

Serotonin biosentezi karolinin ekstraselüler ortamından serotonine bu ortamdan normal olarak serotoninin (90-95) % transmembranal mukovazda bulunmasıdır. Burada bu karolinoplast ortamında dolaylı olarak ve bir miktar da beyin dokusunda serotoninin hareketi ve miktarında serotoninin kaynağı da tartışılmaktadır. Normalde, beyinde serotonin (seroton) serotonine dönüştürülür. Karolinoplast ortamında serotonin karolinoplast çevre ortamına serotonine dönüştürülür. Karolinoplast ortamında serotonin karolinoplast ortamına serotonine dönüştürülür. Karolinoplast ortamında serotonin karolinoplast ortamına serotonine dönüştürülür.

5-HİDROKSİİNDOLASETİK ASİT'İN SAĞLAM KİŞİLERİN İDRARLARINDA KANTİTATİF TAYİNİ

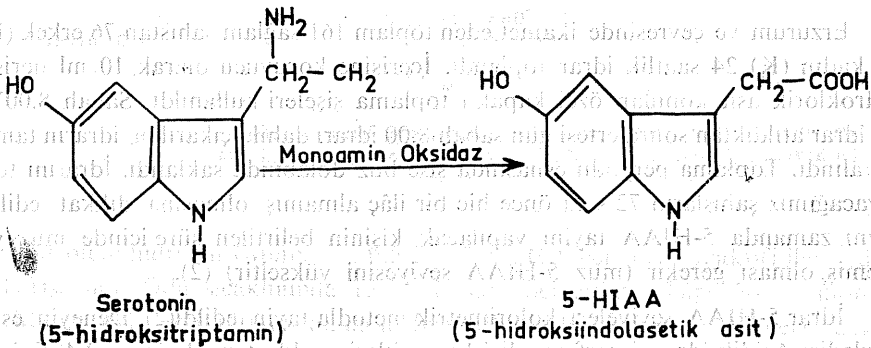
Ebubekir BAKAN (x)
Zeki ARI (xx)
M. Münip YEĞİN (xxx)

ÖZET

161 sağlıklı şahıstan alınan 24 saatlik idrar numunelerinde 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) miktarı tayin edildi ve sonuçların istatistiksel analizi yapılarak normal değerler bulundu. Sonuçta kadınlarda nisbeten düşük değerler elde edildi.

Triptofan amino asidinin ara metaboliti olan serotoninden, oksidatif deaminasyon sonucu 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) teşekkül eder (Şekil 1). Serotoninin bir detoksifikasyon ürünü olan 5-HIAA idrarla atılır ve idrarda tamamen serbest halde bulunur.

Keza 5-HIAA'nın idrarla atılan bazı türevleri glisin, asetil ve glukronid konjugatlarıdır. Karsinoid tümörlerin teşhisi için bu türevlerin idrardaki miktarları da tayin edilebilir (1).



Şekil-1: Serotoninden 5-HIAA Teşekkülü

- x) A.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı
xx) A.Ü. Diş Hek. Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı
xxx) A.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.

Serotonin barsakların kromaffin hücreleri tarafından sentezlenir. Bu bakımdan, normal olarak serotoninin % 90-95'i gastrointestinal mukozada bulunmaktadır. Bundan başka, trombosit yıkımından dolayı, dalakta ve bir miktar da beyin dokusunda serotonin mevcuttur. Keza kandaki az miktarda serotoninin kaynağı da trombositlerdir. Normalde, besinle alınan triptofanın ancak % 1'i serotonine dönüşür. Karsinoid tümörlü hastalardan karaciğer veya lenf düğümlerine metastaz yapmış olanlarda alınan günlük triptofanın % 60 kadarı serotonine çevrilir. Tümörün triptofanı bu şekilde harcaması sonucu, bu amino asidin yapılarına iştirak ettiği niyasın ve protein sentezleri yavaşlamış olur (2).

