

Serum çinko, bakır değerleri ve bakır-çinko oranının anastomoz kaçağı üzerine etkisi

The effect on anastomotic leakage of serum Zn, Cu levels and Cu-Zn ratio

Dr. Metin AYDIN¹, Dr. Osman GÜLER¹, Dr. Muammer KARAAYVAZ¹, Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU²

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi¹ ve Biyokimya² Anabilimdalı

ÖZET: Bu çalışmada gastrointestinal sistemde manuel anastomoz yapılan hastalarda çinko ve bakır düzeylerinin postoperatif komplikasyon oranlarını ne şekilde etkilediği araştırıldı. 57 GİS malignitesi (22 mide, 35 özofagus) çalışma kapsamına alındı. Ameliyat öncesi ve sonrası 3,5 ve 7'inci günlerde serum çinko ve bakır değerleri ölçüldü. Anastomoz kaçağı görülen olgularda postoperatif serum çinko düzeylerinin normal değerlerin altında olduğu ve çinko düzeyleri bakımından anastomoz kaçağı olanla olmayanlar arasında anlamlı bir fark tespit edildi. Bakır değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Bu bulguların ışığında çinkonun anastomoz iyileşmesinde önemli rol oynadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, anastomoz kaçağı, çinko ve bakır

SUMMARY: This study evaluated the influence of serum Zn and Cu levels on postoperative complications, following manual anastomosis of the alimentary tract. Fifty seven cases of alimentary tract malignancy were included (22 stomach and 35 esophagus). Serum Zn and Cu levels were measured preoperatively and on the third, fifth and seventh postoperative days. Postoperative serum Zn levels were low in patients with anastomotic leakage, and there were significant differences in Zn levels between those with and without anastomotic leakage. However, there was no significant change in Cu levels. In the light of these findings, we conclude that Zn plays an effective role in anastomotic healing.

Key Words: Wound healing, anastomotic leakage, zinc and copper

ANASTOMOZ kaçakları, GİS cerrahisinde görülen en ciddi komplikasyonlardan birisidir. Anastomoz kaçağının predispozan faktörleri arasında en önemlileri operasyon anındaki sebeplere bağlanabilir. Bunlar anastomoz sahasının yetersiz beslenmesi, gergin yapılması, distalinde pasajı engelleyen durumun oluşması, uygun olmayan sütür tekniği ve materyalin kullanımıdır. Anastomoz sahasındaki kanama ve enfeksiyon da, bilinen anastomoz kaçağı nedenleri arasındadır. Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi primer hastalıklar da sorumlu tutulan önemli nedenlerden biridir. Diğer taraftan yara iyileşmesine etki eden bir çok vitamin ve eser elementlerin de bulunduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1-11). Bu minerallerden çinko ve bakırın son zamanlarda özellikle postoperatif dönemde kan plazmasındaki değerleri ile anastomoz kaçağı arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmaktadır (9-11). Biz de bu çalışmamızda GİS manuel anastomozlu hastalarda preoperatif malnütrisyon parametrelerine bakılmaksızın pre ve postoperatif çinko, bakır değerleri ve bakır-çinko oranını tespit ederek anastomoz kaçağı ile anlamlı bir ilişki oluşturup oluşturmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

35'i özofagus, 22'si mide karsinomu olmak üzere 57 olgu çalışmaya alındı. Ameliyat öncesi dönemde fizik muayene, USG, tomografi ve endoskopi bulguları değerlendirilerek olgular TNM sınıflandırmasına göre evrelendirildi. Ameliyattan bir gün önce ve postoperatif 3,5 ve 7'inci günlerde alınan kan örneklerinde çinko ve bakır seviyeleri mikrogram/dl olarak ölçüldü. Preoperatif ve postoperatif ortalama bakır, çinko değerleri, preoperatif ve postoperatif bakır-çinko oranları kaydedildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirimi Student-t testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak P< 0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Olgularımızda postoperatif görülen komplikasyonlar 3 grup halinde toplandı.

1-Yara enfeksiyonu

2-Pleuropnömonik sistem enfeksiyonu

3-Anastomoz kaçağı komplikasyonları

Olguların genel durumu Amerikan kanser komitesinin kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo-1) (12). Postoperatif komplikasyonlarla, tümör evrelendirilmesi ve perfomans status arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Tablo 1. AJCC'in önerdiği genel durum skalasına göre hastaların değerlendirilişi.

