

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL NEKROTİZAN PANKREATİTTE MAGGOT TERAPİ**  
**(LARVA DEBRİTMAN TEDAVİSİ)**

**DR.ALİ HİKMET ÖZALP**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA 2013**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL NEKROTİZAN PANKREATİTTEMAGGOT TERAPİ**  
**(LARVA DEBRİTMAN TEDAVİSİ)**

**DR.ALİ HİKMET ÖZALP**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. ADİL KARTAL**

**KONYA 2013**

## **MAGGOT DEBRIDEMENT THERAPY IN EXPERIMENTAL NECROTISING PANCREATITIS**

**Summary:** Despite recent advances in intensive care, imaging techniques and surgical strategies, the mortality rate of pancreatic necrosis is still high. When the surgical treatment is indicated at ANP, there is no consensus on how to clear (Necrosectomy) it of necrosis. Maggot debridement therapy (MDT) is the intentional treatment of ischemic, necrotic and suppurative wounds with the larvae of the fly, *Lucilia sericata* (LDT). The larvae secrete enzymes that are quite effective on debridement of contaminated and open wounds. Our aim in this study is to use MDT for treatment and debridement of ANP.

**Methods:** Our study, forty Wistar-Albino rats were used in the study. 4 randomised groups containing 10 rats were formed. In the Sham group, laparotomy was performed without forming ANP model. In the control (Group 2), LDT (Group 3) and isotonic serum (Group 4) group's ductus pancreaticus were cannulated. 5% Na taurocolic acid was infused in the ductus pancreaticus and ANP was performed. In the treatment group, group 3, LDT was started. At the end of the experimental time, blood samples and pancreatic tissues were obtained from the sacrificed rats. Injury occurred in the pancreas was evaluated macroscopically and histopathologically. Results were interpreted in the light of statistical information.

**Results:** Acute pancreatitis has occurred in all rats. All rats were sacrificed 120 hours later. Serum amylase, LDH, leukocyte, hemotocyte, urea, calcium and AST levels were significantly higher in Group II-III and IV, compared to other groups. Comparing the Group II and III, these levels are lower in the treated group ( $p < 0,05$ ). Tissue necrosis, edema, hemorrhage, fat necrosis, acinar necrosis in pancreatic tissues were higher in the control group. At histopathological examination, severe lesions were observed in the control group versus the treated group. Statistically significant difference was detected in terms of total histopathological scores, in the treatment group versus the untreated group ( $p < 0,05$ ). Also, this study shows us that the treated group had significantly lower rates of fat and acinar necrosis. LDT can be seen as proof that the microscopic level necrosectomy. These results showed that LDT has an ameliorating effect on sodium taurocholate induced acute necrotic pancreatitis.

**Key words:** Acute Necrotic Pancreatitis, LDT, Pathology.



## DENEYSEL NEKROTİZAN PANKREATİTTE MAGGOT TERAPİ

**Özet:** Cerrahi tedavideki aşamalar ve artan yoğun bakım imkanlarına rağmen akut pankreatitin en ciddi komplikasyonu olan pankreatik nekrozda mortalite hala yüksektir. Akut nekrotizan pankreatitte cerrahi tedavi endike olduğunda nekrozun ne şekilde temizleneceği (Nekrozektomi) konusunda fikir birliği yoktur. Maggot debritleme tedavisi (MDT), süpüratif yaraların *Lucilia sericata* sineğinin larvalarıyla (LDT) tedavi edilmesidir. Larvalar salgıladıkları enzimlerle açık, kirli yaraların debritlemanında oldukça etkili olmaktadır. Bu çalışmamızda MDT'ni pankreatik nekrozun tedavisi ve debritlemanında kullanmayı amaçladık

**Metod:** Çalışmamızda, 40 adet Wistar-albino cinsi rat kullanıldı. Her biri 10'ar rattan oluşan 4 randomize grup oluşturuldu. Sham grubuna ANP oluşturmaksızın sadece laparotomi yapıldı. Kontrol (2. grup) , LDT (3. grup) ve izotonik serum (4.grup) tedavi grubunun pankreas kanalı kanülize edildi. Kanal içerisine %5 lik Na taurokolik asit verilerek ANP oluşturuldu. 3. gruba LDT başlandı. Deney süresi sonunda sakrifiye edilen ratlardan kan örnekleri ve pankreas dokuları alındı. Makroskopik ve histopatolojik olarak pankreasta meydana gelen hasar değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel bilgiler ışığında yorumlandı.

**Sonuçlar:** Tüm gruptaki ratlar akut pankreatit oluşturulduktan 120 saat sonra sakrifiye edildi. Grup 2-3-4 teki serum amilaz, LDH, lökosit, hemotokrit, üre, kalsiyum, AST değerleri sham grubuna göre önemli derecede yüksekti. Grup 2 ve 3 kendi arasında kıyaslandığında tedavi alan grupta bu değerler anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda doku nekrozu, ödem, hemoraji, yağ nekrozu ve asiner nekroz daha yüksek tespit edildi. Histopatolojik incelemelerde kontrol grubunda ve izotonik grubunda tedavi alan gruba göre daha şiddetli lezyonlar gözlemlendi. Tedavi edilen ve edilmeyen grup arasında histopatolojik skorlama arasında istatistik açıdan anlamlı farklar bulundu ( $p<0,05$ ). Larva ile tedavi edilen grupta yağ ve asiner nekroz oranlarının anlamlı derecede düşük çıkması LDT'nin mikroskopik düzeyde nekrozektomi yaptığının kanıtı olarak görülebilir. Bu bulgular LDT'nin sodyum taurokolat ile oluşturulan akut nekrotizan pankreatitin iyileştirilmesinde etkili olduğunu gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** Akut Nekrotizan Pankreatit, LDT, Patoloji

# İÇİNDEKİLER

sayfa

<b>ŞEKİL DİZİNİ</b> .....	v
<b>TABLO DİZİNİ</b> .....	vi
<b>KISALTMALAR</b> .....	vii
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1- Akut Pankreatit.....	3
2.2- Akut Nekrotizan Pankreatit.....	3
2.3- Tedavi.....	3
2.4- Larva Debritman tedavisi.....	5
2.5- Steril Maggotların Üretimi.....	5
2.6- MDT'nin uygulanması.....	6
2.7- MDT'nin Yara İyileştirme Mekanizmaları.....	9
2.8- MDT'nin Yan Etkileri.....	10
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	12
<b>4. BULGULAR</b> .....	17
<b>5. İSTATİSTİK ANALİZLERİ</b> .....	17
5.1- Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları.....	17
5.2- Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları.....	21
<b>6. TARTIŞMA</b> .....	29
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	37



## ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL 1: MDT’de kafes şeklinde pansuman .....	6
ŞEKİL 2: Biobag uygulaması .....	7
ŞEKİL 3: MDT öncesi-sonrası yaranın durumu ayrılması .....	8
ŞEKİL 4: Biliopankreatik kanal .....	12
ŞEKİL 5: BPK’ın kanalüze edilmesi .....	13
ŞEKİL 6: BPK’ın kliplenmesi ve ANP oluşturulması .....	14
ŞEKİL 7: Akut Nekrotizan pankreatit .....	15
ŞEKİL 8: Biobag yöntemi ile maggot terapi uygulaması .....	15
ŞEKİL 9: Normal pankreatik doku mikroskopisi .....	27
ŞEKİL 10: 96. saat kontrol grubuna ait pankreatik doku mikroskopisi .....	27
ŞEKİL 11: 96. saat MDT grubuna ait pankreatik doku mikroskopisi .....	28



## TABLO DİZİNİ

<b>TABLO 1:</b> Grupların Lökosit (K/uL) değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	17
<b>TABLO 2:</b> Grupların Hemoglobin (g/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	18
<b>TABLO 3:</b> Grupların Glikoz(mg/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması .....	18
<b>TABLO 4:</b> Grupların Üre (mg/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	19
<b>TABLO 5:</b> Grupların Kalsiyum (mg/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	19
<b>TABLO 6:</b> Grupların LDH(u/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	20
<b>TABLO 7:</b> Grupların AST(u/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	20
<b>TABLO 8:</b> Grupların Amilaz(u/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	21
<b>TABLO 9:</b> Kontrol ve İzotonik Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	21
<b>TABLO 10:</b> LDT ve Sham Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	22
<b>TABLO 11:</b> Kontrol ve LDT Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması .....	23
<b>TABLO 12:</b> Kontrol ve Sham Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	24
<b>TABLO 13:</b> LDT ve İzotonik Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	25
<b>TABLO 14:</b> İzotonik ve Sham Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	26

## KISALTMALAR

**AP** : Akut Pankreatit

**AÖP** : Akut Ödematöz Pankreatit

**ANP** : Akut Nekrotizan Pankreatit

**LDT** : Larva Debridman Tedavisi

**MDT** : Maggot Debridman Tedavisi

**BPK** : Biliopankreatik Kanal

**BUN** : Kan Üre Azotu

**LDH** : Laktikdehidrogenaz

**AST**: Aspartataminotransferaz

**v.s.** : Vesaire

## 1.-GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP); interstisiyel ödemden en şiddetli formu olan pankreatik nekroza kadar uzanabilen, pankreasın non-bakteriyel inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastaların %80'inde gelişen pankreatit tablosu kendini sınırlayan ve ılımlı olan, lokal ve sistemik komplikasyonları nadir olarak gelişen ve genel destek tedavisiyle düzelebilen akut ödematöz pankreatit (AÖP) tipindedir. Geri kalan %20 hastadaki tablo ise şiddetli, organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek oranda seyrettiği akut nekrotizan pankreatit (ANP) şeklindedir.(1)

Akut pankreatitin sınıflandırılmasında bugün de geniş geçerliliği olan tanımlamalar 1992 yılında yapılan Atlanta Konsensüsü'nde kararlaştırılmıştır (2). Buna göre AP ve komplikasyonları için ortak bir sınıflama elde etmek hedeflenmiştir. ANP'nin de içinde bulunduğu şiddetli AP'de, organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlar (nekroz, pseudokist ve abse) görülebilir. Çoklu organ yetmezliği ve pankreatik nekroz prognozu belirleyen faktörlerdir. Ölümünün yarısı bir iki haftalık süreçte gözlenir. ANP AP olgularının %10–20'sinde görülür. Şiddetli pankreatit yüksek mortaliteye sahiptir ve iyileşen hastaların 1/3 ile 1/5'inde diyabet gibi fonksiyonel hastalıklar izlenmektedir (3).

Mortalite oranları steril pankreatik nekroz varlığında yaklaşık %10 iken, enfekte nekroz varlığında ise %30'un üzerine çıkmaktadır (1). ANP'de ameliyat endikasyonu ve cerrahi girişim zamanı, uygulanacak cerrahi yöntem ve hangi hastalara konservatif tedavi, hangi hastalara cerrahi tedavi uygulanması gibi konularda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Akut nekrotizan pankreatit cerrahi tedavisinde amaç sepsis ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilecek nekrotik dokuyu ortamdan uzaklaştırmak ve mortaliteyi azaltmaktır. Nekrotizan pankreatitte nekrozektominin zamanlaması kadar nekrozektominin nasıl yapılacağı da önemlidir. Açık cerrahi yerine minimal invazif girişimlerle de nekrozektominin yapılabileceği konusu güncelliğini korumaktadır (3).

William Bear I. Dünya savaşında yaptığı gözlemlerde kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında çığır açıcı bir tedavi yöntemi buldu. Bu tedavini larva debrütman tedavisi, diğer bir deyişle maggot terapiydi (LDT). Maggot terapi aslında kontrollü bir terapötik miyazisdir (Canlı bir konak üzerinde kurt istilası). Bu istila sinek larvaları tarafından yapılmaktadır. Bu sinek türlerinin hepsi güvenli ve efektif değildir. Amerika'da; cerrahlar

tarafından kronik yaraların temizlenmesinde 1930 yılında uygulanmaya başlanmış 1940 yılının ortalarına kadar sürmüştür. Yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Bu zaman aralığında Amerika'da 300'ün üzerinde hastanede rutin olarak uygulanmış, yaraların debritleme ve iyileştirilmesi için standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle kullanımını azalan LDT, 1990 yılından itibaren bazı ülkelerde güncellik kazanmıştır. Türkiye'de ilk kez 2002 yılında GATA'da uygulanmaya başlanmıştır. Tedavide sadece nekrotik dokulara saldıran *Lucilia sericata* (yeşil sinek)'nin genellikle 2 - 4 mm boyundaki I. ve II. dönem larvaları kullanılır.