Argentaffin hücrelerinden kaynaklanan karsinoid tümörler (argentaffinoma) aşırı derecede serotonin ürettiklerinden, bu vak'alarda, 5-HIAA'in idrardaki miktarı yükselecektir. Dolayısıyla idrarda 5-HIAA tayini karsinoid tümörlerin teşhisinde önem kazanmaktadır (3,4).

Serotoninin 5-HIAA'ye dönüşmesinde görevli monoamin oksidaz enziminin birçok inhibitörü vardır (iproniazid gibi). Bu inhibitör maddeler serotoninin oksidatif deaminasyonunu yavaşlattığı için idrar 5-HIAA seviyeleri de buna bağlı olarak düşecektir. Diğer taraftan bu inhibitörlerin serebral aktiviteyi uyardıkları bilinmektedir (1).

Bu ön bilgilere istinat ederek, bölgemizde yaşayanlardan 5-HIAA tayini suretiyle normal değerleri tesbite çalıştık.

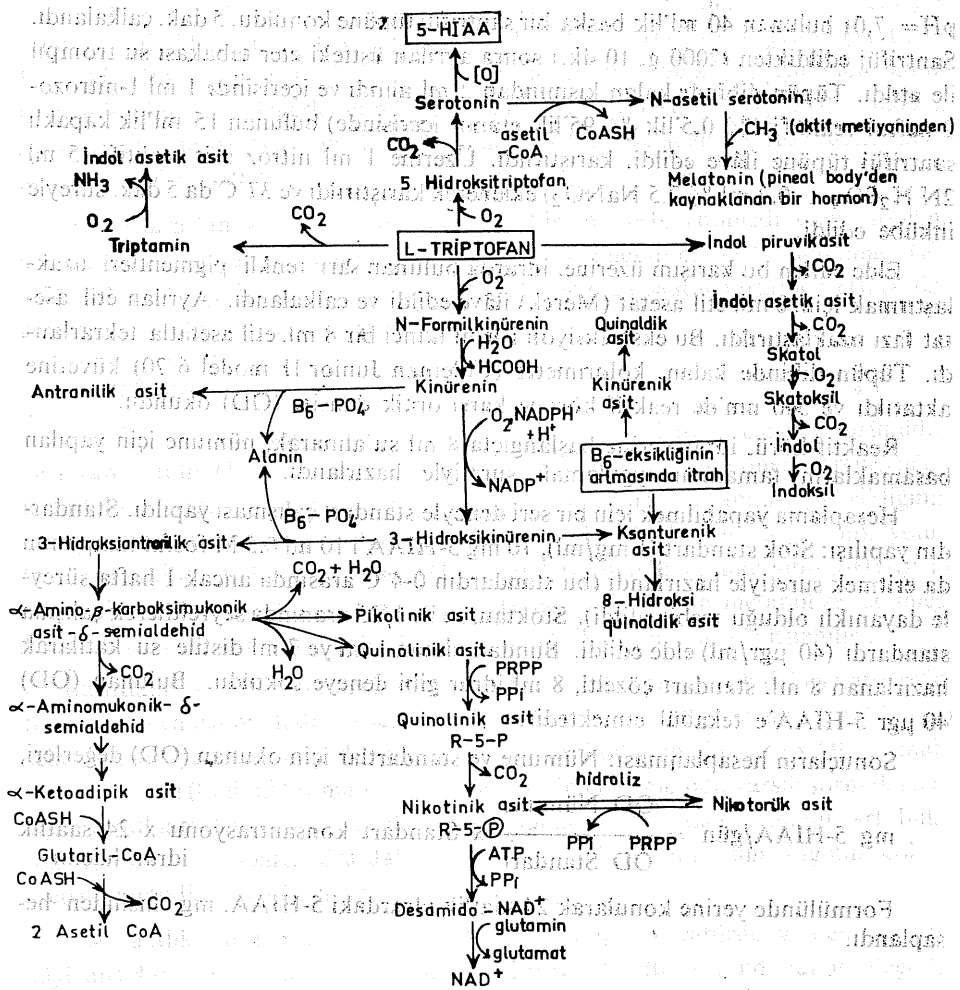
Triptofan metabolizmasıyla ilgili bir tablo şekil 2'de verilmiştir.

