو ژوژنوستومی بود. سپس، لایه‌ی قدامی آناستوموز Duct-to-mucosa نیز به روش لایه‌ی خلفی بخیه گردید. سپس، لایه‌ی کپسول پانکراس و ژوژنوم در ادامه‌ی لایه‌ی خلفی توسط نخ Prolene ۰-۴ بخیه گردید. در نتیجه، ژوژنوم به بالا کشیده شد و روی آناستوموز داخلی را پوشاند. همچنین، ژوژنوم به باقی‌مانده‌ی پانکراس لنگر گردید. آناستوموز مجرای صفراوی به ژوژنوم در ۱۰ سانتی‌متری آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی انجام گردید. همچنین، آناستوموز هپاتو ژوژنوستومی در یک لایه انجام گردید. در ۴۰ سانتی‌متری دیستال هپاتو ژوژنوستومی، آناستوموز گاسترانتروستومی در دو لایه انجام گردید. دو عدد درن Jackson-Pratt در نزدیک محل آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی قرار گرفت. یک درن در ناحیه‌ی پانکراتیکو ژوژنوستومی با عبور سوراخ Winslow قرار گرفت و از

آناستوموز پانکراس و تشکیل فیستول، از جمله عوارض اصلی می‌باشند (۴، ۲-۱).

آناستوموز پانکراس به ژوژنوم، به عنوان روش رایج در آناستوموز بعد از جداسازی سر پانکراس است. در روش جدید Duct-to-mucosa در ابتدا مجرای پانکراس به موکوس لوپ ژوژنوم آناستوموز می‌شود. سپس، در یک لایه‌ی ثانویه، لوپ ژوژنوم به کپسول پانکراس بخیه می‌شود. در نتیجه، ترشحات پانکراس به طور مستقیم از داخل مجرا به لومن ژوژنوم تخلیه می‌شود و پارانشیم پانکراس نیز در مجاورت با دیواره‌ی ژوژنوم قرار می‌گیرد. همچنین، به دلیل وجود اختلاف اندازه‌ی سر پانکراس با لوپ ژوژنوم، امروزه روش End-to-side به روش End-to-end ترجیح داده می‌شود؛ چرا که در این روش، اندازه و شکل سوراخ باز شده بر روی لوپ ژوژنوم با مجرای پانکراس تطابق داده می‌شود (۸، ۲-۱).

فیستول پانکراس، به معنای وجود یک ارتباط غیر طبیعی بین بافت اپی‌تلیال مجرای پانکراس با بافت اپی‌تلیال دیگر می‌باشد و به طور الزامی، به معنای نشت آناستوموز پانکراس نمی‌باشد. فیستول پانکراس، به دو شکل فیستول بیوشیمیایی و شکست (Breakdown) آناستوموز تعریف می‌شود (۸، ۴، ۱). وجود ترشحات حاوی آمیلاز به میزان سه برابر میزان طبیعی سرم در درناژ منطقه‌ی پانکراس برای مدت بیش از سه روز پس از جراحی، به عنوان فیستول بیوشیمیایی تعریف می‌شود. وجود علائم بالینی حاکی از Sepsis (تب، پرتونیت، افزایش درد، لکوسیتوز و وجود ترشحات عفونی در درناژ) یا وجود شواهد رادیولوژی نشت آناستوموز در تشخیص شکست آناستوموز لازم است.

وجود فیستول بیوشیمیایی، به تنهایی خطرناک نیست و در ۲۰ درصد موارد وجود دارد، اما با وجود نادر بودن شکست آناستوموز، این عارضه نقش اصلی در مرگ و میر و طولانی شدن مدت بستری بیماران بازی می‌کند. ترشحات پانکراس به علت داشتن پروتاز، نقش اصلی در تخریب بافت پانکراس و عدم بهبودی مجرا و سستی آناستوموز دارد (۲-۱). در این مطالعه، میزان بروز فیستول پانکراس پس از پانکراتیکو ژوژنوستومی به روش Duct-to-mucosa و همچنین، عوامل مؤثر در بروز آن مورد بررسی قرار گرفت.

