

Arginaz ve Klinik Önemi

ARGINASE AND CLINICAL UTILITY

İclal MERAM¹, Sibel AHI¹, Yüksel ÖZDEMİR²

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

İlk kez 1904 yılında tanımlanan arginaz (L- Arginin amidinohidrolaz EC: 3.5.3.1) üre döngüsünün son enzimi olup, arginini üre ve ornitine hidroliz eder. Karaciğerdeki bu rolüne ek olarak lenfositler, makrofajlar, karaciğer hücreleri ve tümör hücrelerinde farklı biyolojik etkileri vardır. Çeşitli dokularda büyüme ile birlikte arginaz enzim aktivitesinde de artış saptanmaktadır.

Beş tip izoenzimi olan arginaz enzimi karaciğerde kortizol ve glukagon ile düzenlenmekte, böbrekte ise testosterondan etkilenmektedir. Ayrıca gebelikteki değişimlerin ve tiroid hormonlarının arginaz enzimi üzerine etkili olduğu ifade edilmektedir. Klinikte pekkok (meme, gastrik, kolorektal) kanser türünde; gebelikte, bazı enfeksiyon hastalıklarında arginaz enzim aktivitesinde artma görülmektedir.

Derlemede; üre-siklusunun enzimi olması ve klinikteki bazı hastalık gruplarında (gastrik ve kolorektal kanser vb. enfeksiyon hastalıkları) enzimatik bir parametre olarak kullanılabilmesi nedeniyle arginaz enziminin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Arginaz, üre, izoenzim, kanser, enfeksiyon

SUMMARY

Arginase, first described in 1904, is the last enzyme in urea cycle and hydrolyses arginine into urea and ornithine. It has different biological activities in lymphocytes, macrophages, hepatocytes and tumor cells in addition to its role in the liver. Arginase enzyme activity increases during the growth of various tissues.

There are five isoenzymes of arginase. Arginase and is regulated by cortisol and glucagon in the liver and is effected by testosterone in the kidney. Furthermore, changes physiologically in pregnancy and thyroid hormones are said to be effective on arginase enzyme.

Increases of arginase is seen physiologically in pregnancy, many clinical disease as cancer (mammalian, gastric, colorectal), and some infections.

We aimed to demonstrate the importance of arginase because it is a member of urea cycle and also it may be used in the clinical diagnosis of many diseases (Gastric and colorectal cancer etc, infection disease).

Key words: Arginase, urea, isoenzyme, cancer, infection

İclal MERAM

Gaziantep Üniversitesi

Tıp Fakültesi Biyokimya AD

27310 GAZİANTEP

Tel: 0(342) 3606060 / 7785

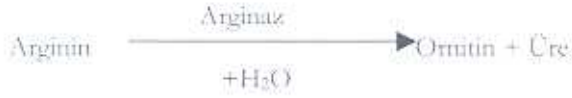
Fax: 0(342) 3601617

E-posta: iclalgeyikli@my.net.com

Tanımı ve İşlevi

Arginaz (L- Arginin amidinohidrolaz, EC: 3.5.3.1) üre döngüsünün son enzimi olarak arginini üre ve ornitine hidroliz eder (1,2). Enzim ilk kez 1904 yılında Kossel

ve Dakin tarafından tanımlanmış olup (3), 1932 yılında Krebs-Henseleit tarafından üre döngüsünün bir enzimi olduğu kanıtlanmıştır (1,3).



Üreotelik organizmalardan memeli karaciğer hücrelerinde; arginaz enziminin en yüksek aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (4). Ekstrahepatik dokulardaki aktivitesi karaciğerdeki aktivitesinden belirgin olarak daha düşük değerdedir ve bu dokularda farklı işlevlere sahiptir. Bu dokuların başında eritrositler, lökositler, böbrek, tiroid, tükürük ve meme bezleri, plasenta, deri ve testisler gelmektedir. Örneğin; meme bezinde arginaz enziminin primer fonksiyonu prolin ve poliamin sentezi için ornitin üretmektir (5,6). İnsan serumunda ise arginaz enzim aktivitesi eritrosittekinden 200 kat daha düşük bulunmuştur (7,8).

Arginazın karaciğerde üre döngüsündeki asıl rolüne ek olarak lenfositler, makrofajlar, karaciğer hücreleri ve tümör hücrelerinde farklı biyolojik etkileri vardır. Karaciğer hücresindeki yüksek arginaz aktivitesi hücre büyümesini inhibe etme yeteneğindedir ve hücre kültüründe yüksek arginaz aktivitesi antimitotik olarak etkili olabilir. Bu nedenle malign hücreleri yok etme aşamasında makrofajlardan sekrete edilebilir (9).

