

İNSAN BEYİN TÜMÖRLERİNİN HÜCRE ALT FRAKSİYONLARINDA
ENZİMATİK ÇALIŞMALAR

GÜNER, G., KÖKOĞLU, E., GÜNER, A.

ÖZET: Bu çalışmada, insan beyin tümörlerinden, meningioma, astrocytoma ve glioblastoma multiforme'da aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkali-asid fosfataz ve katalaz enzimlerinin düzeyleri, subseiliüler fraksiyonlarda incelenmiş ve normal beyin dokusu ile kıyaslanmıştır. Dokü örneklerinden subseiliüler fraksiyonların eldesinde GRAY ve WHITTAKER'ın yöntemi temel olarak alınmış; buna göre homojenize edilen dokü, ultrasantrifügasyon yoluyla, nukleus, mitokondri, mikrozom, ribozom ve süpernatant olarak beş kısma ayrılmıştır. Subseiliüler fraksiyonlarda yapılan enzim incelemelerinde, AST ve ALT'nin özellikle tümöral dokunun nukleer fraksiyonlarında arttığı, alkali-asid fosfataz düzeylerinin değişik tümör tiplerinde farklı dağılımlar gösterdiği, katalaz aktivitesinin ise nukleer ve mitokondriyal fraksiyonlarda kaybolduğu, yüzde olarak süpernatant fraksiyonunda arttığı kaydedilmiştir. Tümöral dokunun enzimatik incelemeleri konusundaki çalışmaların devamının, tümöral dokuyu normal dokudan ayırmada yararlı bulgular verebileceği sonucuna varılmıştır.

ABSTRACT: Gül GÜNER, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Emine KÖKOĞLU, Department of Biochemistry, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University, Alev GÜNER, Op.Dr., Alsancak State Hospital Neurosurgical Unit. Enzymatic Studies on Subcellular Fractions of Human Brain Tumors.

In this study aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase(ALT), acid phosphatase, alkaline phosphatase, and catalase enzyme levels have been investigated in subcellular fractions of human brain tumor tissues and compared with normal brain tissue. The oncotypes studied are: meningiomas, astrocytomas, and glioblastoma multi-

Doç.Dr.Gül GÜNER, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof.Dr. Emine KÖKOĞLU, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Uzm.Dr.Alev GÜNER, Alsancak Devlet Hastanesi Nöroşirürji Birimi, İzmir

Forme. Subcellular fractionation of tissue samples was carried out using the procedure of GRAY and WHITTAKER in which the homogenized tissue was separated, by ultracentrifugation, into nuclear, mitochondrial, microsomal, ribosomal, and supernatant fractions. The data obtained from the enzymatic analysis of the subcellular fractions are as follows: aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase show increases in the nuclear fractions of the tumoral tissue, while the distribution of acid and alkaline phosphatases differs in the different tumoral tissues. Catalase activity is lost in the nuclear and mitochondrial fractions, and a definite increase in percentage is observed in the supernatant fractions. It is concluded that the continuation of investigations on the enzymatic analysis of tumoral tissues may prove to be helpful in the distinction between tumoral and normal tissues.

Anahtar sözcükler: İnsan Beyin Tümörü, Meningioma, Astrocytoma, Glioblastoma Multiforme, Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz, Asid Fosfataz, Alkali Fosfataz, Katalaz

Key words: Human Brain Tumor, Meningioma, Astrocytoma, Glioblastoma Multiforme, Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, Acid Phosphatase, Alkaline Phosphatase, Catalase

GİRİŞ: İnsan beyin tümörlerinin biyokimyası üzerinde araştırmalar, son 20 yıldır sürdürülmektedir. Şüphesiz ki yeni biyokimyasal bulgular beyin tümörlerinin biyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunmuş, bu alanda bazı temel bilgiler şekillenmiştir. Tümör'ün diyagnozu ve tedavisinin başarılı bir şekilde yapılabilmesi, herşeyden önce tümör hücresinde oluşan biyokimyasal süreçlerin açık bir şekilde anlaşılabilmiş olmasına bağlıdır.

Beyin tümörlerinin enzimolojisi ile ilgili çalışmalar da oldukça yeni olup, daha çok beyin-omurilik sıvısı incelemelerine dayandırılmıştır(8,9,10,11,16,19,20,22,23,24,25). Tümör hücresindeki metabolik olayların kilit noktasını oluşturan enzimler konusunda literatürde rastlanan yayınların, yeterli olmadığı tarafımızca saptanmıştır. BRODSKAIA ve arkadaşları(5), makroglial beyin tümörlerinde, asid fosfataz aktivitesinin histokimyasal araştırmasını yapmışlardır. RATH ve arkadaşları(12) sıçanlarda, N-etil-N-nitrozüre ile oluşturulan beyin tümörlerinde yine asid fosfataz aktivitesini histokimyasal olarak değerlendirmişlerdir. Glial tümör kültürlerinde asid fosfataz aktivitesi SEMENOVA, V.N.(15) tarafından incelenmiştir. Bu ve buna benzer çalışmaların tümü doku homojenatlarında yapılmıştır(3,4,14). Fosforik asid esterlerini hidroliz ile parçalayan(18) enzimlerden asid fosfataz'ın insan beyin tümör dokusunda subsellüler dağılımına ait literatür bulgusuna rastlanmamıştır. Diğer bir hidrolitik enzim olan

alkali fosfatazın, tümöral dokudaki aktivitesi üzerinde hiçbir çalışmanın yapılmadığı da ayrıca gözlemlenmiştir.

Diğer taraftan, hücrenin transaminasyon süreçlerinde görev alan aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimleri tümöral dokunun protein metabolizmasının incelenmesi yönünden önemlidir. AST ve ALT aktiviteleri, normal beyin dokusunda, beyin tümör homojenatlarında ve de tümörlü hastaların beyin-omurilik sıvısında çalışılmıştır(17). İnsan beyin dokusunun AST ve ALT aktivitesinin hücre alt fraksiyonlarında dağılımına ait literatür bulgusu mevcut değildir.

Organizmanın detoksifikasyonunda en önemli enzimlerin biri olan katalaz'ın beyin dokusunda önemi, 1970'li yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. Beyinde, 6-hidroksi-dopamin'in dopaminden endo olarak sentez edildiği ve bu maddenin hidrojen peroksit (H_2O_2) serbestleştirmek yoluyla noradrenerjik ve dopaminerjik nöronlar üzerinde yıkıcı bir aktivite sürdüğü düşünülmektedir. Katalaz enziminin ise, H_2O_2 üzerindeki katabolik etkisi yoluyla (hidrojen peroksit'i su ve oksijene ayırarak zararsız şekli dönüştürür) 6-hidroksi-dopamin maddesinin katekolamin içeren nöronlar üzerindeki dejeneratif etkisini önlediği ileri sürülmektedir. Katalaz'ın beyinde diğer bir etkisinin hidrojen peroksit'in beyin tirozin hidroksilaz enzimi üzerindeki yıkıcı etkisini önleyerek, katekolamin yapımında kilit noktaya oluşturan bu enzimin aktivitesini on kez arttırmak olduğu bilinmektedir(2). İnsan beyin tümörlerinde katalaz enziminin incelendiği çalışmalar oldukça kısıtlıdır. AMBANI ve arkadaşları(2) katalaz enzimini normal insan beyin otopsilerinde, KOSIAKOV ve arkadaşları(9) ise beyin tümörlü hastaların kanında incelemişlerdir. Bu enzimin tümöral dokuda ne tür değişikliklere uğradığı aydınlatılmamıştır. Katalaz'ın özellikle tümöral beyin dokusunun hücre alt fraksiyonlarındaki dağılımı üzerinde bir literatür bulgusuna rastlanmamıştır.

Bu çalışma, beyin tümörlerinin tanısında bir katkısı olab leceği düşüncesiyle, yukarıdaki bilgilerin ışığında, asid-alkali fosfataz, AST, ALT ve de katalaz enzimlerinin, insan beyin tümörlerindeki sub-ülüler dağılımını incelemek ve normal beyin dokusundaki dağılımı ile kıyaslamak üzere gerçekleştirildi.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmada, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda cerrahi girişim ile çıkartılan ve patolojik tanısı konmuş glioblastoma multiforme, meningioma ve astrocytoma doku örnekleri ve ayrıca patolojik incelemede normal olarak değerlendirilen doku örnekleri üzerinde çalışılmıştır.

Hücre alt fraksiyonlarının eldesi: Çıkartılan doku örnekleri, petri kabına alınarak tartılmış, ufak parçalara kesilmiş ve 4°C'lik 0.32M

sakkaroz çözeltisinde 3000 devir/dakika'da 10 dakika homojenize edilmiştir. Doku homojenizati, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, MSE Superspeed 75 tipi ultrasantrifüj kullanılmak suretiyle, nukleus, mitokondri, mikrozoim, ribozom ve süpernatant olarak beş kısma ayrılmıştır. Hücre alt fraksiyonlarının eldesinde kullanılan yöntem, GRAY ve WHITTAKER'dan alınmıştır(7).

Enzim incelemeleri: Hücre alt fraksiyonlarında asid ve alkali düzeyleri, BODANSKY'nin(4) kolorimetrik yöntemine göre saptanmış, sonuçlar gram yağ doku başına Bodansky ünitesi cinsinden verilmiştir. AST ve ALT düzeyleri, REITMAN ve Frankel(13)'in kolorimetrik yöntemine göre saptanmış ve sonuçlar gram yağ doku başına Karmen Ünitesi cinsinden değerlendirilmiştir. Katalaz düzeyleri BEERS ve SIZER (3)'a göre, spektrofotometrik olarak, 25°C'de sübstrat hidrojen peroksit'in 240nm'deki absorpsiyonundaki düşüş, PYE-UNICAM SP-500 U.V. spektrofotometresi ile daydedilmek suretiyle saptanmıştır. Sonuçlar gram yağ doku başına dakikada yıkılan mikromol hidrojen peroksit cinsinden verilmiştir.

Sonuçların değerlendirilmesi: Elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Student-t testi kullanılmıştır.

BULGULAR: Asid fosfatazin subsellüler dağılımına ait sonuçlar, gerek normal, gerekse tümöral dokular için Tablo 1'de sunulmuştur. Glioblastoma multiforme'da ribozom fraksiyonunun asid fosfataz aktivitesinde normale göre belirgin düşüş, mikrozoim fraksiyonda ise belirgin artış kaydedilmiştir. Meningioma'da yine ribozomal fraksiyonda normale göre düşüş, süpernatant (solübl) fraksiyondaki artış ile dengelenmiştir. Astrocytoma'da da durum benzerdir. Bu bulgular, Şekil 1'de şematik olarak sunulmuştur.

Alkali fosfatazin subsellüler dağılımı, Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu Tabloda göze çarpan noktalar, Glioblastoma multiforme ve astrocytoma'da mitokondriyal fraksiyondaki normale göre düşüş ve ribozomal fraksiyondaki artıştır. Bu bulgular, Şekil 2'de gösterilmiştir.

ALT'nin subsellüler dağılımı Tablo 3'de özetlenmiştir. Burada, genel olarak, nukleer fraksiyonun gerek ALT aktivitesinde, gerekse ALT aktivite yüzdesinde normale göre belirgin artış, tümör cinslerinin tümünde gözlemlenmiştir. ALT'ye ait sonuçlar, Şekil 3'te sunulmuştur.

AST'nin subsellüler dağılımı (Tablo 4), ALT'ye bir dereceye kadar benzemektedir. Şöyle ki, nukleer fraksiyonda AST aktivite artışı, normale oranla, tümör cinslerinin tümünde gözlemlenmiştir. Ancak, nukleer fraksiyonun AST yüzdesi, değişik tümörlerde farklı olup, diğer

fraksiyonlardaki artış veya azalmaları dengelenmiştir. Bu bulgular, Şekil 4'de şematik olarak sunulmuştur.

Katalaz'ın subsellüler dağılımı, Tablo 5'de gösterilmiştir. Bu Tablo'da vurgulanabilecek önemli nokta, tümör cinslerinin tümünde, normal dokuya oranla katalaz aktivitesinin her subsellüler fraksiyon için düşüş gösterdiği'dir. Burada göze çarpan diğer bir özellik, glioblastoma multiforme ve meningioma'da nükleer ve mitokondriyal fraksiyonlarda aktivitenin edeta kaybolduğudur.

Normal doku nükleus fraksiyonunda %12.1 olarak saptanan katalaz aktivite yoğunluğu, glioblastoma multiforme ve meningioma dokusunda saptanamamış, astrocytoma dokusunda %1.7 olarak saptanmıştır. Buna paralel olarak, normal doku mitokondriyal fraksiyonunda %5.9 olarak bulunan katalaz aktivitesi glioblastoma multiforme ve meningioma dokuları mitokondriyal fraksiyonlarında gözlenmemiş, astrocytoma dokusunda ise %1.8 olarak bulunmuştur. Buna karşın tümöral doku süpernatant fraksiyonlarında, sırasıyla, %31.5, %23.2, %86.1 olarak saptanan katalaz aktivitesi, normal dokuda %0.3'dür.

Bu bulgular, Şekil 5'de şematik olarak sunulmuştur.

TARTIŞMA: Çalışmamızda, söz konusu tümör örneklerini seçme nedeniirimizi şöyle sıralayabiliriz:

Bilindiği gibi çeşitli intrakraniyal tümörler yavaş gelişmelerinden dolayı selim grup ve de büyük klinik önemlerinden dolayı habis grup olarak ikiye ayrılırlar. Biz selim gruba örnek olarak meningiomaları, habis grup içinde de önemli eleman olan glioblastoma multiforme'ı ve de habesütderesini daha hafif olan astrocytoma'ları seçtik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları şu şekilde değerlendirebiliriz:

-Değişik enzimlerin subsellüler dağılımı, değişik tümör tiplerinde farklılık göstermektedir. Bu da tümör dokusunda metabolik uniformite-süreklilik tezine karşı çıkmaktadır. Kanımızca, gözlemlenen değişiklikler, beyin tümörlerindeki temel biokimyasal farklılıklara bağlanmalıdır, yalnızca enerji metabolizmasındaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmalıdır. Protein metabolizma enzimlerinden AST ve ALT aktiviteleri için özellikle tümöral nükleer fraksiyonda kaydedilen artış, tümöral hücre çekirdeğinde protein metabolizmasının hızlandırıldığı'nın kanıtı olarak yorumlanabilir.

-Her bir ontotipte, enzim aktivitelerinin normal dokuya göre genelde artmış olması, neoplastik hücredeki e. tipi ve hızlı büyümenin morfolojik belirtisi olarak kabul edilebilir. Ancak, aktivite düzeyin-

deki artış ile tümörün habaset derecesi arasında direkt orantı söz konusu değildir. Örneğin, glioblastoma multiforme'de AST ve asid fosfataz düzeyleri meningioma'lardan daha düşük bulunmuştur.

Hidrojen peroksit beyinde çeşitli metabolik olaylarda açığa çıkan toksik maddelerden biridir. Çalışmamızın bir bölümünde, hidrojen peroksit'in detoksifikasyonunda görev alan katalaz enzimini(18) çeşitli beyin tümör dokusunda ve normal beyin dokusunda, subzellüler düzeyde inceledik. Elde ettiğimiz bulguları şu şekilde değerlendirebiliriz:

Katalaz düzeyleri için tümör cinslerinin tümünde ve özellikle nükleer-mitokondriyal fraksiyonlarda kaydedilen belirgin düşüş, tümöral hücrenin bu fraksiyonlarında detoksifikasyon yeteneğinin azaldığı düşüncesini doğrulamaktadır. Literatürde karaciğer karsinomlarında katalaz düzeylerinin düşürüldüğüne dair bulgular mevcut ise de, beyin tümörlerinde katalaz aktivitesi üzerinde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. WATTIAUX ve arkadaşları(21) deneysel olarak sıçanlarda oluşturdukları çeşitli türlerdeki hepatomalarda, katalaz aktivitesinin süpernatant fraksiyonda toplandığını vurgulamakta ve bunu iki türlü yorumlamaktadırlar:

- (i) Katalaz, homojenatin hazırlanması sırasında çözünür hale gelmektedir.
- (ii) Tümör hücresinde az sayıda mevcut olup katalaz serbest olarak çözünür kısımda (süpernatant) bulunmaktadır. Bizim bulgularımızda da, katalazın süpernatant'ta toplandığı yönünde olup WATTIAUX ve arkadaşları(21)'nin bulgularıyla paralellik içerisindedir.

Bulgularımızda dikkati çeken bir başka nokta, tümöral dokuların tümünde, genelde katalaz aktivitesinin azalmış olduğudur. Katalaz düzeyinin azalmasının doğuracağı sonuçların en önemlisi şüphesiz, H_2O_2 yıkımının azalması ve dolayısıyla dokuda H_2O_2 birikimidir. Hidrojen peroksitin, lipidleri ve yağ asitlerini okside ettiği öteden beri bilinmektedir. Hücrede membranın yapısında önemli görev alan lipid türü maddelerin oksidasyonunun ise, membran fonksiyonu ve dolayısıyla hücre bütünlüğünü bozabileceği olasılığı, üzerinde durulması gereken noktalardan biridir. Tümöral hücrede katalaz aktivite düşüğünün, metabolik değişikliklere yol açan faktörlerden biri olarak değerlendirilebileceği kanısındayız. Çalışmalarımızı, organizmada detoksifikasyon olayında görev alan diğer enzimlerin araştırılması yönünde geliştireyoruz.

Sonuç olarak, değişik tümörlerde enzimatik incelemelerin, normal dokuyu tümöral dokudan ayırmada bir kriter olabileceği ve de bu konudaki çalışmaların sürdürülmesinin yararlı olacağı kanısındayız.

Tablo 1. Asid Fosfataz'ın subzellüler dağılımı

Doku	Olgu Sayısı	Nukleus	Mitokondri	Mikrozom	Ribozom	Supernatan
Normal	12	15.7±1.8 (%15.1)	23.8±3.1 (22.9)	9.4±0.7 (%9.0)	36.9±2.8 (%35.5)	18.2±2.1 (17.5)
Glioblastoma multiforme	8	5.5±0.9** (%11.9)	8.6±1.7** (%18.5)	10.9±0.8* (%23.5)	6.9±2.3** (%19.2)	12.5±3.6* (%26.9)
Meningioma	10	52.0±2.8** (%16.1)	53.3±4.1** (%16.5)	31.6±2.1** (%9.8)	12.0±1.8** (%3.7)	174.0±5.6** (%53.9)
Astrocytoma	12	46.5±3.2** (%19.0)	49.9±2.3** (%20.4)	25.1±0.9** (%10.2)	18.2±1.4** (%7.4)	105.2±4.8** (%43.0)

(Sonuçlar, herbir hücre alt fraksiyonu için gram yaş doku başına Bodansky Ünitesi olarak verilmiştir-Ort.±S.D.-Ayrıca aktiviteye göre % oran altta belirtilmiştir. Normal dokuya kıyasla *p < 0.001). **p < 0.01)

Tablo 2. Alkalen Fosfatazın Subsellüler Dağılımı

	Olgu Sayısı	Nukleus	Mitokondri	Mikrozom	Ribozom	Süpernatant
Normal	12	61.6±6.3 (%37.1)	25.7±3.1 (%15.5)	9.4±2.5 (%5.7)	1.4±0.2 (%0.8)	67.7±1.6 (%40.9)
Glioblastoma multiforme	8	198±15.6** (%24.4)	28.6±4.2** (%3.5)	110.9±8.9** (%13.8)	68.9±3.5** (%8.5)	404.5±20.1** (%49.8)
Meningioma	10	116.4±9.8** (23.2)	125.0±11.2** (%24.9)	54.0±5.9** (%10.6)	16.4±2.8** (%3.3)	190.2±9.5** (%38.0)
Astrocytoma	12	98.2±10.2** (%22.0)	37.2±3.9** (%8.3)	80.1±7.9** (%17.9)	50.5±2.2** (11.3)	180.2±9.4** (%40.5)

(Sonnçular, gram yaş doku başına Bodansky Ünitesi olarak verilmiştir -Ort.±S.D.- Ayrıca, total aktiviteye göre % oran altta belirtilmiştir. Normal dokuya kıyasla, *p <0.05; **p<0.001).

Tablo 3. ALT'nin subsellüleri Dağılımı

Doku	Olgu Sayısı	Nukleus	Mitokondri	Mikrozom	Ribozom	Süpernatant
Normal	12	980 ₊₁₂ (%14.9)	970 ₊₃₂ (%14.8)	420 ₊₅₃ (%5.4)	305 ₊₁₈ (%4.6)	3890 ₊₁₈₂ (%59.3)
Glioblastoma Multiforme	8	4670 ₊₂₀₅ (%39.8)	2043 ₊₁₀₁ (%17.4)	1051 ₊₆₂ (%9.0)	379 ₊₂₂ (%3.2)	3596 ₊₁₇₅ (%30.6)
Meningioma	10	800 ₊₄₅ (%24.7)	600 ₊₅₁ (%18.5)	289 ₊₁₆ (%8.9)	100 ₊₁₅ (%3.1)	1451 ₊₄₅ (%44.8)
Astrocytoma	12	1205 ₊₄₂ (%20.4)	1030 ₊₅₅ (%17.5)	310 ₊₁₉ (%5.3)	300 ₊₁₇ (%5.1)	3050 ₊₁₅₇ (%51.7)

(Sonuçlar gram yaş doku başına Carmen Ünitesi olarak verilmiştir -Orta.±S.D. -Ayrıca total aktiviteye göre % oran, altta belirtilmiştir. Normal dokuya kıyasla *p<0.05 **p<0.001).

Tablo 4. AST'nin subsevellüler dağılımı

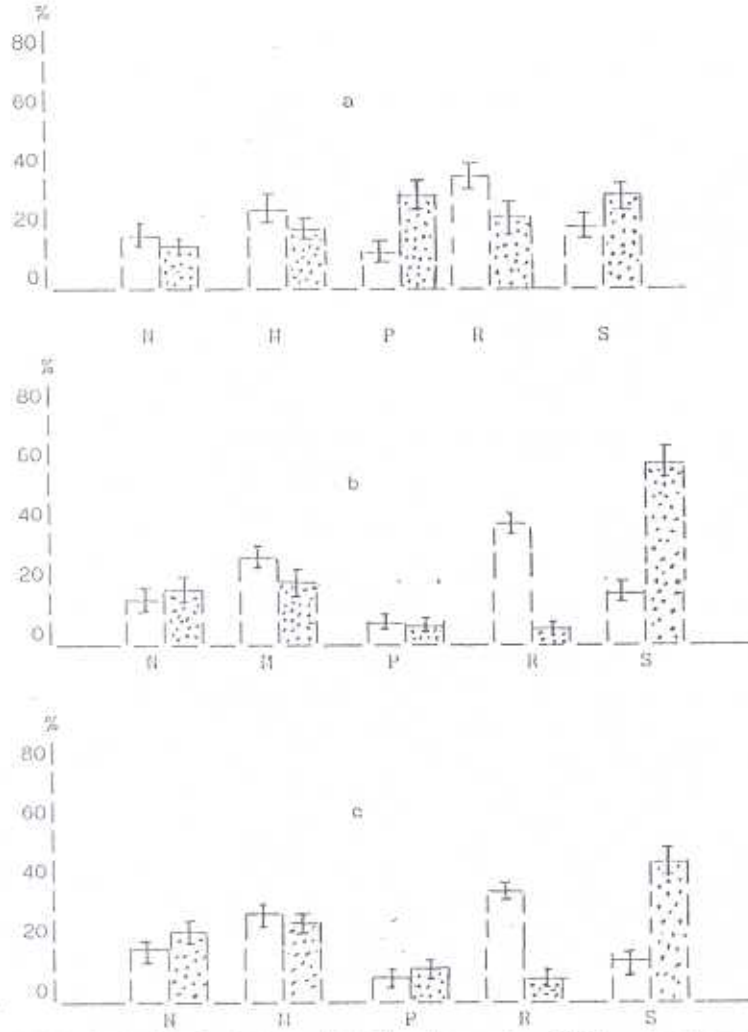
Doku	Olgu Sayısı	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅
Normal	12	2150±152 (%27.0)	1832±160 (%23.0)	685±39 (%8.6)	752±32 (%9.5)	2530±125 (%31.9)
Glioblastoma	8	3035±185 (%40.8)	250±12 (%3.4)	320±15 (%4.3)	232±16 (%3.1)	3596±182 (%48.4)
Meningioma	10	2668±158 (%19.0)	1534±145 (%11.0)	533±31 (%3.8)	245±31 (%1.7)	9026±302 (%64.5)
Astrocytoma	12	6263±325 (%13.1)	5946±288 (%12.5)	2220±110 (%4.7)	2676±132 (%5.6)	30.325±110 (%64.1)

(Sonuçlar, gram yağ doku başına Carmen Ünitesi olarak verilmiştir -Ort.+S.D. -
Ayrıca total aktiviteye göre % oran, altta belirtilmiştir).



Tablo 5. Katalaz'ın Subsellüller Dağılımı

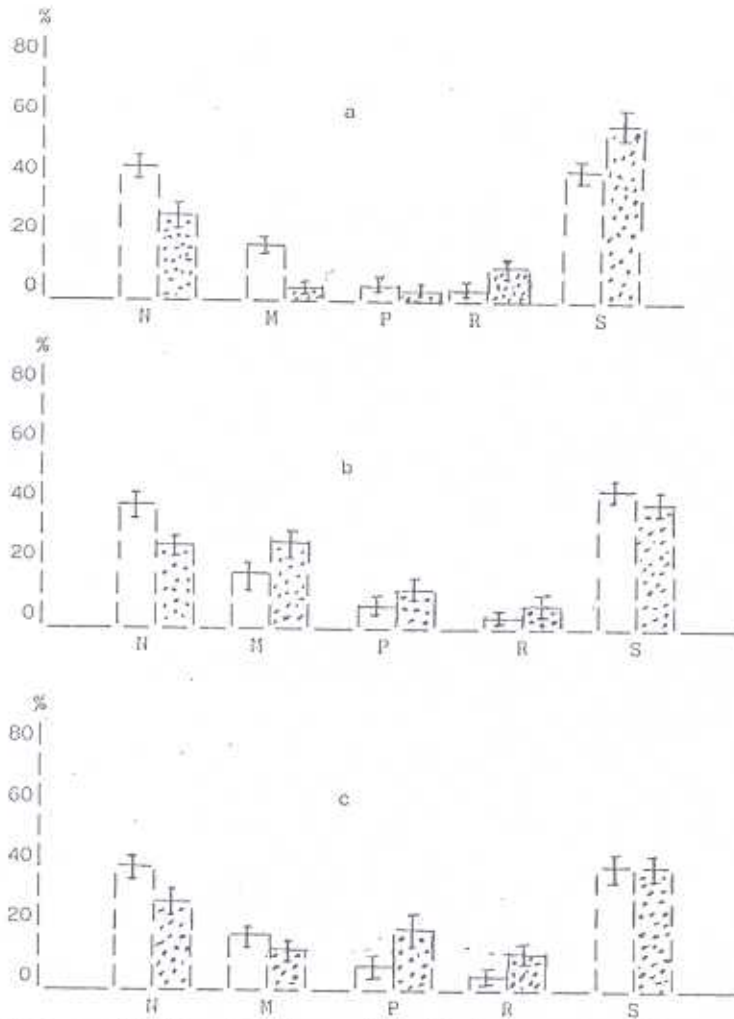
Olgu	n	Nukleus	Mitokondri	Mikrozom	Ribozom	Süpernatant
Normal	12	3217 \pm 151	1560 \pm 98	1377 \pm 105	2011 \pm 95	1850 \pm 951 (%69.3)
Glioblastoma multiforme	8	-	-	823 \pm 40**	617 \pm 32**	6329 \pm 305 (%81.5)
Meningiom	10	-	-	920 \pm 31**	1205 \pm 28**	10521 \pm 515** (83.2)
Astrostitom	12	116 \pm 5**	125 \pm 6**	144 \pm 5**	572 \pm 21**	5933 \pm 285**

(Katalaz'ın aktivitesi, g yaş doku başına, dakikada yıkılan mikromol H₂O₂ olarak verilmiştir -Ört. \pm S.D.-**Normal dokuya kıyasla p < 0.01).



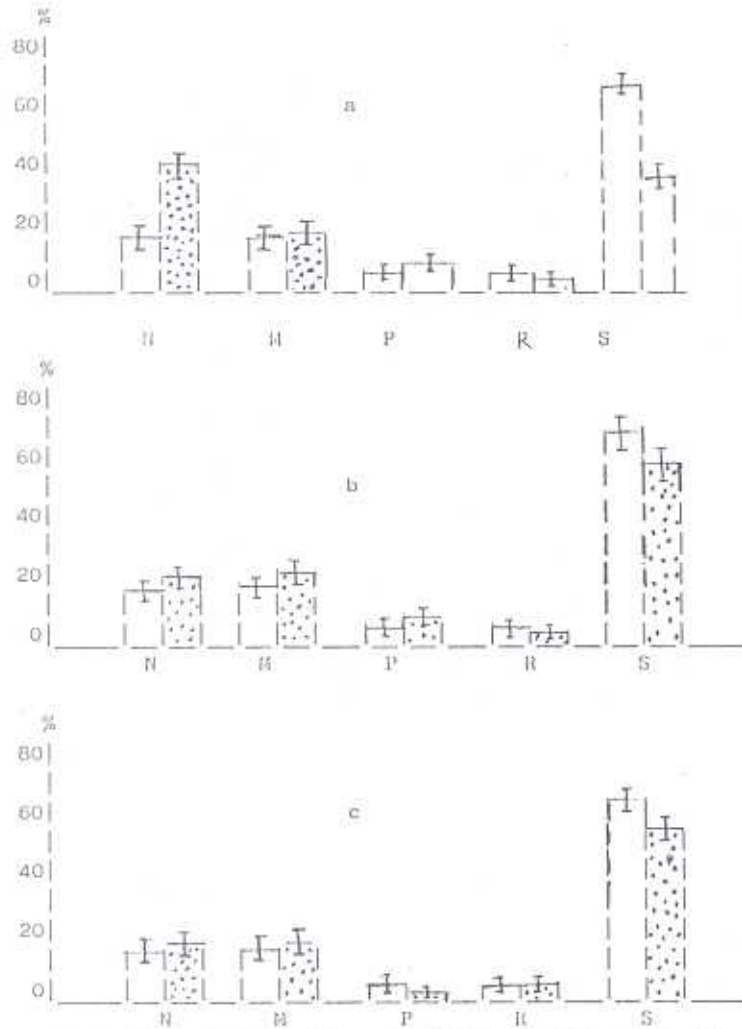
Şekil 1. Asid fosfataz aktivitesinin subsellüler dağılımı (herbir subselülüler fraksiyonun total aktiviteye % oranı, ort.±S.D.) a)insan beyin glioblastoma multiforme dokusu, b)meningioma dokusu ve c)astrocitoma dokusu, normal beyin dokusuna kıyaslı.