## روش‌ها

این مطالعه، بر روی بیمارانی انجام گرفت که کاندیدای جراحی Whipple و انجام پانکراتیکو دئودنکتومی در سال‌های ۱۳۹۴-۹۰ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان بودند. این مطالعه مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه اصفهان بود و پیش از انجام مطالعه،

یک نفر تحت جراحی پانکراتکتومی کامل قرار گرفت و در دو بیمار، پانکراس بسته شد و پانکراتیکو ژوژنوستومی انجام نگردید. در نتیجه، اطلاعات ۸۲ بیمار که به روش Duct-to-mucosa تحت آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی قرار گرفته بودند، تحت بررسی قرار گرفت. ۵۷ بیمار (۶۹/۵ درصد) مرد و ۲۵ بیمار (۳۰/۵ درصد) زن بودند. میانگین سنی همگی بیماران ۵۶/۵۴ سال بود. بر اساس آزمون  $\chi^2$  رابطه‌ی معنی‌داری بین سن ( $P = ۰/۷۳۱$ ) و جنس ( $P = ۰/۴۲۷$ ) یا بروز فیستول پانکراس یافت نشد. ۴۷ بیمار تحت جراحی Whipple به صورت استاندارد و ۳۵ بیمار به صورت Pylorus preserving قرار گرفتند، اما ارتباطی بین نوع جراحی Whipple و میزان بروز فیستول پانکراس مشاهده نشد. در گروه بیمارانی که دچار فیستول پانکراس شدند، قوام پانکراس در ۱۰ بیمار (۳۸/۴ درصد) سخت و در ۱۶ بیمار (۶۱/۶ درصد) نرم گزارش شد. همچنین، ۲۰ بیمار (۷۷ درصد) در این گروه، مجرای پانکراس کمتر از ۳ میلی‌متر داشتند، اما ۶ بیمار (۲۳ درصد) مجرای پانکراس بیشتر یا برابر با ۳ میلی‌متر داشتند. داده‌های آماری این مطالعه، بین مجرای پانکراس کمتر از ۳ میلی‌متر و میزان بروز فیستول ارتباط معنی‌داری ( $P = ۰/۰۰۱$ ) را گزارش نمودند، اما قوام پانکراس تأثیری بر میزان بروز فیستول پانکراس نداشت. ادنوکاریسینوما (۷۶/۱ درصد) شایع‌ترین یافته‌ی هیستولوژیک تومورها در میان بیماران بود. این یافته‌ی پاتولوژیک در هر دو گروه مبتلا به فیستول پانکراس و گروه بدون عارضه، بیشترین میزان را به خود اختصاص داد، اما در این مطالعه، هیستولوژی تومور به عنوان خطر برای بروز فیستول پانکراس شناخته نشد (جدول ۱).

سمت راست قدامی شکم خارج گردید. درن دیگر، از پشت طحال عبور داده شد و در نزدیک ناحیه‌ی پانکراتیکو ژوژنوستومی قرار گرفت و از سمت چپ قدامی شکم خارج گردید.

پس از جراحی، بیماران در ابتدا در Intensive care unit (ICU) و سپس در بخش جراحی تحت نظر قرار گرفتند. پس از عمل جراحی، به مدت ۵ روز برای بیماران Octreotide به میزان ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه به صورت Intravenous (IV) تجویز شد. درن‌ها تا روز ۷ یا زمانی که میزان ترشحات درن‌ها به کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر رسید، حفظ شدند. جهت بررسی میزان بروز فیستول پانکراس میزان آمیلاز درن‌ها و همچنین، آمیلاز خون در روزهای ۳، ۵ و ۷ پس از جراحی اندازه‌گیری شد. بر اساس معیارهای انجمن (ISGPF) International study group of pancreatic fistula (۹)، در صورتی که میزان آمیلاز درن ۳ برابر یا بیشتر از آمیلاز خون باشد، فیستول پانکراس برای بیمار مطرح می‌شود. همچنین، بر اساس معیارها، فیستول‌ها به سه گروه A، B و C دسته‌بندی شده‌اند.