Maggot terapi, günümüzde yaraların tedavisinde uygulanan ucuz, kolay ve başarılı bir yöntemdir. Diğer debritleme yöntemlerinde nekrotik metaryal ile canlı dokular da heba edilirken LDT'nin mümkün olduğu kadar asini ve adacık koruyucu girişim türü olduğu söylenebilir.

Bu çalışmamız da oluşturduğumuz nekrotizan pankreatiti şimdiye kadar denenmemiş bir yaklaşımla tedavi etmeyi amaçladık. Pankreastaki nekrozun debride edilmesinde LDT'ni kullanarak hastalığın tedaviye cevabını laboratuvar ve histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## **2.-GENEL BİLGİLER**

Literatürde pankreas hakkında yeteri kadar bilgi mevcut olduğu için burada yer verilmemiştir. Akut pankreatite değinildikten sonra maggot terapiye (LDT) biraz daha geniş yer verilecektir.

### **2.1- Akut Pankreatit**

Akut pankreatit; enzim aktivasyonu, interstisyel sızmalar ve pankreasın kendi enzimleri ile kendini sindirmesi sonucu oluşan (otodigesyon), sık görülen ve bakteriyel olmayan, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile kendini gösteren bir hastalıktır. Akut pankreatit oldukça hafif formdan hayatı tehdit eden multiorgan yetmezliklerine kadar giden geniş ve değişken bir tablo içerir. Lokal veya sistemik komplikasyonlara yol açarak sepsis ve/veya sok sonucu mortaliteye neden olabilir. Biliyer sepsis, pankreatik nekroz, psödokist, enfeksiyon ve sepsis gelişimi sonucunda mortalite oranları %50-80'lere kadar çıkabilmektedir (2, 5,6).

### **2.2- Akut Nekrotizan Pankreatit**

Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığı ile pankreas boşluğunda kirli kahverengi siyah renkli bir sıvı bulunur. Retroperitoneal bölgede, ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak pankreasın tümü nekroze olabileceği gibi, yer yer normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini bekleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüler damarların tıkanmaları nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, ödemli, mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür (1).

### **2.3- Tedavi**

Hafif seyreden akut pankreatitlerde tedavi destek tedavisi şeklindedir. Akut nekrotizan pankreatitlerde ise tedavi yaklaşımı daha agresif şekilde yürütülmelidir. Çoğunluk

tarafından kabul edilen görüş eğer ölü dokular infekte olmamışsa, cerrahi girişimden kaçınmak şeklindedir. Hasta yoğun bakım ünitesinde tedavi altına alınır. İlk bir hafta içerisinde hasta, yaşamını tehdit eden kardiyovasküler, akciğer ve böbrek komplikasyonlarıyla karşı karşıyadır. Ancak pankreasın steril nekrozunda ‘‘sistemik inflamatuvar cevap sendromu’’ adı verilen ve sepsisi taklit eden semptomlar ortaya çıkabilir. Yoğun tedaviye rağmen giderek bozulma gösteren bir hastada cerrahi girişim endikasyonu olduğu bazı görüşler tarafından kabul edilmektedir. BT’de aşırı nekrozu olan, CRP’si ve Ranson kriterleri yüksek olan 72 saat içinde yoğun tedaviye cevap vermeyen hastaların ameliyat edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (42). Bu konuda bazı görüşler ise sadece erken dönemde ölü dokuların infekte olduğu ya da şiddetli kanama, organ nekrozu gibi bazı nadir komplikasyonların geliştiği hastalara cerrahi girişim yapılması gerektiğini savunmaktadırlar (43).

Pankreas ve çevresindeki dokularda infeksiyonun yerleştiği dinamik BT, klinik ve ince iğne aspirasyonu ile kanıtlanırsa cerrahi girişim yapılması zorunludur. Yüksek ateş ve lokositoz varlığında ince iğne aspirasyonu yapılmalıdır. Cerrahi tedavinin amacı pankreas ve çevresindeki ölü dokuları temizlemek, bu dokulardan çıkan vazoaktif ve toksik maddelerin sistemik etkilerini engellemektir.

Görüntüleme yöntemleri eşliğinde perkütan yerleştirilen drenler ile ölü dokuların temizlenmesi zordur. Perkütan drenaj sadece septik durumda, cerrahi girişim yapılması riskli hastalarda geçici bir yöntem olarak kullanılabilir. Ama nekrozektomi için yeterli değildir (44).

Günümüzde ANP için en geçerli yöntem infekte ölü dokuların ortadan kaldırılmasıdır. İkinci haftadan sonra yapılan nekrozektomilerde sağlam doku ile ölü dokular arasındaki sınır kısmen belli olduğu için künt disseksiyonla nekrozektomi, bu dönemde mümkündür. Bazı cerrahlar nekrozektomi sonrası karın boşluğunu yıkayıp daha sonra tekrar açarak aynı işlemleri birkaç kez tekrarlamayı tercih etmektedirler. Bu yöntemlerin sakıncaları; karının sık açılması ile beraber ileus, fistül gibi komplikasyonların ortaya çıkabilmesi, hastanın uzun süre yoğun bakımda kalmasıdır (45). Tarif edilen başka bir yöntem bu komplikasyonları azaltmaya yöneliktir (45). Nekrozektomiden sonra karın bol izotonik ile yıkanır. Pankreas lojuna geniş drenler yerleştirilip gastrokolik ve duodenokolik bağlar tekrar dikilir, böylece kapalı bir alan oluşturulur. İlk bir hafta, karın içi hergün periton

diyaliz solusyonu ile irrigasyon ve aspirasyon uygulanır. Klinik seyre göre drenler 2-3 haftadan sonra çekilir. Geri alınan sıvının berraklaşması, amilaz değerinin düşmesi ve bakteri varlığının kaybolması ile yıkanmaya son verilir.

Nekrozektomi yöntemlerinde mortalite %15-20 arasındadır. ANP geçiren hastalarda bazı morfolojik değişiklikler ve ekzokrin fonksiyon bozuklukları sebat etmektedir.

#### **2.4- Larva Debridman Tedavisi**

Sinek larvalarının yaraları temizlediği ve iyileştirdiği yüzyıllardır bilinmektedir. Bu larvaların yara üzerindeki yararlı etkileri ilk olarak Ambroise Pare tarafından 16. yüzyılda keşfedilmiştir. Napolyon'un ordusunda başhekim olarak görev yapan Baron Larrey ve Amerikan İç Savaşında görevli olan Dr. Joseph Jones savaş alanında günlerce kalan askerlerin yaralarındaki maggotların yalnızca ölü dokuları tahrip ettiklerini canlı dokulara ise zarar vermediklerini fark etmişlerdir (7).

İlk kez 1931 yılında Baer tarafından tanımlanan ve larva tedavisi olarak da bilinen Maggot Debridman Tedavisi (MDT), calliphorid sineklerin larvaları aracılığıyla süpüratif deri enfeksiyonlarının tedavisidir (8). Bu yöntem 1930'lar ve 1940'lı yılların başında, Amerika'da bile 300'ün üzerinde hastanede uygulanmıştır (9). Antibiyotiklerin ve yoğun cerrahi debridmanın gündeme gelmesiyle terk edilen MDT 1950- 1980'li yıllarda yalnızca tıbbi ve cerrahi tedaviye yanıt vermeyen deri ve yumuşak doku yaralarında kullanılmıştır 1989'da Amerika'da, 1990'ların ortalarında ise İsrail, İngiltere ve İsveç'te inatçı yaraların tedavisinde yeniden uygulanmaya başlanmıştır. MDT'ye, Amerika, İngiltere, Almanya, Avusturya ve İsrail'de ulusal sağlık otoriteleri tarafından da onay verilmiştir. Bu yöntem özellikle antibiyotik, cerrahi debridman, hidrokolloid pansuman, direnaj ve diğer geleneksel tedavi yöntemlerinin ilerleyen doku kaybını engelleyemediği durumlarda tercih edilmektedir. Derin yaralarda azalan kan akımı, enfekte bölgeye sistematik antibiyotiklerin ulaşmasını ve immunolojik medyatörlerin iş görmesini engelleyerek, iyileşmeyi geciktirmektedir.

#### **2.5- Steril Maggotların Üretimi**

MDT'de yeşil şişe camı sineği olarak adlandırılan *Lucilia sericata* larvaları kullanılır. Steril larva elde edilmesinde farklı teknikler uygulanmaktaysa da genellikle sineklere

beslenmeleri için %20 şeker solüsyonu verilir ve yumurtlamayı uyarmak için de et veya ciğer parçaları kullanılır. Ciğerin üzerinden toplanan yumurtalar birbirinden ayrıldıktan ve yüzeyleri dezenfekte edildikten sonra steril besiyerlerine aktarılır. 2-36 saat sonra yumurtadan çıkan larvalar besiyerinden alınarak, tedavide kullanılmak üzere steril kaplara konulur. 5-8oC saklanan steril larvalar canlılıklarını kaybetmeden beş gün kadar yaşayabilir (10).

## 2.6- MDT'nin Uygulanması

MDT'de genellikle kafes şeklinde pansuman uygulanması tercih edilir (Şekil 1). Bu amaçla, yapışkan hidrokolloid malzemeler yaraya göre kesilir ve yara açıkta kalacak şekilde kenarları bu madde ile çerçevelenir.



**Şekil 1** : MDT'de kafes şeklinde pansuman

Steril bir parça naylon veya dakron ince tül yaradan biraz geniş, fakat hidrokolloid çerçeveden de biraz küçük olacak şekilde kesilir. Bu tül hidrokolloid çerçeveye bir ucu açıkta kalacak şekilde yapışkan bantlarla tutturulur. Larvalar tülün açıkta kalan ucundan yaraya bırakıldıktan sonra bu kısım da kapatılır. Drenajı sağlamak amacıyla tülün üzerine



steril tamponlar yerleştirilir. Tül, larvaların hava almasına olanak sağladığı gibi eriyen nekroze dokunun drenajını da kolaylaştırır (11).

Son yıllarda MDT uygulamalarında "Biobag®" adlı bir yöntem kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 2).

Bu yöntemde maggotlar çay poşetinde olduğu gibi, 0.5 mm kalınlığında özel bir materyalden (polyvinylalcohol-hydro-sponge) yapılmış iki tül parçası arasına konur ve poşetin ağzı yapıştırılır. Poşetlerin geçirgen olması nedeniyle larvalar kolaylıkla beslenebildikleri gibi salgıları da yaraya nüfuz eder böylelikle enfeksiyonun kontrolü ve iyileşme sağlanabilir. Bu yöntemde kafes tarzındaki pansumana ihtiyaç duyulmaz. Poşetler doğrudan yara yerine konduktan sonra sabit kalması amacıyla gazlı bez ya da bandajla sarılır. Bu yöntemin çeşitli avatajları bulunmaktadır: **a).** Maggotlar yara üzerinde doğrudan gezinemediğinden yara kenarlarındaki mekanik irritasyonun önlenmesi ve ağrının daha az olması; **b).** Maggotlar poşet içinden kaçamadığından daha hijyenik bir ortam sağlanması ve hastaların tedaviyi kabulünü kolaylaştırması.