H0	Normal aktivite
H1	Semptomatik, yardımsız tüm işlerini görüyor
H2	Zamanının %50'den fazlasını hareketli geçiren, nadiren yardıma ihtiyacı var
H3	Zamanının %50'den azını hareketli geçiren, bakıma ihtiyacı var
H4	Yatağa bağlı, hospitalizasyon gerekebilir

BULGULAR

Olguların 39'u (%68.4) erkek, 18'i (%31.6) kadın olup ortalama yaş 48 yıl (28-76) idi. Olguların genel durumuna göre dağılımı Tablo-2 de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi H0 evresinde 1 (%1.7), H1 de 23 (%40.4), H2 de 28 (%49.1), H3 de 5 (%8.8) olgu vardı. H4 de hiç olgu yoktu. Bu da hastalarımızda orta derecede genel durum bozukluğu olduğunu göstermektedir. Olgularımızın evreleri, uygulanan operasyon ve rekonstrüksiyon yöntemleri ve postoperatif komplikasyonlar Tablo-3'de gösterilmiştir. Özofagus Ca'lı olgularımızın 16'sı evre 2'de (%45.7), 19'u evre 3'de (%54.3) idi. Mide Ca'lı olgularımızın evrelere göre dağılımı şöyle idi. Evre I'de 1 (%4.6), evre II de 4 (%18.2), evre III de 12 (%54.5) ve evre IV de 5 (%22.7) olgu vardı. Mide Ca'lı 22 olgudan 13'üne (%59.1) total gastrektomi+Roux-Y anastomoz, 8'ine (%36.3) subtotal gastrektomi+Billroth II anastomoz ve 1 (%4.6) olguya ise sadece gastroenterostomi uygulandı. Özofagus Ca'lı 35 olgunun 32'sine (%91.5) total özofajektomi+özofagogastrotomi, 1 (%2.8) ine subtotal özofajektomi+total gastrektomi+Roux-Y anastomoz ve 2 (%5.7) olguya ise subtotal özofajektomi+özofagogastrotomi uygulandı. Mide Ca'lı 22

olgunun 6'sında (%27.3) yara enfeksiyonu, 7'sinde (%31.8) pleuropnömonik komplikasyon ve 3'ünde (%13.6) anastomoz kaçağı olmak üzere toplam 16 (%72.7) olguda komplikasyon görüldü. Özofagus Ca'lı 35 olgunun 3'ünde (%8.5) yara enfeksiyonu, 5'inde (%14.4) pleuropnömonik komplikasyon ve 3'ünde (%8.5) anastomoz kaçağı olmak üzere toplam 11 (%31.4) olguda komplikasyon görüldü. Hem tümör evresi hem de performans status ile anastomoz kaçağı arasında korelasyon görülmedi. Anastomoz kaçağı görülen olgularda preoperatif ortalama serum çinko değerleri normalin alt sınırına yakın idi (112.6 ± 17.5). Anastomoz kaçağı görülmeyen olgularımızda ise bu değer 134.9 ± 20.7 idi. Bütün olgularda serum çinko değerleri ameliyat sonrası düştü. Anastomoz kaçağı görülmeyen olgularımızın preoperatif ve postoperatif ortalama çinko, bakır değerleri ve bakır-çinko oranları Tablo-4'de, anastomoz kaçağı görülen olgularımızın aynı değerleri Tablo-5'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Yara iyileşmesinde minerallerin kollajen metabolizmasını ilgilendiren çeşitli basamaklarda önemli rolleri vardır (1-11). Kollajen metabolizmasında hidroksilizin hidrokisilasyon ve glikolizasyonunu takiben gelişen O-lizil-galaktozil transferaz ve glukozil transferaz reaksiyonlarında manganez zorunlu ko-faktördür. Daha sonra, prokollajenin tropokollajene çevrilmesini takiben kollajen polimerizasyonu olur. Kollajen agregasyonunda kovalen bağlanmalardan sorumlu lizin oksidazın aktivitesi bakır ve çinko düzeyi ile yakından ilgilidir (13).

Çinko eksikliğinde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvvetinin azaldığı bildirilmektedir (1,2,4).