اطلاعات دموگرافیک بیماران و همچنین اطلاعاتی نظیر قوام پانکراس و اندازه‌ی مجرای پانکراس جمع‌آوری گردید و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (SPSS Inc., Chicago, IL, version 22) مورد آنالیز قرار گرفت. در این مطالعه،  $P < ۰/۰۰۵$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه‌ی آینده‌نگر بر روی ۸۵ بیمار انجام گردید. در سیر مطالعه،

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران

ارزش P	بدون عارضه (۵۶ نفر)	مبتلا به فیستول پانکراس پس از عمل (۲۶ نفر)	عامل دموگرافیک
۰/۷۳۱	۵۱/۸	۵۴/۳	سن (سال)
۰/۴۲۷	۱۵/۴۱	۱۰/۱۶	جنسیت (مرد/زن)
۰/۲۴۱	۳۰	۱۷	نوع عمل استاندارد (Standard)
۰/۵۴۴	۲۶	۹	حفظ پیلور (Pylorus preserving)
۰/۰۷۲	۳۲	۱۰	قوام پانکراس سخت
	۲۴	۱۶	نرم
۰/۰۰۱	۴۴	۶	اندازه‌ی مجرای $\geq ۳$ میلی‌متر
	۱۲	۲۰	$< ۳$ میلی‌متر
۰/۱۱۲	۴۴	۱۹	هیستولوژی پس از آدنوکارسینوما
۰/۲۲۴	۱	۰	عمل ضایعه‌ی خوش‌خیم
۰/۶۸۵	۴	۲	تومور نورواندوکترین
۰/۱۸۹	۷	۵	دیگر موارد

جدول ۲. جدول تقسیم‌بندی فیستول پانکراس پس از عمل جراحی بر اساس تقسیم‌بندی (ISGPF) International study group of pancreatic fistula

شاخص	بدون فیستول	فیستول گروه A	فیستول گروه B	فیستول گروه C
آمیلاز درن	کمتر از ۳ برابر میزان آمیلاز	بیشتر از ۳ برابر میزان آمیلاز خون	بیشتر از ۳ برابر میزان آمیلاز خون	بیشتر از ۳ برابر میزان آمیلاز خون
شرایط بالینی	خوب	خوب	اغلب خوب	بدحال و مریض
نیاز به درمان اختصاصی	ندارد	ندارد	ندارد / دارد	دارد
انجام سونوگرافی / CT	منفی	منفی	منفی / مثبت	مثبت
درناژ مداوم (بیشتر از ۳ هفته)	ندارد	ندارد	به طور معمول دارد	دارد
عفونت	ندارد	ندارد	دارد	دارد
نیاز به بستری مجدد	ندارد	ندارد	دارد / ندارد	دارد / ندارد
سپسیس (Sepsis)	ندارد	ندارد	ندارد	دارد
نیاز به جراحی مجدد	ندارد	ندارد	ندارد	دارد
مرگ مرتبط با فیستول	ندارد	ندارد	ندارد	دارد

علایم عفونت شامل افزایش دمای بدن بیشتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد، قرمزی محل درن، تورم یا ترشحات چرکی می‌شود.

بستری مجدد به معنای بستری در هر بیمارستان به فاصله‌ی ۳۰ روز از مرخصی از بیمارستان اولیه که تحت جراحی قرار گرفته است.

سپسیس، به معنای وجود عفونت موضعی و داشتن کشت مثبت همراه با عفونت خون (احساس سرما، لرز و افزایش تعداد گلبول سفید) بوده است که نیازمند دریافت آنتی‌بیوتیک وریدی است و از نظر همودینامیک ناپایدار بوده است (ناپایداری همودینامیک به صورت بالا بودن بازده قلبی (Cardiac output) و پایین بودن مقاومت عروق محیطی به مدت ۲۴ ساعت پس از این که دمای بدن به بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد رسید، خود را نشان می‌دهد) (۹).

### بحث

با توجه به آمار گزارش شده، میزان مرگ و میر پس از جراحی بر روی پانکراس کاهش یافته است، اما همچنان میزان بالایی از عوارض و ناتوانی پس از عمل مشاهده می‌شود (۱۱-۱۰، ۶). فیستول پانکراس، پس از جراحی به عنوان مهم‌ترین عارضه و عامل اصلی مرگ و میر بیان شده است (۲). بنابراین، با توجه به ضروری که فیستول پانکراس به صورت اقتصادی و حیاتی به بیماران وارد می‌کند، بررسی و پی‌گیری این عارضه به عنوان قدم اصلی پس از جراحی پانکراس ذکر شده است (۱۳-۸). عوارض بعد از عمل شامل مواردی همچون خونریزی، تأخیر در تخلیه‌ی معده و مرگ می‌شود (۱۴).

