

ATROFİK RİNİTLİ HASTALARDA ÇİNKO VE BAKIR DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Aras ŞEN VAR*

Atrofik rinit kronik bir nazal hastalık olup kötü koku, nazal mukozanın atrofisi ve krutların oluşumu ile kendisini gösterir. Etyolojisi hakkında birçok teoriler ileri sürülmüş fakat bunlardan hiçbiri kesinlik kazanmamıştır. Çalışmamızda birçok önemli biyokimyasal fonksiyonları olan eser elementlerin bu hastalıktaki durumu araştırılmıştır. Bu amaçla atrofik rinitli 19 hastanın hem serum hem de burun mukozasındaki çinko ve bakır düzeyleri saptanmıştır. Özellikle çinko metabolizmasındaki bir bozukluk ile hastalık arasında ilişki olabileceği sonucuna varılmıştır.

Tanımı geçen yüzyıl içinde yapılan ancak aradan geçen 100 yılı aşkın süreye rağmen etyopatogenezi henüz kesinlik kazanmayan atrofik rinit fatal olmamakla birlikte son derece rahatsız edici semptomlarla hayat boyu devam eden bir kronik hastalıktır. Atrofik rinitin görülme sıklığı % 2 olarak bildirilmiştir (11). Etyopatogenezi konusundaki yetersiz bilgilere paralel olarak tedavisinde de henüz belirgin bir başarı sağlanamayan atrofik rinit halen Kulak Burun Boğaz Bilim Dalı'nda bir sorun olma niteliğini korumaktadır. Atrofik rinitin fizyopatolojisi hakkındaki çalışmalar daha çok histolojik ve biyokimyasal araştırmalara dayanmaktadır. Bu konudaki biyokimyasal araştırmaların azlığı dikkati çekmektedir.

Birçok enzimlerin yapılarına ve biyokimyasal reaksiyonlara girmeleri nedeni ile eser elementler son yıllarda araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir. Çinko ve bakırın hücreler ve biyomembranlar üzerine olan etkilerinin yanı sıra diğer birçok biyokimyasal işlevleri yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (4, 5, 6,16).

Atrofik rinitin etiolojisi hakkında hakkındaki görüşler arasında yer alan demir eksikliği ile ilgili çalışmalar yapılmış, ancak eser elementlerin durumu araştırılmamıştır.

* Hac. Üniv. Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Bölümü Doçenti.

Çalışmamızda atrofik rinit etyopatogenezini aydınlatmak konusundaki çalışmalara katkıda bulunmak amacıyla 19 hastanın hem serumlarında hem de burun mukozalarında çinko ve bakır düzeyleri saptanmış ve sonuçları tartışılmıştır.

MATERYEL, METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Bilim Dalında atrofik rinit tanısı konulan 16 sı kadın, 3'ü erkek 19 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 30,7 dir. Aynı çalışmaya nazal mukozada herhangi bir patolojinin saptanmadığı 20 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubunu oluşturan kişilerin 7'si kadın, 13'ü erkek olup yaş ortalaması 28,3 dür. Gerek araştırma kapsamına alınan hastalar gerekse kontrol grubunun seçiminde anamnez, fizik muayene ve çeşitli laboratuvar tetkikler ile sistemik, metabolik, endokrin ve enfeksiyöz hastalıklar elimine edilmiştir. Ayrıca hastalarda çalışma sırasında akut bir enfeksiyon hastalığı bulunmamasına, hastaların nazal mukozadaki eser element miktarlarını etkileyebilecek işlerde çalışmayan kişiler olmalarına ve herhangi bir nedenle sürekli olarak ilaç kullanmayan kişiler olmalarına dikkat edilmiştir. Atrofik rinit tanısı şu kriterlere göre konulmuştur :

- a) Burun tıkanıklığı, burunda kurutların birikmesi, burundan pis koku gelmesi, koku alamama gibi semptomların varlığı
- b) Hastalığın uzun seyirli oluşu
- c) K.B.B. muayenesinde alt konka başta olmak üzere konkalarda atrofi ve burun boşluklarında ileri derecede genişleme
- d) Mukoza yüzeyini kaplayan gri yeşil renkli pis kokulu kurutların bulunuşu (1,11,17).