MATERİYAL VE METOD

Erzurum ve çevresinde ikamet eden toplam 161 sağlam şahıstan 76 erkek (E), 85 kadın (K) 24 saatlik idrar toplandı. İçerisine koruyucu olarak 10 ml derişik hidroklorik asit konulan özel kapaklı toplama şişeleri kullanıldı. Sabah 8.00'de ilk idrar atıldıktan sonra ertesi gün sabah 8.00 idrarı dahil, çıkarılan idrarın tamamı alındı. Toplama periyodu esnasında şişe buz dolabında saklandı. İdrarını toplayacağımız şahısların 72 saat önce hiç bir ilaç almamış olmasına dikkat edildi. Aynı zamanda 5-HIAA tayini yapılacak kişinin belirtilen süre içinde muz yememiş olması gerekir (muz 5-HIAA seviyesini yükseltir) (2).

İdrar 5-HIAA seviyeleri kolorimetrik metodla tayin edildi(2). Deneyin esası şöyledir: Asidik idrar, interfere edici ketoasitleri uzaklaştırmak için, 2,4-dinitrofenilhidrazinle muamele edilir. İndol asetik asidi ayırmak için kloroformla ekstraksiyon yapılır. Eterle ekstrakte edilerek ayrılan 5-HIAA nitroz asit reaktifi ile renklendirilir ve 540 nm'de kolorimetrede okunur.

Deneyin yapılışı: 24 saatlik idrar iyice karıştırıldıktan sonra toplam hacmi ölçüldü. Kapaklı 50 ml'lik deney tüpüne 8 ml idrar konuldu. Üzerine 8 ml 2,4-



Şekil-2. Triptofanın Girdiği Bazı Metabolik Yollar. (PRPP = fosforibozilpirofosfat, PPI = inorganik pirofosfat) (Bhagavan, N.V. Biochemistry, 1978, den.)

dinitrofenilhidrazin (Merck, %0,5'lik 2 N HCl içerisinde) reaktifi ilave edilerek karıştırıldı. Oda sıcaklığında 15-30 dakika bekletildi. Tüpe 30 ml kloroform (Merck) eklenerek birkaç dakika hızlıca çalkalandı (Shaker'da, Fisher). Santrifüj edildikten sonra (2000 g, 10 dak.) ayrılan kloroform tabakası su trompü kullanılarak uzaklaştırıldı. Bu ekstraksiyon işlemi, ikinci bir 30 ml kloroformla tekrarlandı. Kloroform tabakası uzaklaştırıldıktan sonra kalan kısımdan 12 ml alındı ve içerisinde 5 gr NaCl (Merck) ve 30 ml eter bulunan 40 ml'lik kapaklı bir santrifüj tüpüne konuldu. 5 dak. süreyle çalkandıktan sonra santrifüj edildi. (2000 g, 10 dak.) Ayrılan eter fazından 25 ml alındı. Bu, içinde 3 ml fosfat tamponu (0,5 M:

pH= 7,0) bulunan 40 ml'lik başka bir santrifüj tüpüne konuldu. 5 dak. çalkalandı. Santrifüj edildikten (2000 g. 10 dk.) sonra ayrılan üstteki eter tabakası su trompu ile atıldı. Tüpün dibinde kalan kısımdan 2 ml alındı ve içerisinde 1 ml 1-nitrozo-2-naftol reaktifi (% 0,5'lik % 95'lik etanol içerisinde) bulunan 15 ml'lik kapaklı santrifüj tüpüne ilâve edildi, karıştırıldı. Üzerine 1 ml nitroz asit reaktifi (5 ml 2N H₂SO₄ + 0,2 ml % 2,5 NaNO₂) eklenerek karıştırıldı ve 37°C'da 5 dak. süreyle inkübe edildi.