در طی عمل جراحی Whipple، مهم‌ترین بخش روش انجام آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی است که ارتباط مستقیم با بروز فیستول پانکراس دارد (۱۵). جهت انجام این آناستوموز، مطالعات مختلف روش‌های متفاوتی را بررسی کرده‌اند (۲۰-۲) که روش Duct-to-mucosa و روش Invagination به عنوان شایع‌ترین روش‌ها گزارش شده‌اند (۲۴-۲۱). تا به حال، مطالعات مختلف برتری روش‌های آناستوموز را نسبت به یکدیگر بررسی کرده‌اند، اما همچنان هر مرکز جراحی با توجه به یافته‌های خود و تجربه‌ی بالینی در مورد نوع آناستوموز تصمیم‌گیری می‌کند (۲۳، ۱۵-۱۴).

در بعضی مراکز، آناستوموز Duct-to-mucosa به عنوان روش برتر گزارش شده است. در این مطالعات، این روش، عملکرد بهتر، ایمنی بیشتر و بازدهی طولانی‌تری را از خود نشان داده است. علاوه بر آن، این روش به صورت فراگیرتری توسط جراحان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۷-۱۸). از طرف دیگر، بعضی مطالعات تفاوتی بین

میزان بروز فیستول پانکراس بر اساس درن راست ۲۶ بیمار (۳۱/۷ درصد) گزارش شد. متوسط بروز زمان فیستول پانکراس در طی ۴ روز پس از جراحی بود. بر اساس جدول معیارهای ISGPF (جدول ۲)، ۲۲ بیمار در گروه A، ۳ بیمار در گروه B و ۱ بیمار در گروه C بودند. در ۲ نفر از بیماران گروه B، پس از خروج درن راست، یک فیستول پوستی با ترشحات پانکراس شکل گرفت که پس از ۱۰ روز به صورت خود به خودی بهبود یافتند. بیمار مبتلا به فیستول نوع C، ۲۴ ساعت پس از جراحی دچار خونریزی داخل شکمی شد و تحت درمان حمایتی قرار گرفت، اما به دنبال هماتوم عفونی و سپسیس، ۳ روز پس از جراحی فوت کرد.

بر اساس درن سمت چپ، ۱۴ بیمار مبتلا به فیستول پانکراس بودند که همگی در گروه A قرار داشتند. تمامی بیمارانی که بر اساس درن سمت چپ دچار فیستول شده بودند، با توجه به درن راست نیز فیستول پانکراس داشتند. میزان موفقیت (Efficacy) درن سمت راست در تشخیص فیستول پانکراس ۱۰۰ درصد و بر اساس درن سمت چپ ۵۳/۸ درصد گزارش شد، اما در این مطالعه، داده‌ی آماری مبنی بر علت تفاوت بین بروز فیستول پانکراس بر اساس محل درن یافت نشد (جدول ۳).

جدول ۳. میزان بروز فیستول پانکراس

فیستول پانکراس	درن سمت راست	درن سمت چپ
رده‌ی A	۲۲ نفر (۲۶/۸ درصد)	۱۴ نفر (۱۷/۰ درصد)
رده‌ی B	۳ نفر (۳/۶ درصد)	۰
رده‌ی C	۱ نفر (۱/۲ درصد)	۰

بروز فیستول پانکراس بر اساس درن چپ، ۱۷/۰ درصد بود. تمامی فیستول‌های گزارش شده بر اساس درن سمت چپ در گروه A قرار داشتند. همچنین، درن سمت راست، تمامی بیماران تشخیص داده شده با فیستول توسط درن سمت راست را پوشش می‌دهد.

