

Bronş Lavaj Sıvısı Arginaz Aktivitesi: Akciğer Kanseri Ve İnfeksiyonlu Hastaların Teşhisindeki Potansiyel Rolü

Yasemin ALTUNDAĞ¹, Erhan TABAKOĞLU², Şendoğan GÜLEN³

ÖZET

Amaç: Akciğerlerde görülen şüpheli bir lezyonun, alınan bronş lavaj sıvısında arginaz enzim aktivitesi, üre ve protein düzeyleri ölçülerek bir enfeksiyona veya kansere ait olup olmadığının araştırılması.

Gereç ve Yöntem: T.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından bronkoskopi endikasyonu konulan hastalardan temin edilen bronş lavaj sıvılarında arginaz enzim aktiviteleri ve üre düzeyleri; Tiyosemikarbazid Diasetil Monoksim Üre (TDMU) yöntemi, protein düzeyleri ise; Lowry Yöntemi ile ölçüldü. Kontrol grubu ile hasta grupları arginaz, üre ve protein düzeyleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Lavaj sıvısı arginaz enzim aktiviteleri; akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap grubu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulundu ($p < 0.05$). Aktif kronik iltihap grubu hastalarının lavaj sıvısı üre düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunurken ($p < 0.05$), akciğer kanseri ve kronik iltihap grubunda farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Lavaj sıvısı protein düzeyleri ise hasta gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Akciğer lavaj sıvılarındaki arginaz enzim aktivitesinin, akciğerin iltihabi olaylarında, kontrol ve akciğer kanseri olgularına oranla belirgin bir biçimde arttığını ve lavaj sıvısı arginaz enzim aktivitesinin enfeksiyöz hastaları akciğer kanserli hastalardan ayırmada bir belirleyici olarak rol oynayabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Sözcükler: Bronş lavaj sıvısı, arginaz, üre, protein, akciğer kanserleri, akciğer enfeksiyonları.

SUMMARY

BRONCH LAVAGE FLUID ARGINASE ACTIVITY: THE POSSIBLE DIAGNOSTIC ROLE IN PATIENTS WITH CARCINOMA AND INFECTIONS OF THE LUNGS

Purpose: To investigate a possible infection or carcinoma of the lungs by measuring arginase enzyme activity, urea and protein levels in bronch lavage fluid samples.

Material and Methods: Bronch lavage fluid samples were obtained from the patients underwent bronchoscopy in the University of Trakya, the Medical School, Department of Chest Diseases. Lavage fluid arginase enzyme activities and urea levels were measured by Tiyosemikarbazid Diasetil Monoksim Urea (TDMU) method. The protein levels were determined by Lowry method and these patient groups were compared to the control groups using Mann Whitney U test.

Results: Lavage fluid arginase activities in the lung carcinoma, chronic inflammation and active chronic inflammation were found to be significantly higher when they were compared to the control group ($p < 0.05$). Lavage fluid urea level in patients with active chronic inflammation were found to be significantly higher compared to the control group ($p < 0.05$) but there was no relation between the levels when of lavage fluid urea of control group and lung carcinoma or chronic inflammation groups ($p > 0.05$). Lavage fluid protein levels of patient groups were also found to be significantly higher than control groups.

Conclusion: We may report that the activity of arginase enzyme in bronch lavage fluid of patients with lung inflammations were significantly elevated when compared to those found in control and lung carcinoma groups, and, arginase activity of lavage fluid may play an important role as a marker for distinguishing patients with lung inflammations from those with lung carcinoma.

Key words: Bronch lavage fluid, arginase, urea, proteins, lung carcinomas, infections of the lungs.

GİRİŞ

Akciğer kanseri günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Son 15 yıl içinde ABD'nde akciğer kanseri insidansı %51, mortalitesi %57 artış göstermiştir. Dünyada 2000 yılında 2.000.000 yeni akciğer kanseri olgusu beklenmektedir (1). Akciğer kanserinin

ve mortalitesinin gün geçtikçe artmasından dolayı erken tanının önemi artmış ve bu yönlü çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Arginaz (L-arginin amidinohidrolaz; EC3.5.3.1) üreotelik canlıların karaciğerinde, üre döngüsünün son basamağında L-arginini, üre ve L-ornitine hidrolize eden bir enzimdir.

¹:Uzm.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D.

²:Yrd.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D.

³:Prof.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D.

İlk defa 1904 yılında Kossel ve Dakin tarafından keşfedilmiş olup, hücre içinde sitoplazmik yerleşim gösterir (2).