Elde edilen bu karışım üzerine, idrarda bulunan sarı renkli pigmentleri uzaklaştırmak için 8 ml. etil asetat (Merck) ilâve edildi ve çalkalandı. Ayrılan etil asetat fazı uzaklaştırıldı. Bu ekstraksiyon işlemi ikinci bir 8 ml. etil asetatla tekrarlandı. Tüpün dibinde kalan, kolorimetre (Coleman Junior II model 6/20) küvetine aktarıldı ve 540 nm'de reaktif körüne karşı optik dansite (OD) okundu.

Reaktif körü, idrar yerine başlangıçta 8 ml su alınarak, nümune için yapılan basamakların tamamını uygulamak suretiyle hazırlandı.

Hesaplama yapabilmek için bir seri deneyle standart çalışması yapıldı. Standartın yapılışı: Stok standart (1 mg/ml), 10 mg 5-HIAA'ı 10 ml 0,5 M fosfat tamponun da eritmek suretiyle hazırlandı (bu standardın 0-4°C arasında ancak 1 hafta süreyle dayanıklı olduğu tesbit edildi). Stoktan, su ile 1/25 oranında seyreltilerek çalışma standardı (40 µgr/ml) elde edildi. Bundan alınan 1 ml'ye 7 ml distile su katılarak hazırlanan 8 ml. standart çözelti, 8 ml idrar gibi deneye sokuldu. Bulunan (OD) 40 µgr 5-HIAA'e tekabül etmektedir.

Sonuçların hesaplanması: Nümune ve standartlar için okunan (OD) değerleri,

$$\text{mg 5-HIAA/gün} = \frac{\text{OD Nümune}}{\text{OD Standart}} \times \text{Standart konsantrasyonu} \times \frac{24 \text{ saatlik idrar hacmi}}{\text{OD Standart}}$$

Formülünde yerine konularak 24 saatlik idrardaki 5-HIAA, mg cinsinden hesaplandı.

BULGULAR

Bu çalışmaya ait bulgular toplu halde aşağıdaki tabloda verildi. Vak'aların yaş gruplarındaki dağılımı, bu grupların cinsiyet açısından karşılaştırma sonuçları (t-testi ve önemlilik derecesi (P)) aynı tabloda gösterildi.

Yaş Grubu	Vak'a Sayısı		Aritmetik Ort. ve ±SD(*)		P	
	E	Top.	K	E		
1.yg (0-18)	20	42	62	2,98 ± 1,35	4,12 ± 2,07	2,63 P < 0,01
2.yg (19-30)	26	10	36	3,36 ± 1,74	6,91 ± 1,69	5,63 P < 0,001
3.yg (31-44)	11	12	23	7,75 ± 1,73	5,03 ± 2,40	2,95 P < 0,05
4.yg (45 ≤)	19	21	40	6,77 ± 2,51	6,07 ± 2,72	0,85 P > 0,05
Genel toplam	76	85	161	4,74 ± 2,71	4,95 ± 2,53	0,51 P > 0,05
Genel toplam için ortalama değer			4,82 ± 2,62 mg/24. saat			

(*) Değerler mg 5-HIAA/24 saat birimiyle verilmiştir.

Toplam 161 sağlam şahıs (76 E., 85 K) dört yaş grubuna ayrıldı. (0-18) yaş grubu (20 E, 42 K), (19-30) yaş grubu (26 E, 10 K), (31-44) yaş grubu (11 E, 12 K) ve (45≤) yaş grubu (19 E, 21 K). Yukarıda verilen 1. ve 2. yaş grubunda kadınlar için bulduğumuz değerler erkeklerden daha düşüktür ($P < 0,01$ ve $P < 0,001$). 3. yaş grubunda ise aynı fark bulundu; ancak istatistiki açıdan biraz daha az önemli idi ($P < 0,05$).