اطلاعات آماری این مطالعه، یافته‌ای جهت توجیه این اختلاف گزارش نکرده است و لازم است مطالعات بیشتری بر روی تأثیر محل درن در تشخیص بروز فیستول پانکراس انجام گیرد. با این وجود، با توجه به یافته‌های پیش گفته، درن سمت چپ در تشخیص فیستول پانکراس در مقایسه با درن سمت راست، ۵۳ درصد عملکرد تشخیصی داشته است. مطالعه‌ی کنونی، اولین مطالعه‌ای است که میزان بروز فیستول پانکراس بر اساس مکان درن را بیان می‌کند. میزان بروز فیستول رده‌های B و C در مطالعات دیگر در روش Duct-to-mucosa بین ۳-۷ درصد و در روش Invagination بین ۱۲-۲۰ درصد بوده است (۲۸، ۲۰).

در مطالعه‌ی حاضر نیز میزان بروز فیستول پانکراس انواع B و C ۴/۸ درصد بود. در این مطالعه، ۳ بیمار دچار فیستول نوع B شده بودند که همگی تحت درمان حمایتی قرار گرفتند. ۲ بیمار مبتلا به فیستول گروه B، پس از خروج درن در روز ۱۰ پس از عمل، دچار فیستول Entero-cutaneous شدند که به صورت خود به خودی و بدون نیاز به مداخله‌ی جراحی بهبود یافتند. ۱ بیمار مبتلا به فیستول پانکراس نوع C شد که ۲۴ ساعت پس از عمل، دچار خونریزی وسیع داخل شکمی شد که در ابتدا تحت سرم‌درمانی و تزریق خون در ICU قرار گرفت. یک روز پس از عمل ابتدایی، به دنبال عفونت هماتوم داخل شکم بیمار تحت عمل جراحی مجدد جهت تخلیه‌ی هماتوم و ترمیم محل آناستوموز قرار گرفت که متأسفانه بیمار به دنبال سپسیس فوت کرد.

مطالعات مختلف عوامل خطر جهت ایجاد فیستول پانکراس را متذکر شده‌اند که شامل موارد سن بالا، زردی پیش از عمل، چاقی، تکنیک جراحی، تعبیه‌ی Stent مجرای پانکراس، قوام پانکراس و اندازه‌ی مجرا می‌شود (۳۰، ۲۸، ۱۱). در مطالعه‌ی دیگری نیز همانند مطالعه‌ی کنونی، رابطه‌ی بین بروز فیستول پانکراس و استفاده از تکنیک Standard یا Pylorus preserving گزارش نشده است (۲۸). در مطالعات گزارش شده است که میزان سن بالا به عنوان یک عامل خطر در نظر گرفته شده است (۲۹-۲۸)، اما در مطالعه‌ی اخیر، رابطه‌ی بین سن و میزان بروز فیستول پانکراس یافت نشد. در مطالعه‌ی اخیر، از میان بیماران مبتلا به فیستول پانکراس، ۶۱ درصد مرد بودند. در این مطالعه، رابطه‌ی بین جنس و بروز فیستول پانکراس یافت نشد. مطالعات دیگر نیز جنس را به عنوان عامل خطر برای فیستول پانکراس بیان نکردند (۲۹، ۲).

بروز فیستول پانکراس در میان روش Duct-to-mucosa و Invagination گزارش نکرده‌اند، اما در بررسی‌های انجام گرفته با وجود یکسان بودن میزان بروز فیستول پانکراس در هر دو گروه، فیستول‌های رده‌های B و C که به صورت بالینی علایم را نشان داده و خطر بیشتری داشته‌اند، در گروه Duct-to-mucosa کمتر مشاهده شده‌اند (۲۹-۲۸). در مطالعه‌ی کنونی نیز میزان بروز فیستول ۳۱/۷ درصد بوده است، اما با این وجود، تنها ۴/۸ درصد از بیماران فیستول گروه‌های B و C داشتند.