Fitohemaglutinin (PHA) ile uyarılmış lenfositlerde protein, DNA ve RNA sentezleri arginaz tarafından inhibe edilir. DNA, RNA ve protein sentezleri farklı miktardaki arginazla inhibe olurlar. Bunlar içinde en çok inhibe edilen DNA sentezidir. PHA ile stimüle edilen lenfositteki hücre proliferasyonuna sebep olarak arginazın inhibisyonu düşünülebilir (10).

Üre Siklusundaki Rolü

Üre siklusu toksik amonyum iyonlarının vücuttan uzaklaştırılması için önemli metabolik yoldur. İnsanlarda günlük 100g protein alımı 1 mol amonyum, 1 mol bikarbonat iyonlarının oluşması ile sonuçlanır. Karaciğerde lokalize olan arginaz üre sentezinin 5. anahtar enzimidir. Diğer enzimler ise ornitin karbamoiltransferaz, argininosüksinat sentetaz, argininosüksinat liyaz, karbamoil fosfat sentetazdır (Şekil 1) (11).

Üre döngüsüne girişi sağlayan karbamoil fosfat ile başlayan döngü, üre ve ornitin oluşması ile sonlanır. Ornitin döngüyü devam ettirmek için yeniden mitokondriye girebilme yeteneğine sahiptir.

Düzenlenmesi

Üre döngüsü enzimlerinin düzeyleri beslenmeye bağlı olarak farklılıklar göstermektedir.

1. Proteinsiz bir beslenmede idrar ile atılan azotun %60 kadarı üre yapısında (normal diyetle %80 kadar) bulunmakta ve bütün üre döngüsü enzimlerinin düzeyleri azalmaktadır.
2. Yüksek proteinli diyet ve açlıkta üre döngüsü enzimlerinin düzeyleri birkaç kat artmaktadır.

Amonyak Toksisitesi

Edinsel hiperamonyemi (HA) genellikle karaciğer sirozunda görülür ve organ etrafında portal kan şantının oluşması sonucunda kollateral dolaşımın gelişmesi ile sonuçlanır ve üre sentezinin aşırı şekilde azalmasına neden olur.