**Şekil 2:** Biobag uygulaması

MDT’de önemli sorunsallardan birisi de yaraya ne kadar ve ne süre ile tedavi uygulanacağıdır. Ticari firmalar yaklaşık 300 maggot içeren tüplerde satış yapmaktadır. Küçük yaralarda 200’den az larva kullanılmalıdır; geniş yaralarda ise 1000 kadar larva uygulanabilir (18). Genel olarak nekroze alanlar için 10 maggot/cm<sup>2</sup> (12) önerilmekteyse de, bazı yaraların yüzeyini ve derinliğini ölçmek oldukça zordur. Her tedavi periyodundan sonra, maggotlar steril serum fizyolojik sıklıkla yaradan uzaklaştırılmalı, gerektiğinde forseps yardımı ile toplanmalıdır. Genellikle büyük maggotlar nemli yarayı terkedip kuru bir yerde pupa olmaya hazırlandıkları için kolaylıkla toplanabilirler. Yine de yaranın içinde maggot kaldığından şüphelenildiğinde ertesi gün yara tekrar kontrol edilmeli varsa kalan maggotlar toplanmalıdır. Larvaların yumurtadan çıktıktan sonra en hızlı 16. ile 40. saatler arasında gelişmesi ve bu dönemde yaklaşık 20-25 mg besin alması nedeniyle, maggotların kendi substratları içerisinde 14-16 saat bekletildikten sonra yaraya uygulanması tercih edilmektedir. 16 saatlik 400-600 maggot, 24 saatte, 10-15 gr nekroze doku tüketebilir. Her ne kadar genç maggotları yara üzerinde 2-3 gün bırakmak daha pratik ise de, her gün değiştirilen büyük maggotlarla yaralar daha hızlı ve daha etkili bir şekilde sağaltılmaktadır. Larvalar yarada 24 saatten uzun bir süre bırakılacaksa, emici pansuman tabakası sık sık değiştirilmelidir. “Biobag®” yöntemi tercih edilecekse kendi substratları içerisinde 24-36 saat bekletilen maggotlar poşetlere konmalı ve yaranın üstünde 2-3 gün kadar tutulmalı ancak emici pansuman tabakası günde bir kez değiştirilmelidir. MDT’nin en önemli avantajlarından birisi, larvaların nekroze dokuyu canlı dokudan ayırarak cerrahi debridmanı kolaylaştırmasıdır (şekil 3a ve 3b).



**Şekil 3:** 3 a. MDT öncesi yaranın durumu; 3 b. MDT ile nekroze dokunun canlı dokudan ayrılması

## 2.7- MDT'nin Yara İyileştirme Mekanizmaları

Maggotların yara iyileşmesini nasıl sağladığına ilişkin birçok mekanizma öne sürülmektedir:

**i) Debridman:** Tıbbi maggotlar, temel olarak ülserde bulunan nekroze ya da kısmen erimiş materyal ile beslenirler. Çok uç noktalara ulaşır, sağlıklı dokuya zarar vermeksizin adeta mikro cerrahi uygulayarak yarayı debride ederler. Larvalar kendilerini ağızda bulunan çengeller yardımıyla substratlara kenetleyerek küçük partiküller ayırırlar ve yaraya nekroze materyali eriten tükrük enzimleri salarlar. Bakterileri de kapsayan yarı sindirilmiş materyel larvalar tarafından alındığında, bağırsaklardan proteolitik enzimler salınır (13, 14). Büyük bir olasılıkla nekroze dokuların kısmi sindiriminden de bu enzimler sorumludur. Maggotlar salgıladıkları kollajenaz yardımıyla kas fibrillerini destekleyen ince konnektif dokuyu da sindirirler. Kollajenazın çalışabilmesi için gereken optimum pH:8-9 ise, maggotların çıkartılarındaki amonyum ve tuzlar yardımıyla sağlanır (15).

**ii) Dezenfeksiyon:** Hem maggotların yara üzerinde gezinmesinin irrite edici etkisi hem de maggotların kendi çıkartıları seröz eksuda gelişimine yol açar. Yaranın mekanik olarak yıkanmasını sağlayan bu eksuda, özellikle bol miktarda pedle hazırlanmış uygun bir pansumanla sürekli drenaj sağlanması halinde daha da etkilidir. MDT başlamadan önce ve her tedavi sonrasında yapılan bakteriyel kültürler, tedavi ilerledikçe enfeksiyonun belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir (16). Simmons, larvaları periyodik olarak su ile ıslattığında, antibakteriyel maddeler çıkartıklarını bulmuştur (17). Bu maddeler piyojenik enfeksiyonların etyolojisinde önemli olan yedi tür bakteri üzerinde denenmiş; 5- 10 dakikalık bir uygulamanın mikroorganizmaları öldürmeye yeterli olduğu gösterilmiştir (18). Lappin-Scott maggotların dirençli *Staphylococcus aureus* kültürlerindeki bakteri miktarını beş günde azalttığını belirlemiştir. Maggot salgılarının *Streptococcus A*, *Streptococcus B* ve *S. aureus A*'ya karşı belirgin bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği de saptanmıştır. Maggotların sindirim sistemindeki bakterileri nasıl yok ettiği lazer scanning konfokal mikroskop ve yeşil floresanslı protein üreten *Escherichia coli* kullanılarak incelenmiştir. Özel bir bilgisayar programıyla flüoresans yoğunluğu ve bakteri sayısı tespit edilmiş, en fazla kursak ve ön orta barsağın enfekte olduğu, orta barsağın arka ucunda bakteri miktarının önemli derecede azaldığı belirlenmiştir. Arka barsağın ön ucundaki bakteri sayısı daha da düşmüş ve arka ucunda ve anüste ise hemen hemen hiç bakteri kalmamıştır. Kursakta %66,7, orta barsakta % 55,6 ve arka barsakta ise %17,8 canlı bakteri bulunmuştur. Bu çalışma ile larvaların barsağından geçerken *E.coli*'nin büyük bir kısmının

orta barsakta, kalanının ise arka barsakta yok edildiği; larvaların atıklarının hemen hemen steril olduğu ya da son derece az bakteri içerdiği saptanmıştır (19). Maggotlar antibakteriyel maddeler yanı sıra, bakterileri sindirebilen çeşitli proteolitik enzimlere de sahiptir. Sindirim kanalının değişen pH'sının da bakterilerin lizisinde rolü bulunmaktadır. Bağırsaklardaki antibakteriyel maddeler ve proteolitik enzimler dış ortama da salındıkları için, bakteriler yarada da tahrip edilebilmektedir.

**iii) Granülasyonun başlaması:** Maggotların salgıladıkları amonyum, üre, allantoin gibi granülasyonu uyaran ürünler bulunmaktadır (20,21). Ayrıca maggot salgılarında bulunan kalsiyum karbonat, yaranın pH'sını asitten nötral ya da hafif alkaliye çevirerek granülasyonu uyarıcı bir etki gösterir. Maggotların yara üzerinde sürekli gezinmesi de canlı dokuları mekanik olarak uyararak, granülasyon gelişimine yardımcı olur. Maggotların hastanın immun sistemine de etkili olabileceği bildirilmiştir.

**iv) Kan akımının iyileşmesi:** MDT ile doku oksijenlenmesinde belirgin bir artış ve ödemde azalma saptanmıştır (22).

## 2.8- MDT'nin Yan Etkileri

Tedavi sırasında genellikle hastalardan önemli bir şikayet alınmamaktadır. Daha çok psikolojik ve estetik kaygılar ön plandadır. Doktorlar, hemşireler ve hastalar sinek larvalarıyla tedavi fikrini ilk duyduklarında oldukça yadırgamaktadırlar. Hastaların çoğu daha önce tedavi edilenlerin fotoğrafları gösterilerek, yöntemin avantaj/dezavantajları hakkında doğru bilgilendirilerek ve konu ile ilgili kaynak gösterilerek kolaylıkla ikna edilebilirler. Tedaviyi uygulayan ekip, 24 saat ulaşılabilecek telefon numaraları vererek hastaların anksiyetesini azaltabilir. Yara dışına kaçan larvalar, gerek hasta ve yakınları gerekse sağlık personeli için rahatsızlık vericidir. Anüs çevresine yakın bası yaralarında, dışkı ve idrarla bulaşan bantların yapışkanlığının azaldığı ve açılan pansumandan larvaların kaçabildikleri gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle bu bölgede uygun pansuman yöntemleri kullanılmalı ve maggotların yara alanında kısıtlı kalmasına özen gösterilmelidir. Maggotların sindirim enzimleri eritem ve selülite neden olabildiğinden yara kenarları flaster ya da hidrokolloid malzemelerle korunmalı ve larvaların yalnızca yara üzerinde kalmaları sağlanmalıdır. Maggotlar her zaman besin kaynağı olarak nekroze doku ve irin ararlarsa da, başka seçenekleri olmadığında canlı dokulara zarar verebilecekleri çekincesiyle tamamen debride olmuş dokular üzerinde bırakılmamalıdır. Hastaneye yatmadan tedavi uygulanan ve ayak altında ülseri olan hastaların maggotları ezmesini

engellemek için de özel aletler tasarlanmalıdır. Yarada gezinen maggotlar, bazen gıdıklanma ya da kaşınma hissi uyandırabilirler. Yüzeysel ve ağırlı yarası olan hastaların yaklaşık %20-25'i MDT ile tedavi sırasında ağrılarındaki artıştan şikayetçi olmuş ve analjeziklerle tedavi edilmişlerdir. Ağrı nedeniyle tedavinin kesilmesi nadirdir (10). Şimdiye kadar, maggotlara ilişkin herhangi bir allerjik reaksiyon bildirilmemiştir. Uygun pansumanla emilim sağlanmadığı takdirde larvaların çıkarttığı amonyum tuzları hastanın vücut ısısını arttırabilir (46). Pansumanda kullanılan maddelere allerjisi olan hastalara da özel önem verilmelidir. Nadiren yarada kanama olduğu gözlenmiştir. Steril olmayan maggotların kullanılması durumunda septisemi tehlikesi bulunmaktadır (8). Bazı hastalar ve terapistler tedavi sırasında kötü koku oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu olayın nekroze dokunun likefaksiyonu ve pütrefikasyonuna bağlı gaz oluşumundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (47). Larvalardan salınan amonyum tuzları ve Pseudomonas gibi bakteriler de buna neden olabilir. Kötü koku, pansumanın ve emici pedlerin sık sık değiştirilmesiyle önlenabilir.

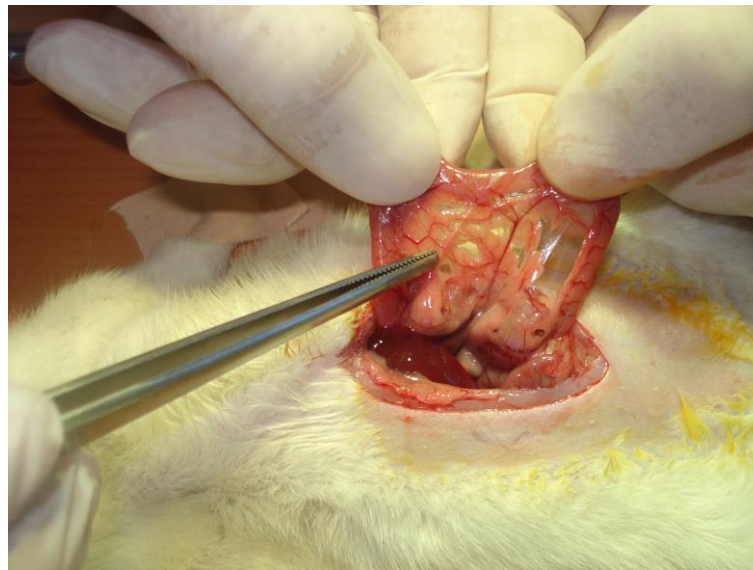
ANP, pankreasın nekrozu ile giden mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde cerrahi de seçenekler arasındadır. Ama cerrahide amaç olabildiğince sağlam pankreas dokusunun korunmasıdır. Makroskopik olarak cerrahi debritlemanda nekroze ve sağlam doku birbirinden tam olarak ayrılamaz. Ayrıca pankreas cerrahisinin postoperatif komplikasyonları düşünüldüğünde, hastalara mikroinvaziv girişimler daha uygun görünmektedir. ANP açık bir yara olduğu görüşünden hareketle iskemik, nekrotik dokuların temizlenmesinde larvalardan yararlanılabileceği düşünüldü. Larvaların karın içindeki enfekte yaraların tedavisinde kullanıldığına dair ne deneysel ne de klinik bilgi söz konusu değildir.