به طور کلی، مطالعات میزان تجربه‌ی بالینی جراح و روش آناستوموز را در بروز فیستول پانکراس مؤثر دانسته‌اند (۳۰). تعبیه‌ی Stent در هنگام آناستوموز پانکراتیکو ژوژنوستومی، می‌تواند سبب بازسازی ایمن مسیر آناستوموز و تخلیه‌ی ترشحات صفراوی شود. همچنین، این روش از تنگی مجرای پانکراس پس از آناستوموز به خصوص در بیمارانی که مجرای کوچکی دارند، جلوگیری می‌کند (۳۱). با این وجود، در یک مطالعه‌ی انجام شده بر روی ۵۳۲ بیمار، تعبیه‌ی Stent تأثیری بر میزان بروز فیستول پانکراس پس از آناستوموز نداشته است (۲۹، ۸، ۲). در این مطالعه برای تمامی بیماران در هنگام آناستوموز Duct-to-mucosa، تعبیه‌ی stent مجرای پانکراس انجام گرفته است. فیستول پانکراس در اثر شکست آناستوموز بین مجرای پانکراس و ژوژنوم رخ می‌دهد که در صورتی که نوع آناستوموز Duct-to-mucosa باشد، از قطر ۳ میلی‌متر ترشحات نشأت می‌کنند، اما در صورتی که از روش Invagination استفاده شود، نشأت ترشحات از قطر ۳ سانتی‌متر رخ می‌دهد که با احتمال بیشتر نشأت و خونریزی و آلودگی داخل شکم همراه است (۱). به طور متوسط، مطالعات انجام شده بر روی تکنیک Duct-to-mucosa میزان بروز فیستول پانکراس را بین ۴۰-۱۵ درصد گزارش کرده‌اند. همچنین، در این مطالعه میزان بروز فیستول پانکراس ۳۱/۷ درصد بوده است. در تقسیم‌بندی انواع فیستول پانکراس توسط ISGPF، در گروه A، بیماران علامت بالینی ندارند و بر اساس میزان آمیلاز درن تشخیص داده می‌شوند و بیماران این گروه تحت نظر قرار می‌گیرند. در گروه B، بیماران دارای نکات مثبت رادیولوژیک و علامت مختصر بالینی مانند درد شکم می‌باشند که با استفاده از مایع درمانی و تجویز آنتی‌بیوتیک تحت مراقبت قرار می‌گیرند. در گروه C، بیماران دچار علایم حیاتی ناپایدار می‌باشند و نیاز به مداخله‌ی تهاجمی همچون جراحی مجدد دارند (۲۸، ۱۱).

در این مطالعه نیز، تمامی بیماران توسط جراح کبید و مجاری صفراوی، تحت آناستوموز Duct-to-mucosa قرار گرفتند که میزان بروز فیستول پانکراس بر اساس درن راست، ۳۱/۷ درصد بود که انواع B و C در این روش ۴/۸ درصد بودند. از طرف دیگر، میزان

گذشته (۳۱-۳۰، ۱) بوده است.

در نتیجه، در این مطالعه که در یک مرکز جراحی و توسط یک متخصص جراحی کبد، پانکراس و مجاری صفراوی انجام شده است، میزان بروز فیستول پانکراس پس از آناستوموز Duct-to-mucosa ۳۱/۷ درصد بوده است که رده‌های B و C ۴/۸ درصد را در بر می‌گیرند. با توجه به داده‌های آماری این مطالعه، اندازه‌ی مجرای پانکراس کمتر از ۳ میلی‌متر به عنوان یک عامل خطر برای فیستول پانکراس یافت شده است. همچنین، محل درن می‌تواند در میزان تشخیص فیستول پانکراس مؤثر باشد. این مطالعه، برای اولین بار میزان بروز فیستول پانکراس پس از جراحی را بر اساس محل درن تعیین می‌کند، اما به مطالعات بیشتر جهت بررسی موفقیت این روش آناستوموز در جهت پیش‌گیری از بروز فیستول پانکراس نیاز است.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۷۷۹ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شده و با حمایت‌های ایشان به انجام رسیده است. از این رو، نویسندگان این مقاله از زحمات این معاونت تقدیر و تشکر می‌نمایند.