Arginaz enziminin en fazla bulunduğu organ üre döngüsünün diğer enzimlerini de içeren karaciğerdir. Ancak arginaz enzime karaciğer dışı dokularda (böbrek, barsak, akciğer, eritrosit, lökosit, trombosit, fibroblast, makrofaj ve tükrük bezleri) ve Krebs-Henseleit üre döngüsü ile üre sentezleyemeyen (non-üreotelik) canlılarda düşük düzeylerde rastlanmaktadır (3-5).

Serumda arginaz aktivitesi tesbit edilmi ise de aktivitesi çok düşüktür. Eritrosit arginaz aktivitesi serumun yaklaşık 200 katıdır. Lenfosit ve blast hücrelerinde de az miktarda bulunduğu, buna karşılık nötrofilik lökositlerde, eritrositlerden 50 kat fazla olduğu bildirilmiştir (2).

Karaciğer dışı dokularda bulunan arginaz enziminin biyokimyasal ve biyolojik fonksiyonu kesin olarak bilinmemekle beraber, üre döngüsü ile ilişkisinin olmadığı ileri sürülmüştür. Bu dokularda arginazın arginine etkisiyle oluşan ornitin, prolin ve poliamin sentezi için önemli bir öncül moleküldür. Oluşan ornitin, ornitin dekarboksilaz enzimi aracılığıyla putressine dönüşmekte ve putressin de spermin ve spermidin sentezini sağlamaktadır. Ornitin dekarboksilaz enzimi poliamin biosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olup yüksek arginaz enzimi tarafından uyarılır. Tüm memeli hücrelerinde bulunan poliaminler (putressin, spermidin ve spermin) hücre büyümesi için gerekli olup (6) transkripsiyon, translasyon ve protein sentezinin başlama safhasını kolaylaştırırlar (7). Kanser hücreleri gibi hızla bölünen ve çoğalan hücrelerde poliaminler fazla miktarda sentezlenir (6). Çeşitli kanser tiplerinde ornitin dekarboksilazın ve poliaminlerin artmış düzeyleri gösterilmiştir (8, 9). Akciğerin küçük hücreli dışı kanserlerinde arginaz aktiviteleri araştırılmış ve tümör dokularındaki arginaz düzeyleri sağlıklı dokulara göre daha yüksek bulunmuştur (7).

Arginaz aktivitesinin kanserli dokularda normal dokulara oranla arttığı biliniyor, özellikle de akciğerin küçük hücreli olmayan kanserlerinde arginaz enzim aktivitesinin yüksek bulunması (7) lavaj sıvılarında da arginaz enzim aktivitesinin yüksek oranlarda bulunabileceği ve bununla yaşamsal öneme sahip olan erken tanıya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada akciğer grafisinde görülen şüpheli bir

lezyonun infeksiyon veya tümör olup olmadığına en kısa yoldan karar verebilmek ve kesin tanıya gidebilmek amacıyla, bronkoskopi ile kolaylıkla elde edilebilen bronş lavaj sıvılarında arginaz enzim aktivitesi araştırılmıştır. Buna paralel olarak ortamda bulunan ve arginazla doğrudan bağlantılı olabilecek protein ve üre düzeyleri de ölçülerek, arginazla aralarındaki potansiyel ilişkiler gözden geçirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda kullandığımız lavaj örnekleri; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1999-2000 yılları arasında bronkoskopi endikasyonu konulan yaşları 34 ile 79 arasında değişen 93 bireyden (80 erkek ve 13 kadın) temin edilmiştir. Kontrol grubu, bronkoskopik sitolojik ve patolojik inceleme sonucu bronş lavaj sıvıları normal saptanan 25 bireyden oluşturulmuştur. Hasta grupları ise biyopsi materyalinin, Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmesi sonucunda çıkan tanılarına göre kanser (28 hasta), kronik iltihap (20 hasta) ve aktif kronik iltihap (20 hasta) olmak üzere üç grup altında toplanmıştır.

Çalışmamızda hemorajik lavaj sıvısı örnekleri ile sitolojik ve patolojik inceleme sonucunda iltihap ve kanserin birlikte olduğu hasta grupları kullanılmamıştır.

Lavaj Sıvısı Arginaz aktivitesi ve üre düzeyleri "TDMU (Tiyosemikarbazid Diasetil Monoksim Üre) Yöntemi" ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (10).

Lavaj sıvısı protein düzeyleri değiştirilmiş Lowry yöntemi ile saptandı (11).

Kontrol grubu ile hasta gruplarının spesifik arginaz aktiviteleri, üre ve protein düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Elde edilen "p" değerleri 0,05'e eşit veya küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı ifade edildi.