Bu bulgularla atrofik rinit tanısı konan hastalarda nazal mukozadan (Alt konka) yapılan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde atrofik rinite ait tipik bulgular saptanmıştır.

Ölçümler sırasında kontaminasyonu önlemek için kullanılan tüpler ve diğer bütün cam malzemeler önce sıvı deterjan ve sabunla yıkanmış daha sonra nitrik asit içinde en az 24 saat bekletilmişlerdir. Tüm kan örnekleri diüurnal değişiklikleri önlemek amacıyla sabahları aynı saatlerde ve aç karnına polipropilen enjektörler yardımı ile alınmıştır (8). Mukoza doku örnekleri alt konkanın ön yüzünün 0,5-1 cm gerisinden ve konkanın medial yüzünden alınmıştır.

Eser element analizleri Perkin-Elmer Model 400 atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile yine Perkin-Elmer HGA-74 grafit küvet sistemi kullanılarak yapılmıştır (15). Mukozal doku örnekleri Mc Bean ve grubunun yöntemlerine göre hazırlanmıştır (13).

Çalışmamızdan elde edilen bütün verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ortalamalar arasındaki farkın önemini gösteren «t» testi uygulanmıştır (12).

BULGULAR

1 — Kontrol grubundan elde edilen bulgular: Tablo I,)

I) Serum çinko değerleri : (Tablo III, IV)

Kontrol gurubunda serum çinko değerleri ortalama $113,40 \pm 6,83$ / $\mu\text{g/dl}$ olarak saptanmıştır.

II) Serum bakır değerleri :

Kontrol grubunda serum bakır değerleri ortalama $85,95 \pm 7,57$ / $\mu\text{g/dl}$ olarak saptanmıştır.

III) Doku çinko değerleri :

Kontrol gurubunda mukoza çinko değerleri ortalama $288,05 \pm 22,25$ / $\mu\text{g/gr}$ kuru ağı. olarak saptanmıştır.

IV) Doku bakır değerleri :

Kontrol gurubunda mukoza bakır değerleri ortalama $45,16 \pm 2,45$ / $\mu\text{g/gr}$ kuru ağı. olarak bulunmuştur.

2 — Atrofik rinitli hastalarda elde edilen bulgular: (Tablo II,)

1) Serum çinko değerleri (Tablo III, IV).

Atrofik rinitli hastalarda serum çinko değerleri ortalama $64,58 \pm 5,29$ / $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuş olup bu değer kontrol gurubu değerinden düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir. ($P < 0,001$).

2) Serum bakır değerleri :

Atrofik rinitli hastalarda serum bakır değerleri ortalama $114,53 \pm 7,76$ / $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuş olup bu değer kontrol gurubu değerinden yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir. ($P < 0,05$).

Tablo I : Kontrol Grubunda Serum ve Doku Çalışmalarından Bide Edilen «Bulgular

İMo	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Prot. No	Serum (yug/dl)		Burun	(yug/gr
					Zn	Cu	Muk. Zn	kuru ağı.) Cu
1	T.Ö.	23	K	774768	104	112	478,8	47,9
2	R.Ş.	21	E	1168876	104	98	464,4	52,5
3	K.D.	47	E	1166069	156	96	307,4	49,0
4	M.Ö.	23	E	548110	68	58	225,6	54,1
5	M.E.	24	E	1158772	144	82	414,1	29,0
6	S.s.	23	K	1156899	68	46	271,9	42,8
7	M.K.	34	E	1147069	134	176	302,9	40,0
8	A.Y.	42	E	1111069	152	53	144,4	58,3
9	B.S.	25	*K	1157144	104	76	338,4	21,9
10	İ.K.	30	E	1158020	73	46	336,8	25,7
11	N.T.	23	K	1155973	125	89	215,1	39,5
12	M.N.	35	E	1149876	118	62	177,9	48,5
13	R.Ş.	20	E	1160309	125	56	113,5	42,8
14	H.U.	22	◄E	1162442	140	68	240,1	39,2
15	A.E.	22	K	1196176	125	160	287,2	50,2
16	H.T.	21	E	1165498	109	96	257,9	61,9
17	G.U.	32	K	936528	46	96	286,5	60,1
18	Y.Z.K.	47	E	1110440	115	85	293,6	46,2
19	İ.T.	27	E	1148023	108	76	409,2	38,8
20	S.K.	25	K	1163356	150	88	195,3	54,7

3) Doku çinko değerleri :

Atrofik rinitli hastaların mukoza çinko değerleri ortalama 362,28 ±20,49 q/x/gr kuru ağırlık olarak saptanmıştır. Bu değer kontrol gurubu değerinden yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir. (P<0,05).