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Bai و همکاران قوام پانکراس بر بروز فیستول پانکراس تأثیر نداشته است (۱). در مطالعه‌ی حاضر، از بین بیماران مبتلا به فیستول پانکراس، ۳۸/۴ درصد قوام سخت داشته‌اند، اما با این وجود، قوام پانکراس مانند مطالعات قبلی (۲۹، ۱) تأثیری بر بروز فیستول پانکراس نداشت. مطالعات بیان می‌کنند که کوچک بودن مجرای پانکراس منجر به سخت‌تر شدن شرایط برای جراح در حین آناستوموز و احتمال ایجاد تنگی یا بسته شدن مسیر در حین گره زدن و در نتیجه بروز فیستول پانکراس می‌گردد (۲۶-۲۹). اندازه‌ی مجرای پانکراس، کمتر از ۳ میلی‌متر به عنوان یک عامل خطر و قابل توجه در نظر گرفته شده است (۲۵). در این مطالعه نیز میزان بروز فیستول پانکراس در بیمارانی که مجرای پانکراس کمتر از ۳ میلی‌متر داشته‌اند (۷۷ درصد)، بیشتر گزارش شده است و مجرای پانکراس کوچک، به عنوان یک عامل خطر برای بروز فیستول پانکراس مطرح شده است. شایع‌ترین پاتولوژی توده‌های پانکراس آدنوکارسینوما بوده است. بعضی مطالعات، میزان بروز فیستول پانکراس در بیماران دچار تومور آدنوکارسینوما را کمتر گزارش کرده‌اند (۱)، اما در داده‌های آماری این مطالعه، هیستولوژی توده، تأثیری در بروز فیستول پانکراس نداشت. با وجود آن که شایع‌ترین یافته‌ی هیستولوژی در بیماران مبتلا به فیستول پانکراس، آدنوکارسینوما (۷۳ درصد) مشابه با مطالعات

### References

- Bai X, Zhang Q, Gao S, Lou J, Li G, Zhang Y, et al. Duct-to-mucosa vs invagination for pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial from a single surgeon. *J Am Coll Surg* 2016; 222(1): 10-8.
- Papalampros A, Niehaus K, Moris D, Fard-Aghaie M, Stavrou G, Margonis AG, et al. A safe and feasible "clock-face" duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy with a very low incidence of anastomotic failure: a single center experience of 248 patients. *J Visc Surg* 2016. [Epub ahead of print].
- Kleespies A, Rentsch M, Seeliger H, Albertsmeier M, Jauch KW, Bruns CJ. Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2009; 96(7): 741-50.
- Schoellhammer HF, Fong Y, Gagandeep S. Techniques for prevention of pancreatic leak after pancreatotomy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3(5): 276-87.
- Zhang L, Li Z, Wu X, Li Y, Zeng Z. Sealing pancreaticojejunostomy in combination with duct parenchyma to mucosa seromuscular one-layer anastomosis: a novel technique to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2015; 220(5): e71-e77.
- Chen Y, Ke N, Tan C, Zhang H, Wang X, Mai G, et al. Continuous versus interrupted suture techniques of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res* 2015; 193(2): 590-7.
- Su AP, Zhang Y, Ke NW, Lu HM, Tian BL, Hu WM, et al. Triple-layer duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy with resection of jejunal serosa decreased pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res* 2014; 186(1): 184-91.
- Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(10): 1900-9.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138(1): 8-13.
- McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, et al. Perioperative mortality for pancreatotomy: a national perspective. *Ann Surg* 2007; 246(2): 246-53.
- Pecorelli N, Balzano G, Capretti G, Zerbi A, Di C, V, Braga M. Effect of surgeon volume on outcome following pancreaticoduodenectomy in a high-volume hospital. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(3): 518-23.
- Karavias DD, Karavias DD, Chaveles IG, Kakkos SK, Katsiakis NA, Maroulis IC. "True" duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy, with secure eversion