### 3- MATERYAL VE METOD

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda etik kurul onayı (Sayı: 2011-058/Tarih: 30.05.2012) ile gerçekleştirildi.

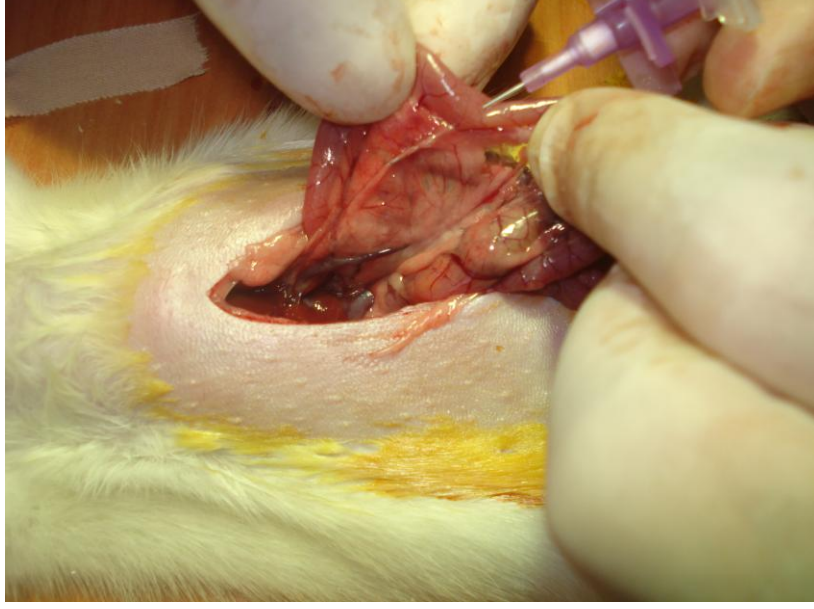
Çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 4-6 haftalık 40 adet Wistar-Albino ratlar kullanıldı. Ratlar, standart laboratuvar koşullarında tutuldu ve deney sonuna kadar kısıtsız rat yemi ve su ile beslendi. Ratlar 4 gruba ayrıldı. Her grup 10 rattan oluşmaktaydı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Ratlar beşerli gruplar şeklinde kafeslere yerleştirildi. Oda sıcaklığı yaklaşık 25 °C' de tutuldu.

Ratlar deneyden 8 saat önce aç bırakıldı ancak su alımları kısıtlanmadı. İşlem öncesi ratlara anestezi olarak ketamin (Ketalar, Pfizer ilaçları Ltd. şirketi, İstanbul, Türkiye) 40 mg/kg ve ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg periton içi uygulandı. Ratların karın bölgesindeki tüyler tıraş edildi. Karın cildi Betadine® (Povidon iyot) solüsyonu ile antisepsi uygulanarak operatif işlemler steril şartlarda yapıldı. Tüm gruplardaki ratlara yaklaşık 4cm uzunluğunda orta hat kesisi yapılarak batına girildi. ANP oluşturulacak hayvanlarda (Grup 2,3 ve 4) bileşik biliopankreatik kanal (BPK) bulundu (Şekil 4).



**Şekil 4:** Biliopankreatik kanal

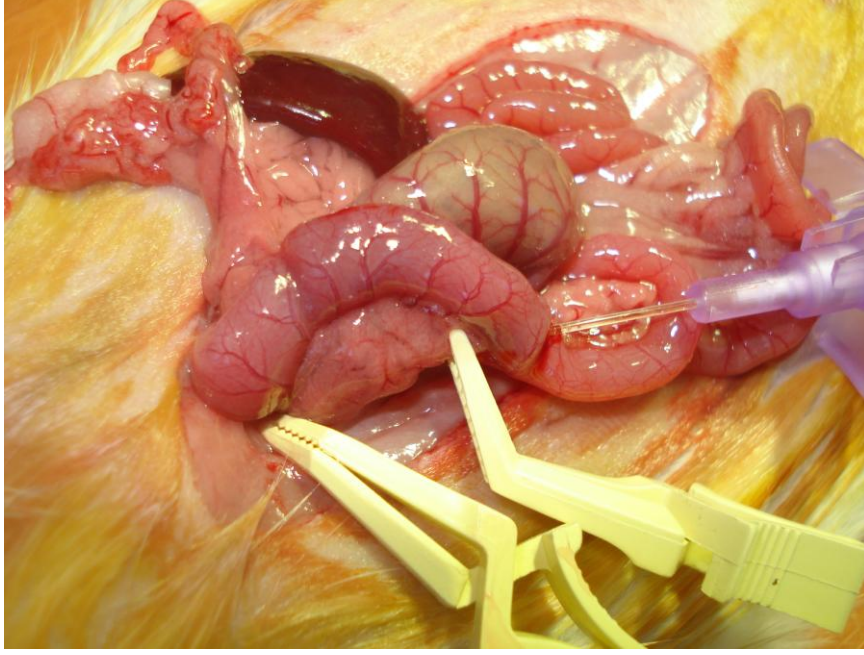
Duodenum duvarı antimezenterik alandan 24-gauge kateter (İntrocan-w, Braun® , iç çapı 0.6 mm) ile delindi, kateter BPK' a doğru ilerletilerek kanülize edildi (Şekil 5).



**Şekil 5:** BPK'ın kanülize edilmesi

İntrahepatik safra yollarına olacak reflüyü önlemek için koledok geçici olarak karaciğer hilusuna yakın yerden mikroanevrizma klipi ile kliplendi. Duodenal içeriğin de BPK' a olan reflüsünü engellemek için mikroanevrizma klipi BPK'ın duodenuma yakın yerine yerleştirildi (Şekil 6). %5'lik Na-Taurokolik asit (Sigma, St. Louis, MO, USA) 1 ml/kg olacak şekilde BPK'a kateter yardımıyla 2 dakika boyunca 30mmHg basıncı aşmayacak şekilde infüzyon yapıldı. İnfüzyon tamamlandıktan sonra, BPK'ın proksimalindeki ve distalindeki klipler açıldı. Duodenumdaki giriş yeri 6/0 polipropilen (Prolene®, Ethicon) ile tek sütürle kapatıldı. Gruplara yukarıda tarif edilen işlemler uygulandıktan sonra karın duvarı ve cilt, 3/0 ipek (Mersilk®, Ethicon) ile devamlı sütürlerle kapatıldı. Postoperatif dönemde ratlara su ve standart yem başlandı.





**Şekil 6:** BPK'ın kliplenmesi ve ANP oluşturulması

Çalışma protokolü: Sıçanlar 10'arlı 4 gruba ayrıldı.

1. Grup: Yalnız laparotomi ve pankreas diseksiyonu yapıldı (Shame)

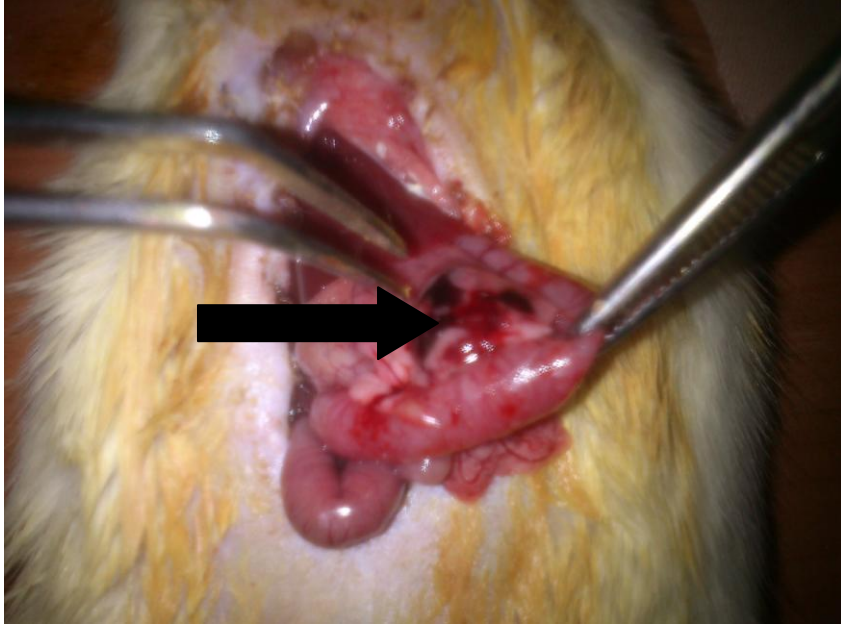
2. Grup: Nekrotizan pankreatit modeli oluşturuldu. (Kontrol)

3. Grup: Nekrotizan pankreatit modeli oluşturulduktan 24 saat sonra pankreas lojuna Biobag yöntemiyle maggot terapi uygulandı ve bu işlem 48 saatte bir olacak şekilde iki defa tekrarlandı (LDT) (Şekil 8).

4. Grup: Nekrotizan pankreatit modeli oluşturulduktan 24 saat sonra relaparotomiyle 4 ml izotonik serum ile pankreas loju irrigate edildi ve 48 saatte bir işlem iki kez tekrarlandı (SF grubu).

ANP oluşturulan 3. ve 4. grup ratlara 24 saat sonra relaparotomi yapıldı. Karın makroskopik olarak değerlendirildi (Şekil 7).





**Şekil 7:** Akut Nekrotizan pankreatit

Biobag pankreas dokusunun üzerine konduktan sonra ratların batinları 3/0 ipek ile suture edildi (Şekil 8).



**Şekil 8:** Biobag yöntemi ile maggot terapi uygulaması

Son uygulamadan 48 saat sonra tüm gruplardaki ratlar sakrifiye edilerek kalp ponsiyonu ile kan örnekleri alındı ve pankreasları histopatolojik değerlendirme için çıkarıldı.

**Laboratuvar tetkikleri:** Alınan kan örneklerinden Lökosit sayımı (K/uL), Hemogram (g/dL), Glikoz (mg/dL), Üre (mg/dL), Kalsiyum (mg/dL), Serum Laktikdehidrogenaz (LDH) (u/dL), Aspartataminotransferaz (AST) (u/dL) ve Amilaz (u/dL), hemoglobin (Hb), Üre(mg/dL) değerleri çalışıldı. Ölçülen parametrelerin her grup için ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı.

**Histopatolojik inceleme:** Gruplardaki tüm deneklerin pankreasından benzer anatomik lokalizasyondan ana duktal yapıyı içeren parçalar alındı. Örnekler %10'luk formalinle fixe edilip, rutin takip işlemleri sonrası 5µ kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin eozin ile boyandı. Işık mikroskopunda x40 büyütmede incelendi. Grupları bilmeyen bir patolog tarafından incelendi. Pankreas dokusundan alınan örneklerde ödem, asiner nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, yağ nekrozu ve perivasküler inflamasyon araştırıldı (46). Değerlendirme: normal bulgular (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak yapıldı.

**İstatistiksel Metod:** Bu çalışmadaki SS değerleri standart hata olarak verilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 programı kullanıldı. İstatistik analizleri için Kruskal Wallis H ve Kikare testleri kullanıldı. Elde edilen verilere göre gruplar arasındaki farklar tablollaştırıldı. Gruplar arası farklar için  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4- BULGULAR

ANP oluşturulan ratlarda günlük beslenme ve su tüketiminde azalma görüldü. ANP'li rat gruplarında kilo kaybı ve hareketlerde yavaşlama gözlemlendi. İzotonik uygulanan grupta bir, kontrol grubunda iki, LDT grubunda bir rat anestezi, laparotomi vs. nedenler ile deney süresince kaybedildi. Kaybedilen ratlar yerine yeni ratlar çalışmaya dahil edildi ve tüm gruplardaki denek sayısı yeniden 10'a çıkarıldı.

Relaparotomide bazı ratlarda yara yeri enfeksiyonu izlendi. Sham grubundaki ratlarda yalnızca karın içi yapışıklıklar mevcuttu. Kontrol, izotonik ve tedavi grubundaki ratlarda karın içi yapışıklıklara ek olarak pankreasta ödem ve nekroz, omentum ve çevre yumuşak dokuda yağ nekrozu ve kalsiyum çökeltileri görüldü (Şekil 7) (Şekil 10).