Diğer taraftan yaşlılarda cinsiyete bağlı bir fark tesbit edilmedi. Genel toplam için cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmada yine önemli bir fark bulunmadı (K; $4,74 \pm 2,71$; E: $4,95 \pm 2,53$). 161 sağlam şahıs için 24 saatlik idrarda 5-HIAA değeri $4,82 \pm 2,62$ olarak tesbit edildi.

TARTIŞMA

5-HIAA, serotoninin (5-hidroksitriptaminin) bir detoksifikasyon ürünüdür ve idrarda atılır (1,5). Karsinoid tümörler, alimenter ve pulmoner karsinomada idrardaki 5-HIAA seviyeleri yükselmektedir (5). Ayrıca Vitamin-B₆ eksikliğinin olduğu durumlarda ve triptofanın nikotinik aside dönüştüğü metabolik yolun (Şekil 2) inhibe edildiği durumlarda (Hartnup hastalığında olduğu gibi) 5-HIAA'ın idrardaki miktarı artar (6). Çünkü bu durumda triptofanın metabolize edilmesi 5-HIAA'e kaymıştır (aynı şey B₆ vitamini eksikliği için de söylenebilir).

İdrardaki 5-HIAA miktarı hem kolorimetrik (7), hem de likid kromatografik (8) metodla çalışılmaktadır. Ancak pratik değeri olması (klinikte uygulanabilmesi) sebebiyle kolorimetrik metod daha yaygın olarak kullanılmaktadır (5,7,9). Shihabi ve arkadaşları (8) likid kromatografisi ile kolorimetrik metodu karşılaştırmak amacıyla yaptıkları denemelerden elde ettikleri sonuçlar arasında önemli bir fark bulamamışlardır. Bu itibarla idrardaki 5-HIAA seviyeleri bizim kullandığımız kolorimetrik metodla rahatlıkla tayin edilebilir.

24 saatlik idrarda atılan 5-HIAA miktarı için literatürde verilen değerler şöyledir: $4,0 \pm 0,25$ mg (7), 3-14 mg (5), 2-9 mg (9). Bizim bulduğumuz değerler ise, 161 sağlam şahıs için $4,82 \pm 2,62$ mg/24 saattir.

Bir kısım araştırmacılar 5-HIAA seviyelerinin yaş ve cinsiyete bağlı olmadığını tesbit etmişlerdir (7). Diğer bazıları ise kadınlarda erkeklerdekinden daha düşük değerler bulmuşlardır (9). Bizim bulgularımız ise kadın grubunda daha düşük değerlerin olduğunu gösteriyor. Bu farkın neden ileri geldiğini bilemiyoruz. Ancak bunun hormonal farktan kaynaklandığı düşünülebilir.

Karsinoid tümörlerde idrarla itrah edilen miktar 40-2000 mgr. 5-HIAA/24 saat'e kadar çıkmaktadır. Bununla birlikte tümörün tam olarak uzaklaştırılması halinde idrar 5-HIAA miktarı normale döner (5). Nitekim bu durumda olan kanserli iki hastanın idrarında bulduğumuz değerler $4,27$ mg ve $2,59$ mg/24 saat idi. Eğer tümör tam olarak uzaklaştırılmamış veya sekonder depozitler kalmışsa yine seviyeler yükselmektedir.

SUMMARY

A QUANTITATIVE ESTIMATION OF URINARY 5-HYDROXYINDOLACETIC ACID IN HEALTHY SUBJECTS

In 24-hour specimen of 161 healthy individuals, urinary 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) was determined and the results obtained were statistically evaluated to find the normal levels of 5-HIAA in urine. According to the experimental data, the values in women were found to be relatively lower than that of men.