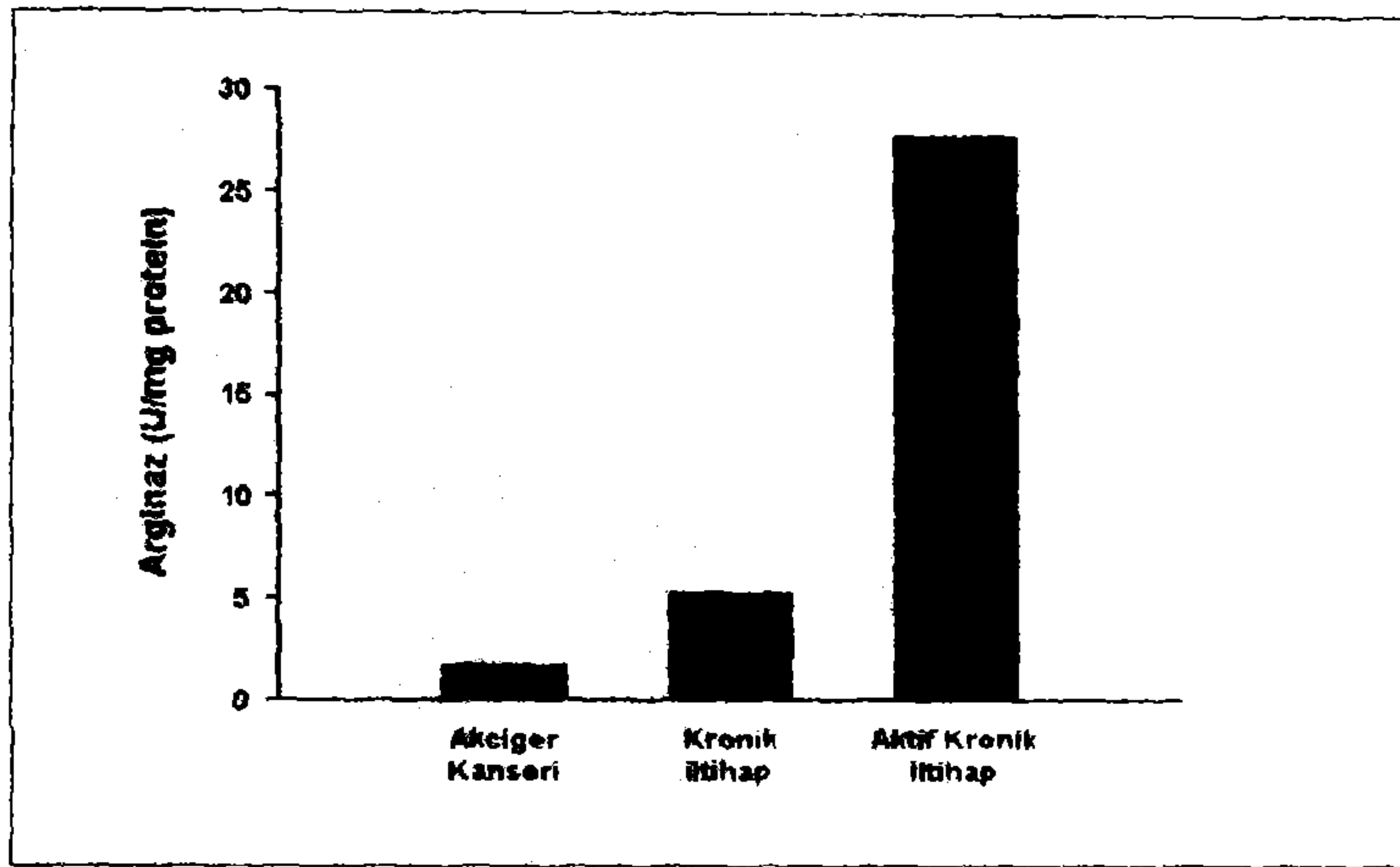
BULGULAR

Kontrol grubu ile akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap hasta gruplarının bronş lavaj sıvılarındaki ortalama spesifik arginaz aktiviteleri, üre ve protein düzeyleri Tablo I'de görülmektedir.

Ortalama spesifik arginaz aktiviteleri U/mg protein cinsinden kontrol grubunda $1,38 \pm 0,56$, akciğer kanserinde $1,73 \pm 0,54$, kronik iltihapta $5,27 \pm 1,30$ ve aktif kronik iltihapta $28,36 \pm 7,02$ olarak (Şekil 1).

Tablo 1. Kontrol, akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap gruplarından elde edilen bronş lavajlarında ölçülen ortalama arginaz, üre ve protein düzeyleri.