Çalışmamızda elde edilen biyokimyasal parametreler ve histopatolojik inceleme sonuçları tablolarda verilmiştir.

## 5- İSTATİSTİK ANALİZLERİ

### 5.1- Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

Tablo I: Grupların Lökosit (K/uL) değişkeni bakımından karşılaştırılması

		Kruskal Wallis H Test								
		n	Ortalama	Medyan	Min	Maks	SS	Sıra ortalaması	H	p
Lök (K/uL)	Kontrol	10	5128,5	5145,0	3400,0	6980,0	1149,9	21,6	0,504	0,918
	İzotonik	10	5043,2	5220,5	3020,0	7213,0	1396,8	21,2		
	Maggot	10	4694,3	4352,5	4030,0	5630,0	658,0	18,3		
	Sham	10	5055,1	5250,0	3200,0	7423,0	1428,3	21,1		
	Toplam	40	4980,3	5195,0	3020,0	7423,0	1164,1			

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, lökosit (K/uL) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo I). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LDT uygulanan ratlarda lökosit (K/uL) ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olduğu söylenebilir.

Tablo II: Grupların Hemogloblin (g/dL) değışkeni bakımından karşılaştırılması

		Kruskal Wallis H Test									
		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SS	Sıra ortalaması	H	p	
Hemogloblin (g/dL)	Kontrol	10	12,8	13,2	10,5	14,6	1,3	20,2	0,926	0,819	
	İzotonik	10	12,8	13,1	10,2	14,1	1,2	19,7			
	Maggot	10	13,3	13,5	11,2	16,3	1,6	23,5			
	Sham	10	12,8	12,9	11,1	15,1	1,2	18,8			
	Toplam	10	13,0	13,3	10,2	16,3	1,3				

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, hemogloblin (g/dL) değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo II). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LDT uygulanan farelerde hemogloblin (g/dL) ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu söylenebilir.

Tablo III: Grupların Glikoz(mg/dL) değışkeni bakımından karşılaştırılması

		Kruskal Wallis H Test								İkili Karşılaştırma	
		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SS	Sıra ortalaması	H	p	
Glikoz (mg/dL)	Kontrol	10	225,2	236,0	147,0	262,0	35,6	31,0	21,72	0,000	1-3 1-4 2-4
	İzotonik	10	200,5	210,0	136,0	250,0	39,8	26,2			
	Maggot	10	156,5	153,0	117,0	236,0	32,6	16,1			
	Sham	10	134,8	134,5	110,0	156,0	16,4	8,9			
	Toplam	40	179,3	160,5	110,0	262,0	47,6				

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, glikoz (mg/dL) değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo III).

Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde; LDT uygulanan ratlarda glikoz (mg/dL) değeri bakımından kontrol grubu ratların glikoz (mg/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Sham grubu ratlarda glikoz (mg/dL) değerinin de, kontrol ve izotonik grupları ratların glikoz (mg/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Tablo IV: Grupların Üre (mg/dL) değışkeni bakımından karşılaştırılması

		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SS	Kruskal Wallis H Test			İkili Karşılaştırma
								Sıra ortalaması	H	p	
Üre (mg/dl)	Kontrol	10	45,1	44,5	37,0	56,0	6,0	24,6	7,860	0,049	1-4 2-4
	İzotonik	10	48,6	44,0	40,0	65,0	10,3	25,4			
	Maggot	10	43,5	42,3	27,0	68,2	12,8	19,8			
	Sham	10	36,6	35,0	30,0	45,0	5,8	12,4			
	Toplam	40	43,5	42,0	27,0	68,2	9,9				

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, üre (mg/dL) değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo IV). Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde; sham grubu ratlarda üre (mg/dL) değeri, kontrol ve izotonik grupları ratlarının üre (mg/dL) değeriyle göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Tablo V: Grupların Kalsiyum (mg/dL) değışkeni bakımından karşılaştırılması

		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SS	Kruskal Wallis H Test			İkili Karşılaştırma
								Sıra ortalaması	H	p	
Kalsiyum (mg/dL)	Kontrol	10	8,2	8,4	6,6	9,6	0,9	12,9	16,871	0,001	1-3 2-3 3-4
	İzotonik	10	8,5	8,4	7,5	10,0	0,8	15,8			
	Maggot	10	9,8	9,7	9,3	11,2	0,6	32,8			
	Sham	10	8,9	8,7	8,1	10,0	0,6	20,6			
	Toplam	40	8,9	8,7	6,6	11,2	0,9				

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, kalsiyum (mg/dL) değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık vardı ( $p < 0.05$ ) (Tablo V). Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde; LDT uygulanan ratlarda kalsiyum (mg/dL) değeri, kontrol, izotonik ve sham gruplarındaki ratların kalsiyum (mg/dl) değeriyle göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Tablo VI: Grupların LDH(u/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması

	n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SS	Kruskal Wallis H Test			İkili Karşılaştırma	
							Sıra ortalaması	H	p		
LDH (u/dL)	Kontrol	10	983,9	896,0	798,0	1460,0	217,2	29,2	23,472	0,000	1-4 2-4 3-4
	İzotonik	10	813,2	877,0	459,0	968,0	162,2	23,3			
	Maggot	10	834,3	761,0	456,0	1183,0	260,7	24,0			
	Sham	10	172,2	179,0	103,0	229,0	45,8	5,5			
	Toplam	40	700,9	781,5	103,0	1460,0	364,9				

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, LDH (u/dL) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo VI). Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde; sham grubu ratlarda LDH (u/dL) değerlerinin, kontrol, izotonik ve LDT gruplarındaki ratların LDH (u/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Tablo VII: Grupların AST(u/dL) değişkeni bakımından karşılaştırılması

	n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SS	Kruskal Wallis H Test			İkili Karşılaştırma	
							Sıra ortalaması	H	p		
AST (u/dL)	Kontrol	10	842,1	880,5	592,0	1012,0	137,5	32,3	33,378	0,000	1-3 1-4 2-3 2-4 3-4
	İzotonik	10	759,1	756,5	556,0	1012,0	133,5	28,8			
	Maggot	10	315,6	310,0	208,0	409,0	78,4	15,5			
	Sham	10	94,5	77,5	46,0	185,0	47,5	5,5			
	Toplam	40	502,8	482,5	46,0	1012,0	329,4				

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, AST (u/dL) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo VII). Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde, LDT uygulanan ratlarda AST (u/dL) değerlerinin, kontrol ve izotonik gruplarındaki ratların AST (u/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Sham grubu ratların AST (u/dL) değerlerinin de kontrol, izotonik ve LDT gruplarındaki ratların AST (u/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Tablo VIII: Grupların Amilaz(u/dL) değışkeni bakımından karşılaştırılması

	n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SS	Kruskal Wallis H Test			İkili Karşılaştırma	
							Sıra ortalaması	H	p		
Amilaz (u/dL)	Kontrol	10	4401,9	4242,5	2856,0	5560,0	774,2	32,7	33,635	0,000	1-3 1-4 2-3 2-4 3-4
	İzotonik	10	3740,5	3720,0	2150,0	5870,0	1035,8	28,3			
	Maggot	10	868,4	806,0	587,0	1380,0	249,1	15,5			
	Sham	10	147,6	140,5	125,0	189,0	18,6	5,5			
	Toplam	40	2289,6	1765,0	125,0	5870,0	1943,8				

Kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, amilaz (u/dL) değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık vardı ( $p < 0.05$ ) (Tablo VIII). Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde; LDT uygulanan ratların amilaz (u/dL) değeri, kontrol ve izotonik gruplarındaki ratların amilaz (u/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Sham grubu ratların amilaz (u/dL) değeri, kontrol, izotonik ve LDT gruplarındaki ratların amilaz (u/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

## 5.2- Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Tablo IX: Kontrol ve İzotonik Gruplarında Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

		Kontrol		İzotonik		Kikare Test	
		n	%	n	%	Kikare	p
Ödem	yok/hafif	1	10,0	0	0,0	Fisher's Exact	1,000
	orta/şiddetli	9	90,0	10	100,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
Asiner nekroz	yok/hafif	0	0,0	0	0,0	-	-
	orta/şiddetli	10	100,0	10	100,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
Enflamatuvar hücre infiltrasyonu	yok/hafif	1	10,0	2	20,0	Fisher's Exact	1,000
	orta/şiddetli	9	90,0	8	80,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
Hemoraji	yok/hafif	1	10,0	1	10,0	Fisher's Exact	1,000
	orta/şiddetli	9	90,0	9	90,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
Yağ nekrozu	yok/hafif	0	0,0	0	0,0	-	-
	orta/şiddetli	10	100,0	10	100,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
Perivasküler enflamasyon	yok/hafif	0	0,0	1	10,0	Fisher's Exact	1,000
	orta/şiddetli	10	100,0	9	90,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		

Kontrol ve izotonik gruplarında ödem, enflamatuvar hücre infiltrasyon, hemoraji ve perivasküler enflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo IX).

Tablo X: LDT ve Sham Gruplarında Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

		Maggot		Sham		Kikare Test	
		n	%	n	%	Kikare	p
<b>Ödem</b>	yok/hafif	5	50,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,033*
	orta/şiddetli	5	50,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Asiner nekroz</b>	yok/hafif	5	50,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,033*
	orta/şiddetli	5	50,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Enflamatuvar hücre infiltrasyonu</b>	yok/hafif	7	70,0	8	80,0	Fisher's Exact	1,000
	orta/şiddetli	3	30,0	2	20,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Hemoraji</b>	yok/hafif	4	40,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,011*
	orta/şiddetli	6	60,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Yağ nekrozu</b>	yok/hafif	5	50,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,033*
	orta/şiddetli	5	50,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Perivasküler enflamasyon</b>	yok/hafif	5	50,0	9	90,0	Fisher's Exact	0,141
	orta/şiddetli	5	50,0	1	10,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		

\* $p<0,05$

LDT ve sham uygulamaları ile ödem, asiner nekroz, hemoraji yağ nekrozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p<0,05$ ) (Tablo X). LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli ödem görülürken, sham uygulanan farelerin tamamında ödem yok/hafifti.

LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli asiner nekroz görülürken, sham grubu ratların tamamında asiner nekroz yok/hafifti.

LDT uygulanan ratların %60'ında orta/şiddetli hemoraji görülürken, sham grubu ratların tamamında hemoraji yok/hafifti.

LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli yağ nekrozu görülürken, sham grubu ratların tamamında yağ nekrozu yok/hafifti.

LDT ve sham grubu ratların, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perivasküler enflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo X).



Tablo XI : Kontrol ve LDT Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

		Kontrol		Maggot		Kikare Test	
		n	%	n	%	Kikare	p
<b>Ödem</b>	Yok/hafif	1	10,0	5	50,0	Fisher's Exact	0,141
	Orta/şiddetli	9	90,0	5	50,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Asiner nekroz</b>	Yok/hafif	0	0,0	5	50,0	Fisher's Exact	0,033*
	Orta/şiddetli	10	100,0	5	50,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Enflamatuvar hücre infiltrasyonu</b>	Yok/hafif	1	10,0	7	70,0	Fisher's Exact	0,020*
	Orta/şiddetli	9	90,0	3	30,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Hemoraji</b>	Yok/hafif	1	10,0	4	40,0	Fisher's Exact	0,303
	Orta/şiddetli	9	90,0	6	60,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Yağ nekrozu</b>	Yok/hafif	0	0,0	5	50,0	Fisher's Exact	0,033*
	Orta/şiddetli	10	100,0	5	50,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Perivasküler enflamasyon</b>	Yok/hafif	0	0,0	5	50,0	Fisher's Exact	0,033*
	Orta/şiddetli	10	100,0	5	50,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		

\*p<0,05

LDT ve kontrol grubu ratların asiner nekroz, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, yağ nekrozu ve perivasküler enflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık görüldü.(p<0,05) (Tablo XI).

LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli asiner nekroz görülürken, kontrol grubundaki ratların tamamında orta/şiddetli asiner nekroz vardı.