4) Doku bakır değerleri :

Atrofik rinitli hastaların ortalama mukoza bakır değerleri 44,47 ±1,72 jttg/gr kuru ağırlık olarak saptanmıştır. Kontrol gurubu ile aradaki fark önemsizdir (P>0,05).

Tablo II : Atrofik Rinitli Hastalarda Serum ve Doku Çalışmalarından elde edilen Bulgular

No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Prot. No	Serum Zn	(/ig/dl) Cu	Burun Muk. Zn	(/zg/gr kuru ağı.) Cu
1	A.P.	17	K	1195146	73	84	285,8	53,6
2	A.E.G.	22	E	301850	31	96	299,3	50,9
3	E.B.	48	K	704466	52	85	214,3	38,2
4	E.S.	20	E	1148459	83	102	362,9	33,5
5	S.C.	39	K	1148477	52	90	225,6	36,5
6	F.B.	45	K	373099	93	76	353,1	40,5
7	Z.B.	16	K	1038242	52	125	300,9	46,8
8	S.Ç.	17	K	1186665	57	88	456,6	24,0
9	R.A.	45	K	1177464	68	94	273,2	46,3
10	M.İ.	18	K	1177970	67	117	426,1	39,9
11	N.B.	40	K	1177953	32	128	514,4	54,0
12	B.A.	41	K	564140	31	104	380,7	45,5
13	G.E.	16	K	1154545	52	126	352,0	44,5
14	N.C.	35	K	1155384	54	180	437,2	51,3
15	M.P.	18	K	1105426	58	104	314,9	46,1
16	M.B.	45	K	1160292	105	214	362,3	47,5
17	G.M.	50	K	1164399	98	112	454,8	48,7
18	A.Ş.	20	E	1166707	67	126	340,0	48,0
19	H.E.	33	K	315812	102	125	529,3	49,4

Tablo III : Atrofik Rinit ve Kontrol Gruplarında Serum Ortalama Element Değerlerinin Karşılaştırılması

Element Atg/dl	Atrofik Rinit				Kontrol Gurubu				Karşılaştırma	
	n	X	SD	Sx	n	X	SD	Sx	t	P
Çinko	19	64,58	23,04	5,29	20	113,40	30,57	6,83	5,61	P < 0,001
Bakır	19	114,53	33,83	7,76	20	85,95	33,87	7,57	2,64	P < 0,05

Tablo IV : Atrofik Rinit ve Kontrol Guruplarında Doku Ortalama Element Değerlerinin Karşılaştırılması

Element /tg/dl	Atrofik Rinit				Kontrol Gurubu				Karşılaştırma	
	n	X	SD	Sx	n	X"	SD	Sx	t	P
Çinko	19	362,28	89,30	20,49	20	288,05	99,50	22,25	2,45	P < 0,05
Bakır	19	44,47	7,52	1,72	20	45,16	10,97	2,45	0,23	P > 0,05

TARTIŞMA

Hastalığın etyopatogenezi hakkında ortaya atılan ve çoğu kesin olarak kanıtlamayan birçok teori arasında enfeksiyon teorisi, çocukluk çağında geçirilen uzun süreli rinit ve sinüzitler, konjenital nedenler, hormonal ve otonom dengesizlikler sayılabilir (1,7,9). Bu konudaki karmaşıklığa immünolojik çalışmalarda katılmıştır. Bu hastaların serum elektroforezlerinde globulin fraksiyonundaki artışla birlikte hiperproteinemi saptanmış ve bu bulgulara dayanılarak hastalığın kollajen doku hastalıkları gurubundan olduğu düşünülmüştür (18, 22). Wvner (19), atrofik rinitli hastalarda yaptığı histokimyasal çalışmalar sonucunda nazalmukozada asit mukopolisakkaritlerin arttığını, lamina propriada lipidosis oluştuğunu, oksidatif metabolik olayların azaldığını ve hidrolitik enzimlerin arttığını göstermiştir.