- of the enteric mucosa, in Whipple operation. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(3): 498-505.
13. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 2007; 245(3): 443-51.
  14. Schmidt CM, Choi J, Powell ES, Yiannoutsos CT, Zyromski NJ, Nakeeb A, et al. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. *HPB Surg* 2009; 2009: 404520.
  15. Zhang T, Wang X, Huo Z, Shi Y, Jin J, Zhan Q, et al. Shen's whole-layer tightly appressed anastomosis technique for duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy. *Med Sci Monit* 2016; 22: 540-8.
  16. Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87(7): 883-9.
  17. Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F, et al. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003; 237(1): 57-65.
  18. Chen Y, Tan C, Zhang H, Mai G, Ke N, Liu X. Novel entirely continuous running suture of two-layer pancreaticojejunostomy using only one polypropylene monofilament suture. *J Am Coll Surg* 2013; 216(2): e17-e21.
  19. 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.
  20. Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu YB, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 245(5): 692-8.
  21. Chen L. Applying transductal invaginational pancreaticojejunostomy to decrease pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(125): 1018-20.
  22. Binziad S, Salem AA, Amira G, Mourad F, Ibrahim AK, Manim TM. Impact of reconstruction methods and pathological factors on survival after pancreaticoduodenectomy. *South Asian J Cancer* 2013; 2(3): 160-8.
  23. Neychev VK, Saldinger PF. Minimizing shear and compressive stress during pancreaticojejunostomy: rationale of a new technical modification. *JAMA Surg* 2014; 149(2): 203-7.
  24. Kim JH, Yoo BM, Kim JH, Kim WH. Which method should we select for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 2009; 33(2): 326-32.
  25. Choi SH, Choi JJ, Kang CM, Hwang HK, Lee WJ. A dog model of pancreaticojejunostomy without duct-to-mucosa anastomosis. *JOP* 2012; 13(1): 30-5.
  26. Haane C, Mardin WA, Schmitz B, Dhayat S, Hummel R, Senninger N, et al. Pancreatoduodenectomy--current status of surgical and perioperative techniques in Germany. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(8): 1097-105.
  27. Zenoni SA, Armoletti JP, de la Fuente SG. Recent developments in surgery: minimally invasive approaches for patients requiring pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg* 2013; 148(12): 1154-7.
  28. Liu QY, Zhang WZ, Xia HT, Leng JJ, Wan T, Liang B, et al. Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20(46): 17491-7.
  29. El Nakeeb A, El Hemaly M, Askr W, Abd Ellatif M, Hamed H, Elghawalby A, et al. Comparative study between duct to mucosa and invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study. *Int J Surg* 2015; 16(Pt A): 1-6.
  30. Colussi O, Voron T, Pozet A, Hammel P, Sauvanet A, Bachet JB, et al. Prognostic score for recurrence after Whipple's pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinomas; results of an AGEO retrospective multicenter cohort. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(4): 520-6.
  31. Romano G, Agrusa A, Galia M, Di Buono G, Chianetta D, Sorce V, et al. Whipple's pancreaticoduodenectomy: Surgical technique and perioperative clinical outcomes in a single center. *Int J Surg* 2015; 21(Suppl 1): S68-S71.

## Evaluating the Incidence of Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy among the Cases of Whipple Surgery

Behnam Sanei<sup>1</sup>, Mohsen Kolaheidouzan<sup>2</sup>, Hamid Reza Jafari<sup>3</sup>, Mohammad Hossein Sanei<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Pancreaticoduodenectomy (Whipple surgery) is the chosen treatment in patients with malignant or benign tumors of the pancreatic head. Pancreatic anastomosis is the most important part of Whipple surgery. Pancreatic fistula is the most common postoperative complication.

**Methods:** This prospective study was conducted on patients with pancreatic tumor who went under pancreaticoduodenectomy and pancreaticoduodenectomy during the years 2011-2016 in Isfahancity, Iran. The incidence of postoperative pancreatic fistula was evaluated based on the criteria of International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF). Data were analyzed using chi-square test via SPSS<sub>22</sub> software. P-value < 0.05 considered significant.

**Findings:** 82 patients participated in this survey. The rate of pancreatic fistula was 26 (31.7%) and 14 cases (17%) based on the right and left drainage, respectively. Although, there was meaningful relationship between the pancreatic fistula and pancreatic duct size, age, gender, pancreatic texture, and tumor histology had no effect on its incidence.

**Conclusion:** Based on our analysis, a pancreatic duct less than 3 mm was considered a risk factor regarding the incidence of pancreatic fistula. In addition, the rate of pancreatic fistula was different based on the drainage location.

**Keywords:** Pancreatic fistula, Pancreaticoduodenectomy, Whipple surgery

**Citation:** Sanei B, Kolaheidouzan M, Jafari HR, Sanei MH. Evaluating the Incidence of Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy among the Cases of Whipple Surgery. J Isfahan Med Sch 2016; 34(399): 1106-13.

1- Associate Professor, Department of Pancreatic and Hepatobiliary and Transplant Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Thoracic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine AND Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Hamid Reza Jafari, Email: hrjaf88@gmail.com