



Mekanik Barsak Obstrüksiyonu Nedeniyle Laparotomi Yapılan Hastalarda Flukonazol Profilaksisinin Lipid Peroksidasyonu Ve Nitrik Oksit Üzerine Etkisi⁺

Halil Düzova*, Burak Işık**, Dinçer Özgör**, Yaşar Bayındır***, M.Sait Tekerekoğlu****, Sezai Yılmaz**

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji AD. Malatya,

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD. Malatya,

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Malatya,

**** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Malatya

Amaç: Mekanik barsak obstrüksiyonu nedeni ile opere edilen hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlarda, giderek artan sıklıkta *Candida albicans* izole edilmektedir. Bu çalışmada, kandidial enfeksiyonlar, nitrik oksit (NO) ve tiobarbiturik asit türevi aktif ürünlerin (TBARS) yapım cevabı üzerine flukonazol profilaksisinin, etkisini incelemek için yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2003 ile Aralık 2004 tarihleri arasında mekanik barsak obstrüksiyonu nedeniyle laparotomi yapılan 52 hasta çalışmaya alındı. Bu randomize (plasebo- kontrol), çift-kör klinik çalışmada, belirtilen hasta grubunda kandidial translokasyon sıklığı ve bu durumun klinik bulgulara etkisi ile rutin antibakteriyel tedavi ile birlikte preopertaif tek doz flukonazol (400 mg) profilaksisinin etkisi araştırıldı. Aynı zamanda, flukonazol profilaksisinin preoperatif, postoperatif 2., 6. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinde kandidial translokasyonda NO ve TBARS düzeyleri üzerine etkisi spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

Sonuçlar: Malign nedenlerden mekanik barsak tıkanması olan hastalarda ameliyat öncesi tek doz flukonazol verildiğinde, postoperatif 2'inci saat plazma NO düzeyinde artış ($p<0.003$), ameliyat anında alınan kan ve doku kültürlerinde gram negatif üreme gösteren hastaların postoperatif 24'üncü saatinde plazma NO düzeylerinde istatistiksel olarak artış bulundu ($p<0.05$). Fakat NO plazma seviyesi, postoperatif kültüründe gram negatif üremesi olan hastalarda 6'ıncı. saatte 2'inci saatte ki düzeye göre azalma saptandı ($p<0,05$).

Çıkarımlar: Malign nedenlerden dolayı barsak tıkanması olanlarda, fungal translokasyonu engelleme özelliği gösteren flukonazol, aynı zamanda NO metabolizmasını etkiler. Kültürlerinde gram negatif üremesi olan olgularda ise NO metabolizmasının daha geniş kapsamlı araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mekanik barsak obstrüksiyonu, Flukonazol, Nitrik oksit, TBARS

The Effect of Fluconazole Prophylaxis on Lipid Peroxidation and Nitric Oxide, In Patients Operated For Mechanical Intestinal Obstruction

Objectives: *Candida albicans* is being isolated with increasing frequency during intraabdominal infection in patients who are operated for mechanical intestinal obstruction (MIO). The value of fluconazole prophylaxis and documented altered patterns of nitric oxide (NO) and (thiobarbituric acid-reactive substances) TBARS production in response to *Candida albicans* is a subject of discussion.

Material and Methods: Between June 2003 and December 2004, 52 patients with MIO requiring a surgical treatment were included in this study. In this prospective, randomized (placebo-controlled), and double-blind clinical trial, we investigated the frequency and clinical significance of fungal translocation and the effect of a single dose of fluconazole (400 mg) prophylaxis administered with routine antibacterial therapy. NO and TBARS levels were determined in blood samples spectrophotometrically preoperatively; on postoperative 2nd, 6th and 24th hours in order to investigate their roles in fungal translocation.