Tablo 2: Hastaların evrelerine göre performans statusları

Performans	Mide Ca				Özofagus Ca			
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Evre I	Evre II	Evre III	EvreIV
H0	1	-	-	-	-	-	-	-
H1	-	3	4	1	-	9	6	-
H2	-	1	7	3	-	7	10	-
H3	-	-	1	1	-	-	3	-
H4	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam	1	4	12	5	-	16	19	-

Tablo 3. Operasyon türleri ve komplikasyonlar

		<i>Olgu</i>	<i>Operasyon türü</i>			<i>Komplikasyon</i>		
		<i>Sayısı</i>	<i>T.G+R.Y</i>	<i>ST.G+BII</i>	<i>G.E</i>	<i>Y.E</i>	<i>P.P</i>	<i>A.K</i>
Mide Ca	EvreI	1	-	1	-	-	-	-
	EvreII	4	1	3	-	1	1	-
	EvreIII	12	9	3	-	2	3	1
	EvreIV	5	3	1	1	3	3	2
	Toplam	22	13	8	1	6	7	3
			<u>T.Ö+Ö.G</u>	<u>ST.Ö.+T.G+R.Y</u>	<u>ST.Ö.+Ö.G.</u>			
Özofagus Ca	EvreI	-	-	-	-	-	-	-
	EvreII	16	13	1	2	1	2	1
	EvreIII	19	19	-	-	2	3	2
	EvreIV	-	-	-	-	-	-	-
	Toplam	35	32	1	2	3	5	3

T.G: Total Gastrektomi
ST.G: Subtotal Gastrektomi
G.E: Gastroenterostomi
T.Ö: Total özofajektomi
ST.Ö: Subtotal Özofajektomi
P.P: Pleuropnömonik komplikasyon

R.Y: Roux-Y anastomoz
BII: Billroth II
Ö.G: Özofagogastrostomi
Y.E: Yara Enfeksiyonu
A.K: Anastomoz kaçağı

Bu ise kollajen sentez hızı ve fiziksel özelliklerinin bozulmasının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İlk zarar hücre proliferasyonundan sorumlu ve çinkoya bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimlerindedir. Bu enzimlerin inaktivasyonu sonucu epitel ve fibroblast proliferasyonu gerçekleşmemektedir (13). Aynı zamanda doku ve plazma çinko düzeyinin azalması ile ortaya çıkan diğer bir sorun da lipid peroksidazların inhibisyonuna bağlı olarak hücre ve lizozomal membranların stabilize olmasıdır. Çinko değerlerinin normal seviyeye çıkarılması, inflamatuvar hücre popülasyonunu, epitelizasyon oranını, yara gerilim kuvvetini, kollajen ve diğer fibröz proteinlerin sentezini normale döndürmektedir (7,8).

Bütün bu bilgilerin ışığında yara iyileşme olayında ve özellikle kollajen sentez aşamasında çinkonun gerekli olduğu sonucuna varılmaktadır. Fakat pratikte bu elementin eksikliğine bağlı kollajen sentezinin bozulduğunu gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Travmanın özelliklerine bağlı olmaksızın, travma sonrası dönemde doku ve plazma çinko düzeylerinde düşme görüldüğü bildirilmektedir (10). Bizim olgularımızda da ameliyata bağlı travma ne-

deniyle, ameliyat sonrası değerleri öncekilere göre anlamlı şekilde düşüktü ($P<0.001$).

Serum çinko seviyelerinin ameliyat öncesi ve sonrası yaşlı hastalarda daha düşük olduğu, serum bakır seviyelerinde fark olmadığı bildirilmektedir. Yaşlı hastalarda her evre karsinomada, gençlerde ise daha çok ileri evre karsinomlarda bakır-çinko oranının değiştiği tespit edilmiştir (11). Bunun nedeninin gençlerde ileri evre tümörlerin beslenme bozukluğuna sebep olduğunu düşünüyoruz. Ameliyat öncesi serumdaki çinko, bakır değerleri ve bakır-çinko oranının anastomoz iyileşmesinde etkili olduğu vurgulanmaktadır (7,10,11). Biz, olgularımızın yaşı ve tümör evreleri ile Zn ve Cu değerleri arasında bir korelasyon saptamadık. Ayrıca yine tümör evresi, performans status ile postoperatif gözlenen anastomoz kaçağı arasında da korelasyon gözlenmedi.

