

## İNSAN BEYİN TÜMÖR DOKUSUNUN BİYOKİMYASI

GÜNER, G., GÜNER., A.

**ÖZET:** "İnsan beyin tümör dokusunun biyokimyası" konusunda özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, tümöral beyin dokusunda birçok kompleks değişiklikleri açığa çıkarmıştır. Bu yazıda, bu konudaki ana başlıklar, yeni literatür bulguları ışığında gözden geçirilmiştir. Beyin tümör dokusunun biyokimyası "Bileşimde Değişiklikler" ve de "Metabolik Değişiklikler" olarak iki bölümde incelenmiş ve normal beyin dokusu ile kıyaslanarak irdelenmiştir. Tümöral beyin dokusu biyokimyasının gelecekte, beyin tümörlerinin diağnoz, prognoz ve tedavisinde önemli yer tutacağı sonucuna varılmıştır.

**ABSTRACT:** GUL GÜNER, Alev GÜNER; Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir; Neurosurgical Unit, Alsancak State Hospital, İzmir. Biochemistry of human brain tumors - A Review.

Numerous studies carried out over the past few years concerning the biochemistry of human brain tumoural tissue have elucidated several complex changes in the tumoural tissue. In this report, the main headings on this subject have been reviewed under the light of the recent literature data. The biochemistry of brain tumoural tissue, investigated in two parts, "Changes in Composition" and "Metabolic Changes", has been discussed in comparison with normal brain tissue. It is concluded that the biochemistry of tumoural brain tissue will be of value in the diagnosis, prognosis, and therapy of brain tumours in the future.

**Anahtar sözcükler:** Beyin tümörleri, insan-Lipidler-Proteinler-Amino asitler-Nükleik asitler-Mineraller-Siyalik asid-Metabolizma.

**Key words:** Brain tumours, human-Lipids-Proteins-Amino acids-Nucleic acids-Minerals-Sialic acid-Metabolism.

---

Doç.Dr.GUL GÜNER, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzm.Dr.Alev GÜNER, Alsancak Devlet Hastanesi.

"İnsan beyin tümör dokusunun biyokimyası" konusunda özellikle son yıllarda yapılan araştırmalar, tümöral beyin dokusunun birçok kompleks yönlerinin aydınlanmasını sağlamıştır. Tümöral dokunun lipid, protein, amino asit, nükleik asitler, mineral bileşimlerinin saptanması, şüphesiz tümör biyolojisi ve immünolojisinin aydınlanmasına katkıda bulunacak ve de tümöral dokunun tedavisinde, cerrahi girişim ve radyoterapinin yanısıra, başka tedavi şekillerini de (kemoterapi, immünoterapi, v.b.) gündeme getirecektir. Aynı zamanda bu çalışmalar, biyokimyanın klinik tıbbı uygulanmasının güzel bir örneğini oluşturmaktadır.

Beyin tümör biyokimyası, 1918'lerde glikojen üzerindeki incelemelerle başlamış, diğer beyin tümör komponentlerinin analizi, glikojeni izlemiştir. Beyin tümörleri üzerindeki metabolik çalışmalar, 1930'da WARBURG'un "Tümör Metabolizması" isimli kitabında yayınlanmıştır(45). Bu kitapta sunulan bulgulardan en önemlisi, tümöral dokuda da, embriyonik dokuya benzer olarak, aerobik koşullarda dahi glikolitik mekanizmanın işleyişidir. Bu durum, aerobik koşullarda oksidatif metabolizmanın hüküm sürdüğü normal dokudan oldukça farklıdır. Warburg(45,46) glikolitik ve oksidatif aktivite incelemelerinin yanısıra, enzim analizlerine başlamıştır. Daha sonraları, değişik yöntemlerle beyin kesitleri, homojenatları, subsellüler fraksiyonları ve doku kültürleri üzerinde çalışmalar birbirini izlemiştir. Elde edilen bulguları, "Bileşimde değişiklikler" ve "Metabolik değişiklikler" olarak iki temel bölümde incelemek mümkündür.

#### I. BEYİN TÜMÖR DOKUSUNUN BİLEŞİMİNDE DEĞİŞİKLİKLER

**Lipidleri:** Normal beyin dokusunun kuru ağırlığının yarısını oluşturan lipidler, tümöral dokuda daha düşük oranda(%13-35) bulunmaktadır.

Beynin ve özellikle beyaz cevher kısmının yüksek düzeyde fosfolipid içerdiği eskiden beri bilinmektedir. Beyin tümörleri üzerindeki bulgular ise farklıdır: normal dokuya oranla özellikle glioma ve meningiomalarda fosfolipid düzeyinin düştüğü, çeşitli araştırmacılar tarafından bulunmuştur(3,25,27). Bu düşüş, tümöral dokunun, fosfolipid yönünden zengin olan myelin az düzeyde içermesine bağlanmaktadır. Fosfolipidler bileşim yönünden de normal dokuya oranla farklı bulunmuştur. Gerek kalitatif, gerekse kantitatif yönden farklı fosfoliserid fraksiyonlarının saptanmış olması, neoplastik süreç'te membran düzeyindeki kompleks biokimyasal değişiklikleri yansıtmaktadır. AMBROSE(2), tümör hücrelerinin yüzeyindeki nispeten yüksek elektronegatif yükü, lesitin'in artmasına bağlamıştır. Bu negatif yük, tümör hücreleri arasında kontakt'ı engellemekte, tümör hücrelerinin birbirlerine yapışmalarını önlemekte, birbirlerini iterek yavaş yavaş sağlıklı dokuya doğru yayılmalarına yol açmaktadır. "Hücrel kontakt inhibisyonu" adı

verilen bu olayın, malinyite ile orantılı olduğunu da aynı araştırmacı ortaya atmıştır. Bazı kanser türlerinin hücrelerarası iletişim eksikliği ile beraber seyrettiğine dair MICHALKE(32)'nin gözlemi, bu bulgularla uyum içerisinde dir.

Kolesterol, beynin bileşiminde sudan sonra en yüksek oranda yer alan komponenttir. Normal yetişkin beyinde serbest şekilde bulunduğu halde, fetal beyinde kolesterolün bir kısmı esterleşmiştir. İnsan beyin tümöründe kolesterolün %20-66 oranında esterleşmiş şekilde bulunduğu saptanmıştır(46). Kolesterol biosentezinde bir ara madde olan desmosterol de tümör dokusunda bulunmuştur. Bu ara madde, fetal beyinde mevcut olup, yetişkin beyinde kaybolmaktadır. Tüm bu bulgular, tümör hücrelerinin olgunlaşmamış olduğunu düşündürmektedir. Bir başka açıklama da, tümöral dokuda artan myeloliz'in kolesterol metabolizmasını stimüle ettiği şeklindedir. Kolesterol esterlerinin plazmadan kaynaklanabileceği hipotizi de çürütülmüştür; zira beyin tümör dokusunda, plazmaya oranla daha yüksek düzeyde kolesterol esterleri saptanmıştır.

Diğer taraftan ABRAMSON ve ark.(1)'nin yapmış oldukları olgu taraması türünde bir çalışmada, beyin tümörlü olgularda, serum kolesterol düzeyi, kontrol grubuna oranla ortalama 22mg/dl daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu araştırmacılar serum kolesterolünün, tümörün oluşumunda daha önce yükselbileceğini de ileri sürmüşlerdir.

Serbest kolesterol dışında, lipid fraksiyonlarının çoğunluğu yağ asitleri ile birleşmiş şekilde bulunduğu için, beyin tümörlerinde yağ asitleri kalitatif ve kantitatif yönden incelenmiştir. Tümöral dokunun yağ asidi bileşiminin normal dokudan farklı, fakat plazmadan da farklı olduğu, dolayısıyla plazmadan kaynaklanmadığı öne sürülmüştür(46).

**Proteinler:** İnsan beyin tümör dokusunda, normal beyin dokusuna oranla, yüksek düzeyde albümin bulunmaktadır. Aynı zamanda yüksek "prealbümin" konsantrasyonu, glioma medulloblastoma ve meningiomalarda, poliakrilamid jel elektroforezi yöntemiyle gösterilmiştir. Prealbümin, differansiyel santrifügasyon yöntemi kullanılarak, süpernatant hücre fraksiyonunda saptanmıştır(46). Son yıllarda, tümör dokusunda protein bileşimlerini saptamak üzere iki boyutlu jel elektroforezi kullanılmaya başlanmıştır (7,9,13,31,34,35,36). NARAYAN ve ark.(35), değişik malign beyin tümörlerinin protein profilini bu yöntemle incelemişler, albümin, aktin, tübülün, glial fibriller asidik protein, vimentin, glutamik oksalasetik transaminaz ve nöronspezifik enolaz gibi çeşitli protein türündeki molekülleri saptamışlardır. Her bir tümör tipi için karakteristik bir protein profili tanımlanmıştır: bu da, iki boyutlu jel elektroforezinin beyin tümörlerinin diağnoz ve prognozunda yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Gliomalarda kollajen(Tip VI) dağılımı, McCOMB(29) ve ark.tarafından incelenmiştir.Son yıllarda, beyin

tümör dokusunun immünohistokimyasal incelemeleri de önem kazanmıştır(7).  
**Amino Asitler:** Beyinde ve merkezi sinir sisteminin diğer bölümlerinde serbest amino asitler, yalnızca proteinlerin ön maddeleri ve de katabolik ürünleri(21,28,30,40) değil, bioaktif aminlerin de prekürsörleridir(21). Aynı zamanda bazı amino asitlerin, nöronal fonksiyonda direkt olarak rol aldıkları da bildirilmiştir(4,11,37). Amino asitlerin beyne giriş-çıkışları kan-beyin seddi ile kontrol edilmekte(15) ve de serbest amino asit havuzcuğu kısmen sabit tutulabilmektedir(16,30).

Bakay(5), beyin tümörlerinde kan beyin seddinin yokluğuna dikkati çekmiştir.

Değişik tümör tiplerinde ve normal beyin dokusunda serbest amino asit havuzcuklarının bileşimi otomatik amino asit analizörü kullanılarak saptanmıştır(41). GABA(gama-amino bütirik asit), tümöral dokuda düşük bulunmuştur. Normal beyin dokusuna "invaziv" eğilimli tümör tiplerinde GABA daha yüksek bulunmuştur. Gliomalarda, tümörün malinyitesi arttıkça amino asit bileşimi normal beyin dokusundan uzaklaşmaktadır. Total amino asit düzeyi glioblastoma multiform'da normal dokuya oranla yüksek bulunmuştur. Serbest amino asit havuzcuğunun bileşimine göre beyin tümör dokusu sınıflandırıldığında, histolojik sınıflandırmaya benzer olarak dört ana grup ortaya çıkmaktadır: glioma, nörinoma, meningioma ve metastatik tümörler.

**Nükleik asitler:** Tümör genезis'inde nükleik asitler belki de en önemli makromoleküllerdir(9,10,23,39,47).

Tümöral dokuda DNA(dezoksiribonükleik asit) düzeyi, normal beyin dokusunun 2-8 kati arasındadır. Bu yükseklik, kısmen hücre sayısının çokluğuna, kısmen de nükleus başına düşen DNA miktarının fazlalığına bağlıdır. Nükleus başına DNA miktarının fazla oluşu ise, tümöral dokuda diploid(2n) sayıda kromozomlu hücrelerin yanısıra, tetraploid(4n) ya da hipertetraploid(> 4n) sayıda kromozomlu hücrelerin de bulunmasıyla açıklanmaktadır. Onkogenез süresince, DNA düzeyinin-hücre bölümünü hızlandırması yönünden-artmasının yanısıra, DNA'nın yapısında defektler gözlenmektedir.

Neoplastik süreç devam ederken, RNA(ribonükleik asit) turnover-yenilenme hızı-da artmakta, ayrıca, RNA'nın yapısında da değişiklikler oluşabilmektedir(44). Serebral tümörlerin transfer RNA'sının metillenmiş baz sayısının normal dokuya oranla artmış olduğu saptanmıştır. Gliomalarda metillenmiş nükleozid sayısının malinyite derecesiyle orantılı olduğu gözlenmiştir(46).



**Mineraller:** Beyin tümör dokusunda fosfat fraksiyonlarında, normal dokuya göre farklılıklar saptanmıştır. Fosfolipid fosforu düşük, asidde çözünen fosfor ve nükleoprotein fosforu yüksek bulunmuştur. Astrositoma, glioblastoma ve medulloblastoma'da, kalsiyum'un arttığı gözlenmiştir(46). Bakır düzeyinin glioblastoma'da peritümoral dokuda tümoral dokuya oranla daha yüksek bulunduğu, diğer taraftan, astrositoma'da tümörün merkezi kısmında bakırın artmış olduğu bildirilmiştir(22).

Son yıllarda beyin tümörlerinde çinko düzeyleri araştırılmıştır. Tümöral beyin dokusunda çinko'nun, normal dokuyla kıyaslandığında anlamlı olarak arttığı ve bu artışın tümörün malinyite derecesiyle ilişkili olmadığı saptanmıştır(24). Çinkonun, çok sayıda enzimin aktivitesi için gerekli olduğu bilinmektedir(14). PRASAD ve ark. (38) yaptıkları bir çalışmada, DNA sentezi ve hücre bölünmesinde esansiyel bir fonksiyonu olan timidin kinaz enziminin, çinko eksikliğinde aktivite kaybına uğrediğini vurgulamışlardır. Diğer taraftan, DNA sentezi tümöral dokuda artmaktadır. Dolayısıyla, bu çalışmalarda elde edilen bulgular, çinko artışı ile DNA sentezi artışı arasındaki direkt ilişkiyi teyid etmektedir.

**Siyalisk asid:** Diğer adı N-asetil-nöraminik asid olan siyalisk asid, vücutta mukopolisakkarid, mukoprotein ve gangliozid gibi beyin lipidlerinin yapısında bulunmaktadır. Astrositoma, glioblastoma multiforme, meningosarkoma ve ependimoma tümör dokularında, normal beyin dokusuna göre, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(26).

Son zamanlarda, siyalisk asidin kalsiyum bağlayan bir karbonhidrat olduğu ortaya çıkmıştır. Tümöral beyin dokusunda da kalsiyumun arttığı bildirilmektedir(46). Bu durum, tümöral dokuda kalsiyum birikimi ile siyalisk asid artışı arasında bir ilişkiyi düşündürmektedir.

## II. BEYİN TÜMÖR DOKUSUNDA METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Beyin tümörlerinin metabolizması, düşük solunumsal ve yüksek glikolitik aktivite göstermektedir. Bu da malinyite ile ilgilidir. Solunumsal enzimatik aktivite oligodendrogloma ve benign astrositomalarda nispeten yüksektir.

Hızlı büyüyen tümöral dokuda, mitokondri sayısı ve şekli ve de solunumsal enzimatik kapasite, artan enerji gereksimini karşılayacak düzeyde değildir. Bu nedenle glikoliz artmaktadır. Tümöral dokuda, bazı glikolitik enzimlerin yapısı embriyonik enzim yapısı ile benzerlikler gösterecek doğrultuda değişmiştir. Ayrıca, sitoplazma ve de hücre içi organellerde değişik şekillerde- izoenzim-şekillerde görülen enzimlerin yapıları ve de hücre içi organellerdeki enzim ve izoenzimlerin dağılımları da değişmiştir (12,17,18,19,20,33,43).Tümöral doku enzimlerinde,

embriyonik şekle dönüş, genel bir kural değildir; bu sadece, tümöral gelişmenin gerektirdiği metabolik değişiklikler için bir adaptasyonu yansıtmaktadır. Örneğin, beyin gelişimi süresince, CPK izoenzimleri değişiklik göstermektedir: embriyonik ve yetişkin beyinlerde aynı formlarda bulunmaktadır. Diğer taraftan, malign beyin tümörlerinde ise izoenzim türleri değişmiştir. Kas tipi izoenzimler ortaya çıkmıştır. Estersiz izoenzim tablosunda da benzer değişiklikler mevcuttur.

Izoenzim türlerinin, genetik markerler olarak rolleri, son zamanlarda ortaya çıkarıldığından, geleceğin beyin tümör araştırmalarında, izoenzim çalışmalarının önemli bir yeri olması beklenmektedir. Izoenzim değişikliklerine ait bulguları, moleküler patoloji, hem diagnostik, hem de etyolojik sonuçlandırmalarda kullanabilmektedir.

Beyin tümörlerinin ortak ve önemli bir özelliği, spesifik sinirsel fonksiyon kaybıdır. Nörotransmitör metabolizması mevcut değildir: bu noktada bir istisna, özel olarak nörotransmitör sentezleyen neoplazmalardır: nöroblastoma ve feokromositoma ki bunlar periferik sistemin primer tümörleridir. Gliomalarda ve de mezankim orijinli tümörlerde, asetilkolin, GABA, serotonin ve katekolamin metabolizmasında görev alan enzimler mevcut değildir ya da çok azalmıştır(18,21,46).

Beyin tümör metabolizmasında rastlanan diğer önemli bir faktör, lizozomal hidrolitik enzim aktivitelerinin artmasıdır: proteazlar ve nükleazlar, glikozidazlar, aril sülfatazlar, lipazlar, fosfolipazlar ve fosfatazlar(19). Bu enzimler, yalnız tümöral hücrelerde değil, makrofaj ve reaktif hücrelerde de mevcuttur.

Histolojik olarak değişik türden beyin tümörleri, değişik metabolik özellikler göstermektedir. Bu metabolik değişiklikler, morfolojik değişikliklerden daha duyarlı olup, daha önce ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle immünojenik, elektroforetik, izotopik ve diğer biokimyasal yöntemlerle tümör spesifik maddelerin-tümör tanıyıcıları-aranması, gelecekte beyin tümör diagnozunda, prognoz ve tedavisinde önemli bir yer taşıyacaktır(42).

#### KAYNAKLAR

1. Abramson, Z.H. ve Kark, J.D.: Serum cholesterol and primary brain tumours: A case-control study. Br J Cancer 1985; 52: 93-98.
2. Ambrose, E.J.: Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth. Henry Ford International Symposium(Eds Brennan J.M. ve Simposi, W.L.), Churchill, London, 1962.

3. Anghileri, L.J., Stavrou, D. ve Weidenbach, W.: Phospholipids and calcification in human intracranial tumors. *Arch. Geschwulstforsch* 1977; 47: 330-334.
4. Aprison, M.H., Davidoff, R.A. ve Werman, R.: Glycine: Its metabolic and possible transmitter roles in nervous tissue. *Handbook of Neurochemistry Vol.3*(ed.A. Lajtha), pp 381-397, Plenum Press, New York, London, 1970.
5. Bakay, L.: Alteration of brain barrier system in pathological state. *Handbook of Neurochemistry Vol. 7*(ed. A. Lajtha). pp 417-427, Plenum Press, New York, London, 1972.
6. Böhling T.ve ark. Erythropoietin in Capillary hemangioblastoma. An immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987;74(4): 324-8.
7. Comings, D.E.: Two dimensional gel electrophoresis of human brain proteins. I.Technique and nomenclature of proteins. *Clin. Chem.* 1982; 28/4: 782-789.
8. Comings, D.E.Carraway, N.G. ve Pekkula Flagan, A.: Two-dimensional gel electrophoresis of human brain proteins. II.Specific proteins and brain subfractions. *Clin.Chem.*1982, 28/4: 790-797.
9. Custice, W.: Characterization of tumor-specific DNA sequences: molecular grading of astrocytomas. *Cancer* 1980; 46: (2): 303-7.
10. Cuatrecasas, W. ve Cho, J.R.: Tumor specific DNA sequences in human gliomas. *Cancer* 1979; 44 (4): 1309-14.
11. Curtis, D.R. ve Johnston, G.A.R.: Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergebn. Physiol.* 1974; 69: 97-188.
12. Van den Doel, E.M.H., Rijksen, G., Roholl, P.J.M., van Veelen, C.W.M. ve Staal, G.E.J.: Enolase isoenzymes in human gliomas. *J.Neurosurg.* 1986; 65: 345-353.
13. Doran, I.F., Jackson, P., Kynoch, P.A.M. ve Thompson, R.J.: Isolation of PGP 9.5, a new neuron-specific protein detected by high resolution two dimensional electrophoresis. *J.Neurochem.* 1983; 40: 1542-1547.
14. Fernandez-Madrid, F., Prasad, A.S., Oberleas, D.: Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen, and noncollagenous protein of the connective tissue. *J. Lab.Clin.Med.* 1973; 82: 951-961.

15. Ford, D.H.: Blood-brain barrier: A regulatory mechanism. Reviews of Neuroscience. Vol.2 (ed. S. Ehrenpreis ve I.J.Kopin), pp. 1-42, Raven Press, New York, 1976.
16. Guroff, G.: Transport and metabolism of amino acids. Basic Neurochemistry (ed. R.W. Albers, G.J. Siegel, R. Katzman ve B.W. Agranoff), pp. 191-205, Little Brown Company, Boston, 1972.
17. Güner, G., Güner, A. ve Kökoğlu, E.: Tumour and normal brain tissue supernatant LDH activities in man. IRCS Med. Sci. 1984; 12: 525.
18. Güner, G., Kökoğlu, E. ve Güner, A.: Hydrogen peroxide detoxification by catalase in subcellular fractions of human brain tumours and normal brain tissues. Cancer Letters 1985; 27: 221-224.
19. Güner, G., Kökoğlu, E., Güner, A.: Subcellular distribution of acid and alkaline phosphatase in human brain tumors. Cancer Letters, 1985; 29: 339-343.
20. Güner, G., Kökoğlu, E., Güner, A.: Subcellular distribution of GOT and GPT in human brain tumours. IRCS Med. Sci. 1985; 1095-1096.
21. Iversen, L.L.: Metabolism of catecholamine. Handbook of Neurochemistry Vol. 4, (ed.A. Lajtha), pp. 197-220, Plenum Press, New York, London, 1970.
22. Kaiser, J. ve Gullotta, F.: Kupferbestimmung in Astrozytomen und Glioblastomen mit Cuproin. Neurochirurgia 1980; 20-23.
23. Khominsky, B.S. ve Brodskaya, I.A.: Histochemistry of nucleic acids and proteins in cells of neuroectodermal tumour of different grades of malignancy. Neoplasma 1973; 20: 281-96.
24. Kökoğlu, E, Güner, G. ve Güner, A.: Tumoural and normal brain tissue levels of zinc in man. IRCS medical Science 1983; 11:848.
25. Kökoğlu, E., Güner, G., ve Güner, A.: Human brain tumor phosphoglycerides. Cancer Letters 1984; 21: 325-328.
26. Kökoğlu, E., Güner, G., Güner, A., ve Sönmez, H.: Tumoural and normal brain tissue levels of sialic acid in man. IRCS Med. Sci. 1985; 13:663.



27. Kostic, D., Vranesevic, A., Vrbaski, S., Nagulic, I. ve Rakic, L.: Phospholipids and gangliosides in human brain tumors. *Acta Med. Jugosl.* 1976; 30: 369-378.
28. Lajtha, A. ve Marks, N.: Protein turnover. *Handbook of Neurochemistry*. Vol. 5 (ed. A. Lajtha), pp. 551-629, Plenum Press, New York, London, 1971.
29. McComb, R.D. ve ark.: Distribution of type VI Collagen in human gliomas: comparison with fibronectin and glioma-mesenchymal matrix glycoprotein. *J.Neuropathol. Exp. Neurol.* 1987; 46 (6): 623-33.
30. Mvllwain, H ve Bachelard, H.S.: Amino acids and the cerebral activities. *Biochemistry and the Central Nervous System*, pp 171-221, 4<sup>th</sup> ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh, London, 1971.
31. Merril, C.R., Goldman, D. ve Van Keuren, M.L.: Simplified silver protein detection and image enhancement in polyacrylamide gels. *Electrophoresis*, 1982; 3: 17-23.
32. Michalke, W. ve Loewenstein, W.R.: Communication between cells of different type. *Nature (Lond)* Jul 71; 232: 121-2.
33. Nagy, A., Rona, E., Katona, F. ve Wollemann, M.: Intracellular distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in brain tumours. *Enzyme* 1971; 12: 467-472.
34. Narayan, R.K., Heydorn, W.E., Creed G.J. ve Jacobowitz, D.M.: Identification of major proteins in human cerebral cortex and brain tumors. *J. Prot. Chem.* 1985; 4: 375-389.
35. Narayan, R.K., Heydorn, W.E., Creed, G.J. ve Jacobowitz, D.M.: Protein patterns in various malignant human brain tumors by two dimensional gel electrophoresis. *Cancer Research* 1985;46:4685- 4694.
36. Narayan, R.K., Heydorn, W.E., Creed, G.J., Kornblith, P.L. ve Jacobowitz, D.M.: Proteins in normal, irradiated, and post-mortem human brain quantitatively compared by using two-dimensional gel electrophoresis. *Clin. Chem.* 1984; 30/12: 1989-1995.
37. Perry, T.L., Berry, K., K., Hansen, S., Diamond, S. ve Mok, C.: Regional distribution of amino acids in human brain obtained at autopsy. *J.Neurochem.* 1971; 18:513-519.

38. Prasad, A.S. ve Oberleas, D.: Thymidine kinase activity and incorporation of thymidine into DNA in zinc-deficient tissue. *J.Lab. Clin. Med.* Apr 74; 83: 634-9.
39. De Reuck, J., Sieben, G., De Coster, W., Roels, H. ve Eecken, H.V.: Cytophotometric DNA determination in human oligodendroglial tumours. *Histopathology* 1980; 4 (2): 225-32.
40. Robinson, N ve Williams, C.B.: Amino acids in human brain. *Clin. Chim Acta* 1965; 12: 311-317.
41. Shibasaki, T., Uki, J., Kanoh, T. ve Kawafuchi, J.-I.: Composition of free amino acids in brain tumors. *Acta neurol. Scandinav.* 1979; 60: 301-311.
42. Stavrou, D., Kelditsch, E., Schmidberger, F., Bise, K., Funke, I., Eisenmenger, W., Kurrle, R., Martin, B. ve Stocker, U.: Monoclonal antibodies against human astrocytomas and their reactivity pattern. *J. of Neurol. Sci.* 1987; 80: 205-220.
43. Van Veelen, C.W.M., Verbiest, H., Vlug, A.M.C., Rijkson, G. ve Staall, E.J.: Isozymes of pyruvate kinase from human brain, meningiomas, and malignant gliomas. *Cancer Reserch* 1978; 38: 4681-4687.
44. Viale, G.L. Kroh, H. ve Grosso, G.: Transfer RNA and transfer RNA methylase in human brain tumors. *Cancer Res.* 1971; 31: 605-8.
45. Warburg, O.: *Metabolism of Tumors.* Constable, London, 1930.
46. Wollemann, M.: *Biochemistry of Brain Tumours,* University Park Press, Baltimore, Tokyo, 1974; pp 26-29, 38-42.
47. Youmans, J.R.: *Neurological Surgery.* W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Vol, 3,1982; pp. 2691-2693.