Results: NO levels were significantly high in patients with MIO due to malignant causes who received a single dose of fluconazole, two hours after the operation ($p<0.003$). In patients with positive gram negative bacteria cultures in the tissue and blood samples obtained preoperatively, NO levels were significantly increased 24 hours after the operation ($p<0.05$). On the other hand, in patients with positive gram negative bacteria cultures postoperatively,

NO levels in samples obtained six hours after the operation were lower than the levels obtained after two hours ($p<0,05$).

Conclusions: Fluconazole with protective effect against candidial translocation had influence on metabolism of NO in patients with MIO due to malign causes and more comprehensive studies should be designed and attention should be paid to the cases with positive gram negative bacteria cultures.

Key Words: Mechanical intestinal obstruction, Fluconazole, Nitric oxide, TBARS

+ Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (BAPB) 2003/34 nolu proje ile desteklenmiştir.

Candida albicans (*C. albicans*) normal barsak florasının üyesi olan bir mantar türüdür. Bazı şartlarda, dokulara yayılabilir ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Gastrointestinal cerrahi ve yoğun antibiyotik tedavisi sonrası gastrointestinal kanal boyunca *C. albicans* kolonileri aşırı derecede çoğalabilir¹. *C. albicans*, gastrointestinal cerrahi sonrası mukoza bariyerinin bozulması sonucu portal venöz yolla mezenter lenf bezi, karaciğer ve sistemik dolaşıma ulaşabilir^{2,3}. Şimdiye kadar mekanik barsak tıkanması gelişen hastalarda kandidial translokasyon sıklığı ve bunun tedavi edilmesinin gerekliliği konusunda bir çalışma yapılmamıştır.

Oksidatif stresin belirteci olan nitrik oksit (NO) ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan tiobarbitürik asit türevi aktif maddelerin (TBARS) barsakların mekanik tıkanması ile değişikliğe uğradığı rapor edilmiştir.^{4,5} Mekanik barsak obstrüksiyonlarında ortaya çıkması olası kandidial translokasyona karşı kullanılan antifungallerin, insan vücudunda NO ve TBARS üzerine etkili olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat, *in vitro* bir çalışmada, flukonazolun makrofajlar üzerindeki NO yapımını artırıcı etkisi rapor edilmiştir⁶.

Bu çalışmada, mekanik barsak tıkanması tanısı ile laparotomi yapılan hastalara ameliyat öncesi profilaktik amaçlarla verilen flukonazolun NO ve TBARS düzeyine üzerine etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2003 ile Aralık 2004 arasında mekanik barsak tıkanması nedeniyle opere edilmiş hastalar alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı izinleri alındı. Çalışmaya başlanmadan önce İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinin onayı alındı.

Tüm hastalara mekanik intestinal obstrüksiyon nedeniyle laparotomi yapılmadan standart antibakteriyal profilaksi gereği seftriakson ve metronidazol uygulandı. Hastalar randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonu sırasında; grup 1'e (plasebo) sadece % 0,09 NaCl içeren 200 ml serum ve grup 2'ye ise 400 mg flukonazol içeren 200 ml solüsyondan intravenöz (i.v) olarak verildi. İnfüzyon hızı 10 ml/dk olacak şekilde ayarlandı. Grup 1 ve 2 kültürlerinde üreme olmayanlar, *C. albicans* üreyenler, gram pozitif ve gram negatif üremesi olanlar, olmak üzere dört alt gruplara ayrıldılar. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Örnek Toplama: Her hastadan operasyon öncesi, operasyon sonrası üçüncü gün ve beşinci gün olmak üzere bakteriyolojik testler için kan örnekleri alındı. Operasyon sırasında peritoneal lavaj sıvısı, mezenter lenf bezi ve karaciğer biyopsi örnekleri kültür için alındı. Ameliyat sonrası 3'üncü ve 5'üncü gün eğer varsa abdominal drenlerden akıntı örnekleri toplandı. Herhangi bir kültürde *C. albicans* üremesi kandidial translokasyon olarak kabul edildi. Kandida ile beraber bakteriyel translokasyon saptanan hastalar kandidial translokasyon grubuna kabul edildi. NO ve TBARS düzeylerini ölçmek için ameliyat anında, postoperatif 2, 6 ve 24'üncü saatlerde kan örnekleri alındı. Ayrıca kan CRP, lökosit ve kan sedimantasyon hızını ölçmek için operasyon anında ve postoperatif birinci gün kan örnekleri alındı. Kan sayımı ve kan sedimantasyon hızı hemen çalışıldı. Nitrit/nitrat ve TBARS düzeylerini ölçmek için serumlar çalışma anına kadar -84 °C'de saklandı.

Mikrobiyolojik Testler: Tüm örneklerin kantitatif kültürleri yapıldı. Örnekler, içinde 1 ml'lik triptik soyalı et suyu içeren tüplere konuldu. Doku örnekleri homojenizatör ile homojenize edildi. Homojenizatlar yüksek hızda 30 sn vortekle karıştırıldı. Homojenizat sıvısından 0,01 ml'lik örnekler kanlı agar, eozin metil mavili agar ve Sabouraud dekstrozu'lu agar besiyerlerine ekildi. 48 saatlik ve 35 °C'de inkübasyondan sonra üreyen bakteri ve mantarların tip tayini koloni meydana getirme ve mikroskopik özelliklerine ve oksidaz ve katalaz yapımlarına göre değerlendirildiler. İzolatlar aerob/anaerob konvansiyonel biyokimyasal testlerle sınıflandırıldılar.

CRP ölçümü: Plazma CRP konsantrasyonu monoklonal CRP antikorlarla kaplanmış polistren boncuklar kullanılarak yapılan yüksek duyarlılığı olan nefelometrik ölçme yöntemiyle ölçüldü (Dade Behring Newark, DE). Bu ölçümde Dünya Sağlık

Mekanik Barsak Obstrüksiyonu Nedeniyle Laparotomi Yapılan Hastalarda Flukonazol Profilaksisinin Lipid Peroksidasyonu Ve Nitrik Oksit Üzerine Etkisi

Örgütü'nün standart değerleri referans alındı. Beklenen değerler < 3 mg/dL idi.

TBARS seviyesinin ölçümü

Serum TBARS düzeyi, Mihara ve Uchiyama yöntemi ile ölçüldü⁷. TBA test reaksiyonunda, malondialdehit (MDA) veya MDA benzeri maddeler TBA reaksiyona ile girerek pembe bir renk meydana getirir ve 532 nm maksimum absorban verir. Reaksiyon, 15 dk pH 2-3 ve 90 ° C' de gerçekleştirildi. Örneklerin proteinlerini çöktürmek için iki kat hacim % 10 soğuk trikloroasetik asit (w/v) karıştırıldı. Santrifüjle parçacıklar çöktürüldü ve supernatantın sıvı kısmı eşit hacimli % 0,67'lik (w/v) TBA ile kaynayan su banyosunda 10 dk reaksiyon gerçekleştirildi. Soğutulduktan sonra, 532 nm' da absorbanı okundu. Sonuçlar nmol/ml olarak hesaplandı.

Nitrit/nitrat ölçümü

Serum total nitrit ve nitrat konsantrasyonu Cortas & Wakid tarafından tarif edilen metodu ile ölçüldü⁸. Naftiletilediamin ve sulfanilamid'in bir karışımının nitrit reaksiyonu 545 nm'de güçlü bir absorbanı veren bir kromofor olan nitrit ve nitratın miktarı Griess reaksiyon temeline dayanan spektrofotometrede (Shimadzu UV 1601, Kyoto, Japan) nitrit konsantrasyonu ölçmek için absorban ölçüldü. Nitrat ölçmek için, pH 9.7'de nitratı nitrite indirmek için glisin tamponu içindeki bakırla kaplı kadmiyumla muamele edilmiş ikinci bir örnek kullanıldı, böylece, total nitrite ek olarak nitrat miktarı da eklenince tüm NO konsantrasyonu ölçüldü. Sonuçlar serum µmol/ml olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz

Hastaların gruplara göre demografik özellikleri ki-kare analizi ile test edildi. NO ve TBARS düzeylerinin normal dağılım gösterdiği Shapiro Wilk normallik testi ile saptandı (p>0.05). Bu nedenle, NO ve TBARS düzeylerinin zamana göre değişimini incelemede tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Farklılık bulunanlarda ikili karşılaştırmalar için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi uygulandı. Ameliyat öncesi ve sonrası CRP, kan sedimentasyon ve lökosit değerlerinin normal dağılım göstermediği (p<0,05) için Wilcoxon testi, ölçülen parametrelerin gruplar arasındaki farklılığını incelemede Kruskal-Wallis Varyans Analizi uygulandı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Fungal translokasyona sahip olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 2'de verildi.. Malign

nedenlere bağlı ve birden fazla laparotomiye maruz kalan hastalarda kandidial translokasyon daha fazla görüldü (% 26,67 ve p< 0.034) Grup 1 ve 2'ye ait NO ve TBARS düzeyleri Tablo 3'de verilmiştir. Ameliyat öncesi tek doz flukonazol verilen ve malign nedenlere bağlı mekanik barsak tıkanmasına maruz kalan hastalarda postoperatif 2'inci saatte alınan plazma NO düzeyinde artış bulundu (p<0.003). Operasyon sırasında ve sonrasında doku, kan ve vücut sıvı kültürlerinde üreme olan/olmayan hastaların NO ve TBARS düzeyleri Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir. Ameliyat anında alınan kan ve doku kültürlerinde gram negatif üreme gösteren hastaların postoperatif 24'inci saatteki NO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (p<0.05). Postoperatif kültüründe gram negatif üremesi olan hastalarda, NO plazma seviyesi, preoperatife göre değişimi incelediğinde postoperatif 2'incide artış, postoperatif 6'ıncı saatte azalışın olduğu saptandı.(p<0,05).

Tablo1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=26)	p değeri
Cinsiyet			0.510
Erkek	19	21	
Kadın	7	5	
Yaş			0.375
< 60	10	7	
≥ 60	16	19	
Ameliyat öncesi Hastanede bekleme süresi			0.482
< 48 h	20	22	
≥ 48 h	6	4	
Tıkanıklığın nedeni			0.560
Benign	18	16	
Malign	8	10	
Tıkanmanın olduğu bölge			0.352
İnce barsak	18	20	
Kalın barsak	8	6	
Ameliyat sayısı			0.648
Tek	22	22	
Çoğul	4	4	
Ameliyat tipi			0.254
Non-rezeksiyon	12	14	
Rezeksiyon	14	12	
Bakteriyel translokasyon	18	13	0.108
Fungal translokasyon	2	3	0.638
Morbidite	10	5	0.126
Mortalite	4	2	0.385

Mekanik barsak tıkanması nedeniyle laparotomi yapılmadan öncesi profilaktik tek doz flukanazol uygulanmasının CRP değerleri, kan sedimentasyon hızı ve lökosit sayılarının değişimi üzerine etkisi Tablo 6'da gösterilmiştir. Malign nedenlere bağlı

Tablo 2. Fungal translokasyona sahip olan ve olmayan hastaların özellikleri

	Fungal translokasyon olmayanlar (n=47)	Fungal translokasyon olanlar (n=5)	p değeri
Cinsiyet			0.665
Erkek	36	4	
Kadine	11	1	
Yaş			0.454
< 60	16	1	
≥ 60	31	4	
Ameliyat öncesi hastanede bekleme süresi			0.638
< 48 h	38	4	
≥ 48 h	9	1	
Tıkanıklığın nedeni			0.034*
Benign	32	1	
Malign	15	4	
Tıkanmanın olduğu bölge			0.421
İnce barsak	34	3	
Kalın barsak	13	2	
Ameliyat sayısı			0.023*
Tek	42	2	
Çoğul	5	3	
Ameliyat tipi			0.086*
Non-rezeksiyon	20	0	
Rezeksiyon	27	5	
Mortalite	1	4	0.001**

barsak tıkanması olan gerek plasebo gerekse de flukonazol uygulanan tüm hastalarda ve benign nedenlere bağlı barsak tıkanması olan plasebo grubunda ($p<0,012$) ise ameliyat sonrası C-reaktif protein (CRP) miktarlarında artış bulundu.

TARTIŞMA

Başlangıçta endotel kökenli gevşetici faktör olarak tarif edilen NO, gastrointestinal düz kasların kasılmasında ve hareketleri üzerinde etkili olan nonadrenerjik nonkolinerjik sinir sistemi üzerinde düzenleyici özelliği olan inhibitör nörotransmitter bir maddedir. Gastrointestinal sistem (GIS)'deki fonksiyonel patolojilerde NO yapımında artış bulunmuştur. GIS enfeksiyonlarında ortaya çıkan ve artan NO, mikroorganizmalarla savaşmada önemli görev alır. Barsak obstrüksiyonu ve diğer birçok patofizyolojik olayda yaygın olarak meydana gelen hipoperistaltizm, NO'e bağlı olabilir.⁹

Mirza ve arkadaşları kalın barsak strangulasyonu olan atlarda yaptığı çalışmada, plazma, periton sıvısı ve idrar NO seviyesinde artış göstermemişlerdir⁵. Moojen ve arkadaşları postoperatif ileusda, operasyon sonrası 24. saatte plazma NO düzeyinde herhangi bir değişiklik bulamazken, idrarla atılan NO metabolitlerinde artış bulmuşlardır¹⁰. Çalışmamızda, NO düzeyi ameliyattan birkaç saat sonra en yüksek iken, 24 saat sonra bazal düzeye dönmesi dikkat çekmektedir. Xilong ve Lei, koyunlarda deneysel kalın barsak tıkanması sonrası, NOS yapımının kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir.¹¹

Tablo 3. Mekanik barsak tıkanması olgularına tek doz flukonazolün NO ve TBARS düzeyine etkisi (ortalama ± standart hata).

Serum alınma zamanı	PLASEBO (GRUP 1)				FLUKONAZOL (GRUP 2)			
	Benign (n=18)		Malign (n=8)		Benign (n=15)		Malign (n=9)	
	NO	TBARS	NO	TBARS	NO	TBARS	NO	TBARS
Ameliyat anında	279,4±17,8	79,7±10,3	275,8±34,0	45,6±5,9	246,0±30,9	63,5±7,7	253,5±27,2	71,3±8,4
2 saat sonra	292,0±22,5	70,5±8,7	267,6±44,8	50,5±9,7	294,2±29,0	72,0±8,5	362,8±21,3*	64,0±8,2
6 saat sonra	282,3±26,3	67,9±7,1	261,9±23,1	56,8±13,0	319,0±18,9	67,3±6,1	288,7±33,6	53,1±5,4
24 saat sonra	327,3±23,9	72,2±8,0	258,6±30,7	57,6±5,3	288,0±21,5	65,9±9,4	294,3±25,3	47,9±3,4

*: Malign neden ile barsak tıkanması olan hastalara tek doz flukonazol verilmesi ile gözlenen artış ($p<0,003$).

Tablo 4. Mekanik barsak tıkanması olgularının ameliyat öncesi alınan örneklerde yapılan kültür sonuçlarının NO ve TBARS düzeyine etkisi (ortalama ± standart hata).

Serum alınma zamanı	Kültür ortamında üreme							
	Üreme yok (n=19)		Gram pozitif üreme (n=19)		Gram negatif üreme (n=7)		C.albicans (n=4)	
	NO	TBARS	NO	TBARS	NO	TBARS	NO	TBARS
Preop	252,8±20,2	60,0±6,5	261,9±21,1	62,3±6,1	320,4±30,8	81,6±13,7	231,0±74,1	99,0±35,6
Postop 2	313,8±24,8	59,4±5,7	273,6±22,3	64,9±5,9	326,3±43,6	64,4±19,0	315,6±54,4	97,5±19,2
Postop 6	264,1±20,9	54,1±5,2	304,2±16,5	62,7±6,5	349,6±45,5	77,4±10,8	265,6±59,8	68,3±7,7
Postop 24	303,3±20,0	56,9±6,3	260,2±18,0	66,0±5,8	384,3±32,5*	75,7±18,1	320,8±45,2	50,3±3,4

*:Ameliyat anında alınan kan ve doku kültürlerinde gram negatif üreme gösteren hastaların postoperatif 24'inci saat sonrası NO düzeyi istatistiksel olarak artış gösterdi ($p<0,05$).

Mekanik Barsak Obstrüksiyonu Nedeniyle Laparotomi Yapılan Hastalarda Flukonazol Profilaksisinin Lipid Peroksidasyonu Ve Nitrik Oksit Üzerine Etkisi

Tablo 5. Mekanik barsak tıkanması olgularının ameliyat sonrası alınan drenaj sıvısı ve kan örneklerinde yapılan kültür sonuçlarına göre serum NO ve TBARS düzeyleri (ortalama \pm standart hata).

Serum alınma zamanı	Kültür ortamında üreme							
	Üreme yok (n=29)		Gram pozitif üreme (n=14)		Gram negatif üreme (n=5)		C.albicans (n=1)	
	NO	TBARS	NO	TBARS	NO	TBARS	NO	TBARS
Preop	248,3 \pm 18,3	66,2 \pm 5,5	302,3 \pm 24,1	71,1 \pm 12,1	240,4 \pm 27,7	64,4 \pm 16,3	313,5	54,0
Postop 2	281,6 \pm 20,1	64,5 \pm 5,8	321,2 \pm 22,9	61,6 \pm 8,2	358,6 \pm 54,5*	80,2 \pm 18,3	251,0	69,0
Postop 6	301,0 \pm 15,3	60,5 \pm 4,4	296,7 \pm 30,2	55,6 \pm 6,8	226,9 \pm 43,5*	80,6 \pm 14,7	289,0	99,0
Postop 24	280,4 \pm 17,3	66,1 \pm 6,0	339,6 \pm 21,5	53,2 \pm 6,5	324,0 \pm 31,2	64,8 \pm 12,3	172,0	81,0

*: Postoperatif drenaj sıvısı ve kan kültüründe gram negatif üremesi olan hastalarda ise postoperatif 2'inci saatte göre 6'ıncı saatte azalma bulundu ($p<0.05$).

Tablo 6. Mekanik barsak tıkanması olgularına tek doz flukonazol ile CRP (mg/dL) değerleri, kan sedimentasyon hızı (mm/h) ve lökosit sayılarının değişimi (ortalama \pm standart hata).

İlaç	Mekanik barsak tıkanması	Lökosit		C-reaktif protein		Kan sedimentasyon hızı	
		Preoperatif	Postoperatif	Preoperatif	Postoperatif	Preoperatif	Postoperatif
Plasebo	Benign (n=18)	10422,2 \pm 1492,7	10788,9 \pm 1246,6	71,1 \pm 14,9	114,8 \pm 15,4*	27,2 \pm 5,2	32,8 \pm 5,0
	Malign (n=8)	7512 \pm 5 \pm 1228,6	8037 \pm 1592,5	33,2 \pm 11,9	102,3 \pm 29,5	32,9 \pm 12,8	30,7 \pm 7,2
Flukonazol	Benign (n=16)	11537 \pm 1784,8	12518,8 \pm 2048,5	81,6 \pm 19,1	130,5 \pm 25,0*	28,9 \pm 7,1	29,3 \pm 5,9
	Malign (n=10)	9930 \pm 822,9	10830 \pm 1688,9	43,8 \pm 15,3	128,4 \pm 26,6*	25,9 \pm 7,7	21,2 \pm 3,6

*:Ameliyat öncesine göre artış ($P<0,01$)

Bu çalışmada kandidial translokasyonu engellemek amacı ile uygulanan tek doz flukonazolun malign hastalarda postoperatif 2'inci. saatte plazma NO düzeyinde artışa neden olduğu ve bu artışın postoperatif 24. saatte normale döndüğü gösterildi. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanılmamıştır. Baltch ve arkadaşları hücre kültüründe yaptıkları çalışmada, C.albicans ve flukonazol ile ayrı ayrı inkübe edilmiş makrofajlarda, NO yapımında artış olduğunu saptamışlardır. Fakat bu faktörlerden ikisi birden uygulandığında, NO yapımında azalma görülmüştür⁶. Bu çalışmada doku ve kan kültüründe C. albicans üreyen olgularda NO yapımında in vitro çalışmalarındaki benzer sonuç alınmamasının nedeni olgu sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Türkyılmaz ve arkadaşları¹² farelerde oluşturdukları barsak invajinasyon modelinde, de Winter ve arkadaşları⁴ ise LPS uygulanmış farelerin barsak dokusunda, NO yapımında artış olduğunu göstermişlerdir. Ameliyat öncesi alınan örneklerde yapılan kültürlerde gram negatif üremesi bulunan vakalarda, postoperatif 24. saatte alınan serum örneklerinde NO düzeyinde artış bulundu. Bu artışın gram negatif bakterinin duvarından kaynaklanan LPS etkisi ile meydana geldiği düşünülmektedir. Postoperatif kültürlerde gram negatif üremesi olan olgularda ise ameliyattan sonra alınan serum örneklerinde düşük düzeyde NO seviyesi olan vakalarda gram negatif sepsisine yatkınlık olabileceğinden dolayı bu hastalarda karşı daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Nitekim

de Winter ve ark. antioksidan sistemi bozulmuş hayvanlarda LPS etkisine bağlı makrofaj ve diğer oksidan hasarında artış olduğunu göstermişlerdir.⁴ Enfeksiyon ve inflamasyonun akut faz reaktanlarından olan C-reaktif proteinin birçok cerrahi girişim sonrasında arttığına dair çalışmalar mevcuttur.^{10, 13} Moojen ve arkadaşları yaptığı çalışmada olduğu CRP ile NO arasında bir ilişki olduğuna dair net bir sonuca ulaşamamıştır.¹⁰

Çalışmamızda flukonazolun profilaktik uygulanması, ameliyat öncesi ve sonrası kültürlerde farklı mikro-organizmaların üremesi, benign/malign nedenli mekanik barsak tıkanması ve tıkanma nedeninin ince veya kalın barsak kökenli olması lipid peroksidasyonu düzeyini etkilememiştir. Ivano ve arkadaşları¹⁴ ile Otamiri ve arkadaşları¹⁵ mekanik barsak tıkanması olanlarda, plazma MDA düzeylerini hem kontrol grubuna göre hem de diğer hastalıklara göre daha yüksek düzeyde bulmuşlardır. Ivano ve arkadaşları MDA düzeyinin barsak tıkanmasında aşırı yükselmesinin, hastalığın tanısında bile kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir¹⁴. Fedorov¹⁶ ile Çolak ve arkadaşları¹⁷ ise, deneysel ileus modellerinde bazı antioksidanların verilmesi lipid peroksidasyonun tersine çevrildiğini göstermişlerdir. Literatürde, C.albicans disseminasyonunu önlemek için uygulanan flukonazol tedavisinin, lipid peroksidasyonuna etkisi üzerine bir çalışmaya rastlanılmadı.

Sonuç olarak, mekanik barsak tıkanması olan hastalara anestezi induksiyonu sırasında verilen tek doz flukonazol (400 mg), kandidial translokasyonu

engelledi. Ancak bu uygulama malign etyolojiye sahip hastalarda ameliyat sonrası NO yapımında artışa neden oldu. Doku ve kan kültürlerinde gram negatif üremesi olan hastalarda NO açısından diğer hastalara göre farklı özellikler görüldü. Gerek klinik, gerekse deneysel çalışmalarla, mekanik barsak tıkanıklığındaki kandidial translokasyonun tanısında ve profilaksisinde NO ve antioksidan mekanizmalarının önemini tam ortaya koyabilmek için daha çok veriye ihtiyaç duyulmamaktadır ve çalışmanın devam ettirilmesine karar verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dean DA, Burchard KW. Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg* 1996; 171: 374-82.
2. Whang EF, Ashley SW, Zinner MJ. Small intestine. Brunicaudi FC (ed). In *Principles of Surgery*. New York. McGraw-Hill, 2005;pp1030
3. Evers BM. Small bowel. Townsend CM (ed). In *Textbook of surgery*, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001: pp 886
4. de Winter BY, van Nassauw L, de Man JG, de Jonge F, Bredenoord AJ, Seerden TC, Herman AG, Timmermans JP, Peckmans PA. Role of oxidative stress in the pathogenesis of septic ileus in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(2):251-61.
5. Mirza MH, Seahorn TL, Oliver JL, Hosgood G, Moore RM. Detection and comparison of nitric oxide in clinically healthy horses and those with naturally acquired strangulating large colon volvulus. *Can J Vet Res*. 2005;69(2):106-15.
6. Balch AL, Smith RP, Franke MA, Ritz WJ, Michelsen PB, Bopp LH. Effects of cytokines and fluconazole on the activity of human monocytes against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(1):96-104.
7. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978; 86:271-8.
8. Cortas, NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*. 1990; 36(8 Pt 1):1440-3.
9. Wang ZQ, Watanabe Y, Toki A, Kohno S, Hasegawa S, Hamazaki M. Involvement of endogenous nitric oxide and e-kit-expressing cells in chronic intestinal pseudo-obstruction. *J Pediatr Surg*. 2000;35(4):539-44.
10. Moojen TM, Van Gulik TM, Hoek FJ, Gouma DJ, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Possible role of nitric oxide in postoperative ileus: a comparative study. *Neurogastroenterol Motil*. 1999;11(5):403-8.
11. Xilong L, Lei S. Changes of tissue endothelin-1 and nitric oxide synthase in a sheep model of large intestinal obstruction. *Vet Res Commun*. 2004;28(8):719-25.
12. Türkyılmaz Z, Karabulut R, Gulen S, Demirogullari B, Ozen IO, Sonmez K, Basaklar AC, Kale N. Role of nitric oxide and cyclooxygenase pathway in lipopolysaccharide-induced intussusception. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(8):598-601. Epub 2004 Aug 26.
13. Clary EM, Bruch SM, Lau CL, Ali A, Chekan EG, Garcia-Oria MJ, Eubanks S. Effects of pneumoperitoneum on hemodynamic and systemic immunologic responses to peritonitis in pigs. *J Surg Res*. 2002 Nov;108(1):32-8.
14. Ivanov A, Khinev S, Koinova G, Dafinova K. The determination of plasma malondialdehyde in patients with obstruction of the small intestine [Article in Bulgarian]. *Khirurgia (Sofia)*. 1995;48(4):38-40. (abstract)
15. Otamiri TA, Tagesson C, Sjødahl R. Increased plasma malondialdehyde in patients with small intestinal strangulation obstruction. *Acta Chir Scand*. 1988;154(4):283-5 (abstract).
16. Fedorov VI. The indices of lipid metabolism and of lipid peroxidation in acute intestinal obstruction and the administration of plasma substitute solutions. *Fiziol Zh*. 1997;43(5-6):84-8. Ukrainian. (abstract)
17. Colak O, Sahin A, Alatas O, Inal M, Yasar B, Kiper H. The effect of Ginkgo biloba on the activity of catalase and lipid peroxidation in experimental strangulation ileus. *Int J Clin Lab Res*. 1998;28(1):69-71. (abstract)

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Halil Düzova
İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya
Tel: 422 341 0660-1420