57 vakalılık çalışmamızda; komplikasyonlar, preoperatif serum çinko değerleri normalin alt sınırına yakın olan olgularımızda görüldü. İstisnasız her olguda postoperatif serum çinko değerleri preoperatif değerlerden düşüktü. Anastomoz kaçağı görülen olgularımızda postoperatif serum çinko düzeylerinin normal değerlerin altında olduğu

Tablo 4. Anastomoz kaçığı görülmeyen olgularda pre ve postoperatif Zn ve Cu değerleri (n:51)

	Preoperatif	Postoperatif
Zn	134.9+20.7	118.3+21.3
Cu	157.2+24.8	150.6+19.7
Cu/Zn	1.1+0.24	1.2+0.2

dikkatimizi çekmiştir. Komplikasyonlu (anastomoz kaçığı görülen) ve komplikasyonsuz olgularımızın postoperatif serum çinko düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Preoperatif ve postoperatif serum bakır değerlerinde herhangi bir değişiklik ortaya çıkmadı. Komplikasyonlu olgularımızda preoperatif bakır-çinko oranı yüksekti. Aynı olgularda postoperatif bakır-çinko oranları preoperatif döneme göre yükselme gösterdi. Bu orandaki yükselme çinko değerlerindeki düşmeye bağlı idi. Bu bulguların sonucunda çinkonun anastomoz iyileşmesinde önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Eser elementlerin yara iyileşmesindeki rolleri üzerinde çelişkili görüşler olmasına rağmen (13) olgularımızda yara enfeksiyonu, pleuropnömonik enfeksiyon ve anastomoz kaçığı olanlarda serum çinko düzeylerini düşük tespit etmemiz bu düşünceye katılmamızı engellemektedir. Bu komplikasyonların mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle eser elementlerin yara iyileşmesindeki rollerinin akılda tutulması gerektiği kanısındayız.

Preoperatif Zn değerindeki düşüklük kronik malnutrisyonun bir göstergesi olabilir. Bu tür hastalarda ameliyat öncesi hazırlık döneminde sadece Zn verilmesi veya Zn ile birlikte nütrisyon tedavisinin hangisinin postoperatif anastomoz kaçığını önlemede daha etkin olduğunu anlayabilmek için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 5. Anastomoz kaçığı görülen olgularda pre ve postoperatif Zn ve Cu değerleri (n:6)

	Preoperatif	Postoperatif
Zn	112.6+17.5	91.3+10.9
Cu	167.6+12.2	160.8+19.6
Cu/Zn	1.4+0.06	1.7+0.08

KAYNAKLAR

1. Prasad AS: Zinc: an overview. Nutrition 1995 ; 11: 93-99.
2. Okada A, Takagi Y, Nezu R, Lee S: Zinc in clinical surgery-a research review. Jpn J Surg 1990; 20: 635-644.
3. Keenan JM, Morris DH: How to make sure your older patients are getting enough zinc. Geriatrics 1993; 48: 57-58.
4. Trujillo EB: Effects of nutritional status on wound healing. J Vase Nurs 1993; 11: 12-18.
5. Watanabe T, Arakawa T, Fukuda T, et al. Zinc deficiency delays gastric ulcer healing in rats. Dig Dis Sci 1995; 40: 1340-1344.
6. Navarro C, Escobar G, Bravo ML, et al. Effect of zinc acetate and ranitidine on chronic gastric lesions in the rat. Digestion 1990; 45:121-129.
7. Franzen LE, Chassemifer MR: Connective tissue repair in zinc deficiency. An ultrastructural morphometric study in perforated mesentery in rats. Eur J Surg 1992; 158: 333-337.
8. Agren MS, Franzel L: Influence of zinc deficiency on breaking strength of 3-week-old skin incisions in the rat. Acta Chir Scand 1990; 156: 667-670.
9. Somayaji SN, Jacob AP, Bairy KL: Effect of tolmetin and its copper complex on wound healing. Indian J Exp Biol 1995; 33: 201-204.
10. Vaxman F, Olender S, Maldonado H, et al. Variations of magnesium, iron, copper and zinc during the colonic wound healing process: experimental study on rabbits. Eur Surg Res 1992; 24:283-290.
11. Hisaki T, Furumoto T, Nozaka K, et al. Serum zinc and copper changes after gastrectomy in aged patients with gastric cancer. Jpn J Surg 1988; 18: 158-163.
12. Practical Oncology, Robert B, Cameron MB: Appleton and Lange Simon and Schuster Business and Professional Group. 1994; 604-605.
13. Sayek I: Temel Cerrahi Cilt 1, Güneş kitabevi 1996; 265-276.