 normal beyin dokusu
 tumoral beyin dokusu



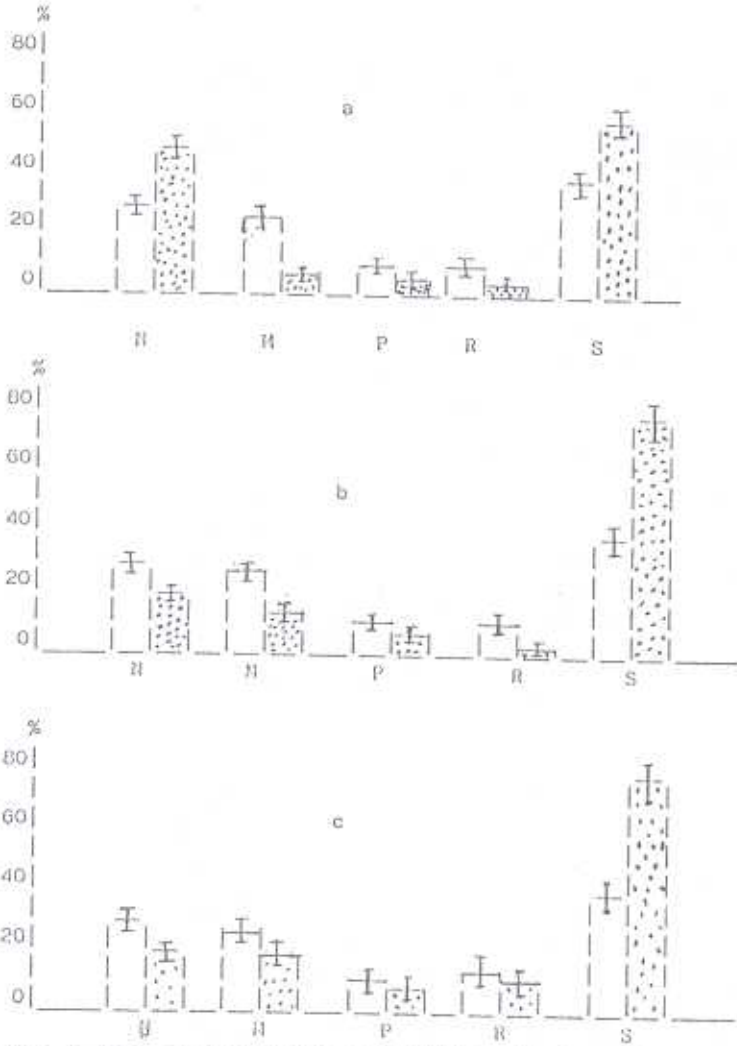
Şekil 2. Alkalen fosfataz aktivitesinin subsellüler dağılımı (herbir subsel- lüler fraksiyonun total aktiviteye % oranı, ort.±S.D.) a)insan beyin glioblastoma multiforme dokusu, b)meningioma dokusu ve c)astrocitoma dokusu, normal beyin dokusuna kıyasla.

normal beyin dokusu
 tümoral beyin dokusu



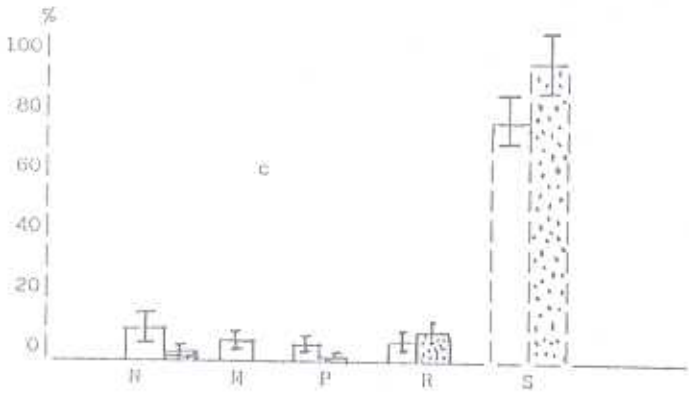
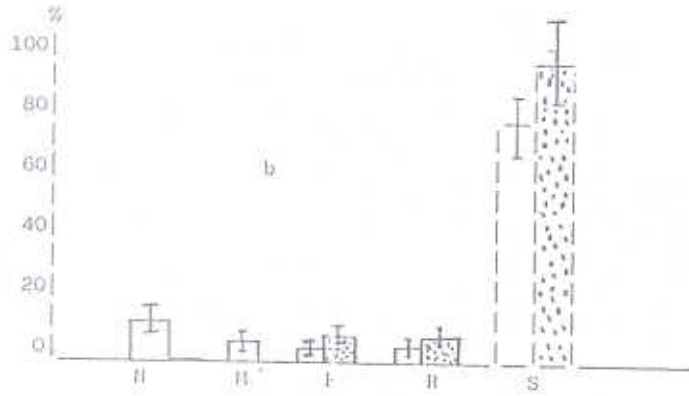
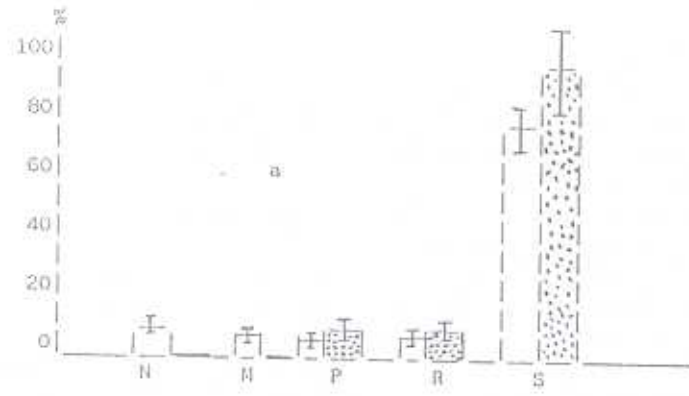
Şekil 3. ALT aktivitesinin subsellüler dağılımı (herbir subsellüler fraksiyonun total aktiviteye % oranı, ort.±S.D.) a)insan beyin glioblastoma multiforme dokusu, b)meningioma dokusu ve c)astroziloma dokusu, normal beyin dokusuna kıyasla.

normal beyin dokusu
 tümöral beyin dokusu



Şekil 4. AST aktivitesinin subsellüler dağılımı (herbir subsellüler fraksiyonun total aktiviteye % oranı, ort.±S.D.) a)insan beyin glioblastoma multiforme dokusu, b)meningioma dokusu ve c)astrozitoma dokusu, normal beyin dokusuna kıyasla.

normal beyin dokusu
 tümoral beyin dokusu



Şekil 5. Katalaz aktivitesinin subsellüler dağılımı (% oran olarak)
 a) insan beyin glioblastoma multiforme dokusu, b) meningeoma dokusu, c) astrocytoma dokusu-insan normal beyin dokusuna kıyasla (N, Nükleus, N, Mitokondri, P, Mikrozom, R, ribozom, S, süpernatant fraksiyonları).

normal beyin dokusu
 tümoral beyin dokusu

KAYNAKLAR

1. Abe, K. Makino, N. ve Anan, F.K.: PH dependency of kinetic parameters and reaction mechanism of beef liver catalase. *J. Biochem.* 1979; 85: 473-479.
2. Ambani, L.M. ve Van Woert, M.H.: Catalase and peroxidase in human brain. *Trans. Am. Neurol-Assoc* 1973; 98: 7-10.
3. Beers, R.F. ve Sizer, I.W.: A Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1952; 195: 133-140
4. Bodansky, A.: *J. Biol. Chem.* 1933; 101: 93. Locus Citendi: Frankel, S. Reitman, S. ve Sonnawirt, A.C.: *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, Seventh Edition, St. Louis-Toronto-London, 1970; 116-117.*
5. Brodskaja, I.A. ve Rasheeva, I.G.: A Histochemical study of the acid phosphatase activity of macroglial brain tumors. *Vopr. Neurokhir.* 1973; 37: 10-13.
6. Chandler, W.L. Glayson, K.J. Longstreth, W.T. Jr. Fine, J.S.: Creatine kinase isoenzymes in human cerebrospinal fluid and brain. *Clin Chem* 1984; 30: 1804-1806.
7. Gray, E.G. ve Whittaker, V.P.: The isolation of nerve endings from brain: an electron-microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation. *J Anat* 1962; 96: 79-87.
8. Herzog, K. ve Linke, E.: Zur diagnostischen Wertigkeit der Aspartat-aminotransferase in Liquor cerebrospinalis (Liquor-AST). *Psychiat Neurol med Psychol Leipzig* 1988; 40: 51-56.
9. Kosiakuv, K.S.: Blood catalase activity in brain tumors during the post-operative period. *Vopr. Neurokhir.* 1975; 6: 41-44.
10. Odelstad, L. Pehlman, S. Nilsson, K. Larsson, E. Lackgren, G. Johansson, K.E. Hjerten, S. Grott, G.: Neuron-specific enolase in relation to differentiation in human neuroblastoma. *Brain Res* 1981; 224: 69-82.
11. Oksanen, V. Grönhagen, Riska, C. Tikanojo, S. Somer, H. Fyhroviist, F.: Cerebrospinal fluid lysozyme and beta-2-microglobulin in neurosarcoidosis. *J Neurol Sci* 1986; 73: 79-87.
12. Rath, F.W. ve Felicetti, D.: Histochemical study of acid phosphatase strongly activated by zinc acetate and its behavior in the early phases of brain tumor development induced in rats by N-ethyl-N-nitrosurea. *Neuropathol Pol* 1975; 13(3-4): 507-509.
13. Reitman, S. ve Frankel, S.: *Amer. J. Clin. Path.* 1957, 28: 56. Locus citendi: Frankel, S. Reitman, S. ve Sonnenhirth. A.C.: *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, Seventh Edition St Louis-Toronto-London 1970; 120.*
14. Schiffer, D. Fabiani, A ve Monticone, G.F.: Nonspecific esterase in cerebral tumors. A histochemical study. *Acta Neuropath. (Berlin)* 1968; 10: 143-150.

15. Semenova, V.M.: Acid phosphatase activity in cultures of glial tumors. *Vopr Neurokhir* 1975; 3: 27-30.
16. Shuttleworth, E. Allien, N.: CSF beta-glucuronidase assay as an aid to the diagnosis of diffuse meningeal dissemination of neoplasm. *Ann Neurol* 1978; 4: 175.
17. Stiffel, M. Dittmann, J. ve Faul-Hauer, F.: Enzymes in cerebrospinal fluid (HK, TIM, GADPH, PGK, enolaz, PK, LDH, GPT, ChE) in normal samples, in brain neoplasms and other neurologic diseases. *Wien Z Nervenheilkd* 1973; 31(4): 325-333.
18. Tietz, N.W.: *Fundamentals of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987; 408-410.
19. Twijnstra, A. Van Zanten, A.P. Harj, A.A.M. Ongerboer de Visser, B.W.: Serial lumbar and ventricle cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase activities in patients with leptomeningeal metastases from solid and haematological tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:313-120.
20. Urdal, P. Stromme, I.H.: Creatine kinase BB in cerebrospinal fluid and blood: methodology and possible clinical application. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 481-487.
21. Wattiaux, R. Wattiaux-De Conneick, S. Van Dijck, J.M. ve Morris, H.P.: Subcellular particles in tumors-III. Peroxisomal enzymes in hepatoma HC and Morris Hepatomas 7794 A, 7794 B, 5123 A and 7316 A. *Europ J Cancer* 1970; 6: 261-268.
22. Wurster, H. Engelhardt, P.: Phosphohexoseisomerase and beta-glucuronidase im Liquor cerebrospinalis bei Hirnmetastasen. *Aktuelle Onkologie* 1984; 13: 210-7.
23. Van Veelen, C.W.M. Verbiest, H. Vlug, A.M.C. Rijksen, G. Staal, E.J.: Isozymes of pyruvate kinase from human brain, meningiomas and malignant gliomas. *Cancer Research* 1978; 38: 4681-4687.
24. Van Zanten, A.P. Twijnstra, A. Hart, A.A.M. Ongerboer de Visser, B.W.: Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase activities in patients with central nervous system metastases *Clin Chim. Acta* 1986; 161: 259-268.
25. Van Zanten, A.P. Twijnstra, A. Ongerboer de Visser, B.W. Hart, A.A.M. ve Nooyen, W.J.: Tumor markers in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system metastases from extracranial malignancies. *Clin Chim Acta* 1988; 175: 157-166.