LDT uygulanan ratların %30'unda orta/şiddetli enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülürken, kontrol grubundaki ratların %90'ında orta/şiddetli enflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü.

LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli yağ nekrozu görülürken, kontrol grubundaki ratların tamamında orta/şiddetli yağ nekrozu görüldü.

LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli perivasküler enflamasyon görülürken, kontrol grubundaki ratların tamamında orta/şiddetli perivasküler enflamasyon vardı.

LDT ve Kontrol grubu ratların ödem ve hemoraji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık görülmedi (p>0,05) (Tablo XI).

Tablo XII: Kontrol ve Sham Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

		Kontrol		Sham		Kikare Test	
		n	%	n	%	Kikare	p
<b>Ödem</b>	yok/hafif	1	10,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	9	90,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Asiner nekroz</b>	yok/hafif	0	0,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	10	100,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Enflamatuvar hücre infiltrasyonu</b>	yok/hafif	1	10,0	8	80,0	Fisher's Exact	0,005*
	orta/şiddetli	9	90,0	2	20,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Hemoraji</b>	yok/hafif	1	10,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	9	90,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Yağ nekrozu</b>	yok/hafif	0	0,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	10	100,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Perivasküler enflamasyon</b>	yok/hafif	0	0,0	9	90,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	10	100,0	1	10,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		

\*p<0,05

Kontrol ve sham gruplarındaki ratların ödem, asiner nekroz, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, yağ nekrozu ve perivasküler enflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık görüldü (p<0,05) (Tablo XII).

Sham grubu ratların tamamında ödem yok/hafif olarak görüldü, kontrol grubundaki ratların %90'ında orta/şiddetli ödem görüldü.

Sham grubu ratların tamamında asiner nekroz yok/hafif olarak vardı, kontrol grubundaki ratların tamamında orta/şiddetli asiner nekroz vardı.

Sham grubu ratların %80'inde enflamatuvar hücre infiltrasyonu yok/hafif olarak vardı, kontrol grubundaki farelerin %90'ında orta/şiddetli enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardı.

Sham grubu ratların tamamında hemoraji yok/hafif olarak görüldü, kontrol grubundaki ratların %90'ında orta/şiddetli hemoraji görüldü.

Sham grubu ratların tamamında yağ nekrozu yok/hafif olarak vardı, kontrol grubundaki ratların tamamında orta/şiddetli yağ nekrozu vardı.

Sham grubu ratların %90'ında perivasküler enflamasyon yok/hafif olarak görüldü, kontrol grubundaki ratların tamamında orta/şiddetli perivasküler enflamasyon görüldü.

Tablo XIII: LDT ve İzotonik Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

		Maggot		İzotonik		Kikare Test	
		n	%	n	%	Kikare	p
<b>Ödem</b>	yok/hafif	5	50,0	0	0,0	Fisher's Exact	0,033*
	orta/şiddetli	5	50,0	10	100,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Asiner nekroz</b>	yok/hafif	5	50,0	0	0,0	Fisher's Exact	0,033*
	orta/şiddetli	5	50,0	10	100,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Enflamatuvar hücre infiltrasyonu</b>	yok/hafif	7	70,0	2	20,0	Fisher's Exact	0,070
	orta/şiddetli	3	30,0	8	80,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Hemoraji</b>	yok/hafif	4	40,0	1	10,0	Fisher's Exact	0,303
	orta/şiddetli	6	60,0	9	90,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Yağ nekrozu</b>	yok/hafif	5	50,0	0	0,0	Fisher's Exact	0,033*
	orta/şiddetli	5	50,0	10	100,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Perivasküler enflamasyon</b>	yok/hafif	5	50,0	1	10,0	Fisher's Exact	0,141
	orta/şiddetli	5	50,0	9	90,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		

\*p<0,05

LDT ve izotonik tedavisi uygulanan rat grupları karşılaştırıldığında ödem, asiner nekroz ve yağ nekrozu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (p<0,05) (Tablo XIII).

İzotonik tedavisi uygulanan ratların tamamında orta/şiddetli ödem vardı, LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli ödem vardı.

İzotonik tedavisi uygulanan ratların tamamında orta/şiddetli asiner nekroz vardı, LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli asiner nekroz vardı.

İzotonik tedavisi uygulanan ratların tamamında orta/şiddetli yağ nekrozu görüldü, LDT uygulanan ratların %50'sinde orta/şiddetli yağ nekrozu görüldü.

LDT ve İzotonik tedavisi uygulanan rat grupları karşılaştırıldığında enflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji ve perivasküler enflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık görülmedi (p>0,05) (Tablo XIII).

Tablo XIV: İzotonik ve Sham Grupları ile Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

		İzotonik		Sham		Kikare Test	
		n	%	n	%	Kikare	p
<b>Ödem</b>	yok/hafif	0	0,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	10	100,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Asiner nekroz</b>	yok/hafif	0	0,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	10	100,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Enflamatuvar hücre infiltrasyonu</b>	yok/hafif	2	20,0	8	80,0	Fisher's Exact	0,023*
	orta/şiddetli	8	80,0	2	20,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Hemoraji</b>	yok/hafif	1	10,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	9	90,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Yağ nekrozu</b>	yok/hafif	0	0,0	10	100,0	Fisher's Exact	0,000*
	orta/şiddetli	10	100,0	0	0,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		
<b>Perivasküler enflamasyon</b>	yok/hafif	1	10,0	9	90,0	Fisher's Exact	0,001*
	orta/şiddetli	9	90,0	1	10,0		
	Toplam	10	100,0	10	100,0		

\*p<0,05

İzotonik tedavisi uygulanan ve sham grupları karşılaştırıldığında ödem, asiner nekroz, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, yağ nekrozu ve perivasküler enflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü (p<0,05) (Tablo XIV).

Sham grubu ratların tamamında yok/hafif ödem vardı, izotonik tedavisi uygulanan farelerin tamamında orta/şiddetli ödem vardı.

Sham grubu ratların tamamında yok/hafif asiner nekroz görüldü, izotonik tedavisi uygulanan farelerin tamamında orta/şiddetli asiner nekroz görüldü.

Sham grubu ratların %80'inde yok/hafif enflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü, izotonik tedavisi uygulanan farelerin %80'inde orta/şiddetli enflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü.

Sham grubu ratların tamamında yok/hafif hemoraji görüldü, izotonik tedavisi uygulanan ratların %90'ında orta/şiddetli hemoraji görüldü.

Sham grubu ratların tamamında yok/hafif yağ nekrozu görüldü, izotonik tedavisi uygulanan farelerin tamamında orta/şiddetli yağ nekrozu görüldü.

Sham grubu ratların %90'ında yok/hafif perivasküler enflamasyon görüldü, izotonik tedavisi uygulanan ratların %90'ında orta/şiddetli perivasküler enflamasyon görüldü.

## 6- TARTIŞMA

Akut pankreatit kendi kendini sınırlayan hafif semptomlar gösteren veya çoklu organ yetmezliği ve yüksek mortalite ile sonlanabilen fulminan seyirli olabilen geniş spektrumlu hastalıktır. Pankreastaki nekrozun nasıl, ne zaman ve hangi yöntemle tedavi edilmesi gerektiği konusu güncelliğini korumaktadır. AP %2-10'luk bir genel mortalite oranına sahiptir ve bu mortalite pankreatik ve peripankreatik nekroz gelişen hastalarda çok daha yüksektir (25,2). Bundan dolayı pankreatik nekrozun tedavisi önem kazanmaktadır. Bu nekrozun tedavisine yönelik pek çok yöntem tarif edilmiştir. Günümüzde mortalitesi ve morbiditesi çok yüksek olan açık cerrahi prosedürün alternatifi birçok yöntem denenmiştir. Pankreatik nekroz debridmanında açık yöntemde debridman sonrası dren konularak kapatma, açık pansuman ile debridman, debridmanı takiben irrigasyon direnleri yerleştirilerek kapatma ve postoperatif lavaj gibi yöntemler vardır. Deneysel olarak Poly(ADP-ribose) polimerase inhibitör kullanılarak oksidatif stres üzerinden nekrotizan pankreatit tedavisi denenmiş ancak düşük mortalite ve morbidite oranına sahip bir yöntem bulunamamıştır (24).

Pankreastaki nekrozun yarı oranını (%50) aştıktan sonra veya bu orana varmadan enfekte olması halinde nekrozun debride edilmesi (Nekrozektomi) gerektiği ifade edilmektedir (26,27). Nekroz gelişen hastalarda tedavi şekli ve zamanlaması değişir. Pankreatik nekroz; sekonder enfeksiyon, kendini sınırlandıran asemptomatik steril nekroz veya septomatik steril nekrozla seyredebilir. Semptomatik steril nekrotik pankreatitte subfebril ateş, kusma, letarji ve yemek intoleransı görülebilir. Nekrozun debridman endikasyonu; pankreatik nekrozla birlikte ilerleyici klinik sepsisin olduğu şiddetli olgulardır (31). Nekroz enfeksiyonu ve semptomatik steril nekroz cerrahi debridman endikasyonudur (26). Steril nekrozun enfekte olmasını önleyen birçok çalışma vardır. Böylece nekrozektomi gereksinimi azaltılmaya çalışılmış olur. Bu amaçla deneysel bakteriyel translokasyonu azaltmak için polimeraz inhibitörleri kullanılmıştır (32). Nekrotizan pankreatitte profilaktik antibiyotik kullanımının rat modelleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada profilaktik antibiyotik kullanımının bakteriyemi ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (33). Nekrozektominin eski görüşün aksine aradan dört hafta kadar bir zaman geçtikten sonra yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (28,29). Yine nekrozun açık cerrahi yerine minimal invaziv yöntemlerle de temizlenebileceği

gösterilmiştir (30). Ayrıca son olarak nekrozektomiye infekte olsa bile cerrahi dışında yalnız antibiyoterapi ile de tedavi edilebileceği tartışılmaktadır (30).

Pankreatik nekrozun debride edilmesinin açık yaralardan farkı organın vazgeçilemez olduğu, mümkün olduğu kadar asini ve adacık koruyucu debridmanla en iyi sonucun alınması gerektiğidir. Bir diğer özelliği pankreasın karın içinde ve retroperitoneal yerleşimli olması nedeniyle ona olan ulaşım güçlüdür. Ancak insanlar için olan bu anatomi modelimizdeki denek ratlar için geçerli değildir. Çünkü ratların pankreası mobil bir mezenter üzerinde ve yüzeysel yerleşimlidir

Klinikte yukarıdaki çeşitlemeler devam ederken deneysel düzeyde de akut pankreatitin oluşturulmasından önüne geçilmesine veya tedavi edilmesine kadar geniş bir yelpaze içinde çalışmalar sürdürülmektedir. Ama çoğu deneysel çalışmalarda olduğu gibi deneysel pankreatit çalışmalarından klinikte esinlenmek oldukça alt düzeyde kalmaya devam etmektedir. Bu deneysel çalışmamızda oluşturduğumuz nekrotizan pankreatitli denekleri şimdiye kadar denenmemiş bir yaklaşımla tedavi etmeye çalıştık. Yara iyileşmesinde özellikle iskemik ve nekrotik dokuların olduğu cerrahi alan enfeksiyonlarında ve de açık yaralarda (Diabetik ayak gibi) kullanılan LDT'ni pankreastaki nekrozun debride edilmesinde kullandık. . Bilgilerimize göre ANP'te deneysel planda ilk kez böyle bir uygulama yapılmaktadır.