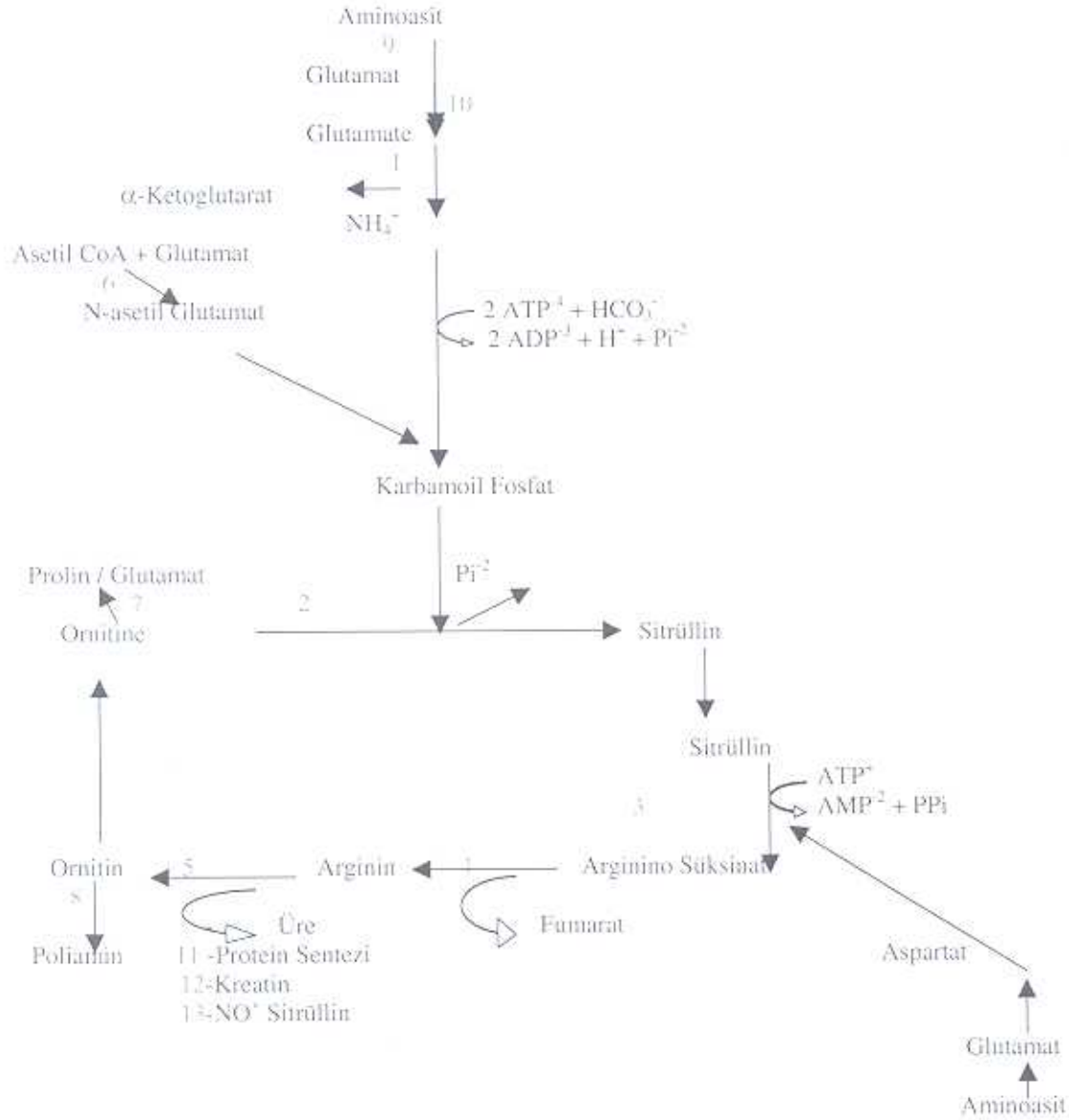
Kalıtsal HA ise üre döngüsü enzimlerinin kalıtsal eksikliğinin sonucudur. NH₃'ün glutamat dehidrogenaz ile uzaklaştırılması sırasında beyin hücrelerinin solunum aktivitesinin düşmesi ile birlikte beyinde α-ketoglutaratın azalması kalıtsal HA nedenlerinden birisidir. Bir diğer neden ise, genelde beyin glutamin düzeyi düşük olduğu için belirgin olarak kullanılmayan bir yolla beyinde glutaminin transaminasyonu ile toksik bir madde olan α-ketoglutaratın oluşmasıdır. Bununla beraber klinik belirtiler ile α-ketoglutarat arasındaki ilişkiyi gösteren veri bulunmamaktadır (12,13).

Arginaz Izoenzimleri ve Özellikleri

Gerek insan ve gerekse kobay dokularında çeşitli çalışmalar sonucunda arginaz enziminin beş izoenzimi mevcut olduğu immunoelktroforez ve double immüendifüzyon testleri ile anlaşılmıştır. Bu beş izoenzim A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ olarak simgelenirilmiş olup, dokulara göre dağılımı şu şekilde belirtilmiştir (14):

Karaciğer	Böbrek	Tükürük Bezi
A ₂ , A ₅	A ₁ , A ₄	A ₃

Şekil 1. Arginazın üre döngüsündeki rolü



1-Karbamoil fosfat sentetaz
 2-Ornitin karbamoiltransferaz
 3-Argininosüksinat sentetaz
 4-Argininosüksinat liyaz
 5-Arginaz
 6-N-Asetil glutamat sentetaz
 7-Ornitin aminotransferaz

8-Ornitin dekarboksilaz
 9-Transaminaz
 10-Glutamat dehidrogenaz
 11-Transaminaz
 12-Glisin transamidinaz
 13-Nitrik oksid sentaz

Kim ve ark (15) eritrositteki arginaz izoenzimini (A_1) karaciğerde tespit etmişlerdir.

Memeli karaciğer arginazlarının hemen tümünün tetramer veya trimer yapıda olduğu düşünülmektedir. İnsan dokularında bulunan arginaz izoenzimlerinin DEAE dietilamino etil ve CM karboksi metil selüloz ile ayrıştırılmalarındaki davranışları, elektroforetik mobiliteleri, izoelektrik noktaları ve immünokimyasal özellikleri farklıdır.

Genel olarak tüm memelilerde elde edilen arginaz izoenzimleri benzer fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olup molekül ağırlıkları $120,000 \pm 5,000$ dalton arasında değişmektedir (16). Porembskaa ve ark (17) nin yapıları çalışmada tavşan karaciğer ve böbrek dokusunda A_1 ve A_2 izoenzimlerini tespit etmişlerdir. İnsan dokularındaki arginaz enziminin molekül ağırlığı, aktivitesi ve kinetik özellikleri toplu olarak Tablo'da verilmektedir (11):

Tablo: Arginaz enziminin özellikleri

Doku	Spesifik Enzim Aktivitesi	Kinetik Özellikler
Karaciğer	418,0 U/g	Km 5-4mM, PI 9,1 Optimum pH 9,9
Eritrosit	0,04 U/mg	Km 9,3 mM Optimum pH 9,7
Böbrek	8,8 U/g	Km 7 mM, Optimum pH 10
Meme Bezi	19,0 U/g	Km 11mM, Optimum pH 9,5
Gastrointestinal sistem	19,0 U/g	Km 10mM, Optimum pH 9,5
Tükürük bezi	0,06 U/mg	Km 4,2mm, Optimum pH 9,7
Lens	0,05 U/g	-
Fibroblast	0,01 U/mg	Km 0,5mM, Optimum pH 9,7
Karaciğer hücre duvarları (H ₁), beyin (HEB), böbrek(HEK)	-	Kms (H ₁), 15mM; HEB, 18mM, HEK, 11 mM, Optimum pH 9,5-10

Arginin metabolizması

Arginin; üre, guanidino bileşikleri, kreatin ve

poliaminlerin oluşumunu içeren bir kaç önemli yolda bulunan anahtar bir amino asittir (18,19). Arginin sentezinin böbrekte ve karaciğerde olduğu bilinmektedir (18,19). Böbrekler tüm vücut arginin sentezinde önemli bir rol oynar. Böbreklerde argininin asıl kaynağı sitrülindir. Wang ve ark (9) yapıları çalışma sonucunda argininin yarı iyileşmesi ve immunitede yararlı olduğu sonucuna varmışlardır. Karaciğer yüksek arginin sentez aktivitesi göstermekle beraber çok fazla arginini kan dolaşımına vermez (19,20). Bunun nedeni hepatositlerin sitrülline permeabilitesinin zayıf olması ve hepatositlerde oluşan argininin çoğunun ornitin ve üreye dönüşmesidir. Bunun aksine böbrek tarafından üretilen argininin büyük kısmı renal venöz kana salınır. Renal arginin sentezi, normal büyüme ve vücuttaki damı proteinin yenilenmesi olarak kabul edilir. Buna ek olarak argininin damar tonusunda etkili bir düzenleyici olan ve "endotelium derived releasing faktör" (EDRF) adı verilen nitrik oksit (NO) öncüsü olduğu gösterilmiştir. NO (EDRF) düz kas hücrelerinde guanil siklaz aktivitesini uyatarak cGMP üretimini artıran bir nöronal haberci gibi davranmaktadır (9,19).

Arginaz Ölçüm Yöntemleri

Arginaz aktivitesinin saptanması; reaksiyon sırasında arginin konsantrasyonunda azalma, ornitin veya üre konsantrasyonundaki artma, üreden üreaz etkisi ile oluşan amonyum veya CO_2 miktarının ölçülmesi esasına dayanır (3,21).

1-Üre Saptanmasına Dayanan Yöntemler

1. *Selünke yöntemi*: Argininin arginazla hidrolizi ile ortaya çıkan ürenin ölçülmesine dayanır (4).
2. *Dixanthyl üre yöntemi*: Arginaz reaksiyonu esnasında oluşan üre dixanthyl üre olarak elde edilir. Elde edilen ürünlerin absorbanansı 420 nm'de ölçülerek saptanır (22).
3. *Tiosemikarbozid-diasetilmonosüüm üre yöntemi* (TDMU)

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma laboratuvarında kullanılan bu yöntem arginaz aktivitesi ile oluşan ürünün kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Oluşan renk absorbanansı 520 nm'de ölçülerek saptanır (16,22). Bu yöntemde mak-

simutü renk oluşumu için zamana ihtiyaç duyulurken sıcaklık bağımlıdır. Reaksiyonun şiddeti 85°C üstündeki sıcaklıklarda zaman artışıyla birlikte azalır. Bu sıcaklığa duyarlı bir ürünü gösterir. Bu yöntem saf enzim preparatlarına uygulanabilir bir direkt kolorimetrik yöntem olma avantajına sahiptir.