Grup	n	Arginaz (U/mg protein)	Üre (mg/ml)	Protein (mg/ml)
Kontrol	25	1,38 ± 0,56	5,70 ± 1,57	0,41 ± 0,21
Akciğer Kanseri	28	1,73 ± 0,54	5,77 ± 1,63	0,62 ± 0,37
Kronik İltihap	20	5,27 ± 1,30	6,44 ± 1,64	0,65 ± 0,22
Aktif Kronik İltihap	20	28,36 ± 7,02	9,74 ± 2,58	1,02 ± 0,41



Şekil 1. Akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap grupları arasındaki ortalama spesifik arginaz aktivitesi düzeyleri.

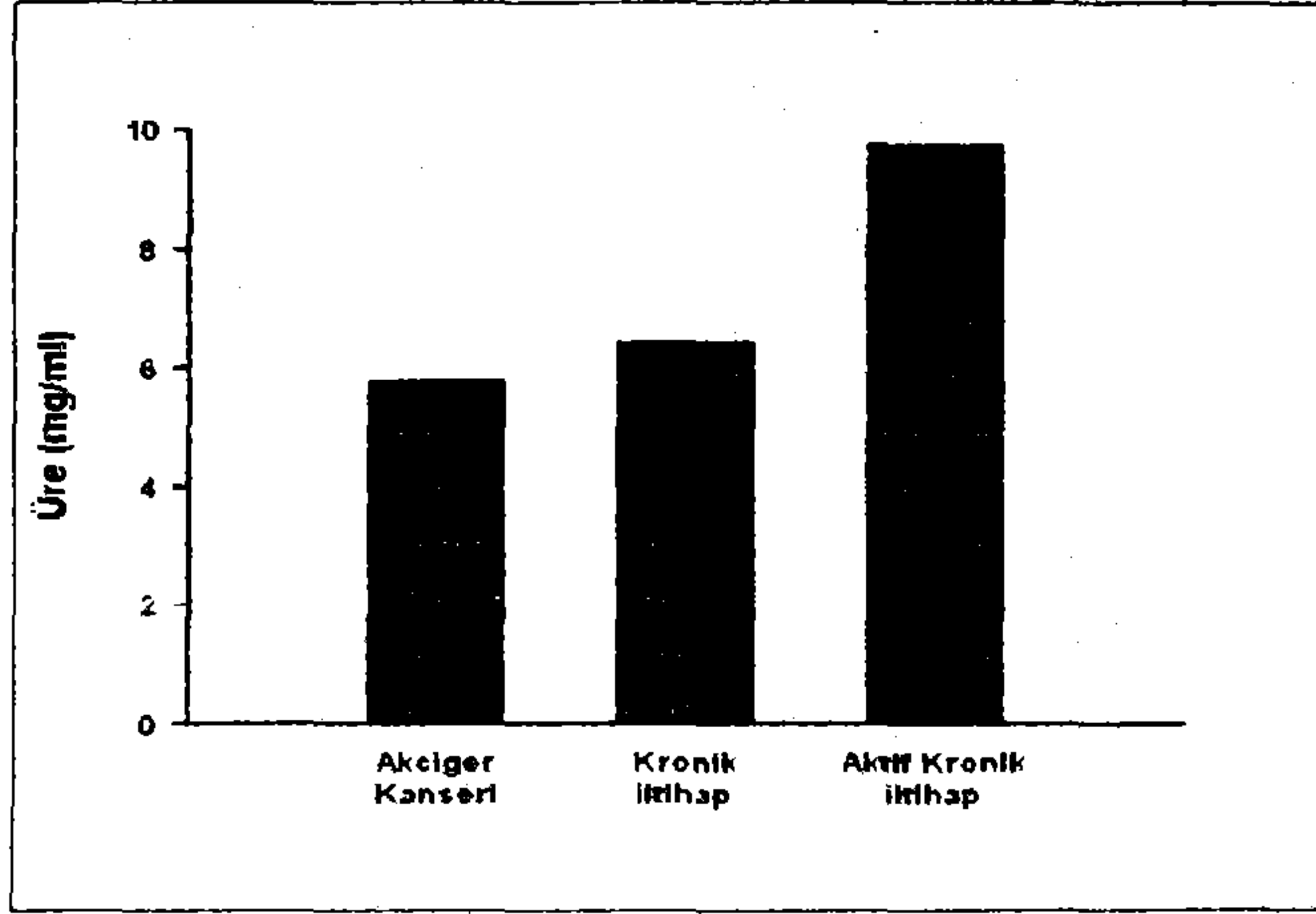
Ortalama üre düzeyleri kontrol grubunda $5,70 \pm 1,57$ mg/ml, akciğer kanserinde $5,77 \pm 1,63$ mg/ml, kronik iltihapta $6,44 \pm 1,64$ mg/ml ve aktif kronik iltihapta $9,74 \pm 2,58$ mg/ml olarak (Şekil 2), ortalama protein düzeyleri ise kontrol grubunda $0,41 \pm 0,21$ mg/ml, akciğer kanserinde $0,62 \pm 0,37$ mg/ml, kronik iltihapta $0,65 \pm 0,22$ mg/ml ve aktif kronik iltihapta $1,02 \pm 0,41$ mg/ml olarak bulundu (Tablo 1) (Şekil 3).

Kontrol grubu ile hasta grupları arginaz aktiviteleri karşılaştırıldığında: kontrol grubunun sırası ile akciğer kanseri, kronik iltihap, aktif kronik iltihap grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Yine akciğer kanseri ile kro-

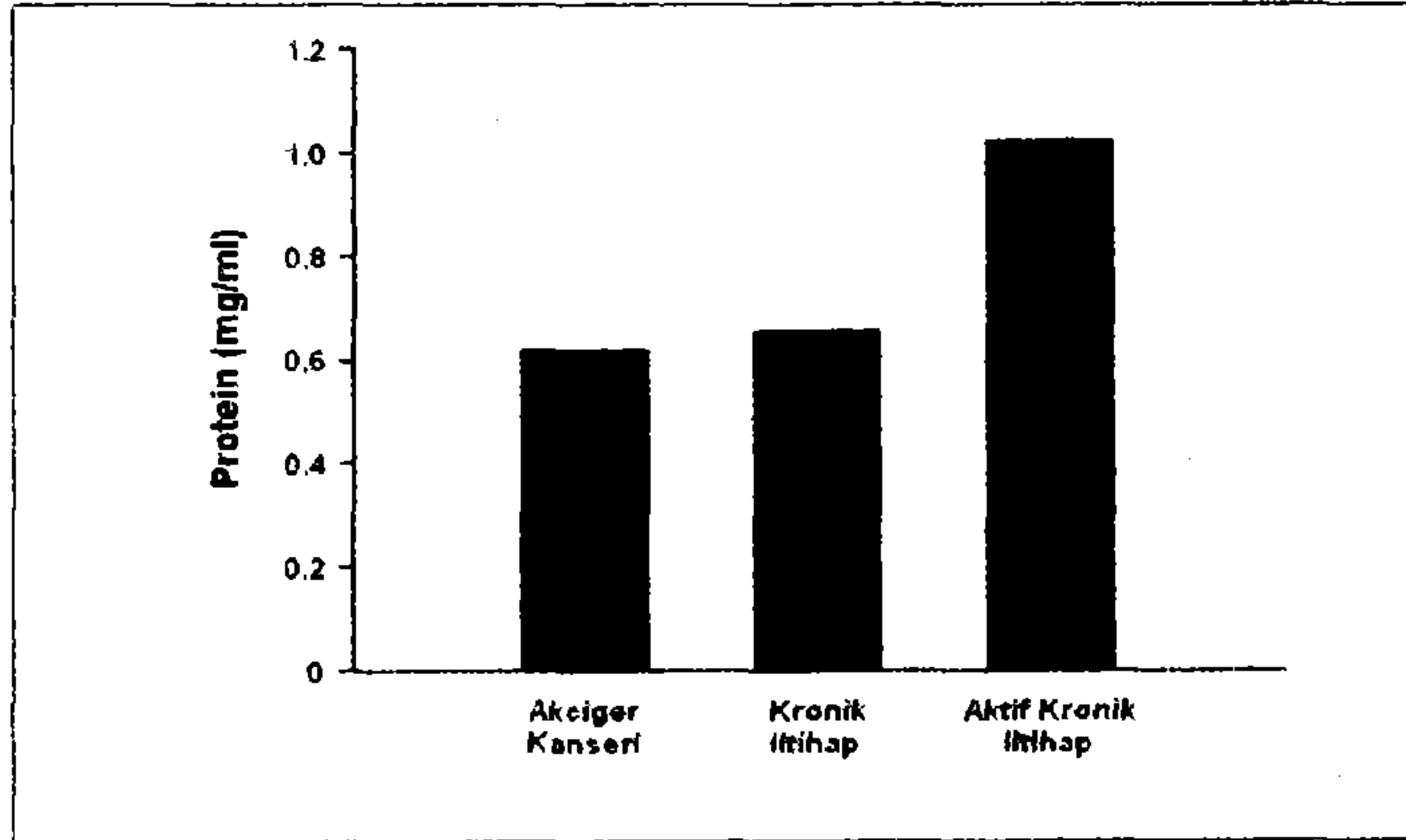
nik iltihap ($p < 0,001$) ve aktif kronik iltihap ($p < 0,001$), kronik iltihap ($p < 0,001$) grubu ile aktif kronik iltihap grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi (Tablo 2).

Kontrol grubu ile akciğer kanseri ve kronik iltihap grubu üre düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlam bulunamazken (sırasıyla $p = 0,986$; $p = 0,082$), kontrol grubu ile aktif kronik iltihap grubu arasında istatistiksel olarak bir anlam bulundu ($p < 0,001$).

Akciğer kanseri ile kronik iltihap grubu karşılaştırıldığında yine istatistiksel bir anlam bulunamadı ($p = 0,122$).



Şekil II. Akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap grupları arasındaki ortalama üre düzeyleri.



Şekil III. Akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap grupları arasındaki ortalama protein düzeyleri.

Tablo II. Kontrol, akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap gruplarının bronş lavaj sıvılarındaki arginaz enzim aktivitelerinin, üre ve protein düzeylerinin birbirleriyle karşılaştırılması. Karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

GRUP	ARGİNAZ		ÜRE		PROTEİN	
	Z	P	Z	P	Z	P
Kontrol-Akciğer Kanseri	-2.174	0.030	-0.018	0.986	-2.281	0.023
Kontrol-Kronik İltihap	-5.711	0.001	-1.737	0.082	-3.484	0.001
Kontrol-Aktif Kronik İltihap	-5.711	0.001	-5.163	0.001	-5.140	0.001
Akciğer Kanseri-Kronik İltihap	-5.856	0.001	-1.548	0.122	-1.182	0.237
Akciğer Kanseri-Aktif Kronik İltihap	-5.856	0.001	-5.072	0.001	-3.587	0.001
Kronik İltihap-Aktif Kronik İltihap	-5.410	0.001	-4.261	0.001	-1.138	0.002

Buna rağmen akciğer kanseri grubu ile aktif kronik iltihap, kronik iltihap grubu ile aktif kronik iltihap grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$) (Tablo 2).

Kontrol grubu ile hasta grupları protein düzeyleri karşılaştırıldığında; kontrol ile akciğer kanseri, kronik iltihap, aktif kronik iltihap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p = 0,023$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Akciğer kanseri grubu protein düzeyleri ile kronik iltihap grubu protein düzeyleri arasında istatistiksel bir anlam bulunmazken ($p = 0,237$), akciğer kanseri grubu protein düzeyleri ile aktif kronik iltihap grubu protein düzeyleri arasında ve kronik iltihap grubu protein düzeyleri ile aktif kronik iltihap grubu protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı sonuçlar elde edildi ($p < 0,001$; $p = 0,002$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Akciğer kanserinin insidans ve mortalitesinin giderek artması erken tanı yöntemlerinin önemini gündeme getirmiştir. Bu amaçla özellikle tümör belirleyicileri üzerinde durulmuş ve bu çalışmalar çoğunlukla serumda yapılmıştır. Bazı araştırmacılar tümör belirleyicilerinin bronş lavajı sıvısında da çalışılmasını önermişlerdir (12, 13). Bunun nedeni olarak da bronş kanser hücreleri tarafından, hastalığın erken dönemlerinde yeni antijenik ürünlerin salgılanabileceği ve bu antijenlerin bronş lavaj sıvılarına geçerek burada tespit edilebileceği düşünülmüştür. Diğer yandan kronik obstrüktif akciğer hasta ışığı (KOAH), kronik hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize ve sıklıkla kronik bronşit ve amfizemin birlikte bulunduğu bir hastalıktır ve akut ataklar yapabilmektedir.

Bu çalışmada lavaj sıvısı arginaz aktivitesi akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulunmuştur. Özellikle aktif kronik iltihap grubunda kontrol grubuna göre çok belirgin bir artış saptanmıştır ($p < 0,001$). Ayrıca hasta grupları arasında arginaz aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p < 0,001$).

Bu bulgularla aynı paralellikte Gökmen ve arkadaşları küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde normal akciğer dokusuna göre

arginaz aktivitesini daha yüksek bulmuşlardır (7). Yine benzer sonuçlar gastrik (14), kolorektal (15) ve meme (16) kanserlerinde de elde edilmiştir. Çeşitli kanser tiplerinde ornitinden poliaminlerin sentezinde görevli bir enzim olan ornitin dekarboksilazın ve bu reaksiyon sonucu oluşan poliaminlerin artmış düzeyleri gösterilmiştir (8, 9). Dolayısıyla, karaciğer dışı dokularda arginaz aktivitesinin artışı poliamin biyosentezini hızlandırabilmektedir. Bu etki karaciğer dışı dokularda kanserojenik gelişimlerin oluşması için önemli bir rol oynayabilir. Bu çalışmamızda gösterilen ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olan kanserli hastalardaki arginaz aktivitesinin poliamin biyosentezini hızlandırarak karsinogenezde rol oynayabileceğini ifade edebiliriz.

Çalışmamızda kronik iltihap ve aktif kronik iltihap hastalarından alınan lavaj sıvısı örneklerinde arginaz aktiviteleri oldukça yüksek bulunmuş hatta bu gruplardaki artışın kanser grubuna göre bile belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Schapira ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *invivo* olarak rat akciğerlerinde NO sentaz ve arginaz aktivitesi ile birlikte iltihap hücrelerine L-arginin alınımı artmış olarak bulunmuştur (17). Bir başka çalışmada ise indüklenebilir NO sentaz ve arginaz I'in, LPS tarafından doza bağlı olarak arttığı görülmüştür. Bu bulgular sonucunda arginaz I'in, makrofajlarda arginin varlığını ve elde edilebilirliğini azaltarak nitrik oksit sentezinin aşağı doğru regüle edilmesinde önemli bir rol üstlendiği ifade edilmiştir (18). Bütün bu çalışmalar infeksiyon ajanlarına maruz kalındığında, inflamasyon hücrelerinde NO sentaz ve arginaz aktivitesinde belirgin bir artış olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada da kronik iltihap ve aktif kronik iltihap hastalarının lavaj sıvılarında arginaz aktivitesi kontrol grubuna göre belirgin derecede artmış olarak bulunmuştur. Nötrofil, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinde arginaz aktivitesinin yüksek bulunması, bu hücrelerin vücut savunma mekanizmasında önemli bir rol oynamalarına bağlanabilir. İltihap hücreleri, bakterileri fagosite ettikten sonra lizozomal enzimleri ile onları öldürüp, parçalarlar. Dolayısıyla bu işlem sonucunda açığa çıkan bakteri ürünlerinin ortadan kaldırılması için arginaz aktivitesinde bir artış olabilir.

Lavaj sıvısı üre düzeylerine bakıldığında akciğer kanseri ve kronik iltihap grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunamazken, aktif kronik iltihap hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Ayrıca aktif kronik iltihap hastalarında, akciğer kanseri ve kronik iltihap hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Üre, arginaz enziminin katalize ettiği reaksiyonun son ürünüdür. Yapılan bir çalışmada ürenin arginaz enzimi üzerinde herhangi bir inhibitör etkisinin olmadığı bulunmuştur (2). Dolayısıyla aktif kronik iltihaplı hasta grubunda ölçülen yüksek arginaz aktivitesi sonucu yüksek oranda üre üretilmiş olabileceğinden, özellikle bu grup hastalarda üre düzeyleri oldukça yüksek olabilecektir.

Lavaj sıvısı protein düzeyi ise kontrol grubuna göre akciğer kanseri, kronik iltihap ve aktif kronik iltihap hastalarında istatistiksel olarak artmış bulunmuştur. Hasta grupları arasında ise akciğer kanseri ile aktif kronik iltihap arasında ve kronik iltihap ile aktif kronik iltihap arasında anlamlı bir artış bulunmuşken akciğer kanseri ile kronik iltihap arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Arginaz enziminin katalize ettiği reaksiyonun ürünü olan ornitin insanlarda proteinlerin yapısına girmezken, transaminasyon reaksiyonları ile prolin ve hidrokspoline dönüşerek, bunlar da kollagen ve kazein gibi bazı önemli proteinlerin yapısına girerler (19). Ayrıca kanser hücrelerinde protein sentez ve yıkılımı artmış, hücrelerin membran geçirgenliği ve transport özellikleri değişmiştir (20). Bu bilgiler aynı koşulların gözlemlendiği akciğer kanseri hastalarının lavaj sıvılarında

protein düzeylerinin artmış olarak bulunmasını desteklemektedir. Diğer yandan organizmanın mikroorganizmalarla karşılaşması halinde o bölgede bir vasküler cevap oluşturulur. Bu vasküler cevap içinde kan akımının yavaşlaması ve damar geçirgenliğinin artması vardır. Bunun sonucu olarak proteinler damar dışına çıkmakta ve inflamasyon alanında toplanmaktadırlar (20). Aynı görünümün kronik iltihap ve aktif kronik iltihapta ortaya çıkması, ayrıca bu hasta gruplarında artmış arginaz aktivitesinin sonucu olarak oluşan ornitin dolaylı olarak kollajen ve kazein gibi proteinlerin yapısına girmesi lavaj sıvılarında protein miktarının artışının nedeni olarak gösterilebilir.

Üre düzeylerinin aktif kronik iltihap hasta grubunda kontrol, akciğer kanseri ve kronik iltihap gruplarına göre istatistiksel olarak belirgin artış olması, aşırı artmış arginaz aktivitesinin bir sonucu olarak görünmektedir. Hasta grupları lavaj sıvısı protein düzeyindeki artışın nedenini ise ornitin protein sentezinde kullanılmasına bağlamak spekülasyona açık bir soru olarak kalmakta ve konu daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Sonuç olarak, lavaj sıvısında arginaz aktivitesinin hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlemlendi. Özellikle lavaj sıvısı arginaz aktivitesinin akciğerin iltihabi olaylarında akciğer kanseri vakalarına göre belirgin bir şekilde artmış olması lavaj sıvısı arginaz aktivitesinin ölçümünün akciğer kanserli hastalar ile akciğer infeksiyonlu hastaları birbirinden ayırmada iyi bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte akciğer kanserinin infeksiyonu ile birlikte olduğu durumlarda bu ayırımı yapılması zordur.

KAYNAKLAR

1. Çolar HM, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş MG, Kömürcüoğlu B: Epidemiyoloji. Akkoçlu A, Öztürk C (Editörler). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım'da. Ankara: Toraks Derneği Yayını, 1999: 17-22
2. King J: Practical clinical enzymology. London, New York: Van Nostrand, 1965: 220-225
3. Aminlari M, Vaseghi T: Arginase distribution in tissues of domestic animals. Comp Biochem Physiol-B 1992; 103B(2): 385-389
4. Ikemoto M, Tabata M, Murachi T, Totani M: Purification and properties of human erythrocyte arginase. Ann Clin Biochem 1989; 26(6): 547-553
5. Spector EB, Rice SCH, Moedjono S, Bernard B, Cederbaum SD: Biochemical properties of arginase in human adult and fetal tissues. Biochem Med 1982; 28: 165-175
6. Pegg AE, McCann PP: Polyamine metabolism and function. Am J Physiol 1982; 243(12): 212-221
7. Süer Gökmen S, Yörük Y, Yorulmaz F, Gülen Ş: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda doku arginaz aktivitesi. Trakya Univ Tıp Fak Dergisi 1999; 16(1): 9-12
8. Scalabrino G, Ferioli ME: Polyamines in mammalian tumors. Adv Cancer Res 1981; 35: 151-268

9. Koza RA, Megosh LC, Palmieri M, O'Brien TG: Constitutively elevated levels of ornithine and polyamines in mouse epidermal papillomas. *Carcinogenesis* 1991; 12(9): 1619-1625
10. Geyer JW, Dabich D: Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Anal Biochem* 1986; 39: 412-417
11. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275
12. Trevisoni L, Putinati S, Sartori S, Abbasciano U, Bagni B: Cytokeratin tumor marker levels in bronchial washing in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 1996; 109: 104-108
13. Willsher PC, Xing P, Clarke CP, Ho DWM, Mckenzie FC: Mucin 1 antigens in the serum and bronchial lavage fluid of patients with lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 2936-2942
14. Wu CW, Chi CW, Lin EC, Lui WY, P'eng FK, Wang SR: Serum arginase level in patients with gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18(1): 84-85
15. Leu SY, Wang SR: Clinical significance of arginase in colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70(4): 733-736
16. Straus B, Cepelak I, Festa G: Arginase, a new marker of mammary carcinoma. *Clin Chim Acta* 1992; 210: 5-12
17. Schapira RM, Weissner JH, Morrissey JF, Almagro UA, Nelin LD: L-Arginine uptake and metabolism by lung macrophages and neutrophils following intratracheal instillation of silica in vivo (abstract). *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(2): 308
18. Sonoki T, Nagasaki A, Gotoh T, Takiguchi M, Takeya M, Maatzuzaki H, et al.: Coinduction of nitric-oxide synthase and arginase in cultured rat peritoneal macrophages and rat tissues in vivo by lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1997; 272(6): 3689-3693
19. Yip MCM, Knox WE: Function of arginase in lactating mammary gland. *Biochem J* 1972; 127: 893-899
20. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Çeviri: U.Çevikbaş): *Temel patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1995: 225-432