LDT'nde larvalar yalnız ölü dokulara saldırır ve yaranın temizlenmesine yardımcı olur. Sadece nekrotik dokulara saldıran *Lucilia sericata* (yeşil sinek)'nın genellikle 2 - 4 mm boyundaki I. ve II. dönem larvaları kullanılır. Larvalar yara üzerindeki ölü dokuyu salgıladıkları enzimler ile eriterek çıkarırlar. Dokuyu granülasyon oluşturması için uyarırlar ve yarayı dezenfekte ederler. 16 saatlik 400-600 maggot, 24 saatte, 10-15 gr nekroze dokuyu debride edebilir. MDT altta yatan hastalığa ya da vücuttaki yerleşimine bakmaksızın deri üzerindeki her türlü pürülan ve irinli yaraya uygulanabilir. Yatarak ya da ayaktan tedavi gören yaşları 65- 75 arasında değişen hastaların bu yöntemle tedavi edildiği bildirilmiştir (10). MDT ile abse, yanık, selülit, gangren yanı sıra arteriyel, venöz ve lenfal stazlara bağlı ülserlerde de başarılı sonuçlar alınmıştır. Ayrıca Burger hastalığı, nöropati, prapleji, hemipleji, osteomyelit, mastoidit, talassemi, polisitemi, demans ve bazal hücreli karsinoma gibi altta yatan hastalıklar sonucu oluşan ülserler de tedavi edilebilmiştir (8,48). MDT, özellikle diyabetik ayak veya bası nedeniyle ülser gelişen hastalara önerilmektedir

(10,11). Bir çok hasta MDT sayesinde amputasyondan kurtulmuş (8,10,11,48) bazılarında da amputasyonun daha proksimal yapılması önlenmiştir (48). Ayrıca derin yarası olan hastalarda olası sepsis riski de MDT ile önlenir. Pürülan ve nekrotize dokudan temizlenen yaraya MDT sonrasında greft, hidrokolloid pansuman ve dezenfektanlar uygulanarak tam olarak kapanması sağlanır.

Larvalar canlı doku ile nekrotik dokuyu ayırdıklarından cerrahi debridmanın yapılmasını kolaylaştırırlar. Vakaların % 80 ile % 95'inde yaranın debridmanı tam yada çok ileri derecededir. Bu tedavinin avantajı nekrotik yaraların tedavisinde altta yatan hastalıklardan bağımsız olarak uygulanabilir. Ayrıca kronik yaraların temizlenmesinde ve granülleşmenin başlamasında etkili bir metottur. Tedavi ilerledikçe yaranın üzerinde yeni sağlıklı doku tabakası oluşur. Günümüzde yaraların tedavisinde uygulanan ucuz, kolay ve başarılı bir yöntemdir. Larva tedavisi ile birlikte nekrotik dokudan gelen kötü koku ve yaraya eşlik eden şiddetli ağrı önemli ölçüde azalır. Tedavi sonrası organ amputasyonu önlenir. Derin yaralarda çok ciddi olan septisemi tehlikesini de ortadan kaldırabilir.

Serum amilaz aktivitesinin ölçümü akut pankreatit tanısında halen en önemli laboratuvar yöntemidir (31). Amilaz akut pankreatit atağının ilk 2-12 saati arasında yükselir ve 3-5 gün içinde yavaşça normal seviyesine döner. Amilazın erken dönemde normal seviyesine dönmesi, hastalığın düzelmekte olduğunu gösterebileceği gibi ağır pankreas hasarının belirtisi de olabilir. Akut pankreatit prognozu ve amilaz arasında bir ilişki yoktur. Mortalite ile sonlanan akut pankreatit olgularının %10 kadarında serum amilaz düzeyi normal olarak tespit edilmiştir (32). Fakat amilaz tayini pratik ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle akut pankreatit tanısında kullanılabilirliğini yitirmemiştir. Cuzzocrea ve arkadaşları, süperoksid dismutaz taklitçisi M40401 ile tedavi edilen akut pankreatitli ratlarda serum amilaz ve lipaz seviyelerini tedavi edilmeyen gruba göre daha düşük bulmuşlardır (36). Küçüktülü ve arkadaşları akut pankreatit oluşturdukları ratlarda octreotid tedavisi uygulamış ve tedavi gruplarında amilaz seviyelerini daha düşük olarak bulmuşlardır (35). Yaptığımız bu çalışmada deneysel akut nekrotizan pankreatit oluşturulduktan sonra serum amilaz düzeylerinin LDT uygulanmayan pankreatit grubunda önemli derecede yükseldiğini saptadık. Bu yüksek serum amilaz düzeyleri akut inflamatuvar ve nekrotik değişiklikler sebebiyle parçalanmış hücrelerden açığa çıkan ve kana karışan enzim düzeyleri ile dolayısıyla aşırı parankimal nekroz ile ilişkili bulundu. LDT uygulanan rat grubundaki hayvanlarda daha düşük saptanan amilaz değerleri ise



iyileşmenin başlaması ve parankim nekrozunun azalması dolayısıyla LDT'nin faydalı etkisi olarak yorumlandı. Hughes ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi grubu ile kontrol grubu amilaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (33). Oruç grubunun yaptığı çalışmada ise İnfliximab tedavisi verilen nekrotizan pankreatit grubunda amilazda istatistiksel olarak önemli azalma saptandığı bildirilmiştir (34).

Laktat dehidrogenaz (LDH), hücre içinde yerleşmiş bir enzimdir. Hücre hasarının olduğu tüm durumlarda düzeyi artar. AP'de prognozu gösteren laboratuvar bulgularındandır. Ranson skorundaki 11 kriterden biridir. Bu yüzden akut pankreatitte LDH erken dönemde tanının yanı sıra prognoz açısından da belirleyicidir (37). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut pankreatitli 42 hastada serum LDH seviyelerinin şiddetli vakalarda hafif vakalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38). Safra ve pankreatik kanal obstrüksiyonlarının pankreatit oluşumuna etkisinin incelendiği bir çalışmada pankreatit gelişen sıçanlarda LDH'nin CRP gibi erken dönemde yüksek tespit edilmesinin, spesifik olmamakla beraber LDH'nin pankreatit tanısında ve prognozunda yararlı bir marker olduğunun kanıtı olarak göstermişlerdir (39). Çalışmamızdaki gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde; sham grubu farelerinde LDH (u/dL) değerlerinin, kontrol, izotonik ve LDT gruplarındaki farelerin LDH (u/dL) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. LDT uygulanan gruptaki LDH değerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmadığı görüldü. Pankreatik nekroza duyarlı olan LDH'nin tedavi olan grupta düşük olması, LDT'nin doku hasarını iyileştirebileceğinin bir göstergesidir.

Lökosit sayısı AP şiddetini ve prognozunu belirleyen faktörlerdendir. Çalışmada kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, lökosit (K/uL) değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LDT uygulanan farelerde Lökosit (K/uL) ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olduğu söylenebilir.

Hemoglobinin %10'dan daha fazla düşmesi AP'de kötü prognoz göstergesidir. Çalışmamızda; kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, hemoglobin (g/dL) değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LDT uygulanan

farelerde hemoglobin (g/dL) ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu söylenebilir.

Kandaki glikoz değerleri enfeksiyon veya travma gibi durumlarda yükselmektedir. AP'de ise Ranson kriterleri içerisinde yer almaktadır. Akut nekrotizan pankreatit oluşturduğumuz ratlarda LDT uygulanan grupta serum glukoz seviyeleri kontrol gruplarına göre düşük olarak ölçüldü. LDT'nin glukozu düzeltici yönde bir etkisi olmuştur. Alhan ve arkadaşları akut pankreatitte nitrik oksid sentaz inhibitörünün etkilerini araştırmışlar ve benzer şekilde akut nekrotizan pankreatit oluşturdukları ratlarda serum glukoz seviyelerini düşük olarak ölçmüşlerdir ve nitrik oksid sentaz inhibitörünün bu düşüklüğe düzeltici yönde bir etkisi olmamıştır (40).

Üre karaciğerde protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenen bir maddedir. AP'de üre dönüşümü artmıştır. Üre = BUN X 2.14 olarak formüle edilir ve AP'de BUN'un 5 mg/dl üzerindeki artış kötü prognoz lehinedir. Yaptığımız çalışmada kontrol, izotonik, LDT ve sham grupları arasında, üre (mg/dL) değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ( $p < 0.05$ ). LDT uygulanan grupta üre değerleri düşük ölçüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük görülmedi.

Akut pankreatitte, kalsiyum yağ nekrozu bölgelerine çöktüğü için kan kalsiyum ölçümleri düşük çıkabilir. Kalsiyum değerinin 8mg/dl den düşük olması kötü prognoz göstergesidir. Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde; LDT uygulanan farelerde kalsiyum değerinin, kontrol, izotonik ve sham gruplarındaki farelerin kalsiyum değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir.

AST; amino asit ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan intraselüler enzimlerdendir. Transaminaz olarak adlandırılır. Karaciğer, pankreas ,kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunur. AP'de yüksekliği kötü prognoz göstergesidir. Alhan ve arkadaşları, deneysel akut nekrotizan pankreatit oluşturdukları grupta transaminaz değerlerini yüksek olarak ölçmüşlerdir ve şiddetli akut pankreatitte octreotidin transaminazlar üzerine etkilerinin olmadığını gösterdiler (35). Yaptığımız çalışmada LDT uygulanan farelerde AST değerlerinin, kontrol ve izotonik gruplarındaki farelerin AST değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Sham grubu

farelerin AST değerlerinin de kontrol, izotonik ve LDT uygulanan gruplardaki farelerin AST değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir.

Akut pankreatitin Őiddetinin belirlenmesinde histolojik skora önemli bir yer tutmaktadır. Pankreatit sonucu pankreas dokusunda oluşan ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyonu histopatolojik inceleme ile skorlanarak pankreatitin Őiddeti yorumlanabilir (41). Biz de pankreatit Şiddetini belirlemek için Schimidt ve arkadaşlarının pankreas histopatolojik skor sistemini kullandık. Akut pankreatitin geliŐiminde pankreas asiner hücreleri merkezi rol oynamaktadır. Tetikleyici faktörler, asiner hücreleri uyarak, sindirim enzimlerinin (tripsinojen, prokarboksipeptidaz A<sub>1</sub>) aktive olmasına neden olmaktadır. İnce bağırsağa ulaŐmadan bu enzimlerin aktive olması anahtar rol oynamaktadır. CCK aşırı stimülasyonu sonucu, tripsinojen otoaktivasyonu olmakta ve katepsin B stimülasyonu sonucu erken dönemde tripsin aktivitesi artmaktadır. Hiperkalsemi ve asit pH tripsinojen otoaktivasyonunu arttırmaktadır. Aktive olan enzimler, zimojen granlnden kaçmakta ve asiner hücreleri parçalayarak inflamatuvar mediatörlerin ve vasküler permeabiliteyi arttıran ajanların salınımına yol açmaktadır. Erken dönemde aktive olan tripsin kompleman sistemini aktive ederek nötrofil ve makrofajlardan serum ve pankreatik doku içerisine daha fazla tümör nekrozis faktör-a (TNF-a), interlökin-1 (IL-1), nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımına yol açmaktadır. Bu salgılanan faktörler, pankreasta ödem ve iskemiye neden olarak nekroza kadar giden geniş bir pankreatit spektrumuna yol açmaktadır. Ayrıca sistemik etkilere de sahip olan bu faktörler kapiller damarlardan sızıntıya, ateş ve hipotansiyona neden olabilmektedir. Tüm bu olayların sonucunda pankreasta apoptozis ve nekroz ortaya çıkabilmektedir. Pankreatit sırasında görülen en hafif patolojik değişiklik pankreatik ödem olup daha sonra inflamatuvar hücreler tarafından intralobüler septaların infiltrasyonu, bir sonraki aŐama olarak da pankreas ve komşu organlarda yağ nekrozu ortaya çıkılmaktadır. En sonunda vasküler tromboz ve bütünlüğün bozulması sonucu pankreatik nekroz ve hemorajik infarktlar ortaya çıkabilmektedir.

Histopatolojik inceleme sonucunda grup 2-3-4 ratlarda akut nekrotizan pankreatit geliştiği kesin olarak belirlendi. En sık gözlenen lezyonların kanama, parankimal nekroz ve yağ nekrozu olduğu saptandı. LDT uygulanan ratlar ile sham grubu karşılaştırıldığında; ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Sham grubunda bu kriterlerin Őiddetinin daha az olduğu görüldü. Her iki grupta

da enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perivasküler inflamasyon açısından istatistiksel anlamda belirgin fark saptanmadı. LDT uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratlar arasında ödem ve hemoraji açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ama asiner nekroz, yağ nekrozu, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perivasküler inflamasyon açısından istatistiksel olarak, LDT uygulanan grupta, belirgin azalma saptandı. Bu olay bize LDT'nin nekrotik doku debrütmanında ve antiinflamatuvar süreçte etkili olduğunu gösterdi. Ayrıca LDT uygulanan grup ile izotonik uygulanan grup karşılaştırıldığında ödem, asiner nekroz ve yağ nekrozu açısından istatistiksel olarak belirgin fark saptandı. LDT uygulanan grupta bu olayların belirgin olarak gerilediği görüldü. Literatür incelendiğinde daha önce Hughes ve arkadaşlarının TNF poliklonal antikoru kullanarak benzer bir çalışma yaptıkları ve çalışmalarında benzer şekilde taurokolatla deneysel pankreatit modeli oluşturdukları görüldü. Araştırmacılar pankreatit indüksiyonundan 15 dakika önce intravenöz TNF poliklonal antikoru vererek, 72 saat sonra sakrifiye edilen ratların pankreas ve akciğer dokusunu patolojik olarak incelediklerini bildirmişlerdir. Gross patolojik skorlama kullanılarak ödem, hemoraji, yağ nekrozu, akciğer konjesyonu, akciğer hemorajisi ve asit incelenmiş tüm parametrelerde tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklar saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmalarında ayrıca pankreasın histopatolojik skorlaması; ödem, vasküler değişiklik, inflamasyon, kalsifikasyon, yağ nekrozu kriterlerine göre yapılmış, bunlar arasında vasküler değişiklik ve inflamasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklar saptadıklarını bildirmişlerdir (33). Oruç grubunun yaptığı çalışmayla 2004 yılında ilk kez akut ödematöz ve nekrotizan pankreatitte, TNF- $\alpha$  rekombinant soluble antikoru olan infliximab tedavisi denenmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın hücre membranına bağlanmasına engel olan infliximab'la yapılan çalışmalarla bu ajanın nitrit ve TNF konsantrasyonunu ve akut inflamasyonun etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalarında infliximab tedavisi pankreatit indüksiyonu ile birlikte verilmiş ve ayrıca TNF maksimum konsantrasyonu pankreatit indüksiyonu sonrası 1-3 saatte tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda infliximab'ın deneysel akut ödematöz pankreatitte özellikle PNL aktivasyonunu bloke ederek antioksidan rol aldığı, pankreatik ödemde etkili olmadığı gösterilmiştir. İlacın nekrotizan pankreatitte parankimal ve yağ nekrozunda anlamlı azalmaya sebep olurken pankreatik ödem, nötrofil aktivitesi, mortalite oranlarında farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (34). Bu çalışmamızda LDT kullanıldı. Bu metod spesifik olarak nekrotik doku debrütmanında kullanılmaktadır. Çalışmamızda LDT uygulanan gruplarda, ANP'tin şiddetini azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı saptandı. Pankreasın histopatolojik bulgularında kontrol gruplarına göre önemli ölçüde iyileşmeler oluşturduğu

gözlendi (Şekil 11). Dokudaki nekroz oranı azaldıkça iyileşme daha hızlı şekillenmekte, inflamatuvar olaylarda nekrozu minimumda tutarak aynı zamanda iyileşmeyi de aktive etmektedir. Çalışmamızda LDT'nin nekrozu azaltıcı etkisi özellikle ilk 48 saat içinde relaparotomi yapılan ratlarda belirgin şekilde gözlenmiş ve LDT uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak da önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak bu deneysel ANP modelinde kullanılan LDT pankreatik nekrozun debridmanında etkili bulunmuştur. Dokudaki nekroz oranı azaldıkça iyileşme daha hızlı şekillenmektedir. Larvalar ile yaptığımız nekrotik doku debridmanı ve dezenfeksiyonu, granülasyonu aktive ederek kan akımını arttırdı. Böylece pankreasta oluşan hem parankimal hem de yağ nekrozu boyutlarında azalma saptandı. Çalışmada nekrotik alanlara olan lökosit infiltrasyonunda azalma gösterildi. Sonuçta LDT'nin hücre harabiyetini önleyerek iyileşmeyi aktive ettiği ortaya kondu.

İlk olduğunu düşündüğümüz böyle bir uygulamadan esinlenebilirse klinikte nasıl bir sonuç elde edilebileceği merak konusudur. Eğer gerekli izin alınabilir ve işlerlik kazandırılabilirse akut nekrotizan pankreatitin tedavisine klinikte farklı bir bakış açısı getirilebileceği kanısındayız.

## **KAYNAKLAR**

- 1) Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptolemos J: Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 7: 476-481,2001
- 2) Bradley E, III, A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch. Surg.* 128: 586-590. 1993
- 3) McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 67:22– 5, 1980
- 4) Ster ML : Exocrine Pancreas In Sabiston Textbook of Surgery, 17th ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia S. 1643-1678, 2004
- 5) Tsiotos GG, Luque-de León E, Sarr MG: Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 85: 1650-1653,1998
- 6) Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P Jr, Farnell MB, Johnson CD: Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg* 78: 576-581,1991
- 7) Church JCT, Biosurgery: larval intervention in the chronic wound. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 7. 2000
- 8) Baer WS, The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg*, 13: 438-475. 1931
- 9) McKeever DC, Maggots in treatment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg*, 15: 85-93, 1933

- 10) Mumcuoglu, KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Schulman H, Bichucher H, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Galun R, Raz I, Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 21: 2030-2031, 1998
- 11) Sherman RA, A new dressing design for treating pressure ulcers with maggot therapy. *Plast Reconstruct Surg*, 100: 451-456, 1997
- 12) Thomas S, Jones M, Shutler S, Jones S, Using larvae in modern wound management. *J Wound Care*, 5: 60-69, 1996
- 13) Hobson RP, On an enzyme from blow-fly larvae (*Lucilia sericata*) which digests collagen in alkaline solution. *Biochem J*, 25: 1458-1463, 1931
- 14) Senior BW, Graham K, Stevenson JH, An investigation into the antibacterial properties of maggots in the healing of chronic necrotic ulcers. *Third International Conference on Biotherapy, Jerusalem, Israel*, p. 34, May 24-27 1998.
- 15) Ziffren SE, Heist HE, May SC, Womack A, The secretion of callagenase by maggots and its implication. *Ann Surgery*, 138: 932-934, 1957.
- 16) Weil GC, Simon RJ, Sweadner WR, A biological, bacteriological and clinical study of larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infections. *Amer J Surg*, 19: 36-48, 1933.
- 17) Simmons SW, The bactericidal properties of excretions of the maggot of *Lucilia sericata*. *Bull Entomol Res.*, 26: 559-563. 1935.
- 18) Pavillard ER, Wright EA, An antibiotic from maggots. *Nature*, 152: 916-917, 1957.
- 19) Mumcuoglu KY, Miller J, Mumcuoglu M, Friger M, Tarshis M, Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata*. *J Med Entomol*, 38(2): 161-166, 2001.

- 20) Robinson W, Use of urea to stimulate healing in chronic purulent wounds. *Amer J Surgery*, 33: 192-197, 1936.
- 21) Robinson W, Baker FL, The enzyme urease and occurrence of ammonia in maggot infected wounds. *J Parasitol*, 25: 149-155, 1939.
- 22) Wollina U, Liebold K, Schmidt W, Hartmann M, Fassler D, Biosurgery supports granulation and debridement and improves oxygen supply in chronic wounds - clinical data and remittance spectroscopy measurement. *Int J Dermatol*, 41(10): 635-639, 2002
- 23) Yamanel L, Mas MR, Comert B, Isik AT, Aydin S, Mas N, Deveci S, Ozyurt M, Tasci I, Unal T. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. *Crit Care*. 9(3):R184-90, 2005.
- 24) Yasar M, Uysal B, Kaldirim U, Oztas Y, Sadir S, Ozler M, Topal T, Coskun O, Kilic A, Cayci T, Poyrazoglu Y, Oter S, Korkmaz A, Guven A. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition modulates experimental acute necrotizing pancreatitis-induced oxidative stress, bacterial translocation and neopterin concentrations in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 235(9):1126-33, 2010
- 25) Dugernier T, Dewaele J, Laterre PF. Current surgical management of acute pancreatitis. *Acta Chir Belg* 106: 165-71, 2006
- 26) Fritz S, Hartwig W, Lehmann R, Will-Schweiger K, Kommerell M, Hackert T, Schneider L, Büchler MW, Werner J. Prophylactic antibiotic treatment is superior to therapy on-demand in experimental necrotising pancreatitis. *Crit Care*. 12(6) : R 141. Epub 2008 Nov 16.
- 27) Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2:565, 2002



- 28) Wysocki AP, McKay CJ, Carter CR. Infected pancreatic necrosis: minimizing the cut. ANZ J Surg 80:58. 2010
- 29) Wysocki AP. Walled-off pancreatic necrosis: wishing our pancreatitis nomenclature was correct. World J Gastroenterol 16:4497. 2010
- 30) van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med. 362(16):1491-502, Apr 22, 2010.
- 31) Jill Granger, Daniel Remick. Acute Pancreatitis: Models, markers and Mediators. Shock 24: 45-51, 2005
- 32) Çalangu S, Güler K. Acil Dahiliye : 359-381, 6. Basım, 2002.
- 33) Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, Kotb M, El-din AB, Mann L et al. Anti-TNFalpha therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. Am J Surg. 171: 274-280. 1996.
- 34) Nevin Oruc, A. Omer Ozutemiz. Infliximab: A new therapeutic agent in acute pancreatitis? Pancreas 28: 1-5. 2004.
- 35) Küçükülü Uzer, Alhan Ethem, Effects of octreotide on acute pankreatitis of varying severity in rats. Eur J Surg 165: 891-896, 1999
- 36) Cuzzocrea Salvatore, Genovese Tiziana, Salvemini Daniella, Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic. Shock, Vol. 22, No. 3, pp. 254-261, 2004

- 37) Selçuk Hazinedaroğlu, Hüseyin Ayhan Kayaoğlu, Kaan Karayalçın. Akut pankreatit tanısı almış 47 hastanın analizi: Gelişen tanı ve tedavi olanakları prognozu etkiliyor mu? *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 25: 383-386, 2005
- 38) Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 162-170, 2001
- 39) Orhan Demircan, Hüsnü Sönmez, Canan Ersöz, Asena Atay. Safra ve pankreatik kanal obstrüksiyonlarının pankreatit oluşumuna etkisi. *Ulusal Travma Dergisi* 3: 175-180, 1997
- 40) Alhan Ethem, Erçin Cengiz, The effects of nitric oxide synthase inhibitors on acute necrotising pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 164: 697-702. 1998.
- 41) Schmidt J., Rattner DW., Lewandrowski K., Compton CC., Mandavilli U., Knoefel WT., Warshaw AL. A Better Model of Acute Pancreatitis for Evaluating Therapy, *Ann Surg* 215, 1, 1992.
- 42) Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am*; 79: 783, 1999.
- 43) Büchler P, Reber H. Surgical approach in patients with acute pancreatitis: Is infected or sterile necrosis an indication –in whom should this be done, when and why? *Gastroenterol clin North Am*; 28: 661, 1999
- 44) Tennesser S, Banks A. Acute pancreatitis; nonsurgical management. *World J Surg*; 21; 143, 1992.
- 45) Warshaw AL. Infected pancreatic necrosis: management by debridement and closed packing. In ‘‘crucial controversies in surgery’’, eds: M.Schein, L.wise. Karger Landes Systems, Basel, pp.217-224, 1997.

- 46) Messer FC, McClellan RH, Pittsburgh MD, Surgical maggots. A study on their function in wound healing. *J Lab Clin Med*, 20: 1219-1226, 1935.
- 47) Sherman RA, Sherman J, Gilead L, Lipo M, Mumcuoglu KY, Maggot debridement therapy in outpatients. *Arch Phys Med Rehab*, 82: 1226-1229, 2001.
- 48) Jarvis A, Maggots in orthopaedics: past, present and future. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 11-2, 2000.