Etyoloji konusundaki görüşlerden birisi de tartışmalara yol açan yetmezlik teoridir. Aynı anda eser elementlerden biri olan demir yetmezliği suçlanan yetmezlik faktörlerinin başında gelmektedir Hastalığın, demir yetmezliğinin özel bir şekli olduğu ve demir tedavisi ile basit olarak iyileştirileceği ileri sürülmüş buna karşın bu hastalarda demir eksikliğinin saptanmadığı çalışmalar da yapılmıştır (2, 3).

Zakrzewski ve arkadaşları (21), ozena ile birlikte demir eksikliği anemisi olan 3 hastanın nazal mukozalarını elektron mikroskopu ile incelemişler ve bağ dokusu hücrelerinin mitokondrilerinde demir eksikliğine ait bulgular saptamışlardır. Bizim çalışmamızda atrofik rinitli 19 hastanın yalnızca 3 tanesinde hemoglobin düşüklüğü ve demir eksikliğine uyan hipokroni bulguları gözlenmiştir.

Literatür incelendiğinde atrofik rinitli hastalarda eser elementlerle ilgili çalışmaların yalnızca serumda yapıldığı görülmüş, mukozayı da içine alan bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Zakrzewski (20), nazal skleromalı 20 hastanın 13 ünde serum bakır düzeylerinin azaldığını saptamış ve atrofik rinitle yakın benzerliği olan bu hastalıkta bakır eksikliğinin nazal mukozadaki atrofiden sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür.

Çalışmamızda atrofik rinitli hastaların serum çinko değerleri kontrol gurubuna oranla önemli ölçüde düşük, buna karşın bu hastaların mukoza çinko düzeyleri önemli ölçüde yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgular atrofik rinitli hastalarda çinko metabolizmasında-

ki bir bozukluğu düşündürmektedir. Atrofik rinitte burun mukozasında birçok biyokimyasal fonksiyon bozulmakta ve buna bağlı olarak bağ dokusu başta olmak üzere yaygın bir doku bozukluğu meydana gelmektedir.

Dokularda SH (sisteine bağlı sülfidril) guruplarına bağlı olarak bulunduğu bilinen çinko, muhtemelen bu genel doku bozukluğu sonucu açığa çıkan SH guruplarının artmasına paralel olarak dokularda artmaktadır. Ayrıca çinko eksikliği durumlarında doku çinkosunun kolay mobilize olamadığı da bilinmektedir (10). Minami ve Miura (14), inflamatuvar dermatozlu hastalarda cilt çinko ve bakır düzeylerini tayin etmişler ve kronik dermatozlarda cilt çinko değerlerinin çok fazla miktarda artma gösterdiğini saptamışlardır. Atrofi rinitde kronik inflamatuvar bir mukoza hastalığı olduğu göz önüne alındığında mukoza çinko değerlerinin artması bu yazarların ciltte elde ettikleri bulgulara benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu hastalarda saptadığımız düşük serum çinko düzeylerinin nazal mukozadaki biyokimyasal olayları etkilediği düşünülmüştür.

Bu hastalarda bakır eksikliğine raslanmamış ve doku bakır düzeyleri ise kontrol gurubu ile hasta gurubu arasında önemli bir farklılık göstermemiştir. Bu bulgularımıza göre atrofik rinitli hastalarda bakır yetmezliği etyolojik bir faktör olmaktan uzaktır.

SUMMARY

Atrophic rhinitis is a chronic nasal disease and is characterized with foul odour, atrophy of nasal mucosa and crust formation. Several theories have been put to explain the pathogenesis, however none of these has been validated. In this study, the condition of trace elements which have many important biochemical functions, has been investigated in atrophic rhinitis. Serum and nasal mucosa levels of zinc and copper have been determined in 19 patients with atrophic rhinitis. As a result, a disturbance in zinc metabolism may play a role in the pathogenesis of the disease.