4. *Van Slyke ve Archibald yöntemi*: Bu yöntem arginazla oluşturulan ürünün renkli bir ajanla konsantrite asit içerisinde 1 saat kaynatılarak renkli bir ürün meydana getirilmesi ilkesine dayanmaktadır (3,23).
5. *Reegg ve Ruzel (1980) yöntemi*: Radyoaktif işaretli substratın kullanıldığı çok duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntem arginiden 14°C üre meydana getirilerek ölçülmesi esasına dayanır. Bu yöntem radioaktif işaretli substrat kullanıldığı için özel dikkat gerekmektedir (8,21,23).

II-Arginin Ölçümüne Dayanan Yöntemler

1. *Woril ve Severe yöntemi*: 205 nm'deki absorbanstın izlenmesiyle arginindeki azalmanın direkt olarak ölçümüne dayalı bir yöntemdir (23).
2. *p-Nitrophenyl Glyoxal (PNPG) yöntemi*: Bu yöntem, argininin arginazla hidrolizinden sonra geriye kalan argininin PNPG ile reaksiyonu sonucunda oluşan rengi kolorimetrik olarak ölçer. 0,01-0,02 mmol/L aralığında arginin konsantrasyonu saptanabilir (21).
3. *Nekapushi Reaksiyonu*: Argininin arginazla hidrolizinden sonra geriye kalan argininin 8- hidrosikuinolin reaksiyonu sonucunda oluşan rengin kolorimetrik olarak ölçümü ilkesine dayanmaktadır (3).

III-ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Yöntemi: Vücut sıvılarındaki arginaz konsantrasyonunu ölçmek için uygun ve güvenilir bir yöntemdir (7).

Kinetik Özellikler ve Optimum Koşullar

Fetal ve erişkin doku örnekleri benzer optimum pH, metal kofaktör gereksinimi, sıcaklık ve kinetik özellikler göstermektedir (4,24).

Arginin hidrolizi için optimum pH 9,4-9,8 olup bu enzimin stabil olduğu pH'dır (3,4). Karaciğer arginaz aktivitesi; pH 9,7'den 7,2'ye düştüğünde veya sıcaklık 37°C'den 30°C'ye düştüğünde yaklaşık olarak %50

oranında azalmaktadır (17).

Eritrosit arginazı TDMU yöntemi ile 55°C'de 5 dakika preinkübasyon sonucunda önemli bir aktivite artışı göstermektedir. Farklı dokulardan kaynaklanan arginaz enzimi Co²⁺, Ni²⁺, Cd²⁺, V²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺ gibi divalent metal iyonlarıyla preinkübe edildiğinde önemli aktive artışı göstermekle beraber, maksimal aktivite için Mn²⁺iyonuna gereksinim vardır. Mn²⁺le enzim aktivasyonu eritrositlerde 2-6 kez, karaciğerde de 4-5 kez artmaktadır (4,8,17). Arginaz, ağır metal iyonlarının çoğu ile son derece stabildir. Sadece Ag⁺ ve Hg²⁺ arginazın inhibitörüdür. Borat ve sitrat iyonları aktivatör olan metal iyonlarıyla kompleks yaparak arginaz aktivitesini azaltabilirler (3). Carvajal ve ark (25) yaptıkları çalışmada borat kullanarak insan karaciğeriindeki arginaz enzimini inhibe etmişler ve bu inhibisyonu mangan iyonunu bağlayarak yaptığını saptamışlardır.

TDMU yöntemi ile serum arginaz ölçümünde, yine preinkübasyon ortamına Mn²⁺ın eklenmesiyle en yüksek aktivite elde edilmektedir. Mn²⁺ ile 55°C'deki preinkübasyonun 8 dakikada 37°C'deki inkübasyonun 60 dakikada en yüksek aktiviteyi verdiği inkübasyonlarda daha uzun süreli preinkübasyon ve aktivitemin azaldığı görülmüştür. Serum arginaz ölçümünde EDTA ve IAA'nın inhibitör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (16).

Arginaz enziminin ısıya karşı olan dayanıklılığını araştırmak için yapılan bir çalışma sonucunda erişkin ve fetal karaciğer ve böbrek arginazının 68°C'de MnCl₂ yok iken iki dakika içinde aktivite kaybının %40 civarında olduğu ve MnCl₂ varlığında ise 81°C'de bu kaybın %50 civarında olduğu görülmüştür (4).