KAYNAKLAR

1. Bhagavan, N. V., *Biochemistry, A Comprehensive Review*, J.B.L. Co., Toronto, 2. Bas. 1978 s. 673-675.
2. Bauer, J. D., Ackerman, P. G. ve Toro, G., *Bray's Clinical Laboratory Methods*, Saint Louis 1968 s. 11, 83-84.
3. Tietz, N. W., (derleyen), *Fundamentals of Clinical Chemistry*, W.B. Saunders Co. London 1976 s. 821.
4. Carbone, J. V., Brandborg, L.L. ve Sol Silverman, Jr., "Alimentary tract and liver", Grupp, M.A. ve Chatton, N. J. (derleyenler), *Current medical diagnosis and treatment*, Middle East Edition, Beirut 1981 s. 261.
5. Eastham, R. D., *Biochemical Values in Clinical Medicine*, 5 th ed., Wright Bristol 1975 s. 97-98.
6. Danishefsky, I., *Biochemistry for Medical Sciences*, Little Brown and Co., Boston, 1980 s. 370.
7. Feltman, J. M., Effect of metastatic cancer on platelet monoamino oxidase activity and serotonin metabolism, *Cancer* 1979; 44: 1751-1756.
8. Shihabi, Z. K. ve Scarow, J., Liquid-chromatographic Assay of urinary 5-hydroxy-3-indolacetic acid, with cytochemical detection, *Clin. Chem.* 1980; 26 (7): 907-909.
9. Berkow, R. (derleyen), *The Merck Manuel of Diagnosis and Therapy* 13th ed. Merck and Co. Inc. 1977 s. 2068.

ERZURUM KENTİNDE HALKIN SAĞLIK HARCAMASI

Dr. Arif ÖZEL (x)

ÖZET:

Bu araştırma da Erzurum il merkezinde örneğe seçilen bireyler den yüzde 53.0 unun parasız tıbbi bakım olanağından yararlandığı yüzde 47.0 inin yararlanamadığı, parasız tıbbi bakım olanağı bulunmayan bireylerden yüzde 38.4 ü 1000-TL. harca-yabileceklerini, yüzde 29.7 si gerektiği kadar harca-yabileceklerini yüzde 31.9 ü hiç harcama yaşamayacaklarını belirtmişlerdir.

Bireylerin hekim vizite ücreti olarak ortalama $\bar{X} = 154.68 \pm 4.55$ TL., Reçete bedeli olarak ortalama $\bar{X} = 141.71 \pm 4.20$ TL., Laboratuvar araştırması için ortalama $\bar{X} = 172.40 \pm 11.47$ TL, ve Hastaneye yatarak tedavi görenlerin yatak ve tedavi ücreti olarak ortalama $\bar{X} = 715.39 \pm 127.89$ TL. ödedikleri tesbit edilmiştir.

GİRİŞ:

Sağlıklı insanların her konuda daha becerikli ve verimli olacağı bilinir. Bugün ise "Her şeyin temeli insandır. her şey insan içindir" gerçeğinden kaynaklanmaktadır (1). Çünkü toplumlarda her türlü değeri yaratan ve her teknolojiyi uygulayanlar insanlardır. Toplumda her yapılan işin amacı da insana ve insanlığa hizmet etmektir. Ondokuzuncu yüz yılda halk sağlığı bilimine büyük katkıları bulunan Johan Peter Frank'ın (2) "Kralların en büyük serveti-tebalarıdır" demesinin gerçek nedenini burada aramak gerekmektedir.

Türkiye'de devlet ülkenin sağlık koşullarını düzeltmek, sağlığı olumsuz yön de etkileyen etkenlerle savaşmak yanında, vatandaşlarına tıbbi ve sosyal yardım sağlamakla görevlidir (3). Bu görevi devlet adına Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yürütmektedir.

Sağlığın ve sağlık için harcanacak kaynakların önemi bilinmekle beraber, kişiler için yaptıkları harcamaları saptamak hemen hemen olanaksızdır. Bunun gibi kanunun yaptığı harcamalarında ne kadarının sağlığa ne kadarının da başka amaçlara yönelik olduğu pek çok kuruluşun, bu hizmeti nasıl sundukları konusunda, önemli bir bilgi açığı olduğu ortadadır. (4)

x: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği Kürsüsü Öğ. Üyesi.