KAYNAKLAR

1. Altuđ, M.H., Şenocak, F., Sunar, O.: Otolarengoloji, Hilal Matbaacılık Koli. Şti., İstanbul, 1979, S. 224.
2. Barkve, H., Djupesland, G.: Ozaena and iron deficiency, Brit. Med. J., 2: 336-337, 1968.

3. Bernat, I.: Ozaena and iron deficiency, *Brit. Med., J.*, 3: 315, 1968.
4. Burch, R.E., Hahn, H.K.J., Sullivan, J.F.: Nevver aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin. Chem.*, 21: 501-520, 1975.
5. Chvapil, M.: Effect of zinc on celis and biomembranes, *Med. Clin. North Amer.*, 60: 799-812, 1976.
6. Davies, I.J.T.: *The Clinical Significance of the Essential Biological Metals*, VWilliam Heinemann Medical Books Ltd., London, 1972, p. 4, 16-42, 48-66, 69-70.
7. El Barbary, A.E.S., Yassin, A., Fouad, H., El Shennavy, 'M.: Histopathological and histochemical studies on atrophic rhinitis, *J. Laryng. Otol.*, 84: 1103-1112, 1970.
8. Hetland, Ö., Brubakk, E.: Diurnal variation in serum zinc concentration. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 32: 225-226, 1973.
9. Holopainen, E.: Nasal mucous membrane in atrophic rhinitis With reference to sympomfree nasal mucosa, *Açta Otolaryng. (Stockh.) Suppl.*, 227, 1967.
10. Hurley, L.S., Swenerton, H.: Lack of mobilization of bone and liver zinc under teratogenic sonditions of zinc deficiency in rats, *J. Nutr.*, 101: 597-603, 1971.
11. Katircioğlu, S., Karatay, S., Erbençi, T., Gürsoy, E., Sunay, T.: Ultrastructural findings of the nasal mucosa of «Ozaena» in atrophic rhinitis, *Açta Otolaryng. (Stockh.)* 88: 432-437, 1979.
12. Kutsal, A., Muluk, F.Z.: *Uygulamalı Temel İstatistik*, 2. baskı, Hacettepe Üniv. Matbaa., Ankara, 1975, S. 60.
13. Mc Bean, L.D., Dove, J.T., Halsted, J.A., Smith, J.C, Jr.: Zinc concentration in human tissues. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 25: 672-676, 1972.
14. Minami, H., Miura, K.: Amounts of zinc and copper in the skin of dermatosis patient, *Tokyo Jikeikai Med. J.*, 87: 135-142, 1972.
15. Sunderman, F.W. Jr.: Atomic absorption spectrometry of trace metals in clinical pathology, *Hum. Path.*, 4: 549-582, 1973.
16. Undervood. E.J.: *Trace elements in human and animal nutrition*, 3 rd. ed., Academic Press, New York, London, 1971, p. 2, 57-106, 177-202, 208-244.
17. Van Alyea, O.E.: Infamatory diseases of the nose. In Maloney, W.H. ed.: *Otoiaryngology*. Harper and Row Publishers, New York, 1972, Vol III, Chap. 12, p. 6.
18. Werner, E.: Beitrag zur Pathogenese der Ozaena. *Z. laryng. Rhinol.*, 47: 217-222, 1968.
19. VVerner, E.: Histochemische Nachweise Von Kohlenhydraten, tipiden, einigen Oxidoreductasen und Hydrolasen an Schleimhauten der Regio respiratoris bei chronischen Rhinitis formen. *Açta Histochem.*, 44: 203-214, 1972.
20. Zakrzewski, A.: On the importance of trace elements for mucosa of upper air passages. *Açta Otolaryng. (Stockh.)*, 65: 55-58, 1968.
21. Zakrzewski, A., Topilko, A., Zakrzewski, J.: Nasal mucosa in the iron deficient state A clinical and electron-microscopic study. *Açta Otolaryng. (Stockh.)*, 79: 176-179, 1975.
22. Zippel, R., VVerner, E.: Histopathologische und serologische Befunde bei Ozaena. *Z. Laryng. Rhinol.*, 46: 239-297, 1967.