Beslenme ve Hormonların Arginaz Üzerine Etkisi

Beslenme karaciğer arginaz aktivitesi üzerine etkili olmaktadır (3). Diyetle az miktarda protein bulunması karaciğerdeki üre döngüsü enzimlerinin düzeyini düşürmektedir. Protein alımının sınırlandırılması bir enerji kaynağı olarak aminoasitlerin kullanımını azaltırken az miktarda protein dengeli aminoasit karışımı sağlamadığı için enzim sentezini iletilemez. Bu etki aminoasitlerin enerji kaynağı olarak kullanılması nede-

nyedir. Aminoasitlerin deaminasyonu sonucu artmış amonyum düzeyi üre döngüsü aktivitesini arttırmaktadır (26).

Hormonların etkisi incelendiğinde bazı hormonların döngü üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Karaciğer arginaz aktivitesi kortizon ve glukagon alımı ile düzenlenmektedir. Fare karaciğer arginazındaki aktivite artışı enzim indüksiyonu ve enzim aktivasyonunun ikisi ile birliktedir (27).

Çeşitli dokularda büyüme ile birlikte arginaz artışı meydana gelir. Pubertede, testislerde ve lakrasyon esnasında meme bezi ve karaciğerde arginaz artar. Kumar ve Kalyankar (28) testosteron tedavisi ile böbrek arginazında artma, karaciğer arginazında ise bir değişiklik olmadığını ifade etmişlerdir.

Arginaz enzimi üzerine tiroid hormonlarının, gebelik esnasında meydana gelen hormonal değişimlerin etkili olduğu ifade edilmektedir (28-30).

Klinik Önemi

Arginaz aktivitesinin çeşitli klinik durumlarla ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmaları şeklinde ifade edilebilen pek çok (meme, gastrik, kolorektal gibi) kanser türlerinde serum arginaz düzeyi kontrollere oranla oldukça yüksek aktivite değerlerine sahiptir (6,31,32). Vafa ve ark (33) malign prostat dokusunda yüksek arginaz seviyesini bulmuşlar ve bunu poliaminlerin sentez hızında bir artışa bağlamışlardır. Aynı araştırmacılar, arginaz enziminin aktivitesinin tümörün histolojik diferansiyasyonu ile ilişkili olduğunu, az diferansiyasyonlu karsinom dokularının bu enzimleri düşük seviyede içerdiklerini saptamışlardır. Porembskaa ve ark.ın (17) yaptığı bir çalışmada meme kanserli hastalarda serum arginaz aktivitesi sağlıklı kontrollere göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Meme tümörlerinin %74'ünde arginaz aktivitesinin yüksek olduğunu görmüşlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada tedavi öncesi preoperatif farklı türdeki kanserli hastalardaki serum arginaz aktivite değerlerinde sağlıklı kontrollere oranla önemli derecede yüksek bulunmuştur (34) ($p < 0,001$). Hepatoma, viral veya alkolik hepatit gibi hepatik hastalıklarda

arginaz enzim aktivitesi yüksek bulunmuştur (21). Gebelerde yapılan çalışmalarda gebeliğin son dönemlerinde miyometrial arginaz aktivitesinin arttığı ifade edilmektedir (35,36).

Bizim yaptığımız çalışmada; diyabetlilerde kontrollere oranla serum arginaz aktivitesinin yüksek, hemolizat arginaz aktivitesinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada gebe ve kord katında serum ve hemolizat arginaz enzim aktiviteleri belirlenmiştir. Gebelerin kanları; kort kanı ile ve sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,0304$, $p < 0,0065$). (37). Brusellozisi hastalarda yaptığımız bir başka çalışmada ise eritrosit içi arginaz aktivitesi enfeksiyona bağlı olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur (38). Parazitler yerleştikleri konaklar için bir çeşit yabancı olarak kabul edilir ve immün sistemi baskırlar. Parazitler yaygın bir mekanizmayla arginazın aktivasyonu ile nitrik oksit (NO) toksisitesinden kaçarlara. NO oluşması; argininin tükenmesine (NO sentezinin substratı) ve parazitlerin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan poliaminlerin üretiminin artmasına yol açarlara (39). Depresyonlu hastalarda da serum arginaz aktivitesinin arttığı ifade edilmektedir. Arginaz enzimi nitrik oksit (NO) ve arginin regülasyon sisteminin önemli bir ajanıdır. Çeşitli nöropatolojik durumlarda Elgün ve ark (40) yaptıkları bir çalışmada major depresyonlu hastalar ile sağlıklı kontroller ve minör depresyonlu hastalar arasında serum arginaz aktiviteleri açısından önemli bir farklılık saptamışlardır ($p < 0,001$). Ayrıca arginaz aktivitesi ile depresyonun derecesi arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır ($p < 0,001$). Hiperargininemi arginaz enziminin eksikliği ile karakterize bir hastalık olup kalıtsal üre döngüsü hastalıklarından en ender görülenidir (8,41).

Arginaz eksikliği (hiperarginemi) doğuştan veya karaciğer hasarına ikincil olabilir. Hiperargininemeli hastalar nonspesifik semptomlara sahiptir. Klinik olarak progresif mental bozukluk, büyüme geriliği, epileptik nöbetler ve üst ekstremiteleri daha çok etkileyen spastisite görülür. Bu hastalarda diğer üre döngüsü hastalıklarında görülen şiddetli hiperamonyemi yoktur

(9,41). Diğer üre döngüsü hastalıklarıyla arginaz eksikliği karşılaştırıldığında, arginaz eksikliğinde daha hafif bir klinik tablo ve daha uzun yaşam süresi hastalarda ürogenezin bir kısmının böbrek izoenzimi aktivitesi ile sürdürüldüğünü göstermektedir.

Arginaz enzim aktivitesi klinikte pek çok hastalığın özellikle de malignensilerin tanılarının konulmasında yardımcı bir marker olarak kabul edilebilir. Straus ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada meme kanserli hastalarda serum arginaz aktivitesini sağlıklı kadınlarda 4 kat yüksek bulmuşlardır. Bu oran CEA oranından daha yüksektir. Bu da arginaz enzim aktivitesinin daha hassas olduğunu göstermektedir. Derlememizin giderek daha fazla merak edilen ve üzerinde çalışmalar yapılan bu enzimin yeniden gündeme getirilmesi konusunda yardımcı olacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Lehninger AL, Nelson AL, Cox MM. Principles of Biochemistry. New York: Worth Publ, 1993; 517-519.
2. Jenkinson CP, Grady WW, Cederbaum. Comparative properties of arginases. *Comp. Biochem Physiol* 1996; 114: 107-132.
3. King J. Practical Clinical Enzymology. London: D Van Nostrand, 1965. 220-223.
4. Speeter EB, Rice SCH, Moedjano S. Biochemical properties of arginase. In: Human adult and fetal tissues. *Biochemistry Med* 1982; 28: 165-175.
5. Xu Q, Baker BS, Tara JR. Developmental and hormonal regulation of the xenopus liver type arginase gene. *Eur J Biochem* 1993; 211: 891-898.
6. Straus B, Cepcekb I, Festa G. Arginase a new marker of mammary carcinoma. *Clin Chim Acta* 1992; 210: 5-12.
7. Reezkowski RS, Ash DE. Rat liver arginases. Kinetic mechanism, alternate substrates and inhibitors. *Arch Biochem Biophys* 1994; 312: 31-37.
8. Colombo JP, Konarska L. Method of Enzymatic Analysis, 3rd ed. Mannheim: Verlag, 1984; 285-291.
9. Wang S, Chen M, Huang M. Plasma arginase concentration measured by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in normal adult population. *Clin Biochem* 1993; 26: 445-460.
10. Huang M, Yong C, Wang S. Inhibition of lymphocyte proliferation by liver arginase. *Life Science*, 1992; 51: 1725-1730.
11. Jenkinson CP, Grady WW, Cederbaum SD. Comparative properties of arginase. *Comp Biochem Physiol* 1996; 114: 107-132.
12. Onat T, Tanyalçın T, Güneç A. Biyokimya. In: Onat T ed. Aminoasitlerin Parçalanması 2. Baskı. Ankara: Hacettepe Yayınları, 1994; 339-362.
13. Henry JB, Woo J. Metabolic Intermediates and Inorganic Ions. In: Henry JB Editor. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, p: 162-164.
14. Zamecka E, Parembaska Z. Five forms of arginase in human tissues. *Biochem Med Met Biol* 1988; 39: 258-266.
15. Kim PS, Ramaswamy KI, Lu KV et al. Expression of the liver form of arginase in erythrocytes. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002; 76: 2: 100-110.
16. Ahi S, Meram İ, Özdemir Y. İnsan serum arginaz enziminin özellikleri ve aktivite ölçümünde duyarlı bir yöntemin geliştirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 1999; 21: 3-9.
17. Parembaska Z, Luboiskib G, Chrzanosowska A et al. Arginase in patients with breast cancer. *Clinica Chimica Acta* 2003; 328: 2: 105-111.
18. Dhanakoti SN, Brosnan ME, Herzberg GR et al. Cellular and subcellular localization of enzymes of arginine metabolism in rat kidney. *Biochem J* 1992; 282: 369-375.
19. Levillain O, Citharel A, Morel F et al. Arginine synthesis in mouse and rabbit nephron: localization and functional significance. *Am J Physiol Soc* 1993; 1038-1045.
20. Bouby N, Coutaud C, Bankir L. Arginine synthesis by the proximal convoluted tubule in rats with chronic renal failure. *Miner Electrolyt Metab* 1992; 18: 101-103.
21. Aminlari M. A novel colorimetric method for assaying arginase activity. *Clin Biochem* 1992; 25: 431-436.
22. Geyer IW, Debieb D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Anal Biochem* 1971; 39: 412-417.
23. Gargente CL, Bend IS. Assay and kinetics of arginase. *Anal Biochem* 1986; 154: 338-394.
24. Elsen AF, Leroy IG. Arginase isoenzymes in human diploid fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 62: 191-198.
25. Carvajal N, Salas M, López V et al. Molecular dynamics simulations of active site mutants of rat liver argi-

- nase *Inorganic Biochemistry*, 1999; 77:3:163-167.
26. Tarnowski R, Tomosik A. Changes of the activities of urea cycle enzymes extracted from rat liver after surgical reduction of stomach capacity and after feeding. *Arch Anim Nurs* 1994; 46:167-171.
 27. Yamani S, Carswell N, Michaelis OF, et al. Adaptation in enzyme (metabolic) pathways to obesity, carbohydrate diet and to the occurrence of NIDDM in male and female SHR/N-Cp rats. *Intern J obes* 1992;16:765-774.
 28. Kumar AN, Kalyankar GD. Effect of steroid hormones on age dependent changes in rat arginase isoenzymes. *Exper Gerontol* 1984; 19:191-198.
 29. Monti I, Portoles M, Nacher I, et al. Effect of thyroid hormones on urea biosynthesis and related processes in rat liver. *Endocrinology* 1988; 123:2167-2174.
 30. Kallan SC, Tserng K, Gillilan C, et al. Metabolism of urea and glucose in normal and diabetic pregnancy. *Metabolism* 1982; 31:824-833.
 31. Lau SY, Wang SR. Clinical significance of arginase in colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70:733-736.
 32. Wu C, Wang S, Chang T, et al. Content of glucocorticoid receptor and arginase in gastric cancer and normal gastric mucosal tissues. *Cancer* 1989; 64:12: 2552-2556.
 33. Vafa AZ, Grover PK, Pretlow TG, et al. Study of activities of arginase, hexosaminidase and leucine aminopeptidase in prostatic fluid. *Urology* 1993; 42:138-143.
 34. Meram İ, Ahi S, Tarakçıoğlu M. Kanserde serum arginaz aktivitesi. *Van Tıp Dergisi* 2000; 7:20-23.
 35. Remesar X, Arola LI, Palau A, et al. Arginase activity during pregnancy and lactation. *Horm metabol Res* 1984; 16:468-470.
 36. Weiner CP, Knowles RG, Stepink LD, et al. Myometrial arginase activity increases with advancing pregnancy in the guinea pig. *Am j obstet Gynecol* 1996; 174:779-782.
 37. Ahi S, Özdemir Y, Kurlar İ ve ark. Gebe ve kord kanındaki serum ve hemolizat arginaz enzim aktiviteleri. *Anadolu Tıp Dergisi* 2001; 3:85-88.
 38. Meram İ, Özdemir Y, Özhastrcı H. Brusellozda eritrosit arginaz aktivite düzeyi. *Anadolu Tıp Dergisi* 2002; 4:1-4.
 39. Vincendeau P, Gobert AP, Dauloue'de S, et al. Arginases in parasitic diseases. *Trends in parasitology* 2003; 19:1,9-12.
 40. Elçün S, Kumbasac H. Increased serum arginase activity in depressed patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 2000; 24:227-232.
 41. Scheuorle AI, Mervic R. Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. *Pediatrics* 1993; 91:995-996.