

VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ

Uluslararası Katılımlı

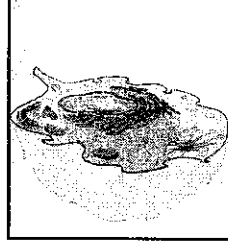
2 – 5 Kasım 2000

**Denizli Kongre ve Kültür Merkezi
EGS Park
Denizli**

ÖZET KİTABI



**Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Denizli**



**VI. ULUSAL
TIBBİ BİYOLOJİ
KONGRESİ**

2 - 5 Kasım 2000

**Denizli Kongre ve Kültür Merkezi
EGS Park - DENİZLİ**



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

İÇİNDEKİLER

DÜZENLEME KURULU	VII
BÖLGESEL KONGRE TEMSİLCİLİKLERİ	VIII
DESTEKLEYEN KURULUŞLAR	IX
DENİZLİ'YE HOŞGELDİNİZ	X
KONGRE PROGRAMI	XI

ÇAĞRILI KONUŞMACILAR

Türkiye'de Moleküler Biyolojinin Dünü, Bugünü, Yarını

	<i>Dr. Engin BERMEK</i>	3
Fetal Aneuploidy	<i>Dr. G. MONNI</i>	12
Trinükleotid Tekrarları	<i>Dr. Hasan BAĞCI</i>	13
Structure and Function of Chromatin	<i>Dr. Claudio NICOLINI</i>	14
Kanser Moleküler Genetiği	<i>Dr. Şükriye AYTER</i>	15
Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Genetiği	<i>Dr. Kıymet AKSOY</i>	16
Türkiye'de Anne ve Çocuk Sağlığının Durumu	<i>Dr. Rifat KÖSE</i>	17
Genetik Hastalıkların Önlenmesi Konusunda Sağlık Bakanlığının Yürüttüğü Çalışmalar	<i>Dr. Dilek HAZNEDAROĞLU</i> ..	18
İmplantasyonda Ekstrasellüler Matris Proteinleri ve Metaloproteinlerin Rolü	<i>Dr. Ayşe DEMİR</i>	23

PANELLER

HÜCRE BİYOLOJİSİ

Membran Reseptörlerinden Hücreye Sinyal İletimi	<i>Dr. A. Kevser PİŞKİN</i>	29
Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyolojide Görüntüleme Yöntemleri	<i>Dr. Nejat TOPÇUOĞLU</i>	31
T Lenfosit Ontogenezi	<i>Dr. Tefik AKOĞLU</i>	32
Endotel Hücre Biyolojisi	<i>Dr. Turgut ULUTİN</i>	33



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

YAŞLANMA BİYOLOJİSİ

"Yaşlanma Biyolojisi"	<i>Dr. Ali Nihat BOZCUK</i> 39
Telomer-Telomerez ve Hücre Yaşlanması	<i>Dr. Ayşe BAŞARAN</i> 40
Yaşlanma Biyolojisi	<i>Dr. Gülseren BAĞCI</i> 46
Yaşlanma ve Serbest Radikaller	<i>Dr. Mine Erden İNAL</i> 49
Neden Geriatri?	<i>Dr. Yeşim GÖKÇE-KUTSAL</i> 51

PCR YÖNTEMİNE DAYALI TANI

Polimeraz Zincir Reaksiyon Yöntemine Dayalı Tanı: Bacteriyolojide PZR Uygulamaları	<i>Dr. Rıza DURMAZ</i> 59
HLA'nın Moleküler Tipleme Yöntemleri ve Son Gelişmeler	<i>Dr. Mahmut ÇARİN</i> 68
Viral Enfeksiyonların Tanısında PCR Uygulamaları	<i>Dr. Selim BADUR</i> 73
Turizm ve Lejyoner Hastalığı	<i>Dr. Tümer VURAL</i> 75

TANI ve TEDAVİDE GÜNCEL BİYOTEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

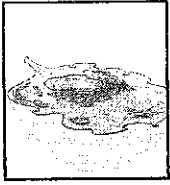
Bağışıklık Sistemi Daha Neleri Tanıyabilir?	<i>Dr. Mehmet MUSTAFAEV</i> 81
Novel Drug Discovery and Pharmacogenetics	<i>Dr. A. Şükrü AYNACIOĞLU</i> 82

MİTOKONDRIYAL KALITIM

Mitokondriyal DNA ve Patolojileri	<i>Dr. Sıtkı ÖZTAŞ</i> 85
Mitokondriyal Kalıtım	<i>Dr. Çetin KOCAEFE</i> 86

MOLEKÜLER BİYOLOJİDE STANDARDİZASYON

<i>Dr. Meral SAKIZLI</i>



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

İMLANTASYON BİYOLOJİSİ

Cenin Bankaları ve İsmarlama Bebek	<i>Dr. Ramazan DEMİR</i> 89
Erken Gebelikte Fötomaternal Diyaloğ	<i>Dr. Ramazan DEMİR</i> 94
İmlantasyonda İn Vivo ve İn Vitro Mekanizmalarının Karşılaştırılması	<i>Dr. Firdevs GÜNER</i> 97
İmlantasyon ve Apoptoz	<i>Dr. H. S. VATANSEVER</i> 105
Preimplantasyon Genetik Tanı ve Klinik Uygulama Sonuçları	<i>Dr. Muhterem BAHÇE</i> 112

İNSAN GENOM ARAŞTIRMALARI ve TÜRKİYE

İnsan Genom Araştırmaları ve Türkiye	<i>Dr. Mehmet ÖZTÜRK</i> 117
İnsan Genom Projesi ve Türkiye	<i>Dr. Işık BÖKESÖY</i> 122

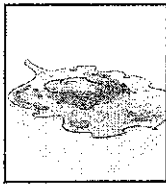
FORUM

Lisans ve Lisansüstü Düzeyde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi

<i>Dr. Ahmet KART</i> 125
<i>Dr. Turgay BUDAK</i> 133
<i>Dr. Ahmet KARAGÜZEL</i> 134
<i>Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ</i> 135
<i>Dr. Mehmet GÜRTEKİN</i> 137

WORKSHOP

Türkiye’de G6PD Çalışmaları	<i>Dr. Kıymet AKSOY</i> 141
Antalya Yöresinde Favizm ve G6PD	<i>Dr. Duran CANATAN</i> 143
G6PD Çalışmaları	<i>Dr. Saadet GÜMÜŞLÜ</i> 150
G6PD Çalışmaları	<i>Dr. Tefvik Aslan AKSU</i> 153
Türkiyede Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz Eksikliği	<i>Dr. Tefvik AKOĞLU</i> 154



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

ALTAN GÜNALP ÖDÜLLERİ

17b-Estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells <i>A. Serpil Bilisel, Hadi Moini, Erkan Tetik, Fehime Aksungur, Bogaç Kaynak, Ayşe Özer.</i>	157
The Effect of Cyclosporin A on Cultured Rabbit Subconjunctival Fibroblast Proliferation <i>Gülseren BAĞCI, İclal YÜCEL, Yaşar DURANOĞLU</i>	158
Apolipoprotein E (ApoE) Polymorphism and Serum Lipid Profile in Turkish Type 2 Diabetic Population <i>Belgin SÜSLEYİCİ, Melek ÖZTÜRK, Selma YILMAZER, Bernard HERBETH, Gerard SİEST, Nazif BAĞRIAÇIK, Hüsrev HATEMİ.</i>	159
The Mechanism of G-Banding Detected by Atomic Force Microscopy <i>Feride İffet ŞAHİN, Mehmet Ali ERGÜN, Erdal TAN, Adnan MENEVŞE.</i>	160
Effect of acid inhibition on somatostatin producing cells in the rat gastric fundus. <i>Sema BOLKENT, Selma YILMAZER, Fatma KAYA, Melek ÖZTÜRK</i>	161
Data on the PCR Turkish Population Based Loci: LDLR, GYP A, HBGG, D7S8, and Gc. <i>Melahat Kurtuluş ÜLKÜER, Ph.D.; Üner ÜLKÜER, Ph.D.; Tahsin KESİCİ, Ph.D.; and Adnan MENEVŞE, Ph.D.</i>	162
SÖZLÜ SUNUMLAR	163
POSTER SONUMLARI	197

Onursal Başkan

Prof. Dr. Hasan KAZDAĞLI
Pamukkale Üniversitesi Rektörü

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Kongre Başkan Yardımcıları

Doç. Dr. Erol Ömer ATALAY
Yrd. Doç. Dr. Füsün DÜZCAN

Kongre Sekreterleri

Doç. Dr. İlknur KALELİ
Dr. İbrahim AÇIKBAŞ

Sosyal Komite

Doç. Dr. Diler ASLAN
Yrd. Doç. Dr. Günfer TURGUT
Yrd. Doç. Dr. Esat ADIGÜZEL
Dr. Gaye TOMATIR
Dr. Gülçin ABBAN
Dr. Ayfer ATALAY
Dr. Dillihan GÜMÜŞ
T. Biyo. Münevver ATMACA

BÖLGESEL KONGRE TEMSİLCİLİKLERİ

Prof.Dr. Selma YILMAZER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(İstanbul)

Prof.Dr. Tuncay ALTUĞ

İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(Edirne, Kocaeli, MAM, GYTE)

Prof.Dr. Sevda MENEVŞE

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(Ankara, Kayseri, GATA)

Prof.Dr. Ahmet ÇOLAK

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(Sivas, Elazığ, Malatya, Van)

Prof.Dr. Ahmet KARAGÜZEL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(Trabzon, Samsun, Erzurum)

Prof.Dr. Halil KASAP

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(Adana, İçel, Kahramanmaraş, Gaziantep, Şanlıurfa, Diyarbakır)

Prof.Dr. Ayşe BAŞARAN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(Eskişehir, Bolu, Bursa, Konya)

Prof.Dr. Meral SAKIZLI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(İzmir, Aydın, Manisa, İYTE)

Prof.Dr. Mustafa SOLAK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı
(Afyon, Isparta, Antalya)



DENİZLİ'YE HOŞGELDİNİZ

2-5 Kasım 2000 tarihlerinde Denizli Kongre ve Kültür Merkezi, EGS Park-Denizli'de Tıbbi Biyoloji Derneği ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı tarafından ortaklaşa düzenlenen, 6. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi, Milenyumun ilk Tıbbi Biyoloji Kongresi olma özelliğini taşımaktadır. Bu kongrenin içeriğini oluşturan ana konular, önemini ve güncelliğini koruyan Moleküler Biyoloji, Moleküler Genetik, Hücre Biyolojisi ve Biyoteknoloji alanlarından seçilmiştir. Kıymetli meslektaşlarımızdan bu konularda olumlu cevaplar alınmış ve başvurulara kongre programında yer verilmiştir. Bu coşkulu ilgiye teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Kongremizde 9 panel, 1 sempozyum, 1 workshop ve 10 konferans yer almaktadır. Ayrıca 29 sözel bildiri ve 83 poster ile de kapsamı oldukça geniş tutulmuştur. Prof. Dr. Altan GÜNALP ödülü için 6 eserin değerlendirileceği bu kongrenin organizasyonunda görev alan bölgesel kongre temsilciliklerimizin çok büyük katkıları olmuştur.

DNA, insan gen haritasının çıkarılması, İnsan Genom Projesi, Gen Teknolojisi ve Biyoteknoloji kavramları kapsamında sürdürülecek 4 günlük bu toplantıda insan yaşamını daha iyi boyutlara taşımanın 21. Yüzyıldaki konumu, bu süreçte karşılaşılabilecek sorunlar ve bu sorunların çözümü için sunulan öneriler tartışmaya açılacaktır.

Sizlere, tüm çalışma arkadaşlarım, bizi destekleyen kişi, kurum ve kuruluşlar adına kongremize ve Denizli'mize hoş geldiniz der, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI
Kongre Başkanı



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

DESTEKLEYEN KURULUŞLAR

DENİZLİ VALİLİĞİ
DENİZLİ BELEDİYESİ
SAĞLIK BAKANLIĞI
(AÇSAP GENEL MÜDÜRLÜĞÜ)
YATAĞAN BELEDİYESİ
DENİZLİ SANAYİ ODASI
DENİZLİ TİCARET ODASI
DENİZLİ ORGANİZE SANAYİ
(BÖLGE MÜDÜRLÜĞÜ)

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
(TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOLOJİ ABD)

DENİZLİ

İZMİR

ANTALYA

DEĞİRMENCİ TEKSTİL
KAR-MED
MURAT MEDİKAL
HAYAT MEDİKAL
ÖZDEMİR MEDİKAL
PAMUKKALE MEDİKAL
KAL-DEN
DENİZLİ HALI
CANERLER GİYİM
GÜLTÜRK OFSET

SESA A.Ş.
KUTAY DIŞ TİCARET
TÜRKÜM MEDİKAL
İZMİR TIP KİTABEVİ

ALTUNİŞ
MEDİKAL
HAS-TIP
MEDEKS
NET
LABORATUVAR
SİSTEMLERİ

İSTANBUL

ANKARA

GENOMED
RAFİGEN
NOVARTIS
PRİZMA LTD. ŞTİ.
MEDİMİKS
GLIA LTD. ŞTİ.
SEM LTD. ŞTİ.

SANGARI A.Ş.
OPTRONİK LTD. ŞTİ.
BİOGEN
İNCEKARA
ABC MEDİKAL A.Ş.
PALME YAYIN DAĞITIM
EKOL-C MOBİLYA

KONGRE PROGRAMI

2 Kasım 2000, Perşembe

08.30 - 11.30 **KAYIT**

EGS Park Kongre Merkezi

11.30 - 12.30 **AÇILIŞ**

EGS Park Kongre Merkezi

12.30 - 13.30 **KONFERANS**

Münir Raif Güney SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ahmet NOYAN

Türkiye’de Moleküler Biyolojinin Dünü, Bugünü ve Yarını

Prof. Dr. Engin BERMEK

13.30 - 14.30 **YEMEK**

14.30 - 15.30 **KONFERANS**

Münir Raif Güney SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Adnan MENEVŞE

Molecular Pathologies and Human Genome

Prof. Dr. Antonio CAO

15.30 - 16.00 **KAHVE ARASI**

16.00 - 17.00 **PANEL**

Münir Raif Güney SALONU

Hücre Biyolojisi

Prof. Dr. K. PİŞKİN (Moderatör)

Prof. Dr. T. ULUTİN

Prof. Dr. T. AKOĞLU

Prof. Dr. N. TOPÇUOĞLU

PANEL

Özay Gönlüm SALONU

Otozomal Dominat Polikistik Böbrek Hastalığı

Prof. Dr. E. AKOĞLU (Moderatör)

Prof. Dr. G. SÜLEYMANLAR

Doç. Dr. E. Ö. ATALAY

17.00-18.00

KONFERANS

Özay Gönlüm SALONU

Oturum Başkanları: Doç. Dr. A. ÖZER

Doç. Dr. S. SOYSAL

Fetal Aneuploidy

Prof. Dr. G. MONNI

KONGRE PROGRAMI

2 Kasım 2000, Perşembe

18.00 - 19.00 **SÖZLÜ BİLDİRİLER**

Münir Raif Güney SALONU

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Gülsen ÖKTEN,
Doç. Dr. Hasan ACAR

19.00 - 19.30 **POSTER TARTIŞMASI**

Özay Gönüm Salonu

Oturum Başkanları: Prof. Dr. H. Veysi GÜNEŞ,
Doç. Dr. Hayat ERDEM

19.30 - **AÇILIŞ KOKTEYLİ**

Pamukkale Üniversitesi
Sosyal Tesisleri
Kınıklı Kampüsü-Denizli

KONGRE PROGRAMI

3 Kasım 2000, cuma

09.00 - 10.00 **KONFERANS**

Özay Gönüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ahmet ÇOLAK

Trinikleotit Tekrarları

Prof. Dr. Hasan BAĞCI

10.00 - 10.15 KAHVE ARASI

10.15 - 12.00 **PANEL**

Münir Raif Güney SALONU

Yaşlanma Biyolojisi

Prof. Dr. A. N. BOZCUK (Moderatör)

Prof. Dr. A. BAŞARAN

Prof. Dr. M. İNAL ERDEN

Prof. Dr. G. BAĞCI

Prof. Dr. Y. GÖKÇE KUTSAL

PANEL

Turan Bahadır SALONU

PCR Yöntemine Dayalı Tanı

Prof. Dr. H.BAĞCI (Moderatör)

Prof. Dr. M. ÇARİN

Prof. Dr. R. DURMAZ

Prof. Dr. S. BADUR

Prof. Dr. T. VURAL

12.00 - 13.00 YEMEK

13.00 - 14.00 **KONFERANS**

Özay Gönüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Mine ENGİNÜN

Structure and Function of Chromatin

Prof. Dr. Claudio NICOLINI

14.00 - 14.15 KAHVE ARASI

KONGRE PROGRAMI

3 Kasım 2000, Cuma

14.15 - 16.30 **FORUM**

Münir Raif Güney SALONU

Lisans ve Lisansüstü Düzeyde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi

Prof. Dr. A. KART (Moderatör)

Prof. Dr. T. BUDAK

Prof. Dr. H. ELYAS

Prof. Dr. Ü. EGELİ

Prof. Dr. H. KASAP

Prof. Dr. G. LÜLECİ

Prof. Dr. A. KARAGÜZEL

Prof. Dr. H. V. GÜNEŞ

Prof. Dr. M. GÜRTEKİN

Prof. Dr. M. ÖZTÜRK

Prof. Dr. Mustafa SOLAK

Prof. Dr. İlhan SEZGİN

Prof. Dr. Bülbin Sunar AKBAŞAK

16.00 - 17.00 **SÖZLÜ BİLDİRİLER**

Özay Gönlüm SALONU

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Çetin ALGÜNEŞ,

Doç. Dr. Nurten ÖZÇELİK

17.00 - 17.30 **POSTER TARTIŞMASI**

Özay Gönlüm SALONU

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Mülkiye KASAP,

Doç. Dr. Şennur DEMİREL

KONGRE PROGRAMI

4 Kasım 2000, Cumartesi

09.00 - 10.00 **KONFERANS**

Özay Gönülüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Seyda MENEVŞE

Kanser Moleküler Genetiği

Prof. Dr. Şükriye AYTER

10.00 - 10.15 KAHVE ARASI

10.15 - 12.00 **PANEL**

Münir Raif Güney SALONU

Tanı ve Tedavide Güncel Biyoteknolojik Yaklaşımlar

Doç. Dr. E. Ö. ATALAY (Moderatör)

Dr. A. NİSSİM

Doç. Dr. Ş. AYNACIOĞLU

Prof. Dr. M. AKDESTE

PANEL

Özay Gönülüm SALONU

Moleküler Biyolojide Standardizasyon

Prof. Dr. M. SAKIZLI (Moderatör)

Prof. Dr. B. SUNAR AKBAŞAK

Prof. Dr. A. ASLAN

Prof. Dr. T. ÖZÇELİK

PANEL

Turan Bahadır SALONU

Mitokondriyal Kalıtım

Prof. Dr. M. ÖZGÜÇ (Moderatör)

Doç. Dr. S. ÖZTAŞ

Prof. Dr. A. MATUR

Dr. Ç. KOCAEFE

12.00 - 13.00 YEMEK

13.00 - 13.45 **KONFERANS**

Özay Gönülüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Nazmi ÖZER

G6PD Genetiği

Prof. Dr. Kıymet AKSOY

13.45 - 14.00 KAHVE ARASI

KONGRE PROGRAMI

4 Kasım 2000, Cumartesi

14.00 - 16.00 **WORKSHOP**

Seminer SALONU

Türkiye’de G6PD Çalışmaları

Prof. Dr. K. AKSOY (Moderatör)

Prof. Dr. T. A. AKSU

Prof. Dr. T. AKOĞLU

Prof. Dr. M. SOLAK

Doç. Dr. D. CANATAN

Doç. Dr. S. GÜMÜŞLÜ

PANEL

Özay Gönüm SALONU

İmplantasyon Biyolojisi

Prof. Dr. R. DEMİR (Moderatör)

Prof. Dr. F. GÜRER

Doç. Dr. L. DELİBAŞLI

Yrd.Doç. Dr. S.VATANSEVER

Doç. Dr. M. BAHÇE

16.00 - 17.00 **SÖZLÜ BİLDİRİLER**

Özay Gönüm SALONU

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Halil KASAP,
Doç. Dr. Engin YILMAZ

17.00 - 17.30 **POSTER TARTIŞMASI**

Özay Gönüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Halil DEMİRTAŞ,
Doç. Dr. Serap EMRE

KONGRE PROGRAMI

5 Kasım 2000, Pazar

09.00 – 09.30 **KONFERANS**

Özay Gönlüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Tuncay ALTUĞ

Türkiye’de Anne ve Çocuk Sağlığının Durumu

Dr. Rifat KÖSE

09.30 – 10.00 **KONFERANS**

Özay Gönlüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Mustafa SOLAK

Genetik Hastalıkların Önlenmesi Konusunda Sağlık Bakanlığının

Yürüttüğü Çalışmalar

Dr. Dilek HAZNEDAROĞLU

10.00 – 10.15 KAHVE ARASI

10.15 – 11.00 **KONFERANS**

Özay Gönlüm SALONU

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Selma YILMAZER

İmplantasyonda Ekstrasellüler Matriks Proteinleri

ve Metaloproteinlerin Rolü

Dr. Ayşe DEMİR

11.00 – 12.30 **PANEL**

Turan Bahadır SALONU

İnsan Genom Araştırmaları ve Türkiye

Prof. Dr. B. ÇIRAKOĞLU (Moderatör)

Prof. Dr. I. BÖKESÖY

Prof. Dr. A. TOLUN

Prof. Dr. N. BAŞARAN

Prof. Dr. M. ÖZTÜRK

Prof. Dr. H. BAĞCI

Prof. Dr. A. N. BAŞAK

Prof. Dr. M. Y. APAK

Doç. Dr. E. AYDIN

Doç. Dr. Şefik GÜRAN

Prof. Dr. Atila BOZKURT

12.30

KAPANIŞ

KONGRE PROGRAMI

5 Kasım 2000, Pazar

14.00-17.00 SEMPOZYUM

Münir Raif Güney SALONU

Biyoteknoloji ve Tekstil Endüstrisinin Teknoparklar içindeki Yeri

Prof. Dr. Hasan KAZDAĞLI

(Oturum Başkanı)

Pamukkale Üniversitesi Rektörü

Prof. Dr. Namık Kemal PAK

TÜBİTAK Başkanı

Prof. Dr. Naci GÖRÜR

TÜBİTAK

Marmara Araştırma Merkezi Müdürü

Dinçer KARA

Sanayi ve Ticaret Bakanlığı

Sanayi Araştırma ve Geliştirme Genel Müdürü

TÜBİTAK/MAM

Teknopark Temsilcisi

Mehmet S. KUMBARACI

TÜBİTAK/MAM

Tekstil Enstitüsü Temsilcisi

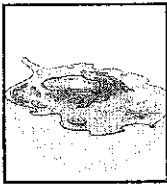
Doç. Dr. Erol ATALAY

Pamukkale Üniversitesi Öğretim Üyesi



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

ÇAĞRILI KONUŞMACILAR



Türkiye Cumhuriyeti'nin 75. Yılında Moleküler Biyoloji

Engin BERMEK

TUBA Başkanı

Türkiye Cumhuriyeti'nin 75. Yılında Bilim
"Bilanço 1923-1998" Ulusal Toplantısı
(8-9 Ekim 1999- İstanbul)- TÜBA Aralık
1999, Ankara Kitapçığından alınmıştır.

Giriş

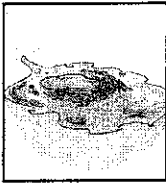
Türkiye'de Moleküler Biyoloji'nin durumu nasıl değerlendirilebilir? Moleküler Biyoloji gibi yeni, karmaşık, getirdiğı açılımlar ve gelişimine yol açtığı ileri teknolojilerle toplumu derinden etkilemeye başlayan bir alana ilişkin böyle bir değerlendirmenin ilk koşulu, farklı algılama ve beklentilere yol açmayacak bir tanım olmalıdır. Bu düşünceden hareketle burada önce Moleküler Biyoloji'nin tanımı ve tarihçesi ele alınacaktır.

Moleküler Biyoloji'nin ülkemizdeki durumu bağlamında ise, Türkiye'nin bu alanda neler yaptığından çok neler yapamadığının belirlenmesi ve bunların nedenlerinin irdelenmesi yerinde olacaktır. Böylece bir (öz)eleştirel değerlendirmenin sonuçları Türkiye gibi bir ülkede kök sallamaya çalışan her yeni alan için geçerli olabilir ve bu yönde ileride geliştirilecek politikalara ve eylem planlarına ışık tutabilir.

Tanım ve Tarihçe

Moleküler Biyoloji, bu deyimini oluşturan sözcüklerin anlamları doğrultusunda, yaşamı moleküler düzeyde inceleyen bir araştırma alanı, olarak tanımlanabilir. Ancak, Moleküler Biyoloji bu tür bir tanımın ötesine taşan devingen bir kavramdır ve bu yüzyılın ikinci yarısındaki gelişmelere koşut olarak değişikliklere uğramış ve yeni içerikler kazanmıştır.

1930'lu ve 1940'lı yıllarda Genetik alanında yapılan buluşlarla, genin biyolojik bilgi içeren bir fiziksel/kimyasal birim olarak belirlemeye başlaması, Bohr ve Schrödinger gibi fizikçilerin yaşamı fiziksel ilkeler esnasında tanımlama girişimlerine neden olmuştur ^(1,2). Özellikle, Schrödinger'in ortaya koyduğu düşünceler dönemin çok sayıda yetenekli genç fizikçi ve kimyacısının biyoloji problemlerine yönelmesine yol açmıştır. Moleküler Biyoloji deyiminin ilk kez, bu dönemde, 1938 yılında kullanılmış olması ⁽³⁾, bu bağlamda, bir rastlantı değildir ve yaşam bilimlerinde gerçekleşmeye başlayan heyecan verici gelişmelerle bilim dünyasında filizlenmeye başlayan bu yeni kavramın ilk yansıması olarak düşünülebilir. Bu şekilde tetiklenen ve genetik çalışmalarıyla desteklenen süreç 1950'li yıllarda proteinlerin ikincil yapısının aydınlanması ⁽⁴⁾ miyoglobin ve hemoglobin gibi pro-



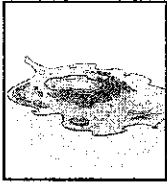
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

teinler ^(5,6) ile DNA molekülünün ⁽⁷⁾ üçboyutlu yapılarının tanımlanmaları ile sonuçlanmıştır.

Bu ilk dönemde Moleküler Biyoloji statik biyolojik yapıların fiziksel yöntemlerle moleküler düzeyde incelenmelerini hedefleyen, bir ölçüde betimleyici (descriptive) bir disiplin olarak görülmüştür. Ancak, Watson ve Crick'in DNA modelini konu alan klasik makalelerin de ⁽⁷⁾ dile getirdikleri gibi, DNA molekülünün yapısının aydınlanması beraberinde araştırmacılar için yeni dürtü niteliğinde bir dizi soruyu getirmiştir. Araştırmaların bu sorulara yönelmeleriyle daha sonraki yıllarda kalıtsal şifre ve de DNA eşlenmesi (replikasyon) ile gen anlatımı (ekspresyonu) gibi süreçler ele alınarak ana hatlarıyla aydınlatılmıştır ⁽⁸⁻¹¹⁾. Bu çalışmalar, 1950'li yılların ikinci yarısı ile 1960'lı yıllarda Moleküler Biyoloji'ye, dinamik süreçleri ve bu süreçlerde görevli moleküllerde yapı-işlev ilişkilerini inceleyen bir disiplin boyutu kazanmıştır. Moleküler Biyoloji'nin bu yeni tanımı analitik, preparatif ve rekonstitütif ögeler içerir; başka bir deyimle, bu tanım hücre özütlerinden hücre altyapıları ve makromoleküllerin elde edilerek saflaştırılması. Saflaştırılan yapıların gerektiğinde ögelerine ayrıştırılması ve bu ögelerin kontrollü koşullarda bir araya getirilmesiyle, biyolojik yapının ve işlevin yeniden sağlanması (rekonstitüsyon) gibi etkinlikleri kapsar. Bu tür çalışmalar DNA replikasyon komplekslerinin ^(9,10), ribozomların ⁽¹¹⁻¹³⁾, ve kromatinin (alt)yapılarının ve işlevlerinin ^(14,15) büyük ölçüde aydınlanmasını sağlamıştır.

1960'lı yıllar aynı zamanda DNA eşlenmesinde rol oynayan replikasyon enzimleri ^(9,10) ile DNA molekülünü belirli dizilerinden kırma özelliğine sahip restriksiyon enzimlerinin ⁽¹⁶⁾ bulunuşuna da tanıklık etmiştir. Bu buluş ve gelişmeler ise 1970'li yıllarda ortaya çıkan Rekombinant DNA ^(9,17,18) çağının altyapısını oluşturmuştur. Rekombinant DNA teknolojisi son on yıl içinde polimeraz zincir reaksiyonu (*polymerase chain reaction* (PCR)) tekniğinin ⁽¹⁹⁾ geliştirilmesiyle ayrı bir ivme kazanmış, bu son teknik genlerin klonlanması ve genlerin (DNA'nın) birincil yapısının analizine yönelik üstün kolaylıklar getirmiştir.

1970'li yılların ikinci yarısında ilk DNA dizi analizi yöntemleri de geliştirilmiştir ^(20,21). Bu gelişmeler üzerine ABD'de Enerji Bölümü (DOE) ile Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) öncülüğünde, 2003-2004 yıllarında tamamlanması beklenen İnsan Genomu Projesi başlatılmıştır ⁽²²⁾. İnsan DNA'sının birincil yapısının belirlenmesini hedefleyen ve paralelinde çeşitli diğer canlı genomlarında benzer çalışmaları tetikleyen bu proje çok daha güçlü DNA dizi analizi sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Şimdiden, yürütülen çalışmalarla elde edilen olağanüstü boyutlardaki bilginin değerlendirilmesi ve analizine yönelik olarak Biyoinformatik adı altında yeni bir araştırma alanı ortaya çıkmıştır.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

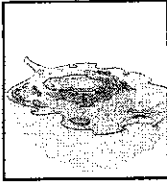
Son yirmibeş yılın gelişmelerinin ışığında Moleküler Biyoloji tanımının kapsamı bir kez daha (bu yeni gelişmelerin hakkını verecek biçimde) genişleme geçirmiştir. Günümüzde Moleküler Biyoloji tanımı yukarıdaki (1950’li ve 1960’lı yılların Klasik Moleküler Biyoloji’sinin) tanımlar(ın)a ek olarak Rekombinant DNA tekniklerinin kullanımıyla gerçekleştirilen tüm etkinlikleri de kapsamaktadır. Moleküler Biyoloji, ayrıca, Yapısal Biyoloji ve Hücre ve Gelişim Biyolojilerinden gelen bilgilerinde değerlendirilmesiyle molekül sel süreçlerin, moleküler ve hücreler arası etkileşimlerin dinamik betimlenmelerinin yapıldığı ve buna yönelik özgün yöntem, araç ve gereçlerin geliştirildiği bir alandır ⁽²³⁾. Son olarak, Moleküler Biyoloji, Rekombinant DNA Teknolojisi ve Biyoinformatik gibi yeni açılımları ile de değerlendirilmektedir.

Moleküler Biyoteknoloji

Yeni genleri bulmaya, genlerin birincil yapılarındaki değişiklikleri (mutasyonları) tanımlamaya, genlerde yapay biçimde değişiklik yaratmaya ve de değerli (örneğin insan) proteinleri(ni) büyük ölçekte üretmeye yönelik olarak sunduğu olanaklarla Rekombinant DNA Teknolojisi (başka bir deyişle Gen Mühendisliği ya da Moleküler Biyoteknoloji), yepyeni bir uygulama alanıdır. Tanım açısından (24) insanlık tarihi boyunca uygulama bulan ve günümüzde Biyoteknoloji adı altında toplanan teknolojiler, 1980’li yıllarda bir anda ön plana çıkışlarını rekombinant DNA Teknolojisi’nin kazanımlarına borçludur. Günümüzde bu teknoloji tıp, tarım ve sanayi gibi farklı alanlara hitab eden çok geniş bir sektör yaratmış, Moleküler Biyoloji’yi soyut bir temel bilimsel alan olarak algılayıp, gereken önceliği vermeyen gelişmekte olan bir çok ülke için birden güncel ve çok öncelikli bir alan konumuna gelmiştir. Bu ise Moleküler Biyoloji alanındaki çalışmalara dolaylı yolla da olsa önemli miktarlarda kaynağın aktarılmaya başlanmasını sağlamıştır. Ancak, günümüzde temel bilimler arasında teknolojiyle başabaş giden tek alan olan Moleküler Biyoloji için bu oldukça gecikmiş bir yatırım olmaktadır.

Türkiye’de Moleküler Biyoloji

Ülkemiz, Moleküler Biyoloji’nin gerek başlangıcını belirleyen (yaklaşık 1930’lu yıllardan 1950’li yıllara dek uzanan zaman dilimindeki) gelişmelerin, gerekse 1950-1970’li yıllar arasındaki ikinci döneminin dışında kalmıştır. Ülkemizde bu alanda 1970’li yıllara dek gerekli bilimsel altyapı ve birikimin yokluğu ve yetkili kurumların gerekli politikaları geliştirmede yetersiz kalışı nedeniyle hiçbir özgün bilimsel çalışma gerçekleştirilmemiştir.



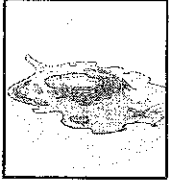
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Hacettepe Üniversitesi ile Orta Doğu Teknik Üniversitesi gibi üniversitelerin bu alanda araştırmacı yetiştirmek amacıyla sınırlı sayıda kıdemli elemanı ve doktora öğrencisini eğitmek üzere 1960'lı yılların ikinci yarısında yurtdışına göndermeleri, Moleküler Biyoloji'nin Türkiye'de yerleştirilmesine yönelik ilk girişimler olmuştur. Ülkeye dönen araştırmacıların başlattıkları eğitim etkinlikleri ve Nükleik Asit Kimyası, Viroloji ve Hücre Biyolojisi ağırlıklı konularda yaptırılan doktora tezleriyle 1970'li yıllarda Türkiye'de Moleküler Biyoloji eğitimi almış sınırlı sayıdaki ilk kuşak araştırmacının yetişmesi mümkün olmuştur. Bu iki üniversite günümüze dek bu alandaki etkinliklerini sürdürmüşler, yetiştirdikleri ve bir bölümü başka üniversitelere geçen ikinci (ve üçüncü) kuşak araştırmacılarla Moleküler Biyoloji'nin ülkemizde filizlenmesine katkıda bulunmuşlardır. Günümüzde Hacettepe Üniversitesi'nde yerleşik araştırma gruplarının ön plânda Moleküler İnsan Genetiği konularında, Orta Doğu Teknik Üniversitesi'ndeki araştırmacıların ise Bitki Moleküler Biyoloji'sinden Moleküler Biyoteknoloji'ye dek uzanan geniş bir yelpazede çalıştıkları görülmektedir.

1974 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Biyofizik Kürsüsü bünyesinde kurulan bir araştırma grubu, ülkemizde bu dönemde Moleküler Biyoloji alanında bir hareketlenme başlatmıştır. Bu grubun gen ekspresyonu ve protein sentezi üzerine 1976-83 yılları arasında yaptığı çalışmalar, uluslararası yayınlar ve onun üzerinde tamamlanmış (doktora) tez çalışmasıyla sonuçlanmıştır. Grubun, 1983 yılında protein sentezinin mekanizmaları üzerinde düzenlediği uluslararası toplantıya dayanarak hazırlanan kitap⁽²⁵⁾, günümüzün Biyokimya ve Moleküler Biyoloji ders kitaplarında bu konudaki ana bir kaynak olarak yer almaktadır. Ancak, 1982 yılında Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) tarafından hazırlanan Yönetmelik uyarınca, bu Kürsü bir Bilim Dalına indirgenerek, Moleküler Biyoloji alanına uzak, bir Anabilim Dalına bağlanmıştır. Bu uygulama Kürsüde yetişen araştırmacıların büyük bölümünün yurtiçi ve yurtdışındaki başka kuruluşlara dağılmasıyla sonuçlanmıştır.

1977 yılında Boğaziçi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kurulu uzun tartışmalardan sonra bir Biyoloji Bölümünün kurulması yönünde karar almıştır. Ülkemizde, Moleküler Biyoloji'yi eğitim ve araştırma alanı olarak tanımlayan ilk birim olmasına karşın, bu Bölümün, etkinliklerini yansıtan bir adla, kurulması mümkün olmamıştır. Boğaziçi Üniversitesi Biyoloji Bölümü ana araştırma konusu olarak Moleküler İnsan Genetiğini seçmiş ve etkinliklerini yakın zamana dek kalıtsal insan hastalıklarının moleküler tanısı ve bu hastalıklarla bağlantılı yeni mutasyon türlerinin belirlenmesi üzerinde yoğunlaştırmıştır.

Türkiye'de Moleküler Biyoloji adına gerçekleşen ilk çalışmaların hiç biri bu adı taşıyan bir birimde gerçekleşmemiştir. Bu olgu, 1980'li yıllara dek, ülkemizin

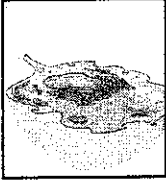


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Moleküler Biyoloji'yi gerçek anlamda tanımlama ve onu özgün bir alan olarak algılamada çektiği sıkıntıyı ortaya koymaktadır. Bu sıkıntıyı 1982 yılında kurulan TÜBİTAK, Temel Bilimler Enstitüsü, Biyoloji Bölümü'nün örneğinde de görmek mümkündür. Moleküler Biyoloji alanında araştırma yapması amacıyla ⁽²⁶⁾ kurulan bu Bölüme de etkinlikleriyle uyumlu bir ad vermek mümkün olmamıştır. Bu Bölüm 1980'li yıllarda etkinliklerini Moleküler Biyoteknoloji alanına kaydırmış ve 1992 yılında Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji (GMBAE) adı altında yeniden yapılanmıştır. Halen altyapısı ve kadrosu ile Türkiye'de Moleküler Biyoloji alanındaki en güçlü bir birikimi oluşturan GMBAE, günümüzde TÜBİTAK, Marmara Araştırma Merkezi tarafından benimsenen politikalar doğrultusunda, ön planda ülkemizde Biyoteknoloji sanayini besleyecek stratejik ve sözleşmeli araştırma yapma görevini üstlenmiştir.

1980'li yıllar yetkili kurumların ülkemizde Moleküler Biyoloji'nin önemini ilk kez belirgin biçimde algılamaya ve dile getirmeye başladıkları döneme karşılık gelmektedir. Bu bağlamda, 1983 yılında yayımlanan "Türk Bilim Politikası: 1983-2003" Moleküler Biyoloji'nin öncelikli bir temel bilimsel alan olarak ele alındığı ilk ve de başlıca belgeyi oluşturmaktadır ⁽²⁷⁾. Diğer yandan, 1982 yılında YÖK tarafından hazırlanan Yönetmelik'le Moleküler Biyoloji ilk kez Biyolojik Bölümler içinde ayrı bir Anabilim Dalı olarak tescil edilmiştir. Böylece bu yıla dek bu kritik alanın yerleşmesine yönelik ciddi hiçbir girişimde bulunmayan Türkiye'de, bir anda Moleküler Biyoloji adı altında faaliyet göstermesi beklenen -ancak bir ölçüde içi boş- onlarca birim ortaya çıkmıştır. Sorumlulukları genelde uygun bir uzlaşma sürecinden geçmemiş öğretim üyelerince üstlenilen bu Anabilim Dallarında, Moleküler Biyoloji eğitimi çoğu zaman otodidakt yöntemlerle yürütülmüştür. YÖK'ün, Milli Eğitim Bakanlığı'nın ilgili programlarının yanı sıra, 1990'lı yıllarda Moleküler Biyoloji alanında doktora eğitimi yapmak üzere yurtdışına bursiyerler göndermeye başlaması oldukça geç de olsa bu aksaklığı düzeltmeye yönelik bir uygulama olarak düşünülebilir. Bursiyerler ile gidilecek kurumların titizlikle seçimi, bursiyerlerin yurtdışı eğitimleri süresince yakından izlenmesi ve eğitimini tamamlayarak yurda dönen araştırmacılara gereksindikleri altyapı ve kaynak ile uygun araştırma ortamına sahip araştırma kuruluşlarında çalışma olanağının sağlanması durumunda bu uygulamanın başarıya ulaşması beklenebilir.

YÖK tarafından kurulan Moleküler Biyoloji Anabilim Dallarının Biyoloji Bölümleri bünyesinde yer alması, bu kararda Moleküler Biyoloji'nin (Biy)Fizik, (Biy)Kimya (ve de Matematik) boyutlarının gözden kaçmış olduğunu ortaya koymaktadır. Moleküler Biyoloji'nin ülkemizde Biyoloji altında ele alınışı, Biyoloji topluluğunun bu moda uymaya başlayan alana sahip çıkma eğiliminden, ancak,



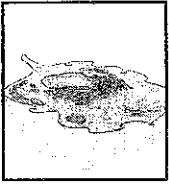
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

aynı zamanda, ülkemizin Fizik ve Kimya topluluklarının (gelişmiş ülkelerde daha 1930'lu yıllarda gerçekleşen aksine) Moleküler Biyoloji'nin kendi alanları ile yakın bağlantısını yeterince algılayamamalarından kaynaklanmaktadır. 2000'li yıllara girerken ülkemizde bazı köklü (teknik) üniversiteler, en sonunda bünyelerinde, büyük bir olasılıkla Moleküler Biyoloji alanında eğitim ve araştırma etkinlikleri hedefleyen, Bölümler kurma yönünde kararlar almıştır. Ancak, bu Bölümlerinde Biyoloji genel adı altında kurulmaları 1980'li yılların başındaki kavram karmaşasının Türkiye'de günümüzde de sürmekte olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda yurtdışından dönen bazı araştırmacılar, çevrelerinde kurdukları araştırma gruplarıyla, ülkemize bu alanda yeni bir ivme kazandırmayı vaat etmektedir. Yakın zamanda Bilkent Üniversitesi'nde kurulan ve Moleküler Onkoloji konularına yönelik bir araştırma grubu bu tür oluşumların bir örneğidir. Bilkent Üniversitesi, ayrıca, kurduğu birime Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü adını vererek Moleküler Biyoloji'nin ayrı, özgün bir alan olarak tescili yönünde bir ilk oluşturmuştur. Bilkent Üniversitesi'nin bu uygulaması, başka üniversitelere de örnek olmaya başlaması açısından önem taşımaktadır.

1980'li yılların sonlarından başlayarak Moleküler Biyoloji yöntemleri, özellikle Rekombinant DNA teknikleri ile PCR-Teknolojisi, Biyomedikal disiplinlerde, ayrıca Tarım ve Hayvancılıkta, uygulama bulmuştur. Bu yolla pek çok hastalığa temel teşkil eden mutasyon tipinin belirlenmesi mümkün olmuş, tanımlanan bu mutasyonlara, ayrıca moleküler belirteçler aracılığıyla, çeşitli (patojen) tür ve soyun belirlenmesi ve izlenmesine yönelik moleküler tanı sistemleri geliştirilmiştir. Bu tür uygulamalar ülkemizde de son yıllarda yansımasını bulmuş ve Tıp, Fen ve Ziraat fakültelerinin (yukarıda örneklenenlerin ötesinde) çeşitli bölümlerinde, Moleküler Biyoloji yöntemlerini (ticari kitlerin yardımıyla da olsa,) uygulayan oldukça çok sayıda araştırma grubu ortaya çıkmıştır. Söz konusu yöntemleri kullanan araştırmacı sayısının artışına bağlı olarak, araştırmacılar arasındaki etkileşimin (yakın geçmişte kurulan Genom Araştırmaları Konsorsiyomu örneğinde olduğu gibi) yoğunlaştığı gözlenmektedir. Bu etkinlikler, Moleküler Biyoloji'nin dolaylı yolla da olsa Türkiye'de kabul görmesi açısından umut vericidir.

Diğer yandan, bütün bu kıpırdamalara karşın, gerçek temel bilimsel anlamda (yukarıda yapılan tanımlara uygun olan) Moleküler Biyoloji çalışmalarının yürütüldüğü (gerekli ortam, birikim ve altyapı olanaklarının bulunduğu) kuruluşlar yok denecek kadar azdır. Bu nitelikte kuruluşlar ise alanlarındaki ağır uluslararası yarışım koşulları ve ülkemizde temel bilimsel çalışmalara yönelik özendirici ortam ve politikaların yetersizliği nedeniyle, Moleküler Tıp ve biyoteknoloji gibi, uygulamalı alanlara yönelmektir. Sergilenen eğilimde hiç kuşkusuz (çeşitli duyarlı



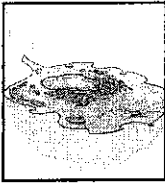
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

öğeleri içeren model sistemlerde, farklı karmaşık yöntemin birlikte kullanımı becerisini gerektiren) Moleküler Biyoloji'nin özgün zorlukları da belirleyici olmaktadır. Günümüzde ülkelerin bilimsel kültür ve altyapı düzeylerinin en belirgin biçimde yansıdığı Moleküler Biyoloji gibi bir alanda uluslararası düzeyde çalışmalar gerçekleştirebilen tek tük araştırma grubu ise bu etkinliklerini genelde yurtdışındaki kuruluşlarla yaptıkları işbirliği sayesinde sürdürebilmektedir.

Türkiye'nin Moleküler Biyoloji alanındaki mütevazı konumu yapılmış uluslararası yayınların incelenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Geniş kapsamlı bir Moleküler Biyoloji tanımına girebilecek yayınların sayısı 1997 yılında 45 tir. Moleküler Biyoloji yöntemlerinin kalıtsal hastalıkların incelenmesi ve tanısında kullanıldığı çalışmalar (n=23) bu yayınlar arasında en büyük grubu oluşturmaktadır. Bu gruba Nükleik Asit Kimyası, Genetik Toksikoloji, Moleküler Onkoloji, Moleküler Biyofizik ve Moleküler Enzimoloji gibi çeşitli konularda yapılan çalışmalar (n=17) ile Protein Konformasyon Analizi/Konformasyon Simülasyon çalışmaları (n=8) izlemektedir. Bütün bu yayınlar Türkiye'de aynı yıl içinde yapılmış toplam uluslararası yayınların (N=3313) çok küçük bir bölümünü oluşturmakta, gelişmiş ülkelerde büyükçe bir Moleküler Biyoloji araştırma enstitüsünün yıllık başarım düzeyine ulaşmaktan bile uzak kalmaktadır. Yukarıda da değinildiği gibi, yayınların 16 sınıfın yurtdışındaki kuruluşlarla ortaklaşa gerçekleştirilmiş olması, bu kompetitif alanda uluslararası işbirliğinin ve Avrupa Moleküler Biyoloji Örgütü (EMBO) gibi kuruluşlardaki üyeliğimizin sağladığı olanakların gerektiğince değerlendirilebilmesinin, uluslararası normlara ulaşmamız bağlamında taşıdığı öneme işaret etmektedir.

1980'li yıllar Biyoteknoloji'nin ülkemizde de güncellik kazanmaya başladığı bir dönemdir. Biyoteknoloji vaadettiği olanaklarla, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler tarafından, gelişmiş ülkelerin yanı sıra, yer alabilecekleri bir teknolojik akım olarak görülmüştür. Bu ülkeler Biyoteknoloji altyapısını kurmaya yönelik olarak programlar hazırlamış ve aralarında bu amaca yönelik olarak belirli bir dayanışmaya da girmişlerdir. 1992 yılında Birleşmiş Milletler Sanayi Kalkınma Örgütü (UNIDO)nün teknik desteği ile Trieste ve Yeni Delhi'de kurulan ve ülkemizin de üyesi olduğu Uluslararası Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Merkezi (International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)) geliştirmekte olan ülkelerin Biyoteknoloji'de dayanışma arayışlarının bir rürünüdür.

Ülkemizde de Biyoteknoloji üzerine düzenlenmiş oldukça çok sayıda rapor ⁽²⁸⁻³⁰⁾ ve bir derleme yayın ⁽³¹⁾ bulunmaktadır. Ancak, farklı ve çoğu zaman ülkemizin birbirleriyle rekabet çabasındaki devlet kuruluşları tarafından hazırlanan bu raporlar ülkemizin bu konuda tutarlı bir politika izlemesine yardımcı olmamıştır.



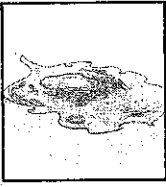
İçerdikleri önerilerin Hükümetler tarafından yeterince benimsenmemiş olduğunu söylemekte mümkün değildir.

Biyoteknoloji'nin uyandırdığı tüm ilgi ve hareketlenmeye karşın 1980'li yıllardan beri geçen 10-15 yıllık sürenin bir değerlendirilmesi yapıldığında, gelişmekte olan ülkelerin Biyoteknoloji'den beklentilerinin gerçekleşmiş olduğunu söylemek çok zordur. Bunun aksine, başlangıçta gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bulunan mesafe, aradan geçen sürede daha da büyümüş ve Biyoteknoloji'nin kazanımlarının yarattığı sektör günümüzde büyük ölçüde ABD'nin tekeline geçmiştir. 1980'li yılların aşırı iyimserliğinde, özellikle Moleküler Biyoteknoloji'yi besleyen temel bilimsel (yani Moleküler Biyoloji) birikimin(in) ve bu birikimi değerlendiren, geri besleyecek bir sanayinin yokluğunda bütün iyi niyetli çabaların sonuçsuz kalacağı öngörülmemiştir. Bu husus gelişmekte olan ülkelerin genelinde olduğu gibi Türkiye için de geçerlidir. Ülkemiz, 1950'li, 60'lı ve 70'li yıllar boyunca gerekli temel bilimsel altyapısını kurmamış olmanın, bunun sonucu bu alanda uzmanlaşmış araştırmacı gücü eksikliğinin sıkıntısını günümüzde Biyoteknoloji alanında öngördüğü atılımları yeterince hızlı ve etkin biçimde gerçekleştirememekle çekmektedir.

Sonuç

Türkiye'nin Moleküler Biyoloji alanında geliştirilmiş bir politikasının olmayışı, ülkeyi bu alanda geçen yarı yüzyılda yaşanan gelişmelerin büyük ölçüde dışında tutmuştur. Ülkemiz, bunun ötesinde, Moleküler Biyoloji'yi gerçek boyutlarıyla algılama ve onu Fizik, Kimya, Matematik ve Biyoloji'nin örtüştüğü, yeni ve özgün bir alan olarak tanımlamada, YÖK'ün Yönetmeliklerine de yansıdığı gibi, yetersiz kalmıştır. Bu yetersizlik ülkemizi günümüzde Moleküler Biyoloji (ve de Moleküler Biyoteknoloji) alanlarında mütevazı bir konumla yetinmek durumunda bırakmıştır.

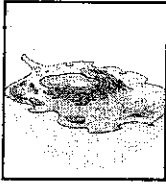
Moleküler Biyoloji ancak 1980'li yıllarda üniversitelerin Biyoloji bölümlerinde bir Anabilim Dalı olarak yer bulmuştur. Gene 1980'li yıllardan başlayarak, Moleküler Biyoloji yöntemlerinin Biyoteknoloji'de ve Biyomedikal araştırmalarda yaygın uygulama bulmasına koşut olarak, ülkemizde bu alana ilişkin dolaylı bir ilgi uyanmış, oldukça çok sayıda araştırmacı Moleküler Biyoloji'nin uygulama alanlarında çalışmaya başlamış ve ayrıca öğrenciler bu alanda doktora eğitimi yapmak üzere yurtdışına gönderilmiştir. Eğitimi tamamlayarak yurda dönen bu genç araştırmacıların yanı sıra, son yıllarda, yurtdışındaki bir araştırma kariyerinden sonra yurda dönen araştırmacılar, mevcut araştırmacılarla birlikte, günümüz Türkiye'sinde bu alanda gereksinilen kritik kütlenin oluşumu için bir fırsat sunmaktadır.



Ancak, DPT, TÜBA, TÜBİTAK ve YÖK gibi kuruluşların eşgüdüm içinde çalışarak Moleküler Biyoloji'yi (ayrıca Moleküler Biyoteknoloji ve de Biyoinformatik'i) bundan böyle ayrı ve öncelikli eğitim ve araştırma alan(lar)ı olarak ele almaları, stratejiler geliştirmeleri ve kaynak yaratmaları gerekmektedir. Bu bağlamda, özellikle önümüzdeki on yılda bu alanda nitelikli ve yetkin bir araştırmacı kuşağının yetiştirilmesi hedeflenmelidir. Bu alan(lar)ın interdisipliner niteliği gözönüne alındığında, bu hedefin gerçekleşmesi, ancak Biyoloji, Fizik, Kimya, Matematik ve de (Biyoinformatik açımlarının ışığında) Bilişim'in eşit ağırlıklı olarak ele alındığı temel eğitim programlarının oluşturulması ve bu tür eğitimi verecek bağımsız Moleküler Biyoloji Bölümlerinin kurulmasıyla olanaklıdır. Aynı doğrultuda, (Moleküler) Biyoteknoloji'nin de ayrı ve öncelikli bir uygulamalı alanı olarak konumunun tanımlanması gerekmektedir. Moleküler Biyoloji'nin geçen yarı yüzyılda gelişmesine benzer bir gelişme gösteren Biyoinformatik ise, (1950'li ve 60'lı yıllardaki hataların tekrarlanmaması için) Türkiye'nin en ivedi biçimde hareket etme zorunluluğunda olduğu bir alanı temsil etmektedir. Son olarak, ülkemiz biyolojik bilgilerin ticarileşmesi sürecine koşut olarak ortaya çıkan patent tekelilerini de gözeterek, özgün biyolojik zenginliklerini güvenceye almak üzere, Moleküler Biyoloji'nin sunduğu teknolojik olanakları değerlendirme becerisini kazanmak zorundadır.

Kaynaklar

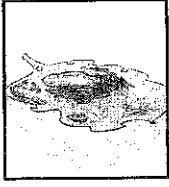
1. Bohr, N. (1933) *Light and Life*. Nature 131, 421-423.
2. Schrödinger, E. (1944) *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell*. Cambridge University Press.
3. Weaver, W. (1938) *Report of the Rockefeller Foundation*.
4. Pauling, L., Corey, R. B., Branson, H. R. (1951) *The Structure of Proteins: Two Hydrogen Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 37, 205-211.
5. Kendrew, J. C., Bado, G., Dintzis, H. M., Perrish, R. G. and Wyckoff, H. T. (1957) *A Three Dimensional Model of the Myoglobin Molecule Obtained by X-ray Analysis*. Nature 181, 662-666.
6. Perutz, M. F., Rossman, M. G., Cullis, A. F. et al (1960) *Structure of Haemoglobin: A Three-Dimensional Fourier Synthesis at 5.5 Å Resolution, Obtained by X-ray Analysis*. Nature 185, 416-422.
7. Watson, J. and Crick, F. H. C. (1953) *Molecular Structure of Nucleic Acids-A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*. Nature 171, 737-738.
8. *The Genetic Code*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology (1966) 31.
9. Kornberg, A. (1989) *For the Love of Enzymes. The Odyssey of a Biochemist*. Harvard University Press.
10. Kornberg, A. (1990) *DNA Replication 3. Edition*. Freeman. New York.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Fetal Aneuploidy

Prof. Dr. G. MONNI



Trinükleotid Tekrarları

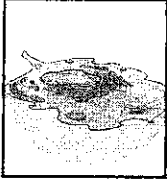
Hasan BAĞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Birzamanlar, trinükleotid tekrarları genom içinde yaygın bulunan tekrar bölgeleri olarak düşünülmekteydi. Fakat 1990'larda yürütülen çalışmalar bu düşüncenin doğru olmadığını gösterdi. Bu görünüşte zararsız olan bölgeler genişlediklerinde hastalığa yol açabilmektedir. Trinükleotid tekrar genişlemelerinin yol açtığı hastalıkların birkaç tanımlayıcı özellikleri bulunur. Birincisi, mutant tekrarlar (genişlemiş alleller) hem somatik hem de germline hücrelerde kararsızlık gösterirler ve birbirini takip eden nesillerde sıklıkla daralmak yerine genişlerler. İkincisi, daha geniş tekrar uzunluğu ile hastalığın sonraki nesillerde daha erken başlaması (antisipasyon: beklenti) ve daha ağır seyretmesi arasında genellikle bir korelasyon bulunur. Son olarak, hastalığa yol açan allelin parental kökeni genellikle antisipasyonu etkiler: paternal geçişler bu hastalıkların çoğu için daha yüksek genişleme riski demektir. Trinükleotid tekrar hastalıkları trinükleotid tekrarlarının gen içinde ya da dışında bulunmaları durumuna göre iki altsınıfta değerlendirilir. Birinci altsınıf şimdilik altı hastalığı içermektedir ve trinükleotid tekrarları kodlama yapmayan bölgelerdedir. Buna karşın ikinci altsınıf poliglutamin bölgeleri kodlayan ekzonik (CAG)n tekrarları ile karakterizedir. Bu ikinci gruba poliglutamin hastalıkları grubu denilir.

Bu konferansın amacı genişlemiş tekrarlar içeren genleri, tekrar artışının mekanizmalarını ve genişlemeler sonucu bozulan moleküler prosesleri tanıtmaktır.

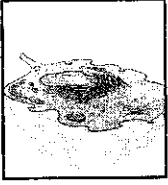
TNT'leri GO'nuan poliglutamin
Normal birerleştirmeye göre GO'nuan tekrar



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Structure and Function of Chromatin

Prof. Dr. Claudio NICOLINI

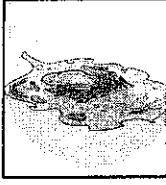


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Kanser Moleküler Genetiği

Prof. Dr. Şükriye AYTER

Haccettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

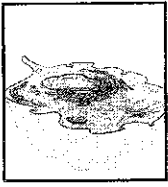


Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Genetiği

Kıymet AKSOY

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD; EC 1.1.1.49) pentoz fosfat yolunun kilit enzimidir. Dünyada 400 milyon insan G6PD enzim eksikliğinden etkilenmektedir. Ülkemizde enzim eksikliği daha çok sıtmanın yaygın olduğu Çukurova ve Antalya yöresinde gözlenmektedir. Sitoplazmik bir enzim olan G6PD kofaktör olarak NADP kullanmakta ve redükte NADP'lerin ana üretim kaynağını oluşturmaktadır. Redükte NADP ise hücreyi oksidan ajanlara karşı koruyan glutatyonun redüklenmesinde kullanılmaktadır. G6PD geni insanda X kromozomunun q28 bandında yer almakta olup telomerden 2 megabaz uzaklıkta, faktör VIII'i kodlayan F8C genine proksimal, kırmızı-yeşil opsin genlerine (R/6-CV) ise distal olarak yerleşmiştir. G6PD geni 13 ekson ve 12 intron içermektedir. mRNA'sı 18500 baz uzunluğunda, genin kodlanan dizimi 1545 baz uzunluğunda ve 515 amino asiti kodlamaktadır. G6PD enziminin aktif formu 2 veya 4 alt ünite içermekte ve moleküler ağırlığı 60 kdalton'dur. Alt birimlerin sentezinden sorumlu bir tek gen bulunmaktadır. Dünyada bugüne kadar 400'ün üzerinde G6PD varyantı rapor edilmiştir. Ülkemizde ise 20'ye yakın varyant rapor edilmiş olup bunların büyük bir kısmı Çukurova ve Antalya bölgesinde saptanmıştır. Dünyada en yaygın olarak gözlenen G6PD varyantı Gd-Akdenizdir. Ülkemizde Gd- Akdeniz varyantının Çukurova ve Antalya bölgesinde yaygın olduğu moleküler düzeydeki çalışmalar ile gösterilmiştir.

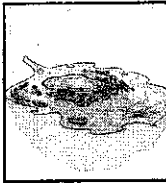


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Türkiye’de Anne ve Çocuk Sağlığının Durumu

Dr. Rıfat KÖSE

AÇSAP Genel Müdürü



Genetik Hastalıkların Önlenmesi Konusunda Sağlık Bakanlığının Yürüttüğü Çalışmalar

Dr. DILEK HAZNEDAROGLU

*Halksağlığı Bilim Doktoru. S.B. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması
Genel Müdürlüğü Daire Başkanı*

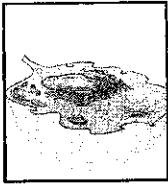
Ülkemizde yılda 1.371.751 bebek doğmakta, 63 363 I beş yas altında 50 748 I ise yenidoğan döneminde kaybedilmektedir. Binde 38.3 olan bebek ölümlerinin % 56'sı yenidoğan dönemi ölümlerdir. Bu dönemi kapsayan neonatal bebek ölüm hızı binde 25.8, postneonatal bebek ölüm hızı binde 16.9'dur

Türkiye'de yapılan her beş evlilikten biri akraba evliliğidir ve bu evliliklerin % 70' i birinci derece, % 83.5 ' i de birinci ve ikinci derece akraba evliliğidir. Güney doğu Anadolu'da % 40' ları bulan akraba evliliği oranlarına rastlanmaktadır. Kırsal yerleşim yerlerinde ve kentlerde gecekondü kesimlerinde akraba evliliğinin yoğun olduğu görülmektedir. Akraba evliliği oranının erkeğin eğitim düzeyinden çok fazla etkilenmezken kadının eğitim düzeyinin yükselmesi (en az ortaokul mezunu) ile azaldığı görülmektedir.

Akraba evliliklerinin sık görüldüğü, talasemi yönünden riskli bölgelerin bulunduğu ülkemizde, genetik hastalıklardan korunma için hizmet sunumunun planlanması gerekmektedir.

Bakanlık olarak çalışmalarımızda temel amaç, ülkenin kişisel ve toplumsal sağlık, ihtiyaç ve sorunlarını çözümleyebilecek sağlık eğitimi, metod, teknik ve araçlarını kullanarak en uç birimlere kadar, halka beden ve ruh sağlığını koruyacak, devam ettirecek ve yükseltecek bilgileri vermek, toplumda sağlık bilinci uyandırmak ve bunları alışkanlık haline getirmektir.

Bakanlığımız yürütülen rutin hizmetler, programların sürdürülmesi ve iyileştirilmesi çalışmalarının yanı sıra yeni gereksinim alanlarında çalışmalar başlatmaktadır. Bebek ölüm hızları profili , neonatal ölümlerin (%0 25.8) postneonatal ölümlerin (%0 16.9) önünde olması, doğum öncesi, doğum, doğum sonrası, yenidoğan döneminin sorunlarına daha fazla eğilme gereksinimini açıkça göstermektedir. Neonatal Resüsitasyon Programı, Genetik Hastalıklardan Korunma Programı, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği'nin çıkarılması, Perinatal Ölümlerin Azaltılması çalışmalarının başlatılması, Çocukluk Hastalıklarına Entegre Yaklaşım bu gereksinim doğrultusundaki Genel Müdürlüğümüzün aktiviteleridir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

1995 yılında aile sağlığı hizmetlerinde genetik danışmanlık ile ilgili multidisipliner bir toplantı gerçekleştirilmiştir. Genetik danışmanlığın bir korunma sanatı olarak tanımlandığı toplantıda doğru tanı, prognoz tayini, risk hesabı ve seçeneklerin gözde geçirilmesinin altı çizilmiş, topluma ve sağlık çalışanına korunma ve risk yaklaşımı çerçevesinde verilecek temel mesajların oluşturulması gereği vurgulanmıştır.

Genetik hastalıklardan korunma programı kapsamında, genetik hastalıkların önlenmesi **3 ana başlıkta** ele alınmaktadır.

1-Genetik Hastalıkların Prenatal Dönemde Önlenmesi. Bu dönemdeki çalışmalar başlığı altında akraba evlilikleri, 35 yaş üstü gebelikler, talassemi, nöral tüp defekti, v.d incelenmesi planlanmıştır.

2-Genetik Hastalıkların Önlenmesi. (neonatal tarama testleri) her yeni doğana tarama yapılması gereği ile erken dönemde öncelikle fenilketonüri ve hipotiroidi yönünden tarama hizmeti verilmesi, ileri dönemlerde diğer taranabilecek hastalıkların (galaktozemi, biotidinaz eksikliği, vb.) programa dahil edilmesi şeklinde düzenlenmiştir.

3-Çocukluk Ve Erişkin Çağda Ortaya Çıkabilen Genetik Hastalıkların Önlenmesi. Alzheimer, diyabet, kalp hastalıkları, kanser v.d. (koroner kalp hastalıklarının folik asitten zengin gıdalarla azaltılması)

Amaçlar:

- 1- Genetik nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması,
- 2- Genetik hastalıkların erken tanı ile tedavisi ve bunlardan oluşacak olan hastalıkların azaltılması.

Genetik hastalıklar, özellikle birinci basamakta ki sağlık personelinin risk yaklaşımını bilmesi ve uygulaması ile büyük ölçüde önlenabilmektedir. Bu hastalıklardan korunma amacı ile sağlık personeli ve halkın eğitimi, tedavi ile kıyaslandığında çok daha az emek ve maliyet gerektirir. Dolayısıyla sağlık alanında tedavi edici hekimlik kadar, koruyucu hekimliğin geliştirilmesi için çaba sarfedilmektedir. Genetik hastalıklar için artmış riskler iyi bir anemnez ile birinci basamakta çalışan sağlık personeli tarafından saptanabilir. Sorun olacağı düşünülen kişiler danışmanlık alabilecekleri yerlere yönlendirilebilirler .

Birincil, ikincil, üçüncül korunma kavramları çerçevesinde bu hastalıklar için her basamakta yapılması gereken müdahaleler sağlık personeline verilen rutin hizmetlerin bir parçası olmalıdır.

Sağlık hizmet sunumunda her alanda olduğu gibi genetik hastalıklardan korunma-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

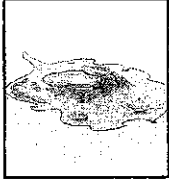
da da "risk yaklaşımı" prensibi önemlidir. Bu yaklaşımın gerçekleştirilmesi için sağlık personelinin, ihtiyacı olanı, yani risk grubuna gireni, önceliği olanı iyi tanıması çok önemlidir.

Sağlık personeli hizmet sunumunda kişisel sağlık davranışlarını (aile planlamasında etkili yöntem kullanımı, dengeli beslenme, nöral tüp defektlerinin önlenmesinde prekonsepsiyonel folik asit kullanımı, düzenli doğum öncesi bakım, sağlıklı koşullarda doğum yapılması, yenidoğan bakımı, uygun gebelik yaşı (>18, <35), akraba evlilikleri yapılmaması) geliştirmek ve olumlu yönde değiştirebilmek için her fırsatı değerlendirmelidir.

Sağlıklı bir çocuk sahibi olmak için sağlıklı anne ve baba, sağlıklı bir gebelik, sağlıklı doğum ve sağlıklı yenidoğan bakımı ve çocuk izlemleri gereklidir.

Sağlık çalışanlarının başlıca yapması gerekenler:

- Tüm sağlık çalışanlarının genetik danışmanlık konusunda güncel bilgilere sahip olması
- Aile planlamasında etkili yöntem kullanımı ve planlanmış gebeliklerin oranını artırarak sağlıklı gebeliklerin oranını artırmak için her fırsatın değerlendirilmesi
- Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde dengeli beslenmenin sağlanması, gebelik öncesi başlayıp gebeliğin ilk 3 ayında devam etmek üzere folik asit alımının önemi hakkında bilgilendirme yapılması
- Düzenli doğum öncesi bakım, sağlıklı koşullarda doğum, yenidoğan bakımı ve önemi hakkında bilgilendirme yapılması
- Fenilketonüri ve hipotiroidi için tüm yenidoğanlarda testlerin yapılmasının sağlanması
- Anne ve babaların risk faktörleri konusunda uyarılması, Akraba evliliklerinin sakıncalarının anlatılması
- Gebelikte ilaç kullanımı, teratojenik maddeler konusunda bilgilendirme yapılması
- İleri yaş (35 ve üzeri) gebelerin doğum öncesi tanı yöntemlerinden yararlanmalarının gereği hakkında bilgilendirilmesi ve bu konuda hizmet alabilecekleri merkezlere yönlendirilmesi
- Daha önce doğumsal anomalili ya da kalıtsal hastalıklı bebeği olan, sık düşük ve ölü doğum yapan, ailesinde genetik hastalık taşıyıcılığı bulunan vd. risk yaklaşımı gerektiren gebelerin ileri düzeyde danışmanlık almak üzere ilgili merkezlere yönlendirilmesi



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

- Genetik danışmanlıkta her aşamada basit, anlaşılabilir ilgilendirme yapılarak danışmanlık için başvuranın bilinçli karar vermesini sağlayan bir yöntem kullanılması

Akraba evliliği yapmak otosomal resessif kalıtsal hastalıklar ve bir dereceye kadar da multifaktöryel kalıtsal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle akraba evliliği yapmaktan kaçınmak bu hastalıklardan korunmak için çok önemli ve çok kolay bir yoldur.

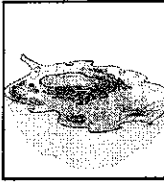
Hızlı ekonomik sosyal ve demografik değişimlerin yaşandığı Türkiye’de akraba evliliğinin yaygınlığının devam etmekte olduğu görülmektedir. Gerek sosyal bilimcileri gerek sağlık bilimcilerini ilgilendiren bu konunun disiplinler arası bir yaklaşımla ele alınması uygun olacaktır

Genel Müdürlüğümüzün başlatmış olduğu Genetik Hastalıklardan Korunma Programı çerçevesinde konu ile ilgili el kitabı, broşürler hazırlanmakta, başlangıçta 25 proje ilinde olmak üzere sağlık personeli eğitimleri planlanmakta, yenidoğanlarda fenilketonüri, hipotiroidi taramalarının yapılması için uygun alt yapı oluşturulmaya çalışılmakta ve çalışmaların kapsamının zaman içerisinde genişletilmesi planlanmaktadır.

ÖZET

Türkiye’de yapılan her beş evlilikten biri akaraba evliliğidir ve bu evliliklerin % 70’ i birinci derece, akraba evliliğidir. Akraba evliliklerinin sık görüldüğü, talassemi yönünden riskli bölgelerin bulunduğu ülkemizde, genetik hastalıklardan korunma için hizmet sunumunun planlanması gerekmektedir

Bakanlığımız yürütülen rutin hizmetler, programların sürdürülmesi ve iyileştirilmesi çalışmalarının yanısıra yeni gereksinim alanlarında çalışmalar başlatmaktadır. Bebek ölüm hızları profili , neonatal ölümlerin (%0 25.8) postneonatal ölümlerin (%0 16.9) önünde olması, doğum öncesi, doğum, doğum sonrası, yenidoğan döneminin sorunlarına daha fazla eğilme gereksinimini açıkça göstermektedir. Neonatal Resüsitasyon Programı, Genetik Hastalıklardan Korunma Programı, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği’nin çıkarılması, Neonatal ve Perinatal Ölümlerin Azaltılması çalışmalarının başlatılması, Çocukluk Hastalıklarına Entegre Yaklaşım bu gereksinim doğrultusundaki Genel Müdürlüğümüzün aktiviteleridir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Genetik hastalıklardan korunma programı kapsamında **Amaçlar:**

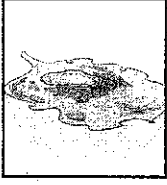
- 1- Genetik nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması,
- 2- Genetik hastalıkların erken tanı ile tedavisi ve bunlardan oluşacak olan hastalıkların azaltılması, olarak belirlenmiştir.

Genetik hastalıklar,

- a) Genetik Hastalıkların Prenatal Dönemde Önlenmesi
- b) Genetik Hastalıkların Önlenmesi
- c) Çocukluk Ve Erişkin Çağda Ortaya Çıkabilen Genetik Hastalıkların Önlenmesi olarak, **3 ana başlıkta** ele alınmaktadır.

Sağlık personeli hizmet sunumunda kişisel sağlık davranışlarını (aile planlamasında etkili yöntem kullanımı, dengeli beslenme, nöral tüp defektlerinin önlenmesinde prekonsepsiyonel folik asit kullanımı, düzenli doğum öncesi bakım, sağlıklı koşullarda doğum yapılması, yenidoğan bakımı , uygun gebelik yaşı (>18, <35) ,akraba evlilikleri yapılmaması) geliştirmek ve olumlu yönde değiştirebilmek için her fırsatı değerlendirmelidir.Sağlıklı bir çocuk sahibi olmak için sağlıklı anne ve baba, sağlıklı bir gebelik, sağlıklı doğum ve sağlıklı yenidoğan bakımı ve çocuk izlemleri gereklidir.

Genetik Hastalıklardan Korunma Programı çerçevesinde konu ile ilgili el kitabı, broşürler hazırlanmakta,başlangıçta 25 proje ilinde olmak üzere sağlık personeli eğitimleri planlanmakta, yenidoğanlarda fenilketonüri, hipotiroidi taramalarının yapılması için uygun alt yapı oluşturulmaya çalışılmakta ve çalışmaların kapsamının zaman içerisinde genişletilmesi planlanmaktadır.

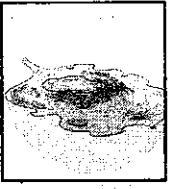


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

İmplantasyonda Ekstrasellüler Matriks Proteinleri ve Metaloproteinlerin Rolü

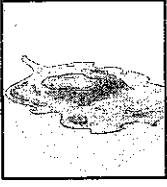
Dr. Ayşe DEMİR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

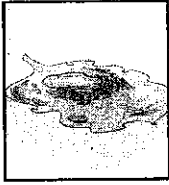
PANEL



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

HÜCRE BİYOLOJİSİ

Moderatör: Prof. Dr. A. Kevser PİŞKİN



Membran Reseptörlerinden Hücreye Sinyal İletimi

A. Kevser PİŞKİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Kanda çözünen sinyal molekülleri hücrelere plazma membranındaki özgül reseptörleri aracılığıyla etkilerler. Hormonlar, büyüme faktörleri, nörotransmitterler gibi geniş bir molekül grubunu içeren bu sinyaller; reseptörlerine yüksek affinite ile tersinir olarak bağlanırlar ve bu bağlanma hücrede oluşacak olan olayları tetikler.

Membran reseptörleri çoğunlukla transmembran glikoproteinlerdir. Bazı glikolipidler de membran reseptörü olarak işlev görürler. Glikoprotein yapıdaki reseptörler, G-etkileşenler ve tirozin kinaz aktiviteliler olmak üzere iki geniş grupta toplanabilirler. G-proteinlerle etkileşen membran reseptörleri membranı yedi kez kat eden a sarmallarından oluştukları için "yedi sarmallı reseptörler" olarak da adlandırılırlar. Hücrede genellikle çeşitli metabolik olayların düzenlenmesi, salgılama ve kasılma gibi tepkilerin oluşması ile ilgili sinyalleri alırlar. Tirozin kinaz aktivitesi reseptörleri ise membranı bir kez kat eden bir veya birden çok alt birimden oluşan reseptörlerdir. Bu grup reseptörler daha çok hücre çoğalması ve farklılaşması ile ilgili olayları düzenlerler. Ancak, bu iki gruptaki reseptörler sinyal iletim yolu boyunca iletişim kurarlar.

Membran reseptörlerini uyaran sinyal hücre içine iletilirken giderek artan sayıda molekülün silsileler halinde etkilenmesi ile amplifiye edilir. Bu silsile içinde yer alan ikinci mesajcılardan kinazlar sinyalin genişletilmesinde büyük önem taşırlar. Örneğin, büyüme faktörü uyarısı ile reseptörde oluşan tirozin kinaz etkisi ras üzerinden sırasıyla raf, MEK ve ERK fosforilasyonlarını oluşturur ve ERK çekirdeğe geçerek transkripsiyon faktörlerine sinyal ulaştırır. cAMP'ın ikinci mesajcı olarak yer aldığı iletim sisteminde de kinazlar önemli rol oynarlar. İnozitol fosfolipidleri yoluyla sinyal iletiminde ise hücre içinde artan kalsiyum, birçok kinazın aktifleşmesine neden olurken diğer mediyatör diaçil gliserol de protein kinaz C'i aktifleştirir.

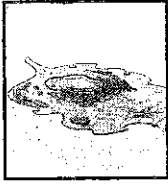
Membran resptörlerinin integrinlerle etkileşimi ve hücre iskeletinde sinyal iletimi konusunda artan veriler sinyal iletiminin hücre hareketliliğindeki önemini vurgularken hücrenin yaşam veya ölümü seçmesinde de membrandan alınan sinyallerin önemli olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, hücredeki sinyal iletimi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça ileten



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

moleküllerin ayrı silsileler halinde değil dinamik bir ağ yapısında işlediği anlaşılmaktadır. Bu ağların tüm karmaşıklığına rağmen hücrede sinyali hedefe net bir biçimde götürecek kadar özgül olmaları hücredeki fizyolojik olaylar için temel oluşturmaktadır.



Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyolojide Görüntüleme Yöntemleri

Nejat TOPÇUOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

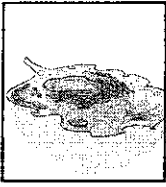
Hücre Biyolojisinde, çeşitli yöntemlerle incelenen biyolojik objelerin görüntülenmesi için günümüze gelinceye kadar pekçok yöntem geliştirilmiştir. Bu konu, ışık mikroskopi, elektron mikroskopi ve moleküler biyoloji alanındaki görüntüleme yöntemleri olarak ayrılmak suretiyle açıklanacaktır.

Işık Mikroskopik Yöntemlerde; Genel olarak rutin Sitolojik ve Histolojik Preparatların incelenmesinde uygulanan Aydınlık alan mikroskobu; özellikle Mikrobiyolojide ve Planktonların incelenmesinde kullanılan Karanlık Alan mikroskobu örnekleri verilecektir. Hücre kültürü Laboratuvarlarının canlı hücreleri incelemede kullandıkları Fazkontrast mikroskobu; Kristal yapıları incelemede kullanılan Polarizasyon mikroskobu örnekleri gösterilecektir. Biyoloji ve Tıp'ta birçok anabilim dalında rutin tanı aracı olarak kullanılan Fluoresan Mikroskopik yöntemler ile, Hücreleri derinliğine inceleme olanağı veren Konfokal Laser Tarama Mikroskobu görüntüleme yöntemlerinden örnekleri ile gösterilecektir.

Elektron Mikroskopik olarak; Biyolojik Objelerin içsel, kesit Ultrastrüktür yapılarını incelemede kullanılan Transmisyon Elektron Mikroskobu(TEM) ve dış yüzeyel Ultrastrüktürlerini incelemede kullanılan Scanning (Tarama) Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleme yöntemleri örnekleriyle gösterilecektir.

Moleküler Biyoloji alanında görüntülemeye; Jel elektroforezi yöntemi ile ayrılan DNA ve RNA örneklerindeki ayrıntıların çeşitli yöntemlerle görüntülenmesine değinilecektir.

Ayrıca, Nukleik asit problemlerinin sitoloji hücresel veya kromozom preparatlarındaki denatüre edilmiş DNA veya RNA ile hibridizasyonuna dayanan bir moleküler yöntem olan Fluoresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi örnekleri de gösterilecektir.



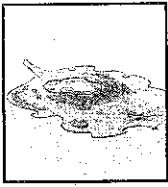
T Lenfosit Ontogenezi

Tevfik AKOĞLU

Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul

Lenfositlerin de kemik iliğindeki stem hücreden köken aldıkları uzun yıllardır bilinir. Ancak stem hücreden köken alan diğer myeloid, monositoid ve eritroid elemanların gelişim süreci büyük ölçüde açıklanabildiği halde son birkaç yıla kadar lenfoid gelişim süreci bilinmiyordu. Bunun en önemli nedeni diğer elemanların değişik yöntemlerle kültürü yapılabildiği halde (kısa ve uzun süreli kemik iliği kültürleri) lenfoid ana hücre (CLP) kültürünün başılamaması idi. Üç yıl önce stem hücreden lenfoid ana hücrenin gelişimini sağlayan in vitro kültür yapılabildi ve lenfoid gelişim sürecinde önemli faktörlerin anlaşılabilmesi mümkün oldu. Kemik iliği kökenli CLP, fenotipik olarak CD34+, c-kit+, CD45RA+, CD10-, Thy-1 -, Lin- dir. Bu hücre timusa göç ettikten sonra timik çevrenin etkisi ile diferansiyasyonuna devam eder. Önce CD44 antijenini kazanır (pro-T hücresi). Bu aşamada CD4 düşük, CD8 negatiftir. Giderek c-kit, ve CD34 kaybedilerek CD4 ve CD8 pozitif hale gelir. Medullaya geçişten sonra ise titiz bir ayıklanma ile (pozitif ve negatif seleksiyon) CD4 ve CD8 pozitif hücreler olarak periferde çıkarlar. Bu farklılaşımında en önemli çevre faktörü hücre yüzeyindeki Notch reseptörüdür. Timik çevrede ise çok sayıda Notch ligandı bulunur. Reseptör ligandı ile bağlandıktan sonra reseptörün intrasellüler parçası koparak nukleusa trasloke olur. Bu ise CBF-1 ile bağlanarak inaktif olan bu geni aktif hale getirir. Notch reseptörü T hücre gelişiminin tüm aşamalarında çok önemlidir. Knock-out farelerde pro-T hücresi, T hücresine dönüşemez ve çok ilginç olarak timusta B hücresi (az sayıda) ortaya çıkar.

GATA-3 geni, bHLH faktörleri (E2, HEB ve E2-2), bHLH süpresörleri (Hes-1, Hes-2, Lyl-1), Notch reseptörünün sinyal ileti proteinleri T hücre gelişiminin diğer önemli unsurlarıdır.



Endotel Hücre Biyolojisi

Prof. Dr. Turgut ULUTİN

İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü Tıbbi Biyoloji ABD

Endotel hücreleri 10-15 µm. Genişliğinde, 20-25 µm. uzunluğunda, uzamış nükleusları ile damarın uzun eksenini boyunca sıralanmış poligonal hücrelerdir. Bu hücreler birbirlerine iki tipte bağlanmışlardır:

- 1- Sıkı bağlantı birimleri (Tight junction)
- 2- Birleştirici bağlantı birimleri veya aralıklı bağlantı birimleri (Gap junction)

Endotel hücrelerinde yenilenme yavaştır, nadiren bölünme görülür. Kana bakan yüzeyleri 50-60 angstrom kalınlıkta bir tabaka ile kaplıdır. Bu proteoglikan tabaka antitrombotik yüzeyi oluşturur ve heparan sülfat, dermatan sülfat ve heparin içerir. Endotel hücreleri subendotel bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar verir. Endotel hücreleri vazomotor ajanlar, büyüme faktörleri ve inhibitörleri sentezler ve salgırlar. Büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü sayılabilir. Endotel hücrelerinin hemostazda önemli işlevleri vardır. Endotel hücreleri salgıladıkları mediatörler ile koagülasyonu, fibrinolisi, damar tonüsünü dolayısı ile kan akışını ve kan basıncını etkileyip çeşitli fizyolojik ve patolojik mekanizmalarda rol oynayan son derece aktif hücrelerdir. Endotel hücreleri zar özellikleri ile kan hücrelerinin damar duvarına yapışmasına engel olan nontrombojenik bir yüzey yaratarak tromboze doğal bir engel oluştururlar. Endotel hücreleri ayrıca kuvvetli bir trombosit antiagreganı ve vazodilatör olan prostasiklini (PGI₂) sentezler ve salgırlar. Prostrasiklinler, trombosit zarında bulunan reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazı stimüle eder ve trombosit cAMP düzeylerini yükseltirler. Bu yükselme ise trombosit şekil değişikliğini, agregasyonunu, kollagen ve Von Willebrand faktörüne bağlanmayı, kısaca trombüs oluşumunu engeller. Endotel hücrelerinin prostasiklin sentezi; trombin, tripsin, bradikinin, histamin, HDL, hipoksi ve anjiotensin II ile uyarılarak artar. Endotel hücrelerinin trombosit agregasyonunu önleyici bir diğer özelliği ise aktif trombositler tarafından salınan ADP ve serotonin plazmadan efektif olarak uzaklaştırabilmeleridir.

Endotelde meydana gelecek bir hasar, bu özelliklerde bir bozulma ve nontrombojenik yüzeyin ortadan kalkmasına neden olur. Ortaya çıkan subendoteldeki kollajen lifleri de, trombosit agregasyonuna ve adezyonuna neden olur. Aktive olmuş trombositlerden salınan ADP ve tromboksan çevredeki diğer trombositleride aktive ederek trombosit tıkaçının büyümesini sağlar. Buna paralel olarak, subendotel-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

deki kollajen lifleri XII. Faktörü aktive etmesi, XI. Faktörün aktif trombosit yüzeyinde aktive olması ve haraplanmış endotel hücrelerinden salınan bir doku faktörü ile koagülasyon mekanizması işlemeye başlar. Bunlar ise trombüsün oluşması ve gelişmesi için en uygun ortam sağlayan süreçlerdir.

Damar sisteminin temel korunma yöntemlerinden biri olan pıhtı oluşması endotel hücreleri ile sağlanırken bu işlemin kontrol altında tutulması da önemlidir. Oluşan pıhtının kontrol altına alınmasında da endotel hücrelerinin önemli görevleri vardır. Endotel hücresi yüzeyinde bulunan heparin tabakası, antitrombin III için faktör görevi görür. Antitrombin III, trombin ve aktif IX, X, XII faktörleri inaktive ederek koagülasyonu kontrol altına alır.

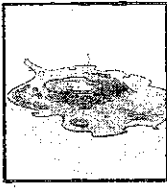
Diğer bir koagülasyon inhibitörü de protein C'dir. Protein C, trombin tarafından aktive edilir. Bu aktivasyon endotel yüzeyinde bulunan trombomodülin adlı bir faktör ile son derece hızlandırılır. Protein C, faktör V, VIII'i ve trombinin inaktive ederek aynı zamanda plazminojen aktivatörlerinin konsantrasyonunu artırarak trombozisi kontrol altına alır.

Endotel hücresi uyarılınca tH-I y'ün uyarısıyla TT yapım ve sekresyonu artar; açığa çıkan TT, VIIa ile birleşip Faktör X'u aktive eder. Bu ekstresek koagülasyon mekanizmasını harekete geçirir ve tromboz oluşumuna neden olur. Son zamanlarda gösterildiği gibi uyarılan endotel hücresinde aynı zamanda oluşan ve salgılanan TFPI yukarıdaki TT + VIIa kompleksiyle birleşip onu aktive eder. Normal bireylerde olay başından önlenir.

Endotel hücre fonksiyonları plazma göstergeleri ile değerlendirilmektedir. Bu göstergeler arasında t-PA, UK, PAI, VWF, fibronektin, prostasiklin, lipoprotein lipaz, aktif protein C, AT-III, heparan sülfat, laminin, proteaz neksin, trombospondin, TF, TFPI, vitronektin, EDRF (NO) ve endotel I bulunmaktadır. Ayrıca venöz staz testi (Cuff testi=, desmopressin ve adrenalin gibi metodlarla endotel hücresinin uyarıldığı durumlarda hücrenin verdiği yanıtı göre değerlendirmeler yapılmaktadır.

Damar duvarı endotel hücresi güçlü bir antitrombotik etkiye sahiptir. Bunu fibrinolitik sistem aktivasyonu, trombomodülin ve protein S-protein C aktivasyonu, anti-trombositer PGI₂, PGE₂, EDRF (NO) ve ekstresek sistem inhibitörü TFPI ile yapar.

Endotel hücresi birkaç yönden fibrinolizi etkiler:



- a) Fibrinolitik faktörleri sentez eder (tPA, UK ve PAI-1)
- b) Çeşitli uyarılarla fibrinolitik komponentleri salgılar (t-PA, UK ve PAI-1)
- c) Membrandaki reseptörleri ile fibrinolitik komponentleri yüzeye bağlar.

Endotel yüzeyinde koagülasyon faktörlerinin yanı sıra plazminojen, plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivatör inhibitörleri bulunmaktadır. Endotel yüzeyinde bulunan spesifik bağlanma bölgeleri enzimatik olaylarda önemli bir rol oynar; örneğin plazminojenin endotel hücrelerine bağlanması ile Glu-Plg-Lys-Plg şekline dönüşür ve böylece aktive olup plazmine dönüşme oranı on misli artar; çünkü Lys-Plg plazminojen aktivatörlerinin (t-PA ve UK) katalitik etkilerine daha hassastır.

TPA'nın yüzey reseptörüne bağlanması PAI'nın inaktivasyonunu engeller. Reseptöre bağlı t-PA, PAI ile bağlanıp inaktive olmaz. Aynı şekilde fibrine bağlanan t-PA da PAI etkisinden kurtulmaktadır. Böylece bağlı t-PA'nın aktivitesi daha uzun sürer, gerek endotelde gerekse fibrin, yüzeyine bağlı Lys-Plg'yi plazmine çevirir. Plazmin de fibrini parçalar. Fizyolojik şartlarda endotel yüzeyinde oluşan fibrin kümeleri kolayca uzaklaştırılır.

Endotele bağlanan diğer bir molekül lipoprotein(a)'dır. [(Lp(a))]. Lp(a) molekülü üzerindeki bir bölge plazminojen yapısına büyük bir benzerlik göstermektedir. Bu bölgedeki birçok kringl, plazminojenin kringl'larına hemen hemen homolog bir yapıdadır. Endotel reseptörlerine bağlanma yönünden birbirlerine rekabet ederler. Sonuç olarak Lp(a) endotel üzerindeki plazmin oluşumunu engelleyerek homeostatik balansı trombotik tarafa kaydırabilir.

Endotelden salınan olan fibrinolitik komponentler t-PA ve PAI'dır. Çeşitli uyarılar salınımı sağlar. Bunlar staz, ekzersiz, vasoaktif ajanlar, damar duvarının gerilmesi (sheer stress) gibi etkenlerdir. Birçok değişik ilaç ve kimyasal madde de endotelden salınımına neden olmaktadır.

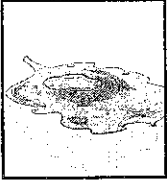
Endotel hücre yüzeyi tüm damar içini kapladığından ve dolaşan kan ile direkt temas kurduğundan kanla ilgili olaylarda homeostatik bir rol oynaması çok doğaldır. Bununla beraber olayların işleyiş mekanizmasının tamamen aydınlatılması, biyokimyasal ve moleküler yönden tüm açılarının ortaya çıkarılması için araştırmalar halen sürdürülmektedir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ.

YAŞLANMA BİYOLOJİSİ

Moderatör: Prof. Dr. A. Nihat BOZCUK



"Yaşlanma Biyolojisi"

Ali Nihat BOZCUK

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Beytepe/Ankara

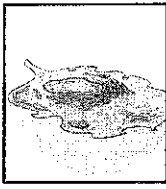
Tüm çok hücreli canlılar gibi insanlar da doğar, büyür, yaşlanır ve ölür. İnsanoğlu var olduğundan beri yaşlanma ve ölümü merak etmiş, nedenlerini anlamaya çalışmıştır. Tarih boyunca yaşlanma ve ölümü geciktirecek çözümler aramış, fakat henüz nedenleri anlaşılmadığından çaresi de bulunamamıştır.

Bilimsel amaçlı, yaşlanmayı açıklayabilmek için 300'e yakın hipotez ileri sürülmüştür. Bunların bazıları, yaşlanma mekanizmasını deneysel olarak anlamamızı sağlayacak adımların atılmasına yol açmıştır. Yaşlanma hipotezleri arasında kalıtım, serbest radikaller, somatik mutasyon, autoimmün, DNA tamiri, mitokondriyal DNA, telomeraz, antagonistik pleiotropi ve stres proteinleri hipotezlerini zikredebiliriz. Görüldüğü gibi, burada sayılan kuramlar tümüyle genlerle yakından ilişkilidir.

Son yıllarda, moleküler genetikteki ilerlemeler gerontoloji'ye de yansımış ve deneysel organizmalarla ilginç bulgular elde edilmiştir.

Bu gün, bu panelde değerli konuşmacılar gerontoloji ve geriatri alanındaki bazı gelişmeleri anlatacaklar. Topluca bu bulguları tartışacağız.

Bu kongreyi düzenlerken gösterdikleri yoğun çabalar için Sayın Rektör Prof. Dr. Hasan Kazdağlı'ya, Rektör Yardımcısı ve Kongre Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin Bağcı ile tüm emeği geçenlere tüm panele katılanlar adına teşekkür ediyorum, kendilerini kutluyorum.



Telomer-Telomeraz ve Hücre Yaşlanması

Prof. Dr. Ayşe BAŞARAN

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Eskişehir

Telomer

Telomerler, ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir. Telomerler kromozomları rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi anormal durumlardan koruyarak onların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlarken, kromozomların nükleus iç zarına tutunarak belirli bir pozisyonu korumasını temin ederler.

Telomer yapısı incelenen organizmalarda, bu yapının temelde aynı olduğu, fakat farklı tekrarlar içerdiği tesbit edilmiştir. Örneğin; İnsan, fare, *Xenopus*: TTAGGG, *Neurospora*: TTAGGG, *Tetrahymena*-TTGGGG, *Oxytricha*-TTTTGGGG, *Euplotes*: TTTTGGGG, *Saccharomyces cerevisiae*: TGTGGGT-GTGGTG, *Plasmodium*: TTAGGG. gibi.

Kromozomların proksimalinde uzanan telomer bölgesi, sub telomerik ve esas telomerik bölge olarak görülür. Sub telomerik bölgenin boyu ve DNA tekrarları heterojendir. Örneğin; insan kromozomu sub telomerik bölgesi 40-60 kb kadar olup, T2G4 (uzun blok), TGAG3 ve T2G4 (kısa blok) gibi farklı tekrarlardan oluşur. Esas telomerik bölgesi ise 5-15 kb (soma hücrelerinde 5kb, germ hücrelerinde 10 kb) kadar olup, sadece T2AG3 tekrarından oluşan çift ve tek dal (G3' Overhang) halinde devam eder. Tek dal soma hücrelerinde 50-100 nükleotidlik bir bölümdür.

Telomer boyunun uzunluğu, telomer çift ve tek dal bağlı proteinler ve telomeraz enzim kompleksi tarafından düzenlenir.

Telomer Bağlı Proteinler

Telomer bağlı proteinler, telomeraz enzim kompleksinin, telomere bağlanmasını, dolayısıyla aktivitesini modüle ederek, telomer tekrar kaybının önlenmesini ve telomer boyunun korunmasını sağlarlar. Ayrıca telomer tek ve çift dal uçlarını şapka gibi sararak ve t-loop oluşturarak telomeri yıkılmaktan korurlar. Bütün bu telomer bağlı proteinlerin bir kısmı telomer tek dalının uzamasını sağlarken, bir kısmı da aşırı uzamasını engeller. Böylece telomer boyunun belli bir ölçüde kalması sağlanır.

Bugüne kadar çift dal proteinleri; mayalarda; Rap1p (Repressör aktivatör prote-



in), Ku-heterodimer proteini, Taz1p, insan ve farelerde; TRF1 (Telomere Repeat Binding Factor 1), TRF2 ve Tankyraz olarak tespit edilmiştir.

Tek dal proteinleri ise; ciliatlarda; α/β heterodimer, rTP (replikasyon Telomer Proteini), mayalarda; Cdc13p (Cyclin dependent kinase), Est1p (Ever shorter telomeres), Ku- heterodimer, insan ve farede; hnRNPA1 (heterogeneous nüklear Ribo-NükleoProtein-A1) ve onun D ve E formları olarak tespit edilmiştir.

Ku-heterodimer proteini; DNA'da belli yerleri kesen ekzonükleaz enzim aktivitesini düzenleyerek, G3' overhangın sadece -S- fazında mevcudiyetini sağlar. Ayrıca DNA kırıklarını tamir eder ve profaz evresinde telomerlerin belli bir düzende durmasını sağlar.

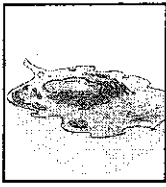
Taz1p; Mayozun profazında, sentromer ve telomerlerin pozisyonunu ayarlayarak homolog kromozomların telomerlerinin bir hizada kümelenmesini sağlar (spindle pole). Bu esnada sentromerler de spindle polden uzakta fakat belli bir pozisyon- da sıralanırlar. Böylece horsetail (at kuyruğu) yapısı ortaya çıkar ve homolog kromozomlar olması gereken pozisyon- da kalırlar.

TRF1 ve TRF2 proteinleri; belli bir uzunlukta olan, telomerlerin t-loop oluşturarak uçlarının kırılmasını önlerler. Bunun için telomer çift dalı TRF1 proteini yardımıyla kendi üzerinde kıvrılır. Bu sırada çift dalın 100-200 bp'lık kısmı TRF2 proteini yardımıyla birbirinden uzaklaşarak **D-loop** oluşturur. TRF2 D-loopun kaidesine bağlanır ve G3' tek dalı bu bölgeden D-loop içine girerek uygun nükleotidlerle karşılıklı gelir. Böylece t-loop oluşumu tamamlanır ve G3' tek dalı serbest olmadığından kırılmaktan korunur. Hücre bölüneceği zaman ise, siklusun -S- fazında (DNA replikasyonunda) TRF1 ve TRF2 proteinleri ortamdan uzaklaşır ve t-loop bozularak G3' tek dalı serbest kalır, hücre siklusu tamamlanır.

Tankyraz ve Cdc13 proteini; telomer boyunun uzamasını sağlar. Bunun için de TRF1'i riboziller. Ribozillenen TRF1 telomere bağlanamaz, dolayısıyla t-loop oluşamaz ve telomer tek dalı serbest olduğundan boyu uzar. O halde; Rap1p, Taz1p, α/β heterodimer, TRF1 ve TRF2 telomer boyunun uzamasını engellemede, tankyraz ve Cdc13 proteinleri ise telomer boyunun uzamasında görev alırlar.

Telomeraz Enzim Kompleksi

Telomeraz enzim kompleksi RNA'dan DNA sentezleten bir revers transkriptaz enzimidir. Bu komplekste telomeraz proteinleri ve telomeraz RNA'sı yer alır. Telomeraz kompleksinin anlaşılabilmesi için; HIV1 (Human Immunodeficiency Virus-1) den elde edilen bilgiler ışığında bir model geliştirilmiştir. Tasarlanan mo-



del, yarı açık sağ elin yapısına benzer olup avuç içi, başparmak ve diğer parmaklar bölgesinden ibarettir.

Avuç içi (palm=aktif bölge) bölgesi; başparmak ve diğer parmaklar arasında kalan bölge olup, burada telomerazın esas proteinini (TERT=Telomeraz Revers Transkriptaz) oluşturan motiflerden A,B',C,D ve E motifleri yer alır. Bu bölgede telomeraz RNA'sı ile telomer tek dal DNA'sı karşı karşıya gelerek revers transkripsiyon olayı ile RNA'dan DNA sentezlenir. Bunun devamı olarak da telomer boyu uzar.

Diğer parmaklar bölgesi; avuç içi bölgesinin solundaki bölgedir. Bu bölgede TERT proteininin RT domainini oluşturan 1. ve 2. motif ile T motifi yer alır, telomeraz RNA'sının bir bölümü bu bölgede uzanır.

Telomeraz RNA'sı

Bir revers transkriptaz olan telomeraz RNA'sının nükleotid dizisi, ciliatların 20'den fazla türünde, maya, fare ve insanda tesbit edilmiştir. Telomeraz RNA'sı bu örneklerin hemen hepsinde 1,5 telomer tekrarına komplementer olan bir dizi içerir. Bu dizi her tür için telomer G3'DNA tek dalına komplementer olup, insanda, 5'-UAACCCUAA-3' şeklindedir. Diğer türlerde olduğu gibi insanda da bu komplementer dizi telomerin G3' tek dalının uzamasında kalıp görevi yapar. Bunun için insan telomer tek dal bağlı proteinlerinden hnRNPA1 proteininin A1 fragmenti, telomer tek dal tekrarlarını tanıyarak oraya bağlanır. UPI fargmenti ise telomeraz kompleksini tanıyarak onu kendine bağlar ve telomer tek dalındaki A1 fragmentine taşır. Böylece telomeraz kompleksinin avuç içi bölgesinde yer alan, telomeraz RNA'sının ilk üç nükleotidi Mg^{+2} iyonlarının da yardımıyla, telomer G3' tek dalının son üç nükleotidi ile karşılıklı gelir. DNA için kalıp görevi yapan telomeraz RNA'sının diğer nükleotidlerinin karşısına yeni DNA nükleotidleri yerleşir. Bundan sonra telomeraz kompleksin RNA'sı ile birlikte oradan ayrılır. Normal DNA replikasyonunda olduğu gibi, polimeraz enzimi yardımıyla, telomer tek dalının son nükleotidlerinin karşısına bir RNA primeri (5-6 nükleotidlik) gelerek, yeni nükleotidlerin eklenmesiyle tek dal çift dal haline geçer. Arada kalan küçük yarık, DNA ligaz enzimi ile tamamlanır. Sonuçta, RNA primerinin uzaklaşmasıyla yeni bir telomer tek dalı ortaya çıkar.

Telomeraz Proteinleri

Telomeraz kompleksinin, RNA'dan sonra en önemli kısmı katalitik görev yapan telomeraz proteinleridir. Bunlar temel ve yardımcı telomeraz proteinleridir:



Temel Protein TERT (Telomeraz Revers Transkriptaz)

Revers transkripsiyon olayında katalitik görev yapan TERT bugüne kadar tesbit edilen organizmalarda birbirine benzer motifleri içermekle birlikte organizma çeşidine göre isimler alır: Tt-TERT=Tetrahymena thermophila, Ot-TERT=Oxytricha trifallax, Ea-p123=Euplotes aediculatus, Sc-Est2p=Saccharomyces cerevisiae, h-TERT= Homo sapiens, m-TERT= Mus musculus gibi. Tüm bu canlılarda TERT proteini ağırlığı 103-127 kDa arasında değişir. Hepsinin bir karboksil ve amino ucu bulunur. Karboksil uça; 7 motif halinde E,D,C,B',A, 2, 1 amino asit dizilerinden oluşan RT (Revers Transkriptaz) domaini, amino uça; telomeraz spesifik T motifi bulunur. RT domainindeki A ve C motifleri çok önemli olup, A motifinde 1 ve C motifinde 2 aspartik asit bulunur. Bu aspartik asitleri kodlayan genlerin birinde dahi olan bir mutasyon telomeraz aktivitesinin bozulmasına ve telomer boyunun giderek kısalmasına neden olur. Böylece 50-100 jenerasyon sonra hücre yaşlanması ortaya çıkar. A ve C motifleri ayrıca avuç içi bölgesinin aktifleşebilmesi için gerekli Mg^{+2} iyonları ile bu bölge arasında koordinasyonu sağlar. Başka mekanizmaların da etkisiyle telomeraz aktifleşerek, telomer tek dalına ulaşır, telomeraz RNA'sı ile telomer DNA'sı karşılıklı gelir ve revers transkripsiyon gerçekleşir.

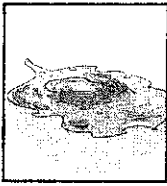
İnsan hücrelerinde hTERT; 127 kDa ağırlığında olup, diğer organizmalarda olduğu gibi, telomeraz enziminin katalitik protein alt birimi olarak görev yapar. Yapılan in vitro çalışmalar, telomeraz aktivitesi olmayan hücrelerde, hTERT sentezlenmesinin telomerazı tekrar aktifleştirdiğini göstermiştir. Çünkü diğer organizmalarda olduğu gibi insan hücrelerinde de hTERT, kompleksin avuç içi bölgesinde Mg^{+2} iyonlarının yardımıyla telomeraz RNA'sının telomer DNA'sı ile ilişki kurarak telomer boyunun uzamasını sağlar.

Yardımcı Proteinler

Telomeraz kompleksinin yapısı açıklanan bazı türlerde, tesbit edilen yardımcı proteinlerden T.thermophila'da bulunan p80 proteininin, insan ve fare TEP1 proteinine benzer olduğu ve telomeraz RNA'sına bağlandığı bulunmuştur.

Yine T.thermophila'da bulunan p95 ve mayalardaki Est1p proteinlerinin telomer G3' tek dalına bağlandığı ve telomeraz enziminin revers transkripsiyon olayında yerini alarak görev yapmasını sağladığı tesbit edilmiştir.

İnsan telomeraz enzimi yardımcı proteinlerinden TEP1 telomeraz RNA'sı ile ilişki kurar. p23 ve hsp90 proteinleri ise chaperon proteinler olup, telomeraz enzim



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

komponentlerinin doğru olarak bir araya gelmesinde rol oynarlar.

Halen üzerinde araştırmalar devam eden ve burada özetlenen bu bilgilerin ışığı altında telomer ve telomerazın, hücre yaşlanması ve ölümsüzlüğüne etkilerini özetleyecek olursak;

Telomer tek ve çift dal proteinlerinden Rap1p, Ku-heterodimer, TRF1, TRF2, α/β heterodimer, hnRNPA1 proteinleri tek ve çift dal ucunu kep gibi sararak veya t-loop oluşturarak (TRF1, TRF2) telomeri yıkılmaktan ve füzyondan korurlar. Ayrıca bunların çoğu telomer boyunun belli bir uzunlukta kalmasını sağlarlar. Bunun için TRF1, Rap1p, α/β heterodimer TRF1 ve TRF2 telomer boyunun aşırı uzamasını engeller. Tankyraz, Cdc13p, Est1p, Ku-heterodimer, hnRNPA1 gibi proteinler de değişik yolları ile, telomeraz kompleksinin telomer tek dalına yaklaşarak ona bağlanmasını dolayısıyla revers transkripsiyon olayının gerçekleşmesini ve böylece telomer boyunun uzamasını sağlarlar. Sonuçta bütün bu proteinler ve TERT proteininin RT domainindeki A ve C motiflerinde yer alan aspartik asitler yardımıyla, normal soma hücrelerinde telomer boyu hücre bölünmesini devam ettirebilecek stabil bir uzunlukta kalır. Böyle soma hücrelerinde telomeraz enzimi aktifliği azalsa bile hücre bölünmesi devam eder. Fakat her hücre bölünmesinde telomer boyu giderek kısalır ve bölünemez hale gelir, böylece belli bir jenerasyondan sonra hücre yaşlanarak, yaşlı halde hayatını sürdürür. Bu olayda (yaşlanma) muhtemelen, telomerazı tanıyıp telomer tek dalı karşısına yerleşmesini sağlayan telomer proteinleri (hnRNPA1 gibi) ve TERT proteininde bulunan aspartik asitleri kodlayan genlerde bir takım mutasyonların ortaya çıkması ve Mg^{+2} iyonlarının eksikliği gibi bir takım etkenler rol oynar.

İnsan hücrelerinde hücre yaşlanması ve ölümü, M1 (Mortalite-1) ve M2 (Mortalite-2) evrelerinde gerçekleşir:

M1 evresi; telomer tek dalının önemli miktarda kısalması sonucu ortaya çıkar. Bu kısalık kritik bir noktaya erişince hücre bölünmesi durur ve yaşlanma başlar. Bu noktadaki telomer boyu korunabilirse, hücre yaşlı olarak hayatını sürdürür. M1 evresi, tümör süpresör genlerinin ürettiği p53 ve pRb (Retinablastoma) veya pRb benzeri proteinler tarafından kontrol edilir. Bu proteinler Cdk2/Cyclin E kompleksinin oluşumunu engelleyerek, hücrenin G_0 veya G_1 den S fazını geçmesini engeller. Böylece hücre bölünemez ve yaşlanır.

M2 evresi; M1 evresini aşan hücrelere aittir. Bir hücrenin M1 evresini aşarak M2 evresine geçebilmesi için, M1 evresinde bekleyen hücrenin p53 ve pRb benzeri proteinleri, viral onkoproteinlerce bozulur. Böylece bu proteinler G_1 evresinde



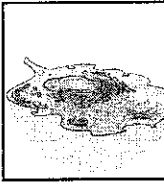
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

görev yapamayacağından hücre siklusu G_1 'den S fazına atlar ve hücre bölünmesi devam eder. Fakat böyle bir durumdaki soma hücresinde telomeraz enzim aktivitesi yok denecek kadar azaldığından, telomer boyu giderek kısalır. Telomer boyu aşırı kısalan hücreler M2 noktasında ölür. Eğer M2 noktasında hücrenin telomer boyu stabil bir halde kalırsa, hücre M2 noktasını aşarak ölümsüzleşir ve bölünmeye devam eder. Bu olay telomeraz enziminin regülasyonu veya yeniden aktifleşmesi sonucu ortaya çıkar. Kanser hücreleri M2 evresini aşabilen bu tip hücrelerdir.

Kanser terapisinde, esas noktalardan biri telomeraz aktivitesini durdurmaktır. Fakat bu terapi, kanser hücrelerinin çoğalmasını önlerken, bölünmekte olan kan hücreleri, sperm hücreleri (olgun ovumda telomeraz aktivitesi yoktur) ve tamir gören dokuların çoğalan hücrelerinde negatif etki yapar. Diğer yandan kanser hücrelerinin telomer boyu, bu sayılan hücrelerdeki telomer boyundan kısa olduğundan, kanser hücrelerinin telomer boyu kanser hücresinin bölünemeyeceği bir uzunluğa gelince durdurulursa, lenfosit ve stem hücre telomerleri kendi fonksiyonlarını yapamayacak kısalığa gelmekten kurtulurlar. Böylece yapılan anti telomeraz terapi kanseri önlerken, bu sayılan normal hücreler en az zararla kurtulmuş olur.

Kanserli dokularda, telomeraz aktivitesinin tayini kanserin erken teşhisi ve evrelerinin belirlenmesinde yeni bir marker ve kanser tedavisinde önemli bir göstergesi olabilir.

Son yıllarda hücre yaşlanmasını engellemek ve hücreyi ölümsüzleştirmek için yapılan çalışmaların özü, telomer proteinleri ve telomeraz kompleksindeki proteinler yardımıyla, telomeraz enzimini aktif halde tutarak telomer boyunun daima hücre bölünmesini gerçekleştirebilecek bir uzunlukta olmasını sağlamaktır. Kanserli hücrelerde ise böyle bir durum kanserin şiddetlenmesine neden olacağından bu tip uygulamalarda çok dikkatli olunması ve risklerin göz ardı edilmemesi gerekir.



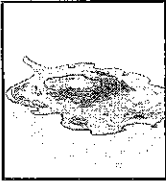
Yaşlanma Biyolojisi

Prof. Dr. Gülseren BAĞCI

Yaşlanma (Aging, Senescence) insanlar için en güncel konulardan birisi olup, halen mekanizması tam açıklanamamış gizliliğini koruyan bir olaydır. Yaşlanma ve ömür uzunluğu saptanmasında hangi temel yasa ve mekanizmaların işlediğinin anlaşılması, problemin çözümü için anahtar olabilir. Evrensel olarak benimsenmiş tek bir tanım yapılamamakla birlikte en ilgi toplayanı, yaşlanma "Genetik bir programla düzenlenen, organizmayı yapısal ve fonksiyonel değişimlerle ölüme götüren olaylar toplamıdır (Bozcuk,1981)." Farklı tanımlardaki ortak noktalar; 1- Yaşlanma olayı bir değişimdir. 2-Bu değişimler, zamana bağlı olarak artan değişimlerdir. 3-Tüm bu değişiklikler sonuçta ölüme ortaya çıkarır. Yaşlanmanın organizmanın bir özelliği olduğunu, çevresinin bir özelliği olmadığını hatırlatarak, temel yaşlanma olayları ile ortaya çıkan yaşlılık belirtilerini gerçekten bir yaşlılık değişimi olarak ele alınması için Strehler (1962) tarafından açıklanan yaşlanma kriterlerine uyum göstermesi gerekir. Bu kriterler 1-Evrensellik, 2-İlerleyicilik, 3-İçten gelirlilik, 4-Zararlılık. Gerontologlar (yaşlanma biyolojisi ile uğraşanlar), yaşlanmanın bir bireyde olup olmadığını deneysel olarak göstermek amacıyla genel bir ilke benimsemişlerdir. 1-Herhangi bir fizyolojik fonksiyonu ele alıp, belirli zaman aralıklarında bu fonksiyonun performansını ölçmek, ya da 2- Eldeki bir canlının içinde bulunduğu bir popülasyonla hayat tablosunu yapmak. Eğer hayat tablosuna göre çizilen hayatta kalış eğrisi dikdörtgensel ise, yani ölüm oranı (Force of mortality) denilen "belirli bir süre içerisinde ölen birey sayısının, o sürenin başlangıcındaki birey sayısına oranı" krolonolojik zamana bağlı olarak artıyorsa o popülasyon yaşlanmaktadır. Hayat tablosu canlıda yer alan tüm yaşlanma olay ve süreçlerinin kaba bir ölçüsü ve yansımasıdır. Hayat tablosunun biçimi, verilen bir popülasyonda hayatta kalış süresini yani ömür uzunluğunu göstermekte olup, "genetik yapı" ve "çevrenin" ortak bir ifadesidir. O halde çevresel etmenleri dikkate almak gerekir. Yaşlanma sürecinin ve ömür uzunluğunun incelenmesinde birçok model sistem kullanılmıştır. En çok kullanılan organizma böceklerdir. Buna ilaveten maya, fare, hamster, rat ve non-human primatlar (rhesus monkey) çalışılan diğer model sistemlerdir. Böceklerin bazı özellikleri deney hayvanı olarak kullanılmasını kolaylaştırmıştır. Bunlar; 1-Çok sayıda elde edilmeleri ve bol yumurta vermeleri, 2-Kısa ömürlü olmaları, 3-Arıdöl olarak sağlanabilmeleri, 4- Kullanış kolaylığı, 5-Küçük yapılı oluşları. Bütün bunların yanında, bu canlılar yüksek evrimli canlılarda gözlenen hücre yapısından farklı bir hücre yapısına sahip değildir.

Yaşlanma Mekanizması Üzerine Öne Sürülen Görüşler

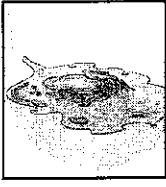
1-Yaşam hızı (Rate of living) kuramı (Pearl 1928): Yaşama veya ömür poiklo-



termlerde kimyasal reaksiyonlar gibidir. Yaşlanma hızı sıcaklıkla denetlenir ve değişik sıcaklıklarda bu hız farklıdır. Sıcaklık yükseldikçe artan reaksiyon hızı gibi, yaşam hızıda yüksek sıcaklıkta artar ve buna bağlı olarak ömür kısalır. 2-Eşik düzeyi (Threshold level) kuramı (Maynard Smith 1963): 3 esasa dayanır. 1-Ömür yaşlanma ve ölüş diye iki devreye ayrılır. 2- Yaşlanma, bireylerin yaşayabilirliği belli bir eşik düzeyine düşünceye kadar sürer. 3-Canlılığı yaşadığı sıcaklığa uygun olan eşğin altına düşen bireylerde 2. Devre ölüş başlar ve ölümle sonuçlanır. 3-Hücreesel yaşlanma ve genetik ömür: Esasını hücreesel bilgi kaybı varsayımı oluşturmaktadır. Konuyla ilgili 3 ana görüş Orgel (1963), Medvedev (1967 ve 1972) ve Hayflick (1980) tarafından irdelenmiştir. 4-Lizozomlar, membran yapıları ve yaşlanma: Lizozomların yaşlanma ile ilgisi Hochschild (1971)' e göre 3 yolla gerçekleşmekte olup bunlar; 1-Lizozom içeriğinin hücre içine salınması (Otolizis nedeni), 2-İçeriğin hücreden dışarı salınması (Ekstraselular yapıların bozulma nedeni), 3-Lizozomların sindirilmeyen maddelerle dolup, fonksiyonlarının bozulması (Lipofuksin yaşlanma pigmentlerinin oluşum nedeni) 5- Somatik mutasyon hipotezi: Somatik dokulardaki temel genetik maddede oluşan mutasyonların birikimi nedeniyle hücre işlevinin durması (Comfort, 1966). 6- Orgel hipotezi (1963): Rastgele ortaya çıkan bilgi kaybının zicirleme birikimleri ile, yaşlanma olayının başlaması esasını ele alır. 7-Yaşlanma ve otoimmün hipotezi: Vucut hücreleri arasında yavaş fakat sürekli ortaya çıkan uyuşmazlığın sonucu olarak yaşlanmanın oluştuğu savunulmaktadır (Walford 1967). Immunosenesensde apoptosisin işe karıştığı düşünülmektedir. 8-Çapraz bağlar hipotezi: Organizmada protein yada nukleik asit gibi büyük moleküllerin iki yada daha fazlası arasında kimyasal bağlarla köprü kurulup hücre fonksiyonunun bozulması esasına dayanmaktadır (Kormendy ve Bender; 1971). 9-Yaşlanmanın serbest radikaller kuramı (Harman 1956): Hücreesel metabolizmadan normal olarak oluşan serbest radikallerin,hücreleri oluşturan komponentler üzerine tehlikeli yan ataklarıyla ilgilidir.Free radikal biyolojisi ve moleküler teknolojiadaki çok hızlı gelişmeler, bu teoriyi en güncel mekanizma olarak karşımıza çıkarmaktadır.Buna bağımlı olarak, 10-Yaşlanmanın mitokondrial teorisi: Yaşlanma ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi kurarak, yaş ilerledikçe oksidatif stresin arttığını açıklamaktadır. 11-Telomer ve telomerazlar: Telomerler istenmeyen rekombinasyon ve yıkımlardan kromozomların uçlarını korurlar. Telomerik DNA'ların düzenli kaybı, yaşlanma programında mitotik saat olarak iş görmektedir (hücre bölünmesini sayarak). Telomeraz aktivasyonu ölümsüz(immortalize) hücrelerin oluşmasına neden olmaktadır. (Kanser hücreleri gibi). Ömür uzunluğunun genetik olarak kontrol edildiği gerçeğini de göz önüne alarak,YAŞLANMA mekanizmaları üzerine öne sürülen görüşlerin hiçbiri birbirini çürütmüş durumda değildir.Halen hepsinin de geçerli olduğu yanları bulunmaktadır.

Yaşlanma Olayının Ertelenmesi ve Ömür Uzunluğunun Artması;

1-Geroprotektörler, 2-Antioksidanlar, 3-Radyoprotektörler, 4-Membran sağlam-

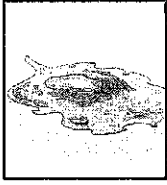


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

laştırmaları, 5-Prokain tedavisi, 6-Çapraz bağlar inhibitörleri ve diğer ajanların kullanılması ile gerçekleştirilebilir..

Yaşlanma Hastalıkları; 1-Alzheimer ve 2- Parkinson hastalığı en önemlileridir. Bir de bunların yanında, PREMATURE AGİNG (ERKEN YAŞLANMA HASTALIĞI) hastalıkları olarak; 1- Progeria, 2-Werner sendromu en çok çalışılan hastalıklardır.

Sonuç Olarak; Öne sürülen bütün bu görüşlerin en önemli koruyucu stratejisi, ömür uzunluğunu uzatmaktan ziyade, SAĞLIKLI, FONKSİYONEL KAPASİTELİ ve DÜZENLİ bir ömre sahip olabilmek. Başarılı yaşlanma için, koruyucu geriatriclerin tavsiyeleri, bol meyve ve sebzeli, düşük enerjili, az yağlı diyet, eksersiz ve hormon tedavisi üzerine odaklanmaktadır.

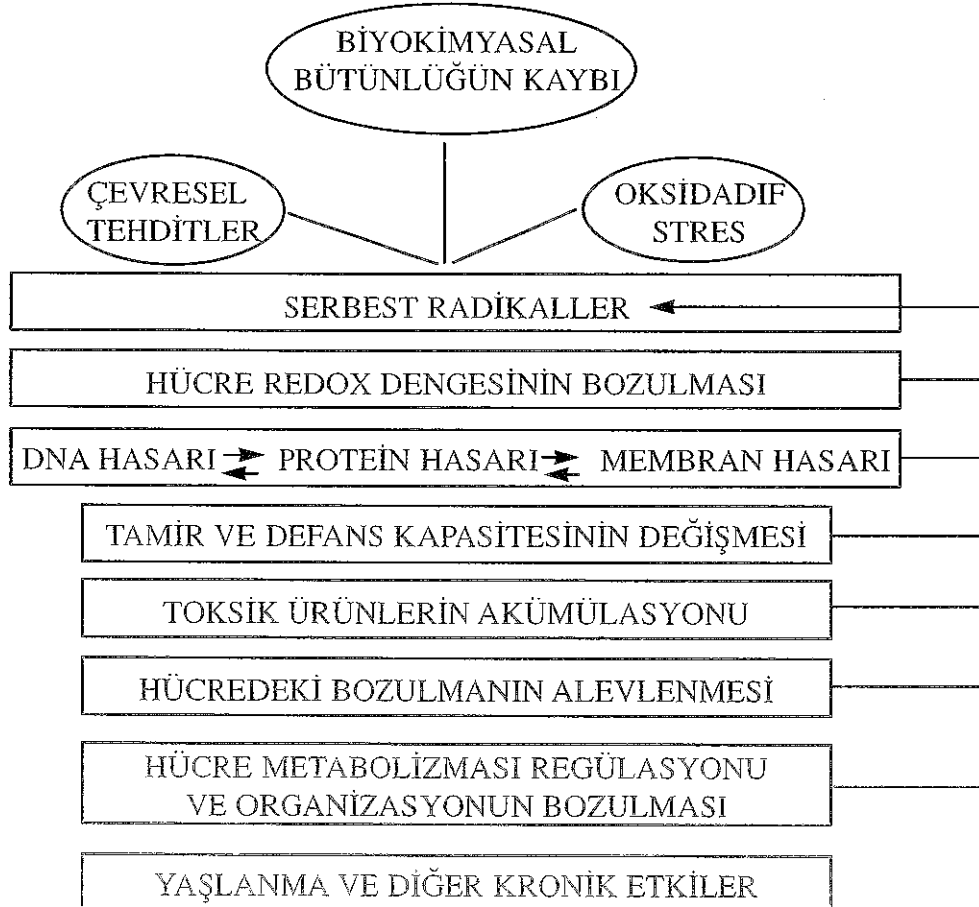


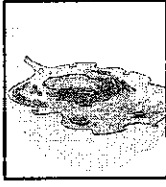
Yaşlanma ve Serbest Radikaller

Prof. Dr. Mine Erden İNAL

Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ABD. Eskişehir

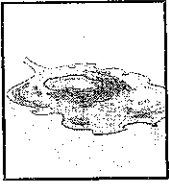
Serbest radikal yaşlanma teorisi ilk defa 1956 yılında Deham Harman tarafından ortaya konmuştur. Serbest radikal reaksiyonuna bağlı olarak mitokondride meydana gelen değişikliklerin ölçülmesi ile ömrün hesaplanabileceği fikri 1978 de Noll ve Hegner tarafından ortaya atıldı. Serbest radikal reaksiyonlarının meydana gelişi tüm canlılarda universaldır ve başlıca kaybağı şunlardır. Solunum zinciri, iyonize radyasyon, fagositoz, protoglandin sentezi, sitokrom P-450 sistemi, oksijenin nonenzimatik reaksiyonları. Hangi yolla meydana gelmiş olursa olsun oksiradikaller hücrenin makro moleküllerinde hasarlara ve onu takipeden BOZULMUŞ BİYOLOJİK SONUÇLAR'a götürür. MDA (malonildealdehit) oluşumu ile membran zedelenmesi, enformasyon ve transformasyon bozulur, bunu hücrenin nükleer cevabındaki değişiklik izler. Hücrede meydana gelen biyolojik değişiklikleri şu şekilde özetleyebiliriz.





VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Serbest radikallerin hücrede meydana getirdikleri değişiklikleri biyolojik hasarın önlenmesi ve kısmen geriye çevrilmesi "Antioxidantlarla" başılır. Antioxidantlar; a) Substrat düzeyinde b) Enzimatik düzeyde olmak üzere iki tiptir. Substrat düzeyinde en iyi bilinen antioxidantlar: redükte glutatyon (GSH), vitamin E, vitamin C, flavonoidler, urat, ... v.s. antioxidant özellik gösteren enzimler ise süperoksit dismutaz (SOD) glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, v.s....dir.



Neden Geriatri

Prof. Dr.Yeşim GÖKÇE-KUTSAL*

**Geriatri (Turkish Journal of Geriatrics) Editörü*

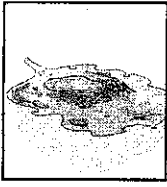
Hacettepe Üniversitesi Geriatrik Bilimler Araştırma ve Uygulama Merkezi (GEBAM) Müdürü

Yaşlanma ayrıcalıksız her canlıda görülen, tüm işlevlerde azalmaya neden olan, süregelen ve evrensel bir süreç olarak tanımlanabilir. Organizmanın molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde, zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüdür.

Yaşlılardaki patolojik değişiklikleri anlayabilmek için yaşlanmanın normal seyri ni öğrenmek gerekmektedir. Gerçek biyolojik yaşlanma değişik bireylerde farklı hızlarda olmaktadır; çünkü genetik özellikler, yaşam tarzı, hastalıklar ve kişilerin fizyolojik başa çıkma yolları çok değişiklikler göstermektedir. Normal yaşlanma sürecinde, zamana bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler, normal koşullar altında fonksiyon kaybına neden olmazlar, ancak organ sistemlerinin rezervlerinde ve homeostatik kontrolde bir azalma söz konusudur. Bu nedenle vücudun çeşitli stres ve değişen koşullara adaptasyonu azalmıştır.

Yaşlılar daha sık hastalanmakta, daha fazla kronik hastalık veya sorun ile yaşamak zorunda kalmakta, çoğu kez birkaç sağlık problemini bir arada göğüslemeye çalışmakta, bütün bunların sonucunda da sağlık merkezlerine daha fazla başvurmakta ve daha uzun süre hospitalize edilmektedirler. Yaşlılarda sadece hastalıkların klinik boyutu ve tedavi yaklaşımları değil, tanısal mantık da değişiklikler göstermektedir. Konunun sosyal, kültürel, yasal, ekonomik ve etik boyutları göz önüne alınacak olursa ne kadar geniş bir yelpazeye yayıldığı da ortaya çıkacaktır.

Pek çok **GERİATRİST** tarafından bu bilim zekanın, sorun çözmenin, yaratıcılığın ve hasta ile aileler arasındaki duygusal birlikteliğin bir karışımı olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanmaya bağlı yeti kaybının ve hastalıkların tedavi ve rehabilitasyon giderlerinin artması, yaşlılarda görülme sıklığı artan hastalıklara bağlı sorunların yoğunlaşması, yaşlanmanın altında yatan yapısal ve işlevsel mekanizmaların gün geçtikçe daha fazla aydınlanması, **GERİATRİ** bilimine sadece gereksinimin değil, ilginin de artmasına neden olmaktadır. Bütün bunlara karşın tüm dünyada önerilen sağlık reformu tasarımları açısından yaşlılar gerekli özeni görmemektedirler. Her tıbbi sorun ve uygulamanın yaşlı ile ilgili önemli ayrıcalıklarının olduğunu ve bunları bilinçli olarak öğretmek ve uygulamak zorunluluğu doğduğunu vurgulamak gerekir. Ayrıca, yaşlıların sağlığının korunmasının ve yaşam kalitesinin artırılmasının da ana tıbbi sorunlar kadar önemli olduğu göz ardı edilmemelidir.



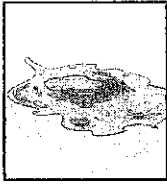
Tıbbın hiçbir dalında bu kadar çeşitli konunun ve bilim dalının iç içe girdiği görülmez ve yaşlı hastalar bağımsız bir yaşam için doktorların yeteneğine en bağımlı kişilerdir.

Son yüzyıl içerisinde kaydedilen en önemli gelişmelerden birisi **beklenen yaşam süresinde artış** olmasıdır. Gelişmiş ülkelerde bu süre ortalama 47 yıldan 75 yılın üzerine çıkmıştır. Doğum hızındaki azalma, kronik hastalıkların tedavisinde kaydedilen gelişmeler ile birlikte bu artış toplumun demografik özelliklerinde önemli değişikliklere neden olmuştur. 2050 yılında Avrupa nüfusunun yaş ortalamasının 60 yıla ulaşması beklenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde de benzer bir süreç yaşanmaktadır.

1987 yılında toplanan "**WHO Expert Committee on Health of Elderly**", 2000 yılında dünyadaki 600 milyon yaşlı insanın (60 yaş ve üzerindeki bireylerin) yaklaşık 2/3'ünün gelişmekte olan ülkelere yaşayacağını bildirmiştir. 1960 yılında bu oran % 50 olarak saptanmıştır. Yaşlı popülasyondaki bu artışın özellikle Asya'da belirgin olması beklenmektedir. "Gelişmekte olan" kategorisine giren çoğu ülkede 60 yaş ve üzeri popülasyon, genel nüfusa göre daha hızlı artmaktadır. 1980-2020 yılları arasında bu ülkelere toplam nüfusun % 95 oranında artması beklenirken, yaşlı popülasyonda bu artış oranı % 240 olarak hesaplanmıştır.

Yaşlanan popülasyonun gereksinimleri de değişmektedir. Çalışmalar yaşlı popülasyonun genç popülasyona göre sağlık hizmetlerini daha fazla kullandığını göstermektedir. Yaşlı bireyler daha uzun süre hastanede kalma eğilimindedir. Kronik hastalıklar ve özürlülükteki dramatik artışlar nedeni ile uzun dönem bakım hizmetlerine (huzurevleri, bakımevleri vb) duyulan gereksinim artmıştır. Yaşlı bireylerin önceki yetilerini geri kazanmaları için uzun bir süreye ihtiyaç vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde bakım evlerindeki yatak sayısının hastaneleri geçtiği bildirilmektedir. Araştırmalara göre bakımevinde kalan her bireye karşılık toplum içinde 2-3 birey profesyonel olan ya da olmayan bireyler tarafından bakılmaktadır.

Kronik hastalıklar hızla artmaktadır. Üç temel hastalığın (kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanser ve inme) tedavisindeki gelişmeler ile bu hastalıklar tam olarak iyileşme ile sonuçlanmasalar da yaşam süresi uzamıştır. Yine bazı hastalıklar (kronik pulmoner hastalıklar, Alzheimer, Parkinson, duyu ve görme bozuklukları) bireyin yetisinde belirgin azalmalara neden olmaktadır ve bunlar yaşlılarda görülen hastalıklardır. Yaşam süresinin uzaması ile daha sık görülür olacaktırlar. Ayrıca mortalite istatistiklerinde yer almayan fakat önlenemeyen Alzheimer, Parkinson, Osteoporoz ve Osteoartroz gibi hastalıklar ölüme neden olmasalar da



ciddi özürlülüğe neden olmaktadırlar. Tüm hastalıklarda amaç fonksiyonların iyileştirilmesi veya aynı düzeyde kalmasının sağlanmasıdır. Tedavinin amaçları arasında yaşam kalitesinin yüksek tutulması da bulunmaktadır.

Bu aşamada yaşlanma olayındaki mekanizmaları anımsamak yararlı olabilir. **Yaşlanmaya özgü değişikliklerle ilgili moleküler düzeyden organ sistemlerinin fonksiyonlarına kadar birçok teori üretilmiştir,**

1-Somatik mutasyon teorisi: Somatik hücrelerde yaşam boyu biriken mutasyonlar birçok hastalığa neden olur. Örneğin onkojenik mutasyonların somatik hücrelerde yaşam boyu akümüasyonu kanser insidansını yaş ilerledikçe artırır. Somatik mutasyon teorisi mitokondrial DNA mutasyonlarını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir.

2-Serbest radikal teorisi: Bu teoriye göre endojen olarak üretilen yüksek reaktivitedeki serbest radikaller somatik mutasyonlara ve protein hasarına yol açar. Serbest radikallardan olan oksidatif değişiklikler yaşlılığın dejeneratif hastalıklarında artan bir öneme sahiptir.

3- Hücre yaşlanması teorisi: Hücre proliferasyonunu kontrol eden genler klonal yaşlanmanın sebeplerindendir. Hücre yaşlanması kromozom uçlarında telomer bölgesindeki DNA kayıplarını da kapsar. Programlı hücre ölümü yani apoptozis de yaşlanma ile ilgilidir. Hücre ölümü ayrıca iskemi yada toksinler gibi nedenlerle de olabilir; buna "nekrotik hücre ölümü" denir.

4-Bağışıklık teorisi: Yaşlılarda görülen primer immün yanıt zayıflaması onları infeksiyonlara duyarlı kılar. Ayrıca yaşlılarda düşük grade otoimmün ve inflamatuvar prosesin artışı söz konusudur.

5-Endokrin teorisi: Menopoz olayı over foliküllerinin ve oositlerin kısıtlı depolarının bitmesi ile meydana gelir. Geniş kapsamlı fizyolojik değişiklikleri içerir.

6-Nöroendokrin teorisi: Pitüiter bezdeki değişikliklerin yaşlanmada rol oynadığı görüşü vardır. Ayrıca otonomik sinir sisteminde ve metabolizmadaki birçok değişiklikler beyin merkezlerindeki yavaşlama ile açıklanmaktadır.

7-Kullanılmaya bağlı eskime teorisi: Bu teori yaşlanmanın mekanik ve biyokimyasal özelliklerini kapsar. Eklem ve dişlerin yaşlanma ile birlikte erozyona uğraması gibi. Moleküler düzeyde serbest radikallerin bazı yerine konamaz moleküllerde hasar oluşturmaları gibi.



Yaşlı hastanın değerlendirilmesi aşamasında bazı temel özellikler klinisyenlerce göz önüne alınmalıdır. İleri yaştaki bir hasta hem akut hem de kronik şekildeki pekçok karmaşık psikososyal ve fiziksel patoloji nedeni ile hastanelere başvurabilir. Yaşlının özgül organ, sistem veya hastalık bazında değil, fonksiyonellik bazında ve multidisipliner bir anlayış ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Geriatrik değerlendirme yaşlılardaki multipl problemleri kapsayan tanımlayıcı, açıklayıcı ve çözüm üretici bir tarz içinde yapılmalıdır.

Belli bir organ sistemine veya hastalığa ait olmayan bazı semptomlara yaşlı hastalarda sık rastlanmaktadır. Hasta değerlendirilirken mutlaka göz önüne alınması gereken semptomlar şunlardır:

1-Baş ağrısı: Yaşlılarda ani başlayan baş ağrılarının nedeni sıklıkla intrakranial kitle veya temporal arterit olabilir. Servikal spondiloza bağlı oksipital baş ağrısı olabileceği de unutulmamalıdır.

2-Halsizlik: Bu semptomun akut olarak gelişmesi klinisyene miyokard enfarktüsünü, serebral tronbozisi veya bir infeksiyon hastalığını, kronik olarak gelişmesi ise aterosklerotik kalp hastalığını, anemiyi, kronik pulmoner hastalıkları, kronik infeksiyonları, tiroid fonksiyon bozukluklarını, tiazid grubu diüretik kullanımına bağlı hipopotasemiyi, hipnotik kullanımını hatırlatmalıdır.

3-İştahsızlık: Depresyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları yanında tat ve koku duyusundaki kayıplara bağlı yeme isteğinde azalma da olabilir.

4-Vertigo: Sıklıkla vertebral arter yetmezliği, iç kulak patolojisi, serebellum, beyin sapı lezyonu veya postural hipotansiyona bağlı olarak gelişebilir.

5-Konstipasyon: Lifli besinlere diyetle az yer verilmesi, abdominal adelelerde kuvvet kaybı ve pelvik tabanda gevşeme nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Herhangi bir hastalık veya semptom nedeni ile hastaneye başvuran yaşlı kişide tedavi edilmesi gereken pekçok sorun olabilir. Dolayısı ile **tüm semptomlar tek hastalık ile açıklanmaya çalışılmamalı, herhangi birinin farklı hastalık belirtisi olabileceği göz önüne alınmalıdır.**

Klinisyenlerce göz ardı edilmemesi gereken temel konulardan biri de etik kavramıdır. **Etik boyut; klinik koşullarda o anda ne yapılması gerektiği ve tıbbi tercihle ilgili olarak hastaya yardım edilmesi konusunda pratikteki kararlar**dır. Tıbbın insan bedenine müdahalesinin amacı yaşamın sürdürülmesine hizmet edilmesidir. Herhangi bir karar aşamasında da bunun hasta ile birlikte ortak olarak alınmış bir karar olması gerekir ki; o zaman da gündeme "**aydınlatılmış onam**" konusu gelir. Amaç bilgilendirdikten sonra hastadan gerekli girişim için



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

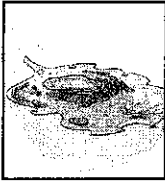
onay alınmasıdır, çünkü kişinin bedensel bütünlüğü yasa ve etik değerler veya kurallarla korunmuştur. Yaşlı hastanın kendisine anlatılan bilgiyi anlaması ve karar vermesi aşamasında hekime büyük sorumluluk düşmektedir.

Bir diğer önemli konu da **ilaç kullanımı**dır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlılardaki ilaç tüketimi azımsanmayacak boyutlardadır. Oysa uygulanacak olan ilaç tedavisini titizlikle planlamak ve hastayı izlemek gerekmektedir. **Çünkü ilaçların vücuttaki etkisini belirleyen farmakokinetik ve farmakodinamik olaylarda yaşlanmaya bağlı olarak bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır.** Yaşlanma ile doku cevabı değişmekte, tedaviye uyum azalmakta, birçok hastalık birarada bulunabilmektedir. Ayrıca yaşlılığın derecesi kronolojik yaştan bağımsız olabilmekte, genetik varyasyonlara rastlanabilmekte ve çevresel etkenlere de değişik oranlarda maruz kalılabilmektedir. Yaşlılarda en sık yan etki oluşturan ilaç grubu santral sinir sistemi depresyonu yapan ilaçlardır, bunları antibiyotikler, analjezikler, antikoagülanlar, antihipertansifler, bronkodilatatörler, diüretikler ve oral hipoglisemik ajanlar izlemektedir. İlaç yan etkisi olabileceğini düşündürmesi gereken bulguları ise yaşlılar göz önüne alındığında şöyle sıralayabiliriz; Depresyon, konfüzyon, huzursuzluk, düşme, hafıza kaybı, ekstrapiramidal sistem bulguları (Parkinsonizm, tardiv diskinezi), konstipasyon ve inkontinans.

Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımının temel ilkeleri dokuz ana başlık altında ele alınmaktadır:

- 1-İlaç tedavisinin gerekli olup olmadığı irdelenmelidir.
- 2-Halen kullanılan ilaç ve sigara-alkol gibi maddeler bilinmelidir.
- 3-Reçeteye yazılan ilaçların farmakolojik özelliklerinin bilinmesi gerekir.
- 4-Yaşlılarda tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır.
- 5-Doz veya ilaç kombinasyonları, ya da ilacı kesme kriterleri dikkatle belirlenmelidir.
- 6-Tedavi mümkün olduğunca basitleştirilmelidir, böylece yaşlı hastanın uyuncu artacaktır.
- 7-Tedavi düzenli olarak gözden geçirilmelidir.
- 8-Hastanın gereksinimi olmayan ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır.
- 9-Her ilacın yeni sorunlar yaratabileceği akılda tutulmalıdır.

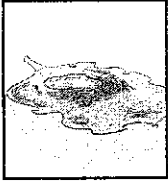
Geçtiğimiz 1999 yılı dünya sağlık Örgütü tarafından "Uluslararası Yaşlılar Yılı" olarak belirlendi. Yaşlıların ailelerine ve topluma katkıda bulunmayan insanlar olarak algılanmalarının yanlış olduğu vurgulanarak aktif ve üretken bir yaşlılık sürecinin önemi üzerinde duruldu. Ailesel, sosyal ve çevresel faktörleri kapsayan doğru bir yaşam tarzı yanında sosyal eşitsizlik ve yoksulluğun azaltılmasına yönelik politikalar da yaşlılık sürecinin en iyi şekilde yaşanabilmesine destek olacaktır.



Pek çok platformda gündeme getirdiğimiz 1982 "World Assembly on Ageing" raporundaki önemli noktaları tekrar anımsatmakta yarar görüyorum; yaşlılar fiziksel ve mental olarak kötüye kullanılmamalı, toplumun sosyal, eğitici ve kültürel kaynaklarını kullanabilmeli, yaşlı birey potansiyelini geliştirme şansına sahip olabilmeli, nerde yaşarsa yaşasın temel özgürlük ve insan haklarına sahip olmalı, hastalıklardan korunmak için sağlık hizmetlerinden rahatlıkla yararlanabilmeli, olabildiğince uzun süre kendi ortamında yaşayabilmeli, yeterli gelire sahip olmalı, güvenli bir çevrede yaşayabilmeli, kapasite ve ilgi alanına göre hizmet verebilmeli, iş gücüne katılabilmeli, bilgi ve deneyimlerini genç kuşaklara aktarabilmek için kendi ile ilgili politikaların saptanmasında aktif rol alabilmelidir.

Üretken yaşlılığın yolu sağlıklı yaşlanmadan geçer, oysa Dünya Sağlık Örgütü'nün 1998 Sağlık Raporundaki verilere göre Türkiye'de her yüz kişiden 38'i 50 yaşına varmadan ölmektedir. Sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik, sağlık güvencesine kavuşabilme, mevcut sağlık hizmetlerinin nitelik ve niceliğinin artırılması, yataklı ve temel koruyucu sağlık hizmetlerinin tatmin edici bir düzeye ulaşması doğal olarak hem yaşam süresini uzatacak, hem de yaşam kalitesini arttıracaktır. Dolayısı ile hekimlerin yaşlanan nüfusun gereksinimlerini en iyi şekilde karşılamak üzere eğitim almaları ve deneyim kazanmaları gerekmektedir. Unutulmamalıdır ki; her yaşlı birey toplum içinde aktif olma ve aktif yaşlanma şansına ve hakkına sahip olmalıdır. Bu anlamda hekimler de önemli bir misyon yüklenmektedirler.

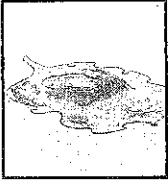
Toynbee'nin ifade ettiği gibi "**toplumun kalite ve dayanıklılığı yaşlı vatandaşlarına gösterilen özen ve saygı ile ölçülür**".



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

PCR YÖNTEMİNE DAYALI TANI

Moderatör: Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI



Polimeraz Zincir Reaksiyon Yöntemine Dayalı Tanı: Bakteriyolojide PZR Uygulamaları

Prof. Dr. Rıza DURMAZ

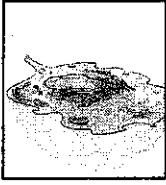
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 44069, Malatya

En az yüz yıldan beri bakterilerin tanımlanmaları kültür ortamlarında üretilmeleriyle yapılmaktadır. Besiyerlerinde çoğalan bakterilerin koloni morfolojileri ve biyokimyasal özellikleri gibi fenotipik karakterleri incelenerek, belirli bir tür veya cins düzeyinde tanıyı yapılabilmektedir. Fenotipik tanı yöntemleri klinik yönden önemli çok sayıda mikroorganizma için kullanılmakla birlikte, uygulamada bazı problemler bulunmaktadır. Bunlar; ⁽¹⁾Birçok önemli patojen bakteri kültür ortamında üretilmemekte veya zor üremektedir. Özellikle anaeroblar, patojenik *Neisseria*'lar ve mikrobakteriler gibi özel transport ve kültür ortamları gerektiren bakterilerin üretilmesinde büyük zorluklar yaşanmaktadır. ⁽²⁾Kültüre dayalı yöntemler uzun zaman almaktadır. Bu durum kesin tanı ve etkin tedaviyi geciktirmekte ve prognozun olumsuz yönde ilerlemesine neden olmaktadır. ⁽³⁾Bir organizmaya ait bazı fenotipik karakterler, laboratuvar koşullarına bağlı olarak değişime uğrayabilmektedir. Örneğin bazı meningokoklar ilk izolasyonlarında maltozu metabolize etmede yetersiz oldukları halde, pasajlarında maltoz pozitif olabilmektedirler⁽⁴⁾. Belirli bir fenotipik karakter birçok değişken gen tarafından oluşturulabilmektedir. Bu durumda genetik olarak farklı organizmalar, fenotipik olarak tek bir mikroorganizma gibi tanımlanabilmektedirler⁽¹⁾.

Fenotipik tanı yöntemlerinde karşılaşılan bu ve benzeri zorluklar, başta polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) olmak üzere birçok moleküler yöntemin bilimin diğer alanlarında olduğu gibi mikrobiyolojide de kullanımını kaçınılmaz hale getirmiştir. Moleküler tanı yöntemleri çoğunlukla konvensiyonel testlere destek, bazı durumlarda ise tanıdaki tek seçenek olarak kullanılmaktadırlar.

PZR teknolojisinin bakteriyolojide yaygın olarak kullanıldığı alanlar:

1- Tanıda süreyi kısaltmak veya kültürü yapılamayan bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonları tanımlamak: Mycobacterium leprae, M. Tuberculosis, Treponema pallidum, Chlamydia Trachomatis, Tropheryma whippelii, Alloiococcus otitidis, Borrelia burgdorferi, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella Burnetti gibi bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara tanı koymak ve/veya uzun zaman alan klasik yöntemlere destekleyici test olarak kullanılmakt-



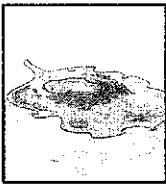
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

dır. Tablo 1’de tanısında PZR yönteminin uygulandığı bakteriyel enfeksiyonlar özetlenmiştir.

Tablo 1- Polimeraz zincir reaksiyonunun tanı amacıyla kullandığı bakteriyel enfeksiyonlar⁽²⁾.

Enfeksiyon	İncelenen örnek	Mikroorganizma
Menenjit	BOS	N. meningitidis M. tuberculosis
Tüberküloz	Serum Balgam Diğer solunum yolu örnekleri Perikardiyal efüzyon BOS, idrar	N. meningitidis M. Tuberculosis
Lepre	Doku biyopsisi	M. Leprae
Atipik pnömoni	Yeni doğanlardan nazofarangeal yıkantı Balgam	C. pneumoniae M. Pneumoniae C. burnetti L. pneumophila C. trachomatis
Genital klamidya enfeksiyonu	Servikal ve üretral sürüntü İdrar, BOS	
Kene ısırması sonucu Gelişen ateş	Kan, doku biyopsisi	B. Burgdorferi Rickettsia Bartonella (Rochalimae) Ehrlichia Ehrlichia
Erlişiyoz	Kan	
Whipple hastalığı	İntestinal doku veya lenf nodu biyopsisi	T. Whippelii
Kedi ısırgı ateşi	Doku biyopsisi	B. Henselae

Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3’ünü etkileyen, yılda 2.6 milyon kişinin ölümüne yol açan ve gelişmiş ülkelerde çoklu ilaç direnci gösteren suşlara bağlı enfeksiyonların artmaya başladığı tüberkülozda; tanının kısa sürede yapılması hastalığın yayılmasını önleme ve etkin tedavide oldukça büyük önem taşımaktadır. Tüberküloz basillerinin besiyerlerinde üretilmesi bazen 12 hafta kadar uzun olabilmektedir. Örnekte fazla miktarda basil bulunduğunda 2 hafta sonunda üreme gözlenirken, basil sayısı az olduğunda 8-12 haftalık inkübasyon süresi sonunda ancak bir



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

iki koloni oluşabilmektedir. Üreyen mikobakterinin biyokimyasal yöntemlerle tanımlanması ve ilaç direncinin saptanması birkaç haftalık ek süre gerektirmektedir ⁽¹⁾. Bu nedenle moleküler teknikler tüberküloz laboratuvarlarına çok hızlı bir şekilde girmiştir.

Tüberküloz laboratuvarlarında, nükleik asit çoğaltma yöntemleri klinik örneklerde bulunabilecek erkenin kısa sürede gösterilmesi, erkenden identifikasyonu, moleküler tiplendirme ve ilaç direncinin saptanmasında kullanılmaktadır. PZR yöntemine dayalı erken tanı, balgam ve diğer klinik örneklerde direkt olarak mikobakteriler araştırılmaktadır. Özellikle ARB pozitif örnekler ve klinik olarak tüberküloz şüphesi verdiği halde mikroskopisi negatif olan immunsüpresiv hastalarda PZR tavsiye edilmektedir ⁽²⁾. İdentifikasyonu hızlandırmak için Lowenstein-Jensen veya Bactec sıvı ortamlarından alınan örneklerde tüberküloz basillerine özgü amplifikasyon (IS6110 gen bölgesine özgü primerler kullanılarak) yapılarak, üreyen bakterinin *M. Tuberculosis* kompleksi içinde olup olmadığı anlaşılabilmektedir. Salgın esnasında izole edilen tüberküloz basillerinin epidemiyolojik yönden birbiriyle olan ilişkilerini belirlemek, salgının kaynağını bulmak ve laboratuvar kontaminasyonunu ortaya çıkarmak amacıyla "IS6110 restriction fragment length polymorphism (IS 6110-RFLP)" yöntemi yanında; polimeraz zincir reaksiyon teknolojisine dayalı tiplendirme yöntemleri de kullanılmaktadır ⁽³⁻⁶⁾. PZR teknolojisi ile tüberküloz basillerinin başta rifampisin olmak üzere, izoniazid ve streptomisine olan direnç durumları hakkında da bilgi edinilebilmektedir ^(2,7).

PZR gibi moleküler tanı yöntemleri, tüberküloz laboratuvarlarında bu kadar kapsamlı denenmiş olmakla birlikte, henüz mikroskopi ve kültür gibi konvansiyonel yöntemlerin yerini alamamışlardır. Bunun başlıca nedenleri şunlardır. ⁽¹⁾Amplifikasyona dayalı yöntemlerin duyarlılığının kültürlerinkinden anlamlı derecede yüksek olmayışı. Bu durum; balgam, idrar ve BOS gibi örneklerde bulunan inhibitörlere veya uygun olmayan örnek alma ve işleme koşullarının kullanılmasına bağlıdır. ⁽²⁾Amplikon veya pozitif klinik örneklerin birbirine karışmasına bağlı olarak hatalı pozitiflikler olabilmektedir. ⁽³⁾Her klinik örnek için kullanılabilecek, standardize edilmiş ticari kitin henüz bulunmayışı. Mevcut ticari kitler yalnızca solunum yolu örnekleriyle çalışmaya uygundur. ⁽⁴⁾Tedavi görmüş olan hastalarda, klinik örnekte ölü basil varlığında bile PZR yöntemiyle pozitif sonuç alınabileceğinden, tedavinin etkinliğini takip için kültür gerekli olmaktadır. Tüberkülozun tanısında kullanılan konvansiyonel yöntemlerle, PZR ve diğer moleküler tanı yöntemlerinin bir karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Tablo 2. Tüberkülozun tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması ⁽²⁾.

Metod	Duyarlılık	Özgüllük	Süre	Maliyet
Mikroskopi (ARB)	Orta	Orta*	Dakikalar	Düşük
Kültür	İyi	Mükemmel	3-12 hafta	Orta
Nükleik asit çoğaltma yöntemleri (PZR, TMA, LCR)	Orta veya iyi (ARB – ise < %60; ARB + ise > %95)	İyi	Saatler	Yüksek

TMA: Transcription-mediated amplification, LCR, Ligase chain reaction

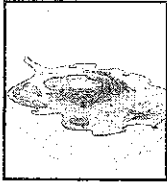
*İdrar, ağız mide suyu veya dışkıda normal florada bulunan mikobakterilere bağlı hatalı pozitif sonuçlar alınabilmektedir.

Polimeraz zincir reaksiyon teknolojisinin bir versiyonu olan **multipleks PZR** yöntemi bir çok enfeksiyonun tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemle bir amplifikasyon tüpü içerisine klinik örnekte bulunabilecek her bir farklı mikroorganizma için veya aynı bakterinin geni üzerindeki farklı hedef bölgeler için özgü olan primerler kullanılarak, çok sayıda hedef aynı anda çoğaltılabilmektedir. Her bir primer çiftine özgü, farklı büyüklükteki amplifikasyon ürünlerinin agaroz jelde gözlenmesi ile klinik örnekte mikroorganizmaların varlığı ve varsa identifikasyonu aynı anda yapılabilir (8,9). Bu tekniğin kullanıldığı başlıca enfeksiyonlar Tablo.3'de özetlenmiştir.

Tablo 3-Multipleks PZR uygulanan enfeksiyonlar.

Enfeksiyon	Araştırılan etkenler
Menenjit	N. meningitidis, S. Pneumoniae,
Kronik efüzyonlu otitis media	S. pneumoniae, H. Influenzae, M. Catarrhalis A. Otitidis
Atipik pnömoni	M. pneumoniae, C.burnetti, C.psittaci, C.pneumoniae
Solunum yolu enfeksiyonu	L. pneumophila, Influenzae ve RSV
Çocuklarda diyare	Rotavirus, Adenovirus, E. Coli 0157 verositotoksijenik suşları
Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon	N. gonorrhoeae, C. trachomatis

PZR yönteminin diğer bir versiyonu olan "**Broad-range PCR** veya **consensus PCR**" tekniği sepsis ve menenjitte etken olabilecek bakteriyel, viral ve paraziter



patojenlerin önemli bir kısmının kısa sürede gösterilmesi ve identifikasyonu amacı ile denenmiştir ^(2,10). Bu yöntemde bütün bakteriler için veya bir cins içindeki tüm türler için ortak olan gen bölgesini çoğaltabilecek özellikte bir çift primer ile amplifikasyonu yapılabilmektedir. Takiben ya amplikonun baz dizi analizi yapılarak veya belirli bir patojene özgü proba hibridizasyon uygulanarak spesifik etkenin tanısı konulabilmektedir. Ortak hedef moleküller olarak, filogenetik yönden bilgi sağlayıcı genetik moleküller (large-subunit rDNA veya ss rDNA) içerisindeki bakteriler arasında korunmuş (ortak olan) baz dizilim bölgesi kullanılmaktadır. Korunmuş hedef bölge mikroorganizmaların büyük bir grubunun amplifikasyonunu sağlar. Daha sonra amplifikasyon ürünü (amplikon) içindeki hipervariabl bölgelere (signature sequences) yararlanılarak mikroorganizmanın identifikasyonu yapılır. "ss rDNA-based consensus PCR" yöntemi kullanılarak birçok yeni, güç üreyen veya kültürü yapılamayan bakteriyel patojenin (*T. Whippelii*, *Ehrlichia equi*, *B. Henselae* gibi) direkt enfekte doku veya kanda gösterilmesi mümkün olabilmektedir. Bu yöntemle dayalı bakteri identifikasyon uygulamalarından biri cinse özgü mikobakteriyel 16S rDNA PZR ürünleri kullanılarak *Mycobacteria* cinsi içindeki 52 türün hızlı ve doğru biçimde identifikasyonudur. Menenjitte bakteriyel patojenleri araştırmak amacıyla kullanılan "broad-range PCR" tekniğinde üç set prob kullanılarak kontaminant olan bakterilerle, gerçek patojenlerin ayırımı mümkün olabilmektedir. Setlerden birinde "broad-range" prob (universal bakteriyel prob, gram pozitif prob, gram negatif prob), ikincisinde menenjit etkeni olan yedi major patojeni (*N. meningitidis*, *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *E. Coli*, *Listeria monocytogenes* ve *S. Aureus*) saptayabilecek prob, üçüncü sette ise kontaminantları (*Bacillus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* ve koagülaz negatif staphylococci) ayırt edici prob kullanılmıştır. Bu yöntemin klinik tanıda uygulanmasındaki en önemli problem, çalışılan örnekte çevreden bulaşmış kommensal bakteriler varlığında veya normal flora elemanları bulunduğu değerlendirilmede zorluklar yaşanmasıdır ⁽¹¹⁾.

2- Antibiyotik almış olan hastalarda veya stoklanmış örneklerde tanı koyma: Enfeksiyon hastalıklarının çoğunda hasta antibiyotik almaya başladıktan sonra etkenin üretilerek tanı konulması zorlaşmaktadır. Bu durumda PZR yöntemiyle etkene ait genetik materyel araştırılarak klinik tanıya yardımcı olunabilmektedir. Meningokokal sepsis veya menenjitinde hasta antibiyotik almış ise kültürde etken üretilemez. Ancak, BOS veya kan örneklerinde PZR ile bakteriye ait genetik materyel gösterilerek tanı konulabilir. Antitüberküloz ilaç alan hastaların balgamından yapılan kültürler negatif olduğu halde, PZR yöntemleriyle pozitif sonuçlar alınabilmektedir ⁽²⁾. Saklanmış olan örneklerde bakteriyel genetik materyal PZR ile araştırılarak retrospektif çalışmalar yapılabilmektedir ⁽¹¹⁾. Tüberküloz şüpheli



veya kesin tanılı hastalara ait parafinize dokulara uygulanan PZR yöntemiyle tüberküloz basillerini göstermek mümkün olabilmektedir ⁽¹²⁾.

3- Bakterilerin toksijenik suşlarının ayırt edilmesi: geçmişteki pandemi ve epidemilerden kolera toksini üreten *Vibrio cholerae* O1 suşları sorumlu olmuştur. Bu nedenle toksin üreten suşların belirlenmesi epidemiyolojik açıdan oldukça önemlidir. *V. Cholerae* suşlarında toksin üretimi hücre kültürü ve immünolojik yöntemler gibi klasik metodlarla araştırılabildiği gibi toksinin A alt ünitesini kodlayan gen bölgesini amplifiye eden PZR yöntemiyle de yapılabilmektedir ⁽¹³⁾. Patojenik *E. Coli*'ler tarafından oluşturulan ısıya dayanıklı (heatstable STI ve STII) ve ısıya dayanıksız toksin (Heat-lable LTI, LTIIa, LTIIb), verotoksin (VT1, VT2 ve VT2e) ve diğer virülans faktörlerinin tamamını (sitotoksik nekrotizan faktör, enteroagregatif ve enteroinvaziv mekanizmalar gibi) multipleks PZR yöntemiyle araştırmak mümkün olabilmektedir ⁽¹⁴⁾. Toksijenik *Corynebacterium diphtheriae* ve *C. difficile*'in araştırılmasında, sitotoksik ve serolojik testler yanında PZR yöntemi de yaygın olarak kullanılmaktadır ^(2,15). PZR yöntemiyle *S. aureus*'ların patogeneğinde etkili olan enterotoksin, exfoliatif toksin, ve "toxic shock syndrome toxin-1" 'in gösterilmesi mümkün olabilmektedir ⁽¹⁶⁾.

4- İnvaziv olmayan metotlar metotlar kullanarak erken tanı koyma: Akciğer tüberkülozu olduğu halde balgam çıkaramayan hastalarda, bronkoskopi gibi invaziv işleme baş vurulmadan, hastanın periferik kanından tüberküloz basillerini araştırabilen PZR yöntemi geliştirilmiştir. Yine ensefalitte beyin biyopsisine gerek kalmadan BOS' dan etken araştırılabilir ⁽²⁾.

5- Bulaşıcı özelliği fazla olan patojenlerin araştırılması: Brusella ve veba gibi bulaşıcılığı fazla olan enfeksiyonlarda, canlı bakterilerle çalışmayı gerektiren kültür yöntemlerinde laboratuvar personelinin enfeksiyonu alma riski oldukça yüksektir. Moleküler yöntemler, ölü bakterilerle çalışıldığı için bulaşma riski ortadan kalkmaktadır.

6- Antimikrobiyal direncin saptanması: *M. Tuberculosis* ve *M. Leprae*'da rifampisin direncinin saptanması: Rifampisin RNA polimeraz enziminin β alt ünitesine bağlanarak transkripsiyon ve RNA'nın uzamasını engellemektedir. Mikrobakterilerdeki rifampisin direncinin *rpo* β geni tarafından kodlanan sınırlı sayıda amino asitte meydana gelen değişime bağlı olduğu anlaşılmıştır. PZR çalışmalarında *rpo* β geninin *Rif* yi kodlayan bölgesinin amplifikasyonu ve sonra dizi analizi ile amino asit değişiklikleri gösterilebilmekte ve böylece 2-3 gün içerisinde rifampisine direnç belirlenebilmektedir ⁽⁷⁾. *M. Tuberculosis* suşlarındaki *katG* gen bölgesinde oluşan mutasyon ve *inhA* lokusu veya regülatör bölgesindeki nükleotid de-

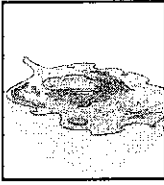


ğişikliklerinin gösterilmesi ile izoniazid direnci; *rpsL* (ribozomal protein S12'yi kodlar) genindeki "missense" mutasyon veya 16S rRNA genindeki *rrs* nükleotid değişiklikleri araştırılarak streptomisin direnci hakkında bilgi edinilmektedir⁽¹⁷⁾.

"*Erm*" direnç geninin araştırılması: Eritromisine karşı bakteriyel direncin en yaygın şekli "*Erm metyltransferase*" enziminin üretilmesidir. Bu enzim 16S rRNA'daki özgül adenin'in N-6 pozisyonunda metilasyona yol açmakta ve bunun sonucu olarak makrolitler, linkozamid ve streptogramin B-tip antibiyotiklere karşı ko-rezistans oluşumuna yol açmaktadır. PZR ile *erm* gen bölgesi çoğaltılarak araştırılabilmiştir⁽¹⁸⁾.

Staphylococcus aureus'larda metisilin direncinin araştırılması: Metisiline dirençli *S. Aureus* (MRSA) suşları özellikle hospitalize hastalardan yagın olarak izole edilmekte, hastadan hastaya ve hastaneler arasında kolayca yayılabilmektedir. Metisilin direncinin en yaygın mekanizması *mecA* geninin bulunmasıdır. Bu gen yeni bir penisilin bağlayan protein, PBP2A veya 2'(PBP 2') üretmekte. Beta laktam antibiyotiklerin bu proteine bağlanma affinitesinin düşük olması dirence neden olmaktadır. MRSA suşlarında gözlenen heteroresiztan dirençlilikte tek bir izolattan oluşan bakteri popülasyonu içinde metisiline direnç seviyesinde büyük farklılıklar vardır. Bakterilerin büyük çoğunluğu düşük seviyede direnç gösterirken, az bir kısmı (1/100,000) yüksek derecede dirence sahip olmakta ve bunlar tedavide başarısızlığa yol açmaktadır. Heterorezistan suşların klasik laboratuvar yöntemleriyle gösterilmesi mümkün olamamaktadır. Dirençten sorumlu olan *mecA* geni PZR yöntemiyle gösterilerek, MRSA suşları, klasik yöntemlere göre daha duyarlı ve kısa sürede saptanabilmektedir.^(17,19) Bunların dışında Enterokoklarda vankomisine dirençten sorumlu *van A* ve *van B* genleri⁽²⁰⁾, *N. gonorrhoeae*'da penisilinaz üretiminden sorumlu ve plazmit üzerinde taşınan TEM 1 beta laktamaz geni, *H. Influenzae*'da ampisilin direncinden sorumlu beta laktamaz geni, *P.aeruginosa*'daki aminoglikozit ve seftazidim direnç genleri (gentamisin direnci için; antibiyotiğin fosforilasyon veya adenilasyonunu sağlayan enzim genlerinin araştırılması, seftazidim için beta-laktam halkasını parçalayan beta-laktamaz enzim geninin araştırılması) ve geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençten sorumlu β -laktamaz genleri PZR ile araştırılabilir⁽²⁾.

7- Moleküler yöntemlerin tiplendirmede kullanılması: Bakterilerin tiplendirilmesi, herhangi bir salgın esnasında kaynağın saptanması, bulaş yollarının belirlenmesi ve etkin korunma önlemlerinin alınması açısından büyük yararlar sağlamaktadır. Biyokimyasal yöntemlerle çoğunlukta tür düzeyinde tanımlanan suşların birbirleriyle olan klonal ilişkileri tam olarak anlaşılamamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar için gerekli olan alttür düzeyinde tiplendirmede biyotipleme, faj

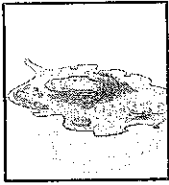


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

tiplmesi, serotipleme ve antibiyotipleme gibi fenotipik yöntemler ön bilgiler vermekte, çoğunlukla kesin ayırım için moleküler yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. PZR-RFLP, REP-PZR (repetitive extragenic palindromic element PCR), RAPD (random amplified polymorphic DNA) ve AP-PZR (arbitrarily primed PCR) genotiplendirmede kullanılan PZR bazlı metotlardır (21-24). Moleküler tiplendirme yöntemleri birçok avantaj sağlamaktadırlar. Bakterilerin üretilmesine ihtiyaç duymazlar. Böylece kültürü yapılamayan veya güç üreyen bakterilerin tiplendirilmelerinde kullanılabilmektedirler. Bu yöntemler çabu, daha güvenilir, objektif ve kantitatif sonuçlar vermektedirler. Örneğin *Corynebacterium*'ların identifikasyonunda kullanılan ticari biyokimyasal striplerde on dokuz substrat bulunurken, küçük bir al birim rRNA (smallsubunit rRNA) dizisinde birkaç yüz kadar filogenetik yönden bilgi verici pozisyonlar bulunmaktadır.

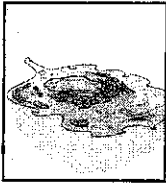
Kaynaklar:

- 1- Relman D.A., Persing D.H. Genotypic methods for microbial identification. In *PCR Protocols for Emerging Infectious Disease*, Persing D.H.(Editor in Chief) ASM Press Washinton, D.C. pp:3-31, 1996.
- 2- Shanson D.C. *Microbiology in Clinical Practice*. 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, pp:234-249, 1999.
- 3- Montoro E., Valdivia J., Leao S. C. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained in Havana, Cuba, by IS6110 restriction fragment length polymorphism analysis and by the double-repetitive-element PCR method. *J. Clin. Microbiol.* 36:3099-3102,1998.
- 4- Friedman C.R., Stoeckle M.Y., Johnson W.D., Riley L. W. Double-repetitive-element PCR method for subtyping *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J. Clin. Microbiol.* 33:1383-1384, 1995.
- 5- Van Embden J.D.A., Cave M.D., Crawford J.T., et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: Recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.* 31:406-409, 1993.
- 6- Durmaz R., Gümüşlü F., Günel s. Türkiye'deki tüberküloz hastalarında izole edilen *M. Tuberculosis* suşlarının genotiplerinin belirlenmesi. TÜBİTAK Proje No: SBAG-1995, Malatya, 2000.
- 7- Imboden P., Cole S., Bodmer T., Telenti A: detection of rifampin resistance mutation in *Mycobacterium tuberculosis* and *M. Leprae*. In *Diagnostic Molecular Microbiology,; Principles and Applications*. Persing D.H.; Smith T.F., Tenover F.C., White T.J. (Eds), ASM Press, Washington D.C.pp:519-526, 1993.
- 8- Durmaz R., Özerol İ.H., Kalcioğlu T., ve ark. Nazofarinks örneklerinde üç solunum yolu patojeninin multipleks polimeraz zincir reaksiyon (PZR) yöntemiyle araştırılması. XXIX Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 8-13 Ekim 2000.
- 9- Hendolin P.H., Markkanen A., Ylikoski J., Wahlfors J.J. Use of multiplex PCR for simultaneous detection of four bacterial species in middle ear effusions. *J. Clin. Microbiol* 35:2854-2858, 1997.
- 10- Jordan J.A., Durso M.B. Comparison of 16S rRNA gene PCR and BACTEC 9240 for detection of neonatal bacteremia. *J.Clin. Microbiol.* 38:2574-2578,2000.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

- 11- Komiya T., Shibata N., Ito M., Tokahoshi M., Arakawa V. Retrospective diagnosis of diphtheriae by detection of the *Corynebacterium diphtheriae* tox gene in a formaldehyde-fixed throat swab using PCR and sequencing analysis. *J. Clin. Microbiol.* 38:2400-2402,2000.
- 12- Durmaz R., Aydın, A., Durmaz B., et al. Sensitivity of two-stage PCR amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in paraffin-embedded tissues. *J. Microbiol Methods.*, 29:69-75,1997.
- 13- Ramamurty T., Pal A., Bag P.K., et al. Detection of cholera toxin gene in stool specimens by polymerase chain reaction: Comparison with bead enzyme-linked immunosorbent assay and culture method for laboratory diagnosis of cholerae. *J. Clin. Microbiol.* 31:3068-3070,1993.
- 14- Pass M.A., Odedra R., Batt R.M. Multiplex PCRs for identification of *Escherichia coli* virulence genes. *J. Clin. Microbiol.* 38:2001-2004,2000.
- 15- Alfa M.J., Kabani A., Lysterly D., et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin-B positive strains of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 38: 2706-2714,2000.
- 16- Mehrotra M., Wang G., Johnson W.M. Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. *J Clin. Microbiol.* 38:1032-1035,2000.
- 17- Persing D.H., Tenover F.C., Tenover F.C. Genotypic detection of antimicrobial resistance. In *PCR Protocols for Emerging Infectious Disease*, Persing D.H. (Editor in Chief) ASM Press Washington, D.C. pp:33-49,1996.
- 18- Arthur M., Molinas C., Mabilat C. PCR detection of *erm* erythromycin resistance genes by using degenerate oligonucleotide primers. In *Diagnostic Molecular Microbiology, Principles and Applications*. Persing D.H., Smith T.F., Tenover F.C., White T.J. (Eds), ASM Press, Washington D.C. pp:534-538,1993.
- 19- Killgore G.E., Holloway B., Tenover F.C. A 5' nuclease PCR (TaqMan) high-throughput assay for detection of the *mecA* gene in *Staphylococci*. *J. Clin. Microbiol.* 38:2516-2519,2000.
- 20- Free L., Sahm D.F. Detection of *Enterococcal* vancomycin resistance by multiplex PCR. In *PCR Protocols for Emerging Infectious Disease*, Persing D.H. (Editor in Chief) ASM Press Washington, D.C. pp:150-155,1996.
- 21- Köksal F. Moleküler biyolojik tiplendirme yöntemlerinin hastane infeksiyonlarında kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları dergisi* 3:189-195,1999.
- 22- Swaminathan B., Matar G.M. Molecular typing methods. In *Diagnostic Molecular Microbiology, Principles and Applications*. Persing D.H., Smith T.F., Tenover F.C., White T.J. (Eds), ASM Press, Washington D.C. pp:26-50,1993.
- 23- Matsumoto C., Okuda J., Ishibashi M., et al. Pandemic spread of an O3:K6 clone of *Vibrio parahaemolyticus* and emergence of related strains evidenced by arbitrarily primed PCR and *toxRS* sequence analyses. *J. Clin. Microbiol.* 38:578-585,2000.
- 24- De La Puente-Redondo, V.A., Del Blanco N.G., Gutierrez-Martin C.B., Garcia-Pena F.J., ferri E.F.R. Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 38:1016-1022,2000.



HLA'nın Moleküler Tipleme Yöntemleri ve Son Gelişmeler

Prof. Dr. Mahmut ÇARİN

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Transplantasyon Ünitesi

HLA antijenlerini kodlayan genler insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş olan MHC gen bölgesinde bulunur.

MHC gen bölgesinde 209 genin %20'si immün sistem ile ilişkilidir. MHC gen ailesine göre : I. sınıf (telomerik), II. sınıf (sentromerik) III. sınıf (ara bölge) olarak bölgelere ayrılmıştır.

MHC gen bölgesi polimorfik bir bölgedir. Bu polimorfizmi yaratan nedenleri :

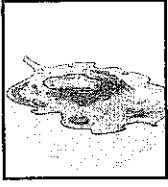
- Her lokusta birçok allel olması
- Dominant alel olmaması
- Allelerin amino asit değişiklikler ile farklı olması diye sıralayabiliriz.

HLA gen bölgesindeki alleller Mendel yasalarına göre soydan soya geçerler. Moleküler biyolojideki gelişmeler immunolojideki gelişmelere yansımış ve aydınlatılamayan birçok sorun bu sayade aydınlağa çıkmıştır.

Doku Tipleme testleri değişik metodlarla yapılabilmektedir. Serolojik (mikrolenfositotoksiste) yöntemi 1950'lerden başlayıp halen günümüzde kullanılabilen en uygun tipleme yöntemlerinden biridir. 1985 yılında PCR 'ın ortaya çıkması ile DNA düzeyinde tipleme metodları kullanılmaya başlandı. 1988 yılında ısıya dayanıklı tag-polimerazın kullanılmasıyla PCR sistemi yerini sağlamlaştırmaya başladı. Bu gün PCR 'a dayalı sistemler olarak doku tiplemesinde :

PCR-SSP	Sequence Specific Primer (diziye özgü primer ile) PCR amplifikasyonu.
PCR-SSO	Sequence Spesific Oligonucleotid (PCR amplifikasyonu sonrası diziye özgü oligonükleotidler ile) hibridizasyon.
SBT	PCR de amplefiye edilmiş ürünün dizi analizi

Çok yaygın ve hata oranı çok düşük olan sistemler kullanılmaktadır.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Gen düzeyinde yapılan doku tiplemesinin avantajlarını şu şekilde sıralayabiliriz.

- Antiserum kullanılmaz
- Canlı lenfositler gerekmez
- Herhangibir hücre veya doku türünden izole edilen DNA ile yapılabilir.
- Daha az materyel gereklidir.
- Kolayca tekrarlanabilir
- İlave polimorfizmler tanımlanmıştır
- Homozigot kişiler kesin olarak tanımlanabilir
- Genomik teknikler HLA moleküllerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonuna bağlı değildir.

PCR yönteminin çalışma şeklini ve prensiplerine baktığımızda DNA 'deki hedef bölgenin yapay olarak hazırlanmış primer (oligonükleotidler) ile sınırlandırılarak çoğaltılması prensibine dayandığını görüyoruz. Bu sistemin 3 temel aşaması vardır, toplam 25-30 döngüden oluşmaktadır.

- 1- Primerin denatüre edilerek ayrılmış olan DNA zincirine bağlanmasıdır.
- 2- Hedef bölgede karşılık gelen zincirin DNA polimeraz aktivitesi ile primerden başlanarak okunmasıdır.
- 3- Oluşturulan zincirlerin denatüre edilerek birbirlerinden ayrılmasıdır.

PCR'a dayalı yöntemlerin seçiminde şu parametreler gözönüne alınmaktadır.

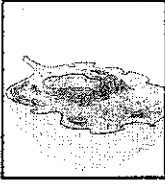
- a) Rezolüsyon derecesi
- b) Zaman
- c) Analiz edilecek örnek sayısı
- d) Örneğin maliyeti

Bu 4 parametre PCR'a dayalı sistemleri ön plana çıkarmaktadır.

PCR amplifikasyonu sonrası sistemleri ilk önce hibridizasyona dayalı ve dayalı olmayan yöntemler olarak 2 gruba ayırabiliriz.

1- Hibridizasyon gerektirmeyen yöntemler ise

- PCR - RFLP (Restriction fragment length polymorphism)
- Alel spesifik PCR amplifikasyonu
PCR-SSP
- DNA dizi analizi

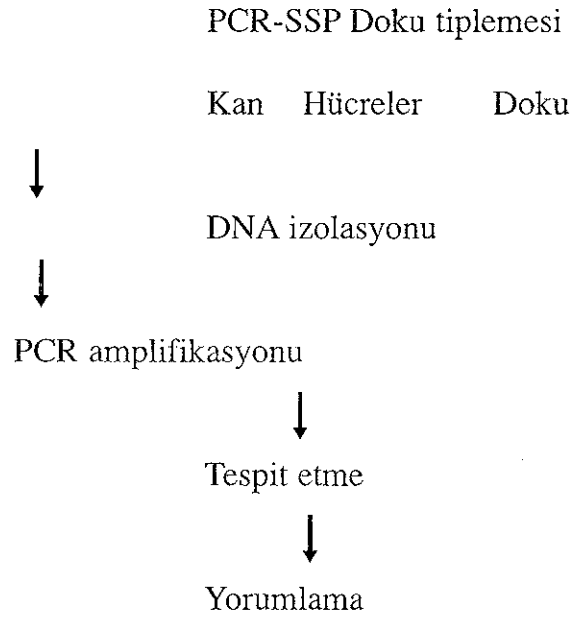


2-Hibridizasyona dayalı yöntemler

- PCR-SSO * dot blot
* reverse dot blot
- PCR "fingerprint"
- SSCP

olarak sıralayabiliriz.

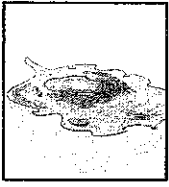
Hibridizasyon gerektirmeyen PCR-SSP yönteminde diziye özgü primerler gen üzerinde kendilerine komplementer dizileri bulduklarında tagpolimeraz enzimini kullanarak genin bu parçasını sentezler. Sentezlenen bölüm gel elektroforezi üzerinde görülür.



DNA izolasyonundan gel elektroforezine ve yorumlamaya kadar geçen süre 2 saat 30 dakikadır.

Esasında PCR-SSP için gerekenler : DNA 'nın enzimetik olarak oluşumu için gerekli parametreler ile aynıdır. Şöyleki;

- Tek sarmal DNA
- Primer (Diziye özgü primer)



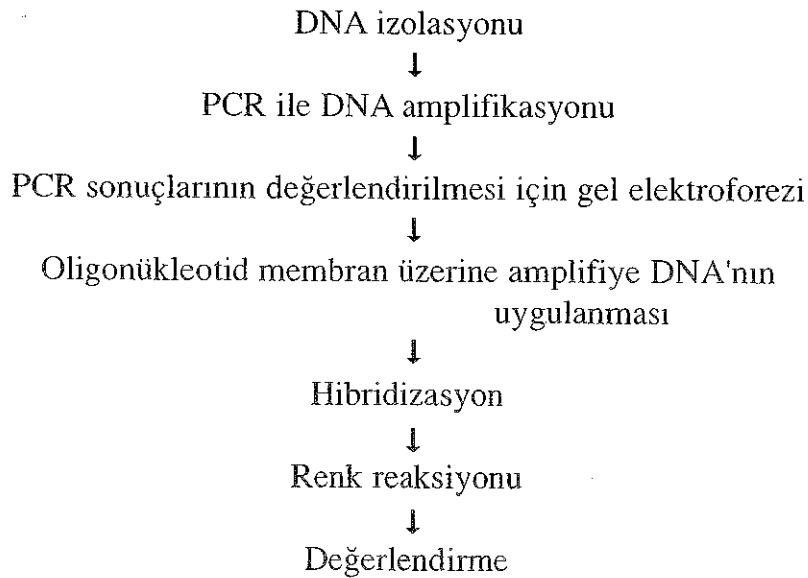
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

- Deoksiribonükleotid trifosfatlar (dNTP)
- DNA polimeraz enzimi (tag polimeraz)
- PCR reaksiyon solüsyonu

Şu anda çok yaygın olarak kullanılan PCR - SSP tiplemesinin diğer yöntemlere göre avantajlarını şöyle sıralayabiliriz.

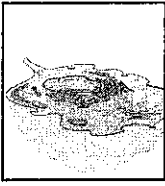
- a. SSP basit hızlı ve ucuz bir yöntemdir.
- b. Serolojik DR tiplemesine alternatiftir.
- c. Az sayıda örneğin tiplemesi için uygundur.
- d. Solid organ transplantasyonlarında kullanılır.

Hibridizasyon gerektiren PCR-SSO yönteminde işaretlenmiş diziye Özgü nükleotidler, amplifiye olmuş gen üzerinde kendilerine komplementer dizileri bulduklarında hibridize olurlar ve pozitif reaksiyon oluştururlar. PCR-SSO do-ku tiplemesi yönteminin esasları :



şeklindedir.

PCR-SSO sisteminde diğer tipleme sistemlerine göre bazı avantajlar vardır. Bu avantajları şu şekilde sıralayabiliriz.



- a- Daha az pipetleme işlemleri gerektirir
- b- Bu yüzden kontaminasyon riski azalır
- c- Sadece bir PCR reaksiyonu gerektirir
- d- PCR cihazı kapasitesi çok önemli değildir
- e- Daha fazla test yapılabilir
- f- Rezolüsyon SSP'den daha iyidir

PCR - SSO tiplemesi için süre olarak 4.5-6 saat gerekmektedir.

Gerek PCR-SSP gerekse PCR-SSO'nun birbirlerine oranla avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

MHC gen bölgesinin polimerfrik özelliği doku tiplemesinde özellikle kemik iliği nakillerinde çok az hata payı olan daha kesin netice verebilen SBTI (Segmence based typing) gündeme getirmiştir.

SBT tiplemesine gereksinim görülmesinin en büyük nedeni alel sayısının artmasıdır. Ayrıca moleküler biyolojik yöntemler ile kesin tipleme yapılmasında karşılaşılan güçlüklerdir.

SBT (Segmence Bosed Typing) genel stratejisini şöyle sıralayabiliriz.

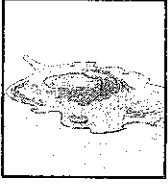
- 1- DNA izolasyonu
- 2- a) PCR amplifikasyonu
b) Ageroz gel elektroforezi
- 3- Dizileme
- 4- Veri Analizi

Tüm bu metodlarla elde edilen kesin HLA uyumunun getirdiği avantajlar ise :

- a) Yüksek graft survi
- b) Yüksek graft fonksiyonu (?)
- c) İmmunosüpresyonun azaltılması (??)

şeklinde sıralanabilmektedir.

Tüm bu teknikler doku uyumu nedeni ile aktarılabilecek dokunun yaşam süresini max. düzeyde tutmaya yönelik olarak günden güne gelişmektedir.



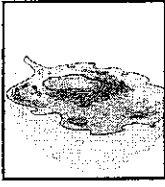
Viral Enfeksiyonların Tanısında PCR Uygulamaları

Selim BADUR

Enfeksiyon hastalıklarının laboratuvar tanısı dendiğinde, doğal olarak ilk akla gelen işlem, söz konusu etkeni kültür ortamında üretmeye çalışmaktır. İzole edilecek olan mikroorganizma, eğer yapay besiyerlerinde kolaylıkla üreyen bir bakteri ise, antibiyotik duyarlılık testinin de mümkün olması nedeniyle, kültürün yapılması hem tanı, hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük yarar sağlar. Ancak *Mycobacterium tuberculosis* gibi bazı tür bakteriler veya bazı mantarların replikasyon sürelerinin oldukça uzun olması; genel olarak virusların üretilmesi için gerekli olan doku kültürü işleminin pahalı, karmaşık ve özel donanımlı laboratuvarlar gerektirmesi; hepatit virusları örneğinde olduğu gibi bazı mikroorganizmaların üretiminin henüz mümkün olmaması; ve nihayet, yukarıda üretilmelerinin kolaylığına değinilen bakteriler söz konusu olduğunda, muayene maddesinin antibiyotik kullanımı başladıktan sonra alınması ya da örneklerin uygun olmayan koşullarda laboratuvara gönderilmesi gibi durumlarda, kültür tekniklerinin yetersiz kaldığı bilinmektedir.

Belirtilen olumsuzlukları dikkate alan araştırmacılar 1970'li yıllardan itibaren antijen-antikor reaksiyonu esasına dayanan; radyoaktif madde, fluoresan boya ya da enzim işaretli reaktiflerin kullanıldığı çeşitli teknikler (RIA, IFA, EIA...) geliştirmişler; sonuçta üretilmeleri sorun olan etkenlere özgül antijen veya antikorları saptayarak tanıya gitme olanaklarını yaratmışlardır. Ayrıca çözünmüş mikroorganizma antijenlerinin aranması, ya da geniş taramalar için tükürük gibi örneklerden yararlanılması, tanı olanaklarını genişletmiştir. Ancak, özellikle monoklonal antikorların kullanımı ile büyük değer kazanan bu tekniklerin, çeşitli nedenlere bağlı olarak, örneğin düşük titrede antijenemi veya antikor yanıtı söz konusu olduğunda; ya da çapraz reaksiyonların oluşması durumunda, yetersiz kaldığı bilinmektedir. İşte sürekli "daha iyiyi, daha doğruyu" arama peşindeki bilim dünyası. 1980'li yıllar içinde, bu kez etkenin nükleik asitlerini saptayarak tanıya gitme ve ya tedaviye yanıtı ölçme olanaklarını aramış ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında yeni yöntemler geliştirilmiştir. Burada moleküler biyoloji tekniklerinin, viral enfeksiyonların tanısında sağlamış oldukları olumlu ve olumsuz özelliklere değinilecektir.

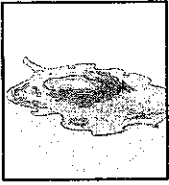
Günümüzde, moleküler biyoloji yöntemleri özellikle viral hepatitler konusunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonları söz konusu olduğunda hibridizasyon veya amplifikasyon teknikleri: HBsAg negatif veya Anti-HBe pozitif örneklerde aktif viral replikasyonun gösterilmesinde;



kantitatif HBV-DNA tayini ile tedavinin etkinliğini ölçmede; ve nihayet virusun ekstrahepatik yerleşiminin ya da HBV varyantlarının incelenmesinde kullanılmaktadır. Bir diğer önemli hepatit etkeni olan hepatit C virusu (HCV) infeksiyonlarında ise, aktif replikasyon göstergesi olarak kullanılacak uygun bir serolojik markör bulunmadığından, HCV-RNA araştırmaları çeşitli açılardan büyük önem taşımaktadır. Öte yandan henüz viral hepatit patolojisine yol açıp açmadıkları tartışma konusu olan hepatit G virusu (HGV), TTV ve SEN-virusları için elimizdeki tek tanı ve izleme yöntemi, spesifik nükleik asit araştırma teknikleriden.

Viral infeksiyonlar incelendiğinde Human immunodeficiency virus (HIV), Cytomegalovirus (CMV), Human papilloma virus (HPV) gibi bir dizi etkenin neden olduğu infeksiyonların tanısında da moleküler biyoloji yöntemlerinden yararlanıldığı görülmektedir. HIV'e özgü proviral DNA'ya da HIV-RNA'nın saptanmasında, özellikle viral yükün belirlenmesinde; immünoşüpre hastalardaki CMV infeksiyonlarının tanısında; genital örneklerde HPV varlığının belirlenmesi ve tiplendiriminde, elimizdeki tek tanı olanağı moleküler biyoloji teknikleridir. Bu denli yaygın kullanım alanı bulunan nükleik asit arama yöntemleri içinde, klasik hibridizasyonun yanı sıra, amplifikasyon esasına dayanan "hedef çoğaltma" yöntemleri (PCR, NASBA); "prob" çoğaltma yöntemleri (LCR) ya da "sinyal çoğaltma" yöntemleri (b.DNA)'nden yararlanılmaktadır.

Duyarlık ve özgüllük açılarından, diğer tanı olanaklarına büyük üstünlük sağlayan "amplifikasyon" yöntemleri uygulamalarında, yalancı pozitiflik ve negatiflik olasılıkları dikkate alınmalı; bu tip olumsuzlukları en aza indirecek laboratuvar kurallarına kesinlikle uyulmalıdır. Öte yandan, elde edilecek her "doğru" PCR pozitifliğinin gerçek viral replikasyonun göstergesi olarak ele alınıp alınamayacağı tartışma konusudur. HBV ve CMV modelleri ile yapılan çalışmalarda, replikasyonun söz konusu olmadığı koşullarda bile, PCR ile "kırılmış DNA" parçacıklarının amplifiye edilebileceği ve "gerçek pozitif" sonuçlar alınacağı gösterilmiş olup, bu durumda moleküler biyoloji teknikleri ile elde edilen sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır.



Turizm ve Lejyoner Hastalığı

Prof. Dr. Tümer VURAL

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Antalya*

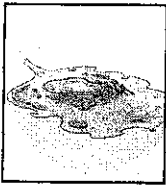
Lejyoner hastalığı ilk olarak 1976 yılında Philadelphia'da Amerikan Lejyon Kongresi esnasında, otelde kalmakta olan kongre katılımcıları arasında patlak veren bir pnömoni salgınının ardından tanımlanmıştır. Toplam 221 kişinin etkilendiği bu salgın, 23 kişinin hayatını kaybetmesi ile sonuçlanmıştır. Yoğun çalışmalarla, salgının etkeni ancak aylar sonra CDC (Hastalık Kontrol Merkezi)'den Dr. Josep Mc Dade tarafından, ölen hastaların akciğer otopsi materyallerinden izole edilmiştir.

Etken, o güne dek bilinen benzemeyen, bu nedenle yeni bir taksonomik gruba koyulan bir bakteri olup, hem salgından etkilenen gruba ithafen, hem de akciğerlerde infeksiyon oluşturduğu için *Legionella pneumophila* olarak adlandırıldı.

Daha sonraları geriye dönük araştırmalarda gerçekte bu salgının ilk olmadığı, değişik zamanlarda gerek turistik bölgelerde gerekse hastane infeksiyonları şeklinde salgınlar yaptığı gösterilmiştir. İlk bilinen epidemi 1965'te Washington DC Genel Psikiyatri Hastanesi'nde ortaya çıkmış, respiratuar hastalık geçiren 81 hastanın 15'i hayatını kaybetmiştir. Aynı mikroorganizma ilk kez 1968'de Pontiac, Michigan'da ortaya çıkan değişik bir solunum yolu sendromu olan Pontiac ateşinden de sorumlu tutulmaktadır. Bu cins içindeki başka bazı türler de pnömoni ve pontiac ateşi ile ilişkili bulunurken, bazılarında patojen değildir.

Teknoloji, iletişim, bilgi, kültür ve ekonomide meydana gelen gelişmelere paralel olarak günümüzde turizm ve turist sağlığı giderek önem kazanmaktadır. Turistler kendi yaşadıkları ortamda sağlıklı olmalarına rağmen, ziyaret ettikleri yerlerde yada kendi ortamlarına döndüklerinde hastalanabilmektedirler. Buna ek olarak okul, hastane, kışla, büyük binalar gibi merkezi soğutma ve/veya sıcak su sistemine sahip binalarda da benzer şekilde sudan kaynaklanan sağlık problemleri görülmektedir. Solunum yollarının bakteri nedenli akut bir hastalığı olan Lejyoner hastalığından ölüm oranları %15'lere kadar yükselmekteki vakalar ve salgınlar daha çok yaz ve sonbahar aylarında görülmektedir.

Etken, havalandırma sistemleri ile soğutma kulelerinin ve klima cihazlarının suyundan, sıcak ve soğuk su sistemlerinden ve tanklarından, duş başlıkları ve



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

sıcak su musluklarında, termal banyolar, çamurlar ve kaplıcalardan, derelerden, ufak göllerden ve bunların kıyılarındaki topraktan izole edilmiştir. Gerek doğrudan, gerekse arıtılmış musluk suyunda ve buz kalıplarında organizma aylarca yaşabilmektedir. Özellikle son dönemde ülkemizde de adını duyuran bu hastalık, sadece turistlerin değil aynı zamanda bu sektörde hastaneler, okullar ve kışlalar gibi büyük binalarda çalışan, aynı çevreyi paylaşan diğer insanların da sağlığını tehdit etmektedir.

Epidemiyoloji:

Lejyoner hastalığının insidansı; su sistemlerindeki mikroorganizma kontaminasyon derecesine, su ile temas halinde olan kişinin duyarlılığına ve karşılaşım yoğunluğuna, ayrıca laboratuvarın test olanaklarına bağlıdır. Amerika'da, her yıl yaklaşık olarak 50.000 L. pneumophila enfeksiyonu görülmektedir.

Turizmle İlişkili Lejyoner Hastalığı:

Turizm ilişkili lejyoner hastalığı tüm kıtalardan, pek çok ülkeden, hem epidemik hemde sporadik olgular şeklinde bildirilmiştir.

Legionella türleri dünyanın hemen her yerinde yaygın bir dağılım göstermektedir. Ülkemizde de değişik bölgelerden alınan su örneklerinde yapılan incelemelerde diğer ülkelere benzer oranlarda dağılım saptanmıştır. Pek çok ülkede olduğu gibi, konu ülkemiz turizmi açısından önem taşımaktadır ve önemli halk sağlığı problemidir.

Hastalığın çoğu durumunda saptanamaması ve rapor edilmesinden dolayı turist lejyoner hastalığının dünyadaki gerçek boyutları tam olarak bilinmemektedir. Bugün Avrupa'da pek çok ülke herhangi bir yolculukla ilişkili lejyoner hastalığı olgusunu kaynak ülkeye rapor etmektedir. Bu bağlantı gerekli önlemlerin hemen alınmasını ve salgınların önlenmesini amaçlamaktadır.

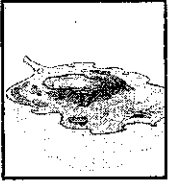
Kaynaklar:

- 1- Vural T., Çolak D., Ögünç D., Ergin Ç., Mutlu G.: Cases of Legionnaires diseases around Antalya region. In Proceedings 10 th meeting of the European Working Group on Legionella Infections. İstanbul, 1995; 76-77.
- 2- Vural T., Süleymanlar G., Demircan A., Ergin Ç., Kargı AB., Günay G.: Detected by direct fluorescence antibody and culture methods. In Legionella infections and atypical pneumonias. Proceedings of the 11 th meeting of the European Working Group on Legionella Infections. Ed. Berdal BP, Oslo, 1996:123.
- 3- Jounq B., Kallings I.: Legionellosis among Swedish tourists in Kuşadası. In book of the 12 th



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

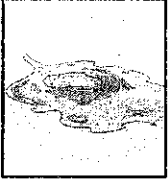
- meeting of the European Working Group on Legionelle Infections. Lizbon, 1997;19.
- 4- Lee JV, Josep CA, Jousinmies SH, Harrisonn TG: Imbat Hotel revisited; an international. In book of abstract of the 12 meeting of the European Working Group on Legionella Infections. Lizbon, 1997;18.
- 5- Joseph C., Lee J.: AN international aurtreak of travel-associated legionaire disease with the Hotel Imbat, Kuşadası, Turkey. In *Legionella infections and atypical pneumonias. Proceadings of the 11 th meeting of the European Working Group on Legionella Infections.* Berdal Bp, Oslo, 1996; 111.
- 6- Vural T., Ergin Ç., Öngüt G., Mamikoğlu L., Özçelik FT.: Isolation of legionella penumophila from hospital humidifiers. In *Leglonella infections and atypical pneumonias. Proceedings of the 11 th meeting of the European Working Group on Legionella Infections.* Ed, Berdal BP, Oslo, 1996;73.
- 7- Stout JE, Yu VL, Vickers RM, Shonnard J: Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburg pneumonis agent. *Lancet*, 1982; 27:471-472.
- 8- Fry Nk., Warwick S., Saunders NA., Embley TM.: The us3e of 16S ribosomal RNA analyses to investigate the phylogeny of the family Legionellaceae. *J Gen Mikrobiol*, 1991; 137:1215-1222.
- 9- Harrison TG., Saunders NA.: Taxoonromy and typing of legionellae. *Rev Med Microbiol*, 1994; 5:79-90.
- 10- Brenner DJ.: Classifiontion of the logionellae. *Semin Respir Infect*, 1987; 2:190-205.
- 11- Yu VL.: *Legionella pneumophila (Legionnaires' Disease)*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Pirinciples and Prattice of Infectious Disease. 4 th ed.* New York: Churcill Livingtone Inc. 1995; 2087-1097.
- 12- Collins Mt. Bangborg J., Hoiby N., Antigenic heterogeneity among Legionella, Fluoribacter and Tatlockis species analyzed by crossed immunoelectrophoresis. *Inc J Sys*, 1987; 351-356.
- 13- Jantzen E, Sonesson A., Tangen T., Eng J.: Hydroxy-Fatty acid profiles of Legionella species; diagnostisc usefulness assessed by prinicipal component analysis. *J Clin Microbiol*, 1993; 31:1413-1419.
- 14- Benson RF., Thacker WL., Daneslivar MI., Brenner DJ.: Legionella altersii sp. Now and an unnamed Legionella genomospecies isolated from water in Austalia. *Int J syst Bacteriol*, 1996; 46:631-634.
- 15- Dennis PJ., Brenner DJ., Thacker WL et al: Five new Legionella species isolated from water. *In J Syst Bacteriol*, 1993; 43:329-327.
- 16- Vural T.: legionella İnfeksiyonlarında Tanı Sorunu, 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Programı ve Özet Kitabı (Eds: Tekeli E, Wilke A)nda Antalya, 6-10 Ekim 1997; 315-325.
- 17- Baron EJ., Finegold SM.: *Bailey and Scott's Diagnostik Microbiology*, 8 th ad.St. Louis, Missouri, The C. V. Mosby Co, 1990; 572-587.
- 18- Pasculle AW.: Legionella. In Howard BJ., Keiser JF., Smith TF., Weisfeld As, Tilton RC eds.
- 19- Starbbach MN., Falkow S., Tompkins LS.: Species-spesific detection of Legionella pneumophila in water by DNA amplification and hybridization, *J Clin Microbiol*, 1989; 27: 1257-1261.
- 20- Mahbubani MR., Bej AK., Miller R., Haff L., Di Cesare J., Atlas RM.: Detection of Jegionella with polymerase chain reaction and gene probe methods. *Mol Cell Probes*, 1990; 175-187.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

TANI ve TEDAVİDE GÜNCEL BİYOTEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Moderatör: Doç. Dr. Ö. Erol ATALAY



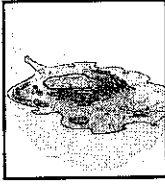
Bağışıklık Sistemi Daha Neleri Tanıyabilir?

Mehmet MUSTAFAEV

TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Araştırma Enstitüsü, 41470 Kocaeli

Bağışıklık sisteminin temel unsurlarının başında antijeni tanı mekanizması gelmektedir. Burada yapılabilecek herhangi bir hata istenmeyen sonuçlara yol açacaktır. Son yıllarda, TÜBİTEK, MAM-GMBAE'de bağışıklık sisteminin tanı mekanizmasını anlamak için önemli fikir ve varsayımlar geliştirilmiştir. Bu temel yaklaşımlar sonuçta, yeni sınıf immünojenik kimyasallar ve bunları esas alan ucuz bir teknoloji ile üretilen, etkin ve raf ömrü uzun yapay aşı prototipi oluşturma imkanı sağlamıştır.

Tıp ve farmakolojide önemli uygulama alanları içeren farklı organik bileşenlerin, antikanser özellikli betülin, estradiol ve progesteron gibi steroid hormonlar ve katı hal yöntemi ile kimyasal sentezlenmiş farklı polipeptid antijenleri (Hepatit B yüzey antijeni ve Şap hastalığı virusunun VP1 proteinin fragmenti) suda çözünbilen farklı fiziko-kimyasal özellikli sentetik polimerlerle doğrudan doğruya bağlama teknikleri geliştirilmiş ve bunların in vivo immünojenik özellikleri incelenmiştir. Geliştirilmiş moleküller tümüyle yapay maddelerdir ve bağıntısız olarak (ayrı ayrı) immünojen özelliği taşımayan polimer taşıyıcı ve organik moleküllerden oluşmaktadır. Bunların biraraya gelmesi ile immüojen özelliği taşıyan yeni bir molekül oluşumu gerçekleşmektedir. Alınan sonuçlar kimyasal immünoloji ve aşı prototipi oluşturmak yaklaşımında tartışılacaktır.

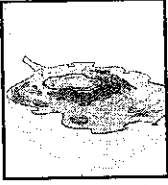


Novel Drug Discovery and Pharmacogenetics

A. Şükrü AYNACIOĞLU

University of Pamukkale, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Denizli, Turkey

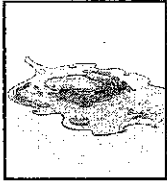
The search for new drugs can be divided into two stages: drug discovery and drug development. In the drug discovery stage, the new drug was tested for its in vitro and in vivo biological activities to determine the interactions between target enzyme or receptor systems and the new drug molecules. In the drug development stage, the toxicity and efficacy of the new drug was evaluated. Although it is desirable that a dosage of a drug can be generalised for the treatment of a large number of patients, interethnic and interindividual variability in drug response is an important problem in drug therapy, especially for drugs with narrow therapeutic window. Variability of pharmacokinetic and/or pharmacodynamic parameters is important determinants in the interethnic and interindividual variation of drug response. Genetic factors are one of the major sources of variability in drug response. Therefore, genomics has created new opportunities for drug discovery and drug development. Pharmacogenomics is the application of genomic technologies such as gene sequencing and gene expression analysis to drugs in clinical development and on the market and is defined briefly as the study of the association between genetics and drug response. The primary aim of such studies is to optimise drug responses and makes it both safer and more effective in patients. Therefore, genetic characterisation of patient populations is becoming an important part of drug discovery and drug development stages. Such studies should be performed in all populations, including the Turkish population, to improve safety and efficacy in medical drug treatment.



MİTOKONDİRİYAL KALITIM

Moderatör: Prof. Dr. Meral ÖZGÜÇ

(A) MIM - 550000 *progresif Entrenal of talm-pleys*
- 590000 *Kesim - Sayar & Sekt*
557000
5985000



Geniş Mitochondrion
ocak - 2000

VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Mitokondriyal DNA ve Patolojileri

Doç. Dr. Sıtkı ÖZTAŞ

Atatürk Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.B.D., Erzurum

Hücrenin enerji santrali olan mitokondrion; yapısı, biyokimyasal fonksiyonları, kendine özgü DNA'sı ve kalıtımı ile özel bir organeldir. Mitokondriler kendilerine ait mitokondriyal genoma sahiptir. Her mitokondri içerisinde sayısı 2 ila 10 arasında değişen sirküler yapıda mitokondriyal DNA bulunur. İnsan mitokondriyal genomu 37 gen içerir; bunlardan 22'si tRNA geni, 2'si rRNA geni ve 13 tane-si de mRNA genleridir.

Mitokondriyal kalıtım sitoplazmik bir kalıtım olup, anne yoluyla (ovum) yavrulara aktarılmaktadır (matrilineal kalıtım). Fertilizasyon sırasında spermatozoon'un boyun kısmında yerleşmiş olan mitokondrionların DNA'ları ile zigota katkıları yok denecek kadar azdır. Hücre bölünmesinde mitokondriyal DNA'nın segregasyonunun rastgele olması ile homoplazmik veya heteroplazmik dağılım olmakta bu da mitokondriyal DNA ile geçiş gösteren hastalıkların kliniğinde veya mitokondriyal DNA ile yapılan çeşitli çalışmalarda farklılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mitokondriyal DNA'da gözlenen patolojileri başlıca 5 grupta toplamak mümkündür

- A) Mitokondriyal DNA'daki delesyon veya duplikasyonlar
- B) Mitokondriyal proteinleri değiştiren nokta mutasyonları
- C) Mitokondriyal tRNA genini değiştiren nokta mutasyonları
- D) Mitokondriyal rRNA genini değiştiren nokta mutasyonları
- E) Mitokondriyal DNA ve yaşlılık. *M/M# 502000*

Burada mitokondriyal DNA ve kalıtımı ile patolojileri konusunda detaylı bilgi aktarılması hedeflenmiştir.

Handwritten notes:
MERRF - 545000
MELAS - 540000
LIMN -
MPC
CIPD
Strookman'sin otobiyografisi
Kloramfenikol rezistansı
530000
515000

Handwritten notes:
A) Leber's Hereditary optik Nöropati
min 535000
B) NSPOT, Albinizm, Piyoz
551500
C) Leigh Hastalığı
D) Alzheimer Hast. 502500
E) Parkinson Hast. 556500



Mitokondriyal Kalıtım

Dr. Çetin KOCAEFE

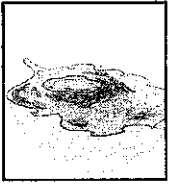
Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ABD, ANKARA

Mitokondri, ökaryotik hücrelerde enerji metabolizmasının sağlanmasından sorumlu, yağ asidi sentezi, oksidatif fosforilasyon ve ATP üretimini sağlayan organeldir. Memelilerin farklı dokularında enerji ihtiyacına göre hücrelerde farklı sayılarda bulunur. Mitokondri organeli yaklaşık olarak 1000 farklı polipeptitten meydana gelir. Kendi yapısında bulundurduğu 16,6kb uzunluğundaki çemberdel DNA'sı 22 tRNA 2 rRNA ve 13 adet oksidatif fosforilasyon zinciri bileşeni olan polipeptidin mRNA'sını sentezler. Bu yönü ile çekirdek DNA'sına bağımlılık gösterir.

Mitokondriyal DNA maternal kalıtım ile aktarılmaktadır. Mitokondriyal DNA mutasyonlarında bir hücrede birden fazla mitokondri olması nedeni ile mutant ve normal genom bir arada bulunabilir. Bu duruma heteroplazmi denir. Heteroplazmi ve mutant mtDNA'nın doku ve organlara dağılım oranı (mitotik segregasyon) mutasyonun yol açacağı fenotipi belirler. Mitokondriyal DNA mutasyonları hücre ve dokuların enerji metabolizmalarını etkilemesi nedeni ile en fazla kas ve sinir dokusu gibi yüksek metabolizma hızına sahip dokularda patoloji oluşturur. Son yıllarda, mitokondri fonksiyonlarının nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisi de ortaya konmaya başlamıştır.

Bir mitokondriyi oluşturan polipeptidlerin çoğunun nükleer DNA tarafından kodlanması nedeniyle, bu genlerde meydana gelen mutasyonlar otozomal geçişli mitokondriyal patolojilere neden olabilmektedir. Özellikle mitokondriyal oksidatif fosforilasyon enzimleri ve alt ünitelerini kodlayan genlerin neden olduğu patolojiler yakın zamanda aydınlatılmaya başlanmıştır.

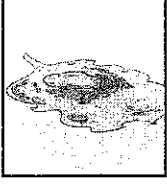
H.Ü. Tıbbi Biyoloji ABD Laboratuvarlarında mitokondriyal sitopati ön tanısı ile son 5 sene içinde 380 örnekte mtDNA analizi yapılmıştır ve sitopatilerden sorumlu bazı otozomal genlerin bulunması için de halen çalışmalar devam etmektedir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

MOLEKÜLER BİYOLOJİDE STANDARDİZASYON

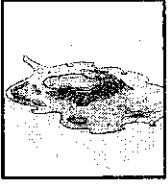
Moderatör: Prof. Dr. Meral SAKIZLI



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

İMPLANTASYON BİYOLOJİSİ

Moderatör: Prof. Dr. Ramazan DEMİR



Cenin Bankaları ve Ismarlama Bebek

Ramazan DEMİR

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Kampüs, Antalya,

İleri teknoloji sayesinde günümüzde kurulabilen embriyoloji ve moleküler biyoloji laboratuvarlarında, anne ve babanın onayı alınarak üreme hücreleri üzerinde seçim yapılabilir, saklanabilir, gerektiğinde birleştirilerek istenen cinsiyette cenin oluşturulabilir.

Anne veya baba, üreme hücrelerini ileride kullanılmak üzere saklayabilir; bunları saklayan "**tohum bankaları**" olduğu kadar, anne ve babanın onayı ile hazırlanmış embriyo taslaklarının da, keza ileride kullanılmak üzere, "**cenin bankalarında**" saklanması mümkündür.

Pek iyi, nasıl oluyor bu iş?

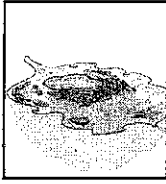
Bu soruyu irdelediğimizde, işin çok fazla karmaşık olmadığı görülür.

Bilindiği üzere IVF merkezlerindeki embriyo laboratuvarlarında anneye ait yumurta hücresi alınıp uygun şartlarda olgunlaştırmaya tabi tutulur. İstenirse, babadan da üreme hücresi alınıp yumurta ile birleştirilmesi ve cenin oluşturulması zor değil. Bu yöntem, dünyanın birçok merkezinde olduğu gibi ülkemizde de yaygın uygulanmaktadır. Ancak, bu noktada tercih söz konusudur; özel bir ceninin istenip istenmediği önem kazanır. Eğer doğal süreç içinde bir ceninin oluşması isteniyorsa, IVF yöntemi ile döllendirme işlemi gerçekleştirilir ve "**öz anne**" veya "**kiralık anne**" rahmine, oluşturulan cenin yerleştirilir ve normal süreç başlar.

Kiralık anne terminolojisi yenidir; eğer anne ve babaya ait üreme hücreleri embriyo laboratuvarında birleştirilmiş ve öz annenin rahmi cenin gelişmesine uygun fizyolojik şartları taşııyorsa, uygun şartları sağlayan bir başka anne rahmi, "**kiralık anne**", kullanılır. Kiralık anne olduğu kadar "kiralık baba" kullanmak da mümkündür. Her iki durumda da cenin sahibi öz ebeveynlerin olduğu gibi "**kiralık ebeveynlerin**" de onayı gereklidir.

Bu konular, fevkalade ince dengelere dayalı ahlaki ve hukuksal normlar taşıdığı için toplumda yaygınlaşmış değil.

Cenin sahibi öz ebeveynler, ceninlerini ileride kullanılmak üzere bankalarda belli bir gider karşılığı saklayabilirler. Örneğin, gençliklerinde bebek yapmak istemeyen fakat gençlik yıllarının üreme hücrelerini de korumak isteyen ebeveynler, genellikle bu yolu seçmektedir. Günümüzde oluşan tohum ve cenin bankaları,



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

müşterilerin taleplerine cevap veremeyecek kadar yoğundur. Bu bağlamda, ücretini ödemeyen / ödeyemeyen sahipsiz tohumların ve ceninlerin "**imha**" yöntemleri tartışılmaya başlandı.

Bu noktaya kadar normal seyri içinde süren bir gelişme biyolojisi söz konusudur. Bir ileri aşaması, "**ısmarlama bebek**" istenip istenmemesidir.

Bilindiği gibi, insan genomu projesi tahmin edilen 2010 yılından önce bitirildi, sıra genom haritasının testine geldi.

İnsanlar, hangi numaralı kromozomunda, kromozomun hangi bölgesinde, hangi özelliği etkileyen genetik faktörün olduğunu bilecekler. Eğer bilinen kromozom bölgesindeki genetik faktör hastalık yapıyorsa, o bölge tamir edilecek veya yeniyle değiştirilecek. Böylece genetik hastalıkların tedavisi, ta baştan itibaren, yani üreme hücreleri birleştirilmeden, embriyo gelişmeye başlamadan sağlanabilecek.

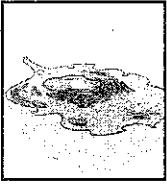
Genetik haritası bilinen tohum hücreleri üzerinde gereken müdahalnin yapıldığı gibi, en sağlıklı tohumların seçimi de mümkündür. Embriyoloji laboratuvarlarında uygulanan tekniklerle, hangi spermin erkek, hangisinin dişilik kromozomu taşıdığı önceden büyük bir oranda tesbit edilebiliyor.

Üreme hücrelerindeki genetik haritanın bilinmesi sayesinde istenilen özelliklerde cenin ısmarlamak mümkün olabilecek. Örneğin, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut yapısı koordinatları, göz ve saç rengi, yetenek ve zeka düzeyi gibi belirgin özellikler tercihle belirlenebilecek. Diğer bir ifade ile, istenilen özellikleri taşıyan bir cenin için "**cenin istek formları**" kullanılabilir. Ve toplumda üstün özellikli fertlerin oluşturulması için bir kültür oluşacak.

İleri toplum standartlarına ulaşmış böyle bir platformda, zihinsel ve bedensel özürhümlerin yok denecek kadar az olduğu, buna karşın üstün yetenekli ve "güzel" denilebilecek özellikleri taşıyan fertlerden oluşmuş bir toplumu akla getirmek mümkün. Çünkü, ferdi anlamda tüm önlemler baştan itibaren alınabilecek. Tabii ki doğal dengenin bozulmasıyla da, karmaşık yeni sorunların birlikte gelmesi kaçınılmaz olacak...

İnsanın kopyası yapılabilir mi?

1997 yılında yapılan Dolly kopyasını takiben son günlerde, yazılı ve görsel basından öğrendiğimiz insan ve domuz karışımı embriyo oluşturma girişimleri, beklenenin habercisi gibidir. Genetik-embriyonik "**kopyalama**" olayının getirdiği bir



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

soru; "**aynı şey insanlar için de mümkün mü?**" Bu sorunun cevabını hem "evet" hem de "**hayır**" olarak vermek mümkün.

Moleküler embriyoloji ve genetik laboratuvarlarında uygulanan mevcut teknoloji, bir memeli denek hayvanı için yeterli olduğuna göre insan için de yeterlidir. Diğer bir ifade ile mevcut teknoloji ve bilim alt yapısı, insan kopyalarının da çıkarılmasına elverişli düzeyde.

Ancak, bilimdeki bu gelişmeyi "**insan yaratmak**" gibi algılanması doğru değil. Kopyalama sisteminde yapılan iş, doğal bir yapı düzeni üzerinde "**bilimsel yöntemler**" denenerek mevcut olan yapıya dayalı ortaya konmuş bir kopya sonuç. Yani, gelişim ve genetik biliminin yaptığı iş, olmayan bir şeyi "**yaratmak**" değil, mevcudu kullanarak korumaktır.

Tabii ki geliştirilen bilim mantığı ve yapılan bu metodolojik buluş, büyük bir yenilik. Tüm Dünya bunu heyecanla izliyor. İskoçya'nın Edinburgh'daki Roslin Enstitüsünden Dr Ian Wilmut ve ekibi, muhtemelen biyoloji alanındaki Nobel Ödülüne aday olacaktır.

İşin temeli ve püf noktası nedir?

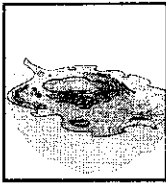
Kopyalama sisteminde getirilen yenilik, doğal şartlarda cenin oluşumunda görev alan iki ayrı cinse ait üreme hücrelerinin kullanılmamasıdır.

Kopyalanacak genetik materyale konaklık eden anneye ait bir yumurta hücresinin "**kopya yatak**" olarak kullanılmasıdır.

Koyun örneğinde uygulanan yöntem özetle şöyle ifade edilebilir; döllenme yeteneğini kazanmış bir dişi üreme hücresine ait genetik materyali taşıyan çekirdek, mikroiğneleme yöntemi ile yumurta dışına alınır. Döllenme yeteneğini kazanmış olan bu yumurta hücresinin embriyonik potansinden (saklı güç) yararlanılıyor.

Birey canlı iken veya ölümden hemen sonra, kopyalanmak istenen bireyin hücrelerine ait genetik materyal, bu çekirdeksiz yumurta hücresi içine yine mikroiğnelemeyle yerleştiriliyor.

Kopyalanacak materyalin dondurulması halinde, genetik materyali içeren çekirdeğin ayrılması gerekir; hücre ölümünü başlatan mekanizmalar, hücre sitoplazmasında bulunur.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

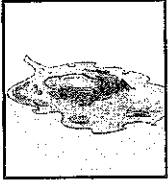
Ancak, yerleştirilen genetik materyalin hücre içine nakli iki şekilde mümkün olabilir: hücredeki genetik moleküller, anne ve babaya ait eş moleküllerdir. Bunlar ya total olarak hücreye aktarılır veya tekrar kendi kendini eşlemek üzere ikiye ayrılarak aktarılabilir.

Bu haliyle yapılan işlem, çimlenme için yeterli potansiyele sahip bir ortama bir tohumun dikilmesine benzetilebilir. Çimlenme için gerekli olan şartları eğer ortam sağlayamıyorsa, ürün elde etmek mümkün değil. Fakat, elde edilen ürünün görünüşünde, yetiştiği ortama ait elemanların görüntüsünü görmek hiç bir zaman mümkün olmaz. Dolayısıyla buradaki püf nokta, bir başkasına ait çekirdeksiz yumurta sitoplazmasının çimlenme ortamı olarak kullanılmış olmasıdır.

Her durumda, "**kopya yatak**" olarak kullanılan yumurta hücresinin potansiyelini harekete geçirmek gerekir. Bu işlemin en can alıcı noktası, döllenmiş yumurtanın çoğalma / bölünme hızı ile normal bir hücrenin çoğalma hızının farklı bir düzende gerçekleşmesidir. İki hücrenin bölünme hızları ve hücre siklusundaki faz tercihleri farklı olduğundan senkron olmuyor. Bunun için hem yumurtanın hem de alınan vücut hücresinin çekirdekleri bir arada kullanılmamış. Farklı olan iki hücreden birini "**kopya yatak**", diğerini "**genetik kopya**" olarak alınması ve senkron oluşturulmasının başarılı olması sonucu bu kopyalama işlemi gerçekleşebilmektedir.

Kopyalama sisteminde bu saklı potansiyel nasıl harekete geçirilmektedir? Doğal şartlarda, döllenme / dölleme sürecinde olan üreme hücrelerinin kaynaştığı sırada, elektriksel yük değişimine dayalı bir şok potansiyel yükü oluşur. Bu elektriksel yük, erkek ve dişi üreme hücrelerinde mevcut olan yüzey molaküllerin iyon kazanmaları veya kaybetmeleri sonucu oluşan değişimle izah edilebilir. İşte, doğal seyirle oluşan bu elektriksel enerji, yumurta ile erkek üreme hücresinin kaynaşması için gerekli olan "**başlangıç enerjisi**" dır, bir uyarandır.

"**Kopya yatak**" olarak kullanılan yumurta hücresi ortamının saklı potansiyelini harekete geçirmek için gerekli olan bu "**şok enerji**" dışarıdan, laboratuvar şartlarında, mikro elektrotlarla sağlanır. Ve böylece, doğal şartlarda olagelen uyarın elektrik yükü sağlanmış olur, yatak hücre potansiyeli harekete geçer, mikro enjeksiyonla aktarılan genetik materyal ile kaynaşır, bölünme senkronize edilir, kopya genetik materyalle kopya yatak arasında moleküler etkileşimler olur ve hücre bölünmesi için gerekli olan implus başlatılır. Böylece kopyası çıkarılmak istenen genetik materyalin çoğalarak taslak embriyo oluşturması sağlanır. Laboratuvar şartlarında elde edilen bu yeni "**kopya embriyo**" taslağı "**kiralık anne**"ye nakledilir. Ve normal gebelik süreci bittikten sonra doğum gerçekleşir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Kopyalama sisteminin insanlara uygulanamazlığı, sadece ahlaki, dini, hukuki ve toplumsal barışı açısından mümkün görülmeyebilir; yoksa bilimsel ve teknik olarak değil.

İnsan kopyası olursa neler olabilir?

*İlk etapta akla gelenler, kopyalama sistemin kötü amaçlar için kullanılmak üzere gizli yöntemler geliştirilebilir.

Bu, çok tehlikelidir.

*Akıl ve fizik bakımından üstün özellikli insanların topluma egemenliği söz konusu olabileceği gibi, mutsuz ve huzursuz bir topluluk oluşturmak üzere "ruh sağlığı bozuk" hasta ruhluların da kopyaları çıkarılabilir.

*Ölümcül hastalıkların tedavisinde, organ naklinde kopyaların vücut elemanları "yedek parça" olarak kullanılabilir. O takdirde kopyanın hukuki hakları tartışılır.

*Genom projesinin belirlediği genetik harita dolayısıyla çocuğunun ölümcül hastalıkları taşıdığını bilen ebeveynler, çocuklarının kopyalamasını isteyebilir.

*Özel yetenekli askerlerden oluşmuş bir "kopya ordu" oluşturmak isteyen diktatörler çıkabilir.

*Yetenekli sanatçıların, bilim adamlarının kopyası çıkarılabilir

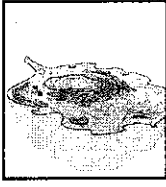
*İnsanlar genç ve yaşlı dönemlerini birlikte görmek ve yaşamak isteyebilir.

*Sevdiklerinin genç haliyle yaşamasını isteyenler sevgililerinin kopyasını isteyebilir.

Sonuç, insanın kopyalanması teorik ve teknik olarak mümkün görünse de, toplumda şimdilik rağbet bulması pek mümkün değil. Özel uzay ve genetik araştırmaları için bazı embriyoların kopyalanmasına, uluslararası hukuk kuralları ve anlaşma hükümleri içinde, izin verilebilir.

İnsan kopyasının çıkarılmasına en büyük engel dindir. Günümüz Avrupasında Katolik Kilisesi kürtaja, doğum kontrolüne bile karşı iken, insan kopyasına daha çok karşı gelecektir. Görünen o ki bu husus, daha çok tartışılacak ve irdelenecektir. Bununla birlikte, bilimde önder ülkelerde insan embriyosu oluşturmak üzere sınırlı izinler çıktı. Kök hücreler (stem cells) kullanılarak insan embriyosu dokuları çoğaltıldı, bunların ticaretine bile başlandı.

Temennimiz, bilimin insanlığı yok ve mutsuz eden bir araç değil, sağlık ve mutluluğu, huzuru için, dünyanın barışı için kullanılan bir sembol olarak kalmasıdır.



Erken Gebelikte Fötomaternal Diyalog

Ramazan DEMİR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bölümü, Antalya.

Anne ile fetus arasındaki diyalog, implantasyonun başlangıcından itibaren fiziksel olarak başlar. Biyomoleküler diyalog ise, fekdasyondan hemen sonra morula ve blastosist aşamaları ile başlayıp bütün intrauterin hayat boyunca devam eder. Burada irdeleneceğimiz konu, implantasyonun tüm yönleri olmayıp sadece trofoblast uterus ilişkisinin implantasyon sürecindeki mekanizmalarıdır.

Normal gebelik sürecinde gelişen plasentada özelleşmiş epitelyal hücreler olan sitotrofoblastlar, iki yönden farklılaşırlar:

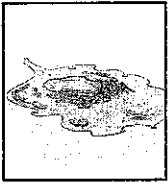
- 1- anne kanı ile direkt ilişkide olan ve intervillöz aralıklardaki anne kanı içinde yüzen koryonik villus ağacının yüzeyini tamamen kaplayan sinsiyotrofoblast tabakasını oluşturmak üzere birbiriyle füzyon yapmaları;
- 2- hücre kolonlarını yapan tek çekirdekli hücre agregatlarını oluşturarak desidualanın tamamına ve miyometriyumun 1/3 bölümüne invaze olan hücreler olarak farklılaşmaları.

Desidual stroma ve miyometriyum derinliklerine yönelik invazyona "interstisiyal invazyon" denilir. Ayrıca, yine bu hücre kolonlarından farklılaşan sitotrofoblast hücrelerin intervillöz aralıklara anne kanı taşıyan spiral arterlere göç ederek bu arterlerin duvarına invaze olmaları; buna da "endovaskular invazyon" denilmektedir.

Bu grubu oluşturan sitotrofoblast hücreler ekstravillöz trofoblastlar (EVT) olarak bilinir. Villuslar içinde kalıp sinsisyuma dönüşmeye devam edenler, fonksiyon ve fenotip olarak farklıdırlar.

Normal gebelikte sitotrofoblast hücreler desiduaya 1.trimester boyunca invaze olurlar ve gebeliğin 16. haftasında da miyometriyuma bu invazyon olur. Trofoblastın invazyon derecelerine göre normal veya patolojik plasental gelişmeler olabilmektedir.

Invazyon sürecinde trofoblast hücreler, bulundukları desidual derinlik ve karşılaştıkları immunolojik ajana, moleküler substansa göre yüzey reseptör kompozisyonunu değiştirebilme yeteneğini, kararlılığını gösterir. Bu bağlamda etkileştikleri çok sayıda protein kompleksi vardır.



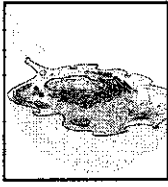
Birçok faktörün sitotrofoblastın hem farklılaşmasını hem de fonksiyonunu parakrin ve otokrin olarak regule ettikleri ileri sürülür. Sitotrofoblast fonksiyonuna büyüme faktörlerinin de karıştığına kanıtları; plasenta veya onu çevreleyen maternal dokularda bu büyüme faktörleri ve reseptörlerinin ekspresyon ve lokalizasyon çalışmalarından elde edilmiştir (Simon et al. 1994; King et al. 1995; Bennet et al. 1996). Buna rağmen bu sitokinlerin sitotrofoblast invazyonundaki biyolojik rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir.

Diğer yandan, insülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II) ve ilgili bağlanma proteini-I (IGFBP-I), İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) deney modelinde sitotrofoblastların invazyonunu artırırken, trombosit-kökenli büyüme faktörleri (PDGF-AA ve PDGF-BB) ve tümör nekroz faktör- α nın (TNF- α herhangi bir etkisi görülmediği ileri sürülmüştür (Bass et al., 1994; Librach et al., 1994; Irving and Lala, 1995). IGF- β 'nın hücre invazyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bulunmasına karşın (Bass et al., 1994), bu bulguya tezat olarak TGF- β 'nın in vitro trofoblast invazyonunu azalttığı bildirilmiştir (Irving and Lala, 1995).

Hem vaskular endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hem de plasental büyüme faktörün (PIGF), her ikisinin de deney modeli kullanılarak trofoblast invazyonunda hiçbir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (Athanasias et al., 1998). Ancak, bu faktörlerin etkilerini gösterme yollarının tam anlaşılmamış olduğu da biliniyor. Buna rağmen IL -1 β 'nın trofoblastlardan 92 kDa 'luk tip-IV kollajenazın matriks metalloproteinaz-9'un (MMP-9) sekresyonunu ve metalloproteinaz aktivitesini stimüle ettiği gösterilmesi (Librach et al., 1994) konuyu daha da tartışılmalı hale getirmiştir.

Bu bulgular; büyüme faktörlerinin trofoblast invazyonu sürecinde adhezyon moleküllerinin regülasyonu yolu ile kontrol ettiklerini, ya da zayıf plasantasyon ile karakterize hastalıklarda yetersiz trofoblast invazyonundan matriks komponentlerinin sorumlu olabileceğini telkin etmektedir (Damsky et al., 1992; Zhou et al., 1993).

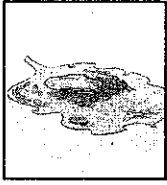
Deneylerle varılan sonuçlara göre, EGF'ün 24 saatte sitotrofoblast invazyon oranını önemli ölçüde arttırdığı, fakat 48 saat sonrası hiçbir etkinin gözlenmediğine işaret edilmiştir. Böylece, ileri sürülen bulguların (Bass et al., 1994) yeniden şekillendirilmesi gereği üzerinde durulmaktadır (Trew et al., 2000). Benzer deneylerle; VEGF'in 48 saat sonunda, invaze hücrelerin deney membranından ayrılmasından dolayı invazyonun olabileceği ileri sürülmüş olmasına karşın bu konudaki tereddütleri giderememiştir. Bütün bu deneyler sonunda pozitif sitoker-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

atin boyanmasının gözlemlenmesi, invaze olmuş sitotrofoblast hücrelerin kendilerini bulundukları ortamdan kurtararak derindeki medyuma geçebilmeleri, endometriyal invazyona bir alternatif model gibi gösterilmiştir.

Sonuç olarak, anne ile fetus arasında trofoblastla başlayan diyalg, yine trofoblastla sürdürülmektedir. Trofoblastın her aşamadaki invazif ve kimlik değiştirme potansiyeli ve kapasitesi, konunun birçok yönden gizemliğini korumaktadır. Konu, ilgi duyan genç araştırmacılar için geniş bir araştırma alanını sağlamaktadır.



İmplantasyonda İn Vivo ve İn Vitro Mekanizmalarının Karşılaştırılması

Prof. Dr. Firdevs GÜNER

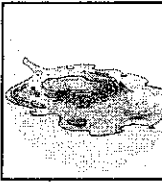
Gerek klasik İn vitro fertilizasyon (IVF), gerekse İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'nda, elde edilen embriyo ve transfer edilen embriyo sayısına oranla, sonuçlanan gebelik sayısı her zaman düşük olmaktadır. Bu düşüklük daha çok implantasyon yetersizliğine bağlı olarak gelişmektedir. Söz konusu yetersizlik embriyo trofoblastik invazyonu ve endometrial reseptivite ile ilgili görülüyorsa da, germ hücrelerinin ve pre-implante embriyoların in vivo olarak tuba uterinada olası ek kazanımlarına in vitro koşullardaki eksikliklerden dolayı sahip olamamalarına da ilgili olabilir. Nitekim serumlara göre tuba sıvılarının daha yüksek konsantrasyonda K⁺ içermesi gibi örnekler, tuba uterinada farklı gelişim ortamını işaret etmektedir (28).

Gerek endometrial reseptivite gerekse embriyo trofoblastik invazyonuna ilgili moleküler düzeydeki çalışmalardan yola çıkıldığında, morfolojik olarak en uygun embriyo ve endometrium parametrelerine karşılık özellikle hücre adezyon moleküllerindeki uygunluk ön plana çıkmaktadır. İn vivo olarak bu kazanımlar çoğunlukla tuba epiteli ile kümülüs hücreleri arasındaki parakrin proseslerle gerçekleşmektedir (5, 6, 8,9,18,19,21,24, 30).

Her ne kadar oosit matürasyonu, ovaryum içi mekanizmalar ve hormonlar etkisinde ise de; ikinci mayozun metafazında arrest konumunda ampullaya iletilip fertilizasyonla arrestinin kalkması sırasında ve uterin kaviteye ulaşana kadar segmentasyon mitozlarında, oosit ve embriyo büyük ölçüde kümülüs hücreleri ile çevrili ve tuba epiteli ile ilişkidir. Özellikle başlangıç için, kümülüs hücrelerinin tuba epiteli etkileşimi sonucu kazanımları, zona pellusidasıdan stoplazmaya kadar bir çok noktada moleküler/ultrastrüktürel matürasyonunu tamamlamasına katkıda bulunmalıdır. Bilindiği gibi bu komponentlerin matürasyonu nükleer matürasyon ile paralel ilerler. Bu durumda nükleer matürasyon fertilizasyon ile yani tubanın ampullasında tamamlandığına göre, oositin diğer elemanları da matürasyonlarını tubada tamamlamalıdır görüşü doğar^(1,5,9, 18, 21,30).

Diğer taraftan spermier de kapasitasyon ve akrozomal reaksiyon şeklindeki değişimleri, özetle dölleme yeteneğini tuba uterinada ilerlerken tamamlayarak kazanırlar⁽¹²⁾.

Yine blastosist olarak uterin kaviteye ulaşan embriyoda zona pellusida, implan-



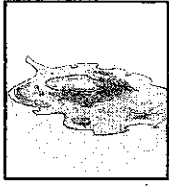
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

tasyona engel yapılanması nedeniyle aşılmalı bunun yerine implantasyonu indükleyici yeni örtüler oluşmalıdır. Tavşan deneylerinde; tubadan geçerken tubal sekresyonlarla oluşturulan mukoprotein tabaka (3. günde), onun içinde bulunan ve eriyen zona pellüsadanın yerini alan neozona (4. günde), ve mukoprotein tabakanın dışında uterusda oluşan gloiolemma (6. günde), birbirleriyle ve blastosist ile endometriyum etkileşiminde blastosist ve endometriyum kaynaklı sinyalizasyonlar için önemlidir⁽¹²⁾.

İn vivo önemi olan bu hücrel ve moleküler kazanımların çoğu tuba uterina da gerçekleştiğinden, in vitro uygulamalarda implantasyon oranının düşüklüğü, söz konusu önemli kazanımların eksikliğine bağlı görünmektedir.

Bu görüşe yanıt, in vitro ve in vivo koşulların örtüşmesiyle ilgili deney protokolleriyle alınabilir ve Embriyo Laboratuvarında in vivo koşullardan eksik kalan noktalara açıklık getirilebilir. Nitekim, infertilitenin birçok nedeninin etkili tedavisinin sağlanmasında yardımcı üreme teknolojisindeki ilerleme, in vitro fertilizasyon ve ilişkili tekniklerdeki gelişmelere bağlıdır. Burada en büyük problem kötü oosit, embriyo kalitesi ve düşük implantasyon oranıdır. Bunların nedeni de moleküler ve morfolojik düzeylerde oosit matürasyonu ile ilişkilidir⁽⁶⁾. Oosit matürasyonu ise nükleer ve stoplazmik düzeylerde yapısal, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikleri içeren olaylar kompleksidir⁽⁹⁾.

Doğal yada indüklenmiş sikluslarda gebelik oranları en çok %30-35 olup eve bebek götürmede bu oran daha da düşer. ICSI teknolojisiyle birlikte fertilizasyon oranının % 80'lere çıktığı gerçeği gözönüne alındığında sorunun implantasyon olduğu gözlenir. İmplantasyon kavramı klinik olarak endometrium resptivitesi olarak algılanırsa da, endometrium resptivitesi embriyo kalitesi ile de yakından ilgili görülmektedir. İmplantasyona olumlu yada olumsuz etkileyen morfolojik ve/veya moleküler etmenlerin saptanmasında, bu iki yapılanmanın birlikte değerlendirilmesinin gereği bu gerçeğe ilgilidir. Günümüzde endometrium işlevini tam anlamıyla saptayabilme olanağı yoktur. Noyes kriterlerine göre histolojik değerlendirmeler yetersiz kalırken elektronmikroskopik olduğunda bazı ipuçları verebilmektedir. Yada biyokimyasal incelemeler daha da iyi sonuçlar verebilir. Ancak endometriyumun gerçek fonksiyonel özelliklerinin ortaya koyabilecek testler, implantasyonun moleküler özelliklerinin tam anlamıyla bilinmesi ile olanaklı hale gelebilir. Steroidler, lektinler, prolaktin, insülin benzeri büyüme hormonu (IGF) gibi hücre yüzeyinde bulunan reseptörler yada sitokinler ve büyüme faktörleri gibi ekstraselüler matriks proteinleri ve bunların moleküler biyoloji/immünohistokimyasal olarak gösterilmesi; kesin olmasa da implantasyon biyolojisi ve başarısında bilgiler vermektedir. Örneğin bir sitokin olan Leukemia Inhibitory Fak-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

tör'ün (LIF) implantasyon için şart olduğu ve insan endometriyumunda, özellikle implantasyona uyan dönemde yükseldiği gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Bu faktörün tuba epitelinden salgılanması ilginçtir⁽²⁷⁾. Yine T helper 2-tip sitokin üretimi normal gebeliklerde gözlenirken, Th-1 tip sitokinler açıklanamayan tekrarlı spontan abortuslarda yüksek konsantrasyonlarda üretilir⁽²⁵⁾.

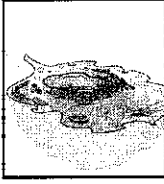
Zaten, desidual dokuda, anne ile embriyo arasındaki sekretuar ve parakrin ilişkiler sağlanır. IL-1 α ve β , ile TNF α , insan desiduasında üretilir ve IL-1 α 'nın IL-6 gibi trofoblastlar tarafından yapılan koryonik gonodotropin üretimini stimüle edebildiğine dair bilgiler vardır⁽⁴⁾.

Gerçektende, insan endometriyumunda epitelyal, stromal, endotelyal ve lenfoid hücrelerin birbiriyle iletişimiyle oluşturduğu ağ; proliferasyon, diferansiasyon ve menstrüal atılımın bir orkestrası rolündedir⁽³²⁾.

İnvazivliğin ve reseptivitenin hücre biyolojisine bağlı temeli, hücre adezyonu ve hücre polaritesi üzerinde yoğunlaşmaktadır⁽¹⁵⁾. Birbirine tutunacak her iki hücrenin apikal hücre membranları normalde adeziv değildir. Mezenkimal /fibroblast fenotipli yani tek başına hareket yeteneğinde yada epiteloïd fenotipte olduğu gibi apiko-bazal polaritede ve komşu hücrelerle bağlı komplekslerden dolayı tek olarak değil tabakalar olarak göç eden hücrelerin birlikteliğini gösteren bu hücreler; örneğin epitelyal fenotipteki trofoblastlar bu özelliklerinin bir kısmını yitirerek invaziv yeteneğe kavuşurlar. Bu yitiriliş yanısıra apikal plazmalemmadan hücre-hücre adezyon moleküllerini ve matriks reseptörlerini; bir bakıma normalde de adezyon molekülleri ile dolu Bazolateral hücre membranlarına benzeyerek adeziv özellik kazanmalıdırlar⁽¹⁵⁾. Nitekim, trofoblastın uterinal epitele tutunabilmesi yalnız implantasyon penceresi yada endometriyumun reseptiv fazında gerçekleşebilir. bu iki epitelin apikal plazmamembranları arasındaki bu proseste, tümör hücre yayılımındaki olduğu gibi; epitelyal hücre polaritesinin düzenlenmesindeki ve epitelyal mezenşimal transformasyondaki esaslar rol oynar^(14, 16).

Normal morfogenezis ve diferansiasyonun hücre-hücre ve hücre-ECM arası koordinasyona bağımlılığı göz önüne alındığında fertilizasyondan embriyogenezis ve sonuçta implantasyona varan üreme fizyolojisinde integrinlerin oynadığı kritik rol ortaya çıkar. Hücrelerin birbirini tanımasında önemli rolleri olan integrinlerin, siklusun ve implantasyonun farklı süreçlerinde farklı integrinlerin ön plana çıkması şeklindeki varyasyonlar; bu süreçlerde tanıma, reddetme, kabul etme yada sinerjizimdeki farklı gerekliliklerle ilgilidir⁽³¹⁾.

Tümör ve trofoblast invazyonları, benzer biyokimyasal mediyatörleri kullanmak-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

tadırlar. İn vitro olarak da in vivo sonuçlar test edilmektedir. Örneğin sitotrofoblastların kültürüyle elde edilen sonuçlar IL-6'nın doza bağlı olarak leptin salınımını stimüle ettiği bulunmuştur ⁽²³⁾.

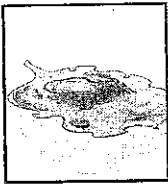
Trofoblastların ivazyonu direkt yada indirekt olarak hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından otokrin ve/veya parakrin yolla düzenlenir. IL-1 β , EGF, TGF- β , GM-CSF, TGF- α , insulin-like GF I ve II, platelet-derived GF, fibroblast GF, hepatosit GF, interferon gamma, CSF-1, IL-6 ve tumor necrosis factor- alpha (TNF- α) bu faktörlerdendir ⁽³³⁾.

İnflamasyonda önemli roller üstlenen bu faktörlerin implantasyonda da önemli rolleri olması, blastosistin endometriyuma kabul yada reddinin de immünolojik bir kabul veya reddini işaret eder. Gerek endometriyum gerekse blastosistte sap-tanan apoptotik hücre ölümünün bir nedeni de, reddedilecek yapılanmanın prog-ramlı olarak yok edilmesine yönelik olabilir.

Nitekim in vivo gibi, in vitro koşullarda da apoptotik hücre ölümünün gözleniyor olması, özellikle de implantasyonu olumsuz etkiyecek, kötü preimplante dönem embriyo gelişmesinde bu olayın dolayısıyla blastomer fragmentasyonunun artma-sı, immünolojik olarak red edilecek fazla ve/veya eksik kazanımların tuba uteri-nada gerçekleştiğine ilgili işaretlerden biri olabilir ⁽¹¹⁾.

İmplantasyon sadece blastosistin endometriyuma gömülümü olarak ele alınma-malıdır. Çünkü devamı olan plasantasyon, bir bakıma gömülebilen bu materyalin morfolojik ve fizyolojik olarak maternal dokularla daha yakın ilişkiye geçtiği bir dizi olay, bir bakıma endometriyuma adaptasyon, gereğinde endometriyum örtü ve salgı epiteli yada desidual hücrelerinde yada trofoblastların bir kısmında orta-dan kaldırılmayı gerektirir. Bu , genellikle apoptotik hücre ölümü ile gerçekleştirilir. Bu süreç inflamasyon yada tümör invazyonunda organizmanın hücrel ve hü-moral yanıtında iş gören faktörlerin implantasyonda da iş görmesinin nedeni olabilir ⁽³⁴⁾.

İmplantasyonun başlangıcında, uterus epitelinin büyüleceği bir etkisi söz konu-sudur. Seks steroidlerince kontrol edilen bu etki, implantasyonun başlangıcı için kri-tiktir. İmplantasyon penceresinde de önemli bir merkez oluşturur. Blastosist tu-tunması için gerekli bu pencere de önemli rolü pre-reseptiv endometriyum epite-linin trofoblast invazyonunda bir bariyer oluşturmasıdır Nitekim eğer deneysel olarak endometriyum epiteli uzaklaştırılırsa, bu hormonlardan bağımsız bir tro-foblastik invazyon gerçekleşir. Ektopik gebelikler hatta erkeğe deneysel transfer-lerde, steroid hormonlardan bağımsız implantasyonlar bunun kanıtıdır ve alıcının

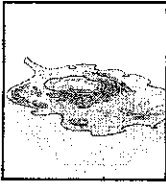


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

hormonal durumu ne olursa olsun trofoblast invaze olur ⁽¹³⁾. İnsanla benzerlik gösterdiği için implantasyon biyolojisinde en çok çalışılan deneysel model olan kemiricilerde; Progesteronun reseptiviteye katkısının, uterus lümenini daraltacak hatta kapatacak şekilde endometriyum kalınlaşmasını sağlamasının ilerisinde östrogen yükselmesinin implantasyona katkısı fare yada sıçanlarda saptanmıştır ⁽²⁾. Yine implantasyon penceresi olarak adlandırılan dönemde reseptif endometriyum yüzey epitelinde uygun progesteron varlığı ile oluşan gözlenen pinopod'ların, implantasyon için gerekli olduğu gözlenmiştir ⁽²⁹⁾. O halde implantasyonda sex steroidlerinin esas rol oynaması blastosistin tutunmasına ilgili domina taşı olup, devamı için ise; tutunan ve gömülen embriyonun kalıcılığına ilgili özellikle immunolojik olarak kabul edilme mekanizmalarının moleküler uygunluğu önem kazanır. Öncedende söz edildiği gibi, normalde adheziv olmayan uterus epiteli adheziv olmalıdır, belki apoptotik hücre ölümü bu nedenle derekmektedir.

Bu bilgiler ışığında, sadece implantasyon değil implante olacak embriyonun gelişmesindeki ilk basamak fertilizasyon için de gerek oosit gerekse spermin moleküler yüzey kazanımlarını içeren bir dizi yapılanmaya gereksinim vardır. İn vivo olarak spermatogenezis ve oogenezis süreçlerinde ön hazırlıkları gelişen bu yapılanmaların tamamlanmasının, her iki germ hücresi için de dişi genital kanalında gerçekleştiği görülmektedir. Sperm için genel anlamda zonanın tanınması ve aşılmasına, oosit için ise genel anlamda tanınabilme ve aşılabilmesine ilgili bu moleküler kazanımların; ovaryum ve testiste başlasa da dişi genital yollarında özellikle de in vivo'nun in vitro taklidi olan tuba uterina sürecindeki uygulamalarda in vitro koşulların in vivo koşullardan eksik kalması nedeniyle kazanılamadığı gözlenmektedir. Germ hücrelerinden başlayan bu eksiklikler, ICSI gibi zorla oosite ilgili bariyerlerin aşılmasıyla çözüm bulsa bile, devamında in vivo dişi genital yollar özellikle de tuba uterinanın pre-implante embriyoya in vivo daki moleküler katkıları eksik kalmaktadır. İn vitro implantasyon oranlarındaki düşük değerler ise bunu kanıtlamaktadır. Bu eksiklikler in vitro gelişim için kullanılan medyumların dişi genital kanal salgılarının olabildiğince benzeri bileşimlerde hazırlanmasıyla bir ölçüde giderilmeye çalışılmaktadır. Ancak, in vitro kullanılan bu medyumların henüz in vivo ideale ulaşamadığı, implantasyon için kesin kural olan *Embriyo Hatchig'ine* engel şekilde zona sertleşmesine neden olabilmesi ile gözlenebilmektedir. Bu nedenle özellikle de dondurma/çözme sonrası embriyolara mekanik yada kimyasal olarak *Assisted Hatching* uygulamaları Yardımcı Üreme Tekniklerinde sıklıkla uygulanmakta ve implantasyon başarısını artırmaktadır ⁽¹⁰⁾.

Özetlenen in vivo ve in vitro örtüşme eksiklikleri ve sonuçta düşük implantasyon oranlarında morfolojik gelişim ve kazanımlardan çok moleküler gelişim ve kazanımlar önem taşır. Çünkü morfolojiye yansıyan eksiklikler objektif olup alterna-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

tifleri olan konumlarda zaten transferleri yapılmaz. Ancak örneğin spermatogenezis ve oogenezis ile fertilizasyon ve oosit aktivasyonunda da önemli olan *İntegrinlerin* hücreler arası ve hücrelerle ekstraselüler matriks arasındaki ilişkilerde anahtar rolü üstlenmelerine ilgili gerçek, implantasyonda da çok önemli rolleriyle karşımıza çıkar. Dolayısıyla in vitro gelişimi düzenleyen moleküler mekanizmalarda embriyoların in vivo bulundukları ortamdan aldıkları sinyallerin eksikliği ve/veya bu sinyalleri algılamaya ilgili eksik moleküler matürasyon kriterleri, in vivo ve in vitro başarı farklılıklarının yanı sıra görülmektedir. Bu noktaların açıklığa kavuşması; yalnız in vitro embriyo gelişimi ve gelişen embriyonun implantasyon başarısını artırmakta değil, aynı zamanda in vivo gerçekleşen henüz ortaya konulmamış moleküler kazanım mekanizmalarının aydınlatılmasında da önemli katkılarda bulunacaktır.

İn vitro embriyo gelişmesinin in vivo gelişimden somut bir farkı da, toplamda yaklaşık 24 saat geç gerçekleşmesidir. Bu nedenle in vitro erken klivaj olarak tanımlanan, aslında in vivo gelişime yakın süreçte gelişen embriyoların implantasyon başarısı yüksektir. Morfolojilerinde fark gözlenemeyen ancak in vivo'ya yakın süreçli bu embriyoların implantasyon başarısı, büyük olasılıkla moleküler kazanımı in vivo ya benzer embriyoların gelişme sürecini de benzer tamamlamasıyla ilgili olabilir ⁽¹⁰⁾.

Bu bilgiler, in vivo gibi invitro olarak da oosit ve embriyoların sadece granüloza hücreleri ile kontrol ve koordinasyonları değil aynı zamanda tuba uterina epiteli ile ilişkiye de gereksinim olduğunu göstermektedir. nitekim fertilizasyon ve erken embriyo gelişimi için optimal ortamı sağlayan tuba uterine salgı epitelinden ovulasyon sonrası oositin zona pellüsidasına bağlanan oviduktin yada embriyo implantasyonu için esas olan LIF, IL-6, IL-8 ve temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli sitokin yada büyüme faktörleri salgılanmaktadır ^(3, 20, 27).

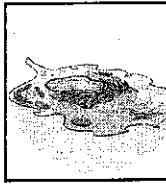
Deneyssel in vitro bir çalışmada tuba uterina epiteli, in vivo dişi üreme yolları gibi oosit ve embriyo hücre sikluslarının kontrolü ve metabolizmasında esas rol oynayarak yararlı olmuştur ⁽¹⁷⁾. Bu etki muhtemelen kumulus granüloza hücreleri yoluyla dolaylı gerçekleşmiştir. nitekim benzer mekanizma embriyo gelişiminin düzenlenmesi ve mayozun tamamlanmasının parakrin yolla aktivasyonunda örneğin FSH ve progesteronun kümülüs hücrelerine dolaylı etkisi benzeri şeklindedir ^(7, 19, 22, 26). Çalışmalar, tuba uterina epitel hücre ve sıvısının in vivo üreme yolu gibi in vitro salgılama fonksiyonu olabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla germ hücreleri ve embriyoların gereksinimlerini karşılamada in vitro tuba epiteli ve sıvısının eklenmesi yada bu ekleme ile kazanımların yeni medyum geliştirilirken göz önüne alınması gereklidir. Tuba uterina salgılarının, bilinmeyen ama germ hücre matü-



rasyonu, embriyo segmentasyonu ve uterinal kaviteye iletilen embriyonun implantasyonuna ilgili moleküler kazanımlara etkisi olan mekanizmalarının ortaya konmasında in vivo ve in vitro karşılaştırmaların önemli katkısı olacaktır.

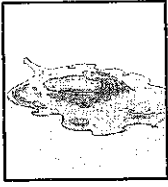
Kaynaklar

1. Abeydeera, L.R., Wang, W.H., Cantley, T.C., Prather, R.S., Day, B.N.: Glutathione content and embryo development after in vitro fertilisation of pig oocytes matured in the presence of a thiol compound and various concentrations of cysteine. *Zygote*. 7(3): 203-210,1999.
2. Abrahamsohn, P.A., Zorn, T.M.T.: Implantation and decidualization in rodents. *J. Exp. Zool.* 266:603-628,1993.
3. Ando, H., Kobayashi, M., Toda, S., Kikkawa, F., Masahashi, T., Mizutani, S.: Establishment of a ciliated epithelial cell line from human Fallopian tube. *Hum. Reprod.* 15(7): 1597-1603, 2000.
4. Aplin, J.D.: Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J. Cell Scien.* 99:681-692,1991.
5. Avilés, M., Menarguez, J.A.M., Castells, M.T., Madrid, J.M., Ballesta, J.: Cytochemical characterization of oligosaccharide side chains on the glycoproteins of rat zona pellucida: An ultrastructural study. *The Anatomical Rec.* 239: 137-149, 1994.
6. Briggs, D., Miller, D., Gosden, R.: *Molecular Biology of Female Gametogenesis*. Ed. Fauser, B.C.J.M.: *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. Chapter 12. First ed., Parthenon Publishing, London/New York, pp. 251-269, 1999.
7. Byskov, A.G., Andersen, C.Y., Hossaini, A., Guoliang, and X.: Cumulus cells of oocyte-cumulus complexes secrete a meiosis-activating substance when stimulated with FSH. *Mol. Reproduc. Develop.* 46: 296-305,1997
8. Campbell, S., Swann, H.R., Seif, M.W., Kimber, S.J., Aplin, J.D.: Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Mol. Hum. Reproduc.* 10(6): 1571-1578,1995.
9. Cruz, Y.P.: Role of ultrastructural studies in the analysis of cell lineage in the mammalian pre-implantation embryo. *Microscopy Res. Tech.* 22: 103-125,1992
10. Delilbaşı, L., Balaban, B., Ayaş, Bağdagül.: *Gametler (Sperm/Oosit) Fertilizasyon ve embriyoner gelişim. Bölüm I. Sero yayınları, 2000-01.*
11. Demir, R.: Functional differentiation of the blastocystic ring trophoblast cells in the rat. *Biomedical Reviews*, 8:127-132,1997.
12. Demir, R.: *İnsanın gelişimi ve implantasyon biyolojisi. Palme yayıncılık, 1995.*
13. Denker, H.W.: Endometrial receptivity: Cell biological aspects of an unusual epithelium. A review. *Ann. Anat.*, 176:53-60,1994.
14. Denker, H.W.: Cell biological views of embryo implantation (A Review). *Tr. J. Med. Scienc. (Supp.)*:1-12, 1995.
15. Denker, H.W.: Implantation: A cell biological paradox. *J. Exp. Zool.*, 266:541-588,1993.
16. Gardner, R.L.: Flow of cells from polar to mural trophectoderm is polarized in the mouse blastocyst. *Hum. Reprod.*, 15(3):694-701,2000.
17. Güner, F., Şahintürk, V., Bayçu, C., Açıkalın, E.: Influence of uterine tubal factors on germ cell maturation and embryo segmentation. *A Journey From Gamete To Newborn, 6th. Modern Art And Andrology In The 2000's. September 20-23, 2000, Leuven, Belgium, Book Of Abstracts And Miniposters*, p.69.
18. Jungnickel, M.K., Harman, A.J., Rodger, J.C.: Ultrastructural observations on in vivo fertilisation in the brushtail possum, *Trichosurus vulpecula*, following PMSG/LH superovulation and artificial insemination. *Zygote*. 7 (4): 307-320,1999.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

19. Laird, S.M., Hill, C.J., Warren, M.A., Tuckerman, E.M., Li, T.C.: The production of placental protein 14 by human uterine tubal epithelial cells in culture. *Hum.Reproduc.* 10(6): 1346-1351,1995.
20. Lindsay, A.L., Hedrick, J.L.: Regulation of sperm-egg interaction by proteolysis of the egg envelope in *Xenopus laevis*. *Zygote*. 6(Supplement1): 9, 1998.
21. Malette, B., Bleau, G.: Biochemical characterization of hamster oviductin as a sulphated zona pellucida-binding glycoprotein. *Biochem.J.* 295: 437-445,1993.
22. Martini, A.C., Cuneo, M.F., Ruiz, R.D., Ponce, A.A., Lacuara, and J.L.: In vitro parthenogenesis of mouse oocytes under several experimental conditions. *Zygote*. 8(1): 45-49,2000.
23. Meisser, A. and et al.: Effects of IL-6 on cytotrophoblastic cells. *Mol. Hum.Reprod.*, 5(11):1055-1058,1999.
24. Mitsunari, M. and et al.: The potential role of stem cell factor and its receptor c-kit in the mouse blastocyst implantation. *Mol.Hum.Reprod.*, 5(9): 874-879,1999.
25. Raghupathy, R., and et al.: Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum.Reprod.*, 15(3):713-718,2000.
26. Ramos, I., Winik, B.C., Cisint, S., Crespo, C., Medina, M., Fernandez, S.: Ultrastructural changes during nuclear maturation in *Bufo arenarum* oocytes. *Zygote*. 7(3): 261-269,1999.
27. Reinhart, K.C., Dubey, R.K., Keller, P.J., Lauper, U., Rosselli, M.: Xeno-oestrogens and phyto-oestrogens induce the synthesis of leukaemia inhibitory factor by human and bovine oviduct cells. *Mol.Hum.Reprod.* 5(10): 899-907,1999.
28. Sakkas, D., Trounson, A.O.: Formulation of a complex serum-free medium (CSM) for use in the co-culture of mouse embryos with cells of the female reproductive tract. *Reprod.Fertil.Dev.* 3:99-108,1991.
29. Serdaroğlu, H., Attar, E.: Ovulasyon indüksiyonu ve endometrium reseptivitesi. *Obs. Jinekolo. Sürekli Eğ. Derg.*, 1(3-4): 295-301.
30. Srsen, V., Kalous, J., Nagyova, E., Sutovsky, P., King, W.A., Motlik, J.: Effects of follicle-stimulating hormone, bovine somatotrophin and okadaic acid on cumulus expansion and nuclear maturation of Blue fox (*Alopex lagopus*) oocytes in vitro. *Zygote*, 6: 299-309,1998.
31. Sueoka, K. et al.: Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation. *Fertil. Steril.* 67(5): 799-811,1997.
32. Tabibzadeh, S.: Human endometrium: An active site of cytokine production and action. *Endoc.Reviews.* 12(3): 272-290.
33. Todt, J.C., Yelian, F.D.: Role of tumor necrosis factor-alpha in trophoblast function. *Assisted Reproduc. Reviews*, 7(1):17-28,1997.
34. Welsh, A.O.: Uterine cell death during implantation and early placentation. *Microscopy Res. Tech.* 25:223-245,1993.
35. Yudin, A.I., Cherr, G.N., Katz, D.F.: Structure of cumulus matrix and zona pellucida in the golden hamster: A new view of sperm interaction with oocyte-associated extracellular matrices. *Cell Tissue Res.* 251: 555-564,1988.



İmplantasyon ve Apoptoz

Yrd. Doç. Dr. H. Seda VATANSEVER

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

İmplantasyon, embriyonik doku ile maternal doku arasında meydana gelen kaynaşmadır. Bu olayın olabilmesi için öncelikle ovumun hazırlanması ve fertilize olması gerekir. Eş zamanlı olarak fertilize ovumu kabul edecek olan endometriumun da hazır olması gerekmektedir. Embriyonik dönemin blastosist evresinin oluşması devam ederken, endometriumun hazırlanması birçok faktörün salgılanması ile ilişkilidir. Tüm bu hazırlıklar, bir çok fizyolojik olaylar zincirinin geliştiği "implantasyon penceresi"nde olur.

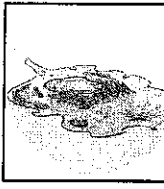
Başarılı bir implantasyon, kabul edici endometrium ile invazif blastosist arasındaki iletişim sonucunda gerçekleşmektedir. Bu dönemde, yalnız endometriumun hazırlanmış olması yeterli değildir; implante olacak blastosistin de yüzey epiteline tutunma yeteneği olması gerekir ve bu süreçte endometriyal stromaya invazyonu mümkün olur.

Endometriumun cevabı, blastosistin uterus boşluğuna ulaşması veya endometriuma fiziksel olarak tutunmasından önce veya sonra meydana gelen biyomoleküller ve özelleşmiş hücresel etkileşmelerle beliren olaylarla gerçekleşir. Bu olaylar zinciri, pinopodların oluşumu, adhezyon molekülleri, sitokinler ve diğer endometriyal proteinlerin miktarlarındaki değişikliklerdir.

Diğer yandan, endometriumdaki bazı değişiklikler sadece blastosiste cevap olarak oluşur gibi gözükabilir. Örneğin, blastosisti saran endometriumda, subepitelial kapillerlerin geçirgenliğinin belirgin olarak artması. Bu değişiklik, çeşitli türlerde çalışılmış ve blastosist kaynaklı işaretler, tam olarak tanımlanmasa da, endometriumun genel cevabı olarak kabul edilmiştir.

Son yıllardaki çalışmalar, kontrollü hücre ölümü olan apoptozun, tüm embriyonik dönemlerde bir mekanizma dahilinde geliştiği, özellikle içi boş organların, amnion kesesinin ve organogenezin gerçekleşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber apoptozu başlatan ve kontrol eden mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Ancak şu bir gerçektir ki, apoptozu tetikleyen veya inhibe eden mekanizmalar birlikte çalışmakta ve kontrollü hücre ölümü sağlanmaktadır.

İmplantasyon döneminde uterus epitel hücrelerinde kontrollü olarak hücre ölümü-



nün varlığı tespit edilmiştir. İmplantasyon penceresi alanında gerçekleşen apoptozun, hem blastosistin endometrium içine gömülmesinde, hem de embriyoya maternal kan akımının sağlanmasında gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile, implantasyonun pencere döneminde salgılanan faktörlerin apoptozun gerçekleşmesinde önemli rol oynadığına dair hipotezler ortaya atılmıştır.

Anahtar kelimeler: Apoptoz, implantasyon, gelişme.

İmplantasyon ve Apoptoz

I- İmplantasyon

II- İmplantasyonu etkileyen faktörler

III- Apoptoz

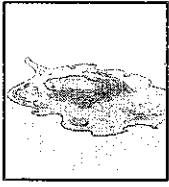
IV- Apptozun İmplantasyondaki yeri

I- İmplantasyon

İmplantasyon, genetik olarak farklı embriyonik ve maternal doku arasında gelişen başarılı bir kaynaşmadır. Bu kaynaşma, ovumun fertilizasyonu ile başlayıp, blastosistin endometriumu implante olması ile sonuçlanır. Hassas bir şekilde kontrol edilen bu olaylar sırasında blastosistin endometriumu implantasyonu için, reseptiv endometrium hücreleri ile invaziv blastosist arasında iletişim gereklidir. Çeşitli deneysel çalışmalarda, endometriumun implantasyon için hazırlandığı gösterilmiş ve bu dönem implantasyonun pencere dönemi olarak isimlendirilmiştir. İmplantasyonu takiben plasantasyon olarak da isimlendirilen evrede ise plaseenta oluşumu ile implantasyon olayı tamamlanır ve gebelik döneminin sonuna kadar embriyoyu destekleyecek yapı kurulmuş olur.

1- İmplantasyona hazırlık

İnsanlarda, implantasyonun düzenlenmiş hücresel olayları ve dönemlerini açıklayacak çoğu bilgi Carneige koleksiyonundaki uygun örneklerden doğmuş ya da sonuç olarak çıkarılmıştır. Kullanılan türlere göre çeşitli dönemler tanımlanmıştır. Dönem 1, ovumun fertilizasyonu ile başlar. Zigotun bölünmesi Dönem 2'nin başlangıcını gösterir. Dönem 3'de morula uterus boşluğuna girer ve kısa zaman sonra blastosist oluşur. İnsanlarda morulanın uterusu ulaşması ovulasyon / fertilizasyondan yaklaşık 72-96 saat sonra olmaktadır. Zona pellusida 5. günde (yaklaşık ovulasyon / fertilizasyondan 110-120 saat sonra) erimeye başlar.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

İnsan blastosist implantasyonunu 3 faza ayırarak da inceleyebiliriz.

Faz 1 (dönem 3): Blastosist endometrial kavite içinde serbesttir ve henüz yüzey epiteli ile temas etmemiştir.

Faz 2 (dönem 4): Blastosist yüzey epiteline yapışır ve sonra epitele ve hemen ardından stromaya penetre olur.

Faz 3 (dönem 5-9): İmplantasyonun en belirgin özelliği olan plasantasyon olur.

2- Endometrial cevap ve blastosistin zorla içeri girmesi

Blastosistin endometriuma implantasyonu için, bu dokunun uygun şekilde hazırlanmış olması ve gelişen blastosistin trofoblastik hücrelerinin bu dokuya tutunma yeteneklerinin olması gereklidir. Başarılı bir implantasyon için, kabul edici endometrium ile invazyon özelliğine sahip blastosist arasındaki iletişimin doğru zamanda ve doğru yerde olması önemlidir. Endometriumun implantasyona hazırlandığı dönem implantasyonun pencere dönemi olarak bilinmektedir.

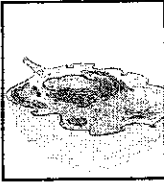
Farelerde trofoblast hücrelerinde işgalci davranış göstermeleri ilk işarettir ve embriyo zona pellusidadan kurtulduktan sonra 10-15 saat içinde görülmektedir. Bununla beraber, bu davranışın başlangıç in vivo işareti trofoblastların yüzey epiteline yapışma yeteneği olarak görülmektedir.

II- İmplantasyonu etkileyen faktörler

İmplantasyondaki bazı olaylar inflamatuvar olaylara olduğu gibi, bazı tümör invazyonundaki olaylara benzerlik gösterebilir. Fakat bu olayların aksine implantasyon tamamen kontrollü ve çeşitli faktörlerle düzenlenen bir dizi olayları içermektedir.

İmplantasyonda endometrial faktörler

Endometriumun cevabı, blastosistin varış zamanını tahmin ederek kontrollü olarak ortaya çıkan, özelleşmiş hücrel ve moleküler olayların gelişmesini içermektedir. Muhtemelen bu olayların bazıları, blastosist ve implantasyon olmadan da gerçekleşmektedir. Fakat diğerleri, endometrium ve blastosist arasındaki bir dialogun oluşmasına gereksinim duyarlar. Endometriumda çeşitli yapısal, hücrel ve moleküler olaylar implantasyon penceresi ile kontrol edilir ve böylece endometrial kabul edişi sağlayan gerekli elementler ortaya çıkabilir. Bunlar, pinopodların oluşumu, adhezyon molekülleri, sitokinler ve diğer endometrial proteinlerin miktarlarında değişikliklerdir. Diğer yandan, endometriumdaki bazı değişiklikler sadece blastosiste cevap olarak oluşur gibi gözükmemektedir. Örneğin, blastosisti saran endometriumda, subepitelial kapillerlerin geçirgenliği belirgin olarak artmaktadır.



Diğer faktörler

- Steroid hormonlar; östrojen ve progesteron
- Sitokinler; Lökemia inhibitör faktör (LIF), İnterlökinler (IL-1, IL-6), Tümör nekrozis faktör- α -TNF-a), gama interferon (IFN)
- Büyüme faktörleri; dönüştürücü büyüme faktörü (Transforming growth factor-TGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor-IGF), Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor-EGF)
- Koloni uyarıcı faktörleri; (Colony stimulating factor-1-CSF-1 ve Granülosit-makrofaj colony stimulating factor- GM-CSF)

III- Apoptoz

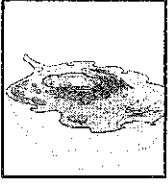
Hücre ölümü nekroz veya apoptoz sonucu gelişir. Buna ilaveten bazı sitotoksik olaylarda hücre ölümüne neden olur.

Nekroz bir seri fiziksel veya kimyasal reaksiyonlar sonucunda patolojik olarak oluşan hücre ölümüdür. Apoptoz ise, ki bu, normal hücre ölümü veya programlanmış hücre ölümü olarak ta adlandırılmaktadır, gelişim veya normal biyolojik süreci içerisinde istenmeyen veya gereksiz hücrelerin fizyolojik olarak ortadan kaldırılmasıdır. Sitotoksite ise, bir kimyasal madde ile veya da düzenleyici bir hücre ile (sitotoksik T cell) hücrenin ölmesidir. Nekrozde ve apoptozde böyle bir olay yoktur.

Hücre ölümü çeşitlerinden olan apoptoz programlanmış ve kontrollü olması nedeniyle ile diğer hücre ölümü tiplerinden ayrılır. Ayrıca, bu hücre ölümü tipi, grup halindeki hücrelerin ölümünden çok, tek tek hücrelerin etkilenmesidir. Apoptoz, çok farklı dokularda bile benzer bir dizi yapısal değişiklik ile karakterizedir, birçok fizyolojik ve patolojik koşulda ortaya çıkar, fakat fizyolojik hücre ölümü her zaman için apoptozdur. Apoptoz ile birlikte genellikle inflamatuvar yanıt söz konusu değildir.

Apoptozun gelişim sırasında, normal doku sirkülasyonu içinde, endokrin veya diğer stimuluslarla uyarılmış atrofilerde, immun sistemde, hipokside, viral enfeksiyonlarda, ve özellikle tümör hücrelerinin kinetiğinde başlıca rol oynadığı görülmüştür. Birçok kanser ilaçlarının etki mekanizması, apoptozu başlatılması ile ilgilidir. Bunların dışında Alzhemir ve Parkinson gibi birçok kronik dejeneratif hastalıklarında görülmesi, apoptozun bu farklı olaylarda nasıl başladığı ve nasıl düzenlendiği, araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Bununla beraber apoptoz, omurgalılarda, embriyonik hayatta dokuların şekillen-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

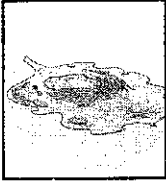
mesinde, gastrulasyon ve nörolasyon fazlarında, interdigital perdelerin regresyonu sonucu parmakların şekillenmesinde ve ayrıca preimplantasyon dönemindeki embriyoda ilk boşlukların oluşmasında apoptozun yeri olduğu gösterilmiştir.

Apoptotik bir hücrede, hacim kaybı, komşu hücrelerde ayrılma, kondense kromatin ağı, parçalı çekirdek, endoplazmik retikulumda dilatasyon, sitoplazmik vakuoller, hücre iskeletini oluşturan yapıların agregasyonu ve en önemlisi hücre membranının koruduğu gözlenir. Bununla beraber agaroz jel elektroforezinde merdiven görünümü, parçalanmış DNA'nın apoptoz için tipik görünümüdür. Endonükleazlar ve kalsiyum iyon değişiklikleri apoptotik hücrenin morfolojik değişikliklerinden sorumlu etmenlerdir.

Kontrol hem fizyolojik hem de genetik olarak düzenlendiği bilinmekle beraber kesin kontrol mekanizması bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, sitokinler ve bazı büyüme hormonlarının hücreye ölme veya yaşama sinyalini göndererek apoptozu kontrol mekanizmaları olarak kabul edilebileceğini göstermiştir. Lökemia inhibitör faktör (LIF), beyinden gelişen nörotropik faktör (brain derived neutrophic factor-BDNF), siliar nörotropik faktör (ciliary neutrophic factor-CNTF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), somatostatin, tümör nekrosis faktörü- α (TNF- α), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi faktörlerin fizyolojik etmenler olduğu tartışılmakta ve bazılarının apoptoz üzerine etkileri kesinlik kazanmıştır. Tumor nekrosis faktör ailesinden olan fas/apo-1/CD95 ve TNF reseptör gibi sitokinler caspase aktivating sistemini etkileyerek bir çok protein-protein bağlantısını sağlayarak hücre ölümünü başlatır.

Nematodlar üzerinde yapılan moleküler genetik çalışmalar (Caenorhabditis elegans) sonucunda hücre ölümünü başlatıcı rol oynayan ced3 ve ced4 ile hücre ölümünü önleyen ced9 ortaya çıkarılması ile apoptozun genetik olarak da düzenlendiği üzerine sonuçlar elde edilmiştir. Ced4 hücresel enerjiyi kırarak apoptozu başlatır.

Regülatör genler içinde en iyi bilinen ve etkilileri anlaşılmış olanlar bcl-2, bax, c-myc, mcl-1, p53 ve c-fos genleridir. Bunlardan bcl-2 nematodlardaki ced9 ile benzerlik göstermekte geninin hücreye yaşama signal gönderirken, p53 geninin hücreyi apoptozu yönlendirdiği ve hücre ölümü için bu genin aktivasyonunun gerekliliği gösterilmiştir. Bax ise ced4 e benzerlik gösterir ve killer protein olarak bilinir. Hem Bcl ve Bax yapısal ve fonksiyonel olarak birbirlerine benzer proteinlerdir.



Sonuç olarak, apoptoz ister fizyolojik ister genetik olarak olsun, kontrollü olarak sağlanmaktadır.

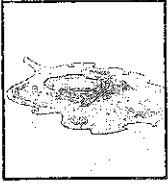
IV- Apoptozun implantasyondaki yeri

Blastosist dönemindeki embriyo gelişimi sırasında birçok değişimler gösterir. Bu değişim ve dejenerasyon, ilk etapta iç hücre kitlesinde görülür ve bu hücrelerin % 10 komşu hücreler veya trofoblast hücreleri tarafından fagosit edilir. Embriyonik hayatta apoptozun görüldüğü diğer bir alan ise uterus epiteldir. Uterus hücrelerinde menstrual siklus, blastosist implantasyonu ve desidualizasyon sırasında apoptozun olduğu gösterilmiştir. Menstrual siklus sırasında salgılanan östrojen ve progesteron, luminal ve glandular epitel hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasına paralel olarak apoptoze de maruz kalırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, implantasyonun olabileceği dönemden hemen önce normal menstrual siklus sırasında da, özellikle luteal fazda, apoptozun gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca gebeliğin erken dönemlerinde ovarian hormonlarının etkisiz kalması sonucunda uterus epitelinin apoptoze gittiği ve östrojen-progesteron seviyelerinde hem menstrual siklus sırasında hem de implantasyon sırasında meydana gelebilecek olan apoptozde rolü olabileceği tartışılmıştır.

Apoptoz ayrıca, implantasyonun gerçekleşebilmesi için embriyonun gelişimini engellemeden implantasyon penceresi sırasında uterus gland hücrelerinde gözlenmekte ve böylece endometrial dezidualizasyonun da oluşumu sağlanmaktadır. Bu dönemdeki apoptoz, bax geninin artışı ve bcl-2 geninin azalması ile gerçekleştiği ve bu iki genin salınımı ile kontrol edildiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, bax geninin apoptozun oluşumundan çok önce salgılandığı ve böylece bcl-2 yani hücre için survival signal verecek olan genin salınımı inhibe edilerek endometrial hücrelerde apoptoz gerçekleştiği ileri sürülmüştür.

Son yayınlarda ise, bcl-2 ailesinden olan mcl-1 geninin genetik olarak delesyonu sonucunda oluşturulan homozigot (-/-) mcl-1 embriyonun implante olamadığı ve bu gen ailesinin implantasyonda önemi vurgulanmıştır.

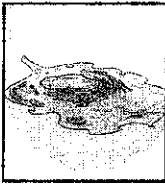
Genetik faktörlerin yanı sıra, fizyolojik faktörlerinde menstrual siklus ve implantasyon dönemlerinde gözlenmesi, genetik faktörlerin yanı sıra diğer faktörlerin de etkileri vurgulanmıştır. Bunlardan IGF ailesinin endometrial desidualizasyon sırasında gözlenmesi, IL-1'in implantasyon sırasında endometrial epitelde apoptotik regülatör genlerle birlikte salınımı, in vitro ortamda üretilen uterin epitelindeki apoptozun TGF-beta ile inhibe edilmesi implantasyon sırasında gözlenen apoptozun birçok faktörler tarafından etkilendiğini göstermektedir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

İyi bir embriyo gelişimi için iki parametre önemlidir: hızlı gelişim hızı ve azalmış fragmentasyon derecesi.

Bu iki parametrenin çeşitli faktörlerle düzenlenmesi sonucunda hem embriyonun gelişimi hem de apoptozun düzenlenmesi sağlanmaktadır. Hem implantasyon hem de apoptozu düzenleyen faktörlere baktığımızda, bu faktörlerin her iki olayda ortak ve etkili oldukları, iyi bir embriyo gelişimini kontrollü bir şekilde sağladıkları gözlenmektedir.



Preimplantasyon genetik Tanı ve Klinik Uygulama Sonuçları

**Muhterem Bahçe¹, Semra Kahraman², Hale Şamlı², Eran Sözen²,
Tülay Özbiçer², Kayahan Yakın², Necat İmirzalıoğlu¹**

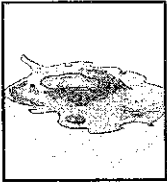
¹GATA Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

²Sevgi Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji ve Yardımcısı Üreme Teknikleri Ünitesi, Ankara

Son yıllarda Genetik Biliminde kaydedilen önemli gelişmeler İn Vitro Fertilizasyon (İVF) uygulamalarına da eşlik etmekte ve henüz gebelik oluşmadan embriyolar üzerinde bir grup genetik hastalığın tanısının konulmasına da olanak sağlamaktadır. Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) yöntemleri de İVF uygulaması yapan merkezler tarafından tüm dünyada giderek yaygın biçimde kullanılmaya başlanmış bir yöntem olarak görülmektedir. İVF uygulamalarında sıkça karşılaşılan sorunlardan biri de artmış kadın yaşı ile birliktelik gösteren düşük implantasyon başarı oranlarıdır. Bugün için ileri anne yaşı ve azalmış implantasyon oranları arasındaki bilinen tek etken maternal yaşa bağlı olarak artan anöploidi sıklığıdır. Diğer yandan genetik geçiş gösteren hastalıklar için uygulanan prenatal tanı uygulamaları gebelik oluşumundan sonra olası hale gelmekte ve etkilenmiş fetüsün bulunduğu gebeliklerde gebeliğin terminasyonu ailede fiziksel ve psikolojik sorunlara neden olabilmektedir. PGT gerek artmış kromozomal düzensizliklerin araştırılmasında gerekse de bir takım tek gen hastalıklarının embriyo transferi öncesinde tanımlanmasında rutin İVF uygulamaları ile birlikte ailelere sunulabilir bir yöntem durumuna gelmiştir.

Embriyolarda anöploidi taraması amacı ile bugün için I. Ve II. Polar cisimciklerden veya 6-10 hücreli embriyodan alınan blastomerin nükleusundan yararlanılmaktadır. Elde edilen genetik materyal "multicolor multi probe FISH" yöntemi ile analiz edilmekte ve normal bulunan embriyolar anne adayına transfer edilmektedir. Uygulama ile analizi yapılan kromozomlara bağlı anomalili bebek doğumu önlenmekte, oluşan gebeliklerdeki kromozomal etyolojiye bağlı düşükler azalmakta ve gebelik oranlarında artış sağlanmaktadır.

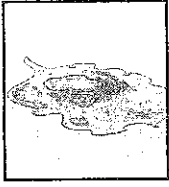
Çalışmamızda, blastomer biopsisi ve XY, 13, 18, 21 nolu kromozomlara yönelik FISH uygulamaları kullanılarak Aralık 1998 ve Aralık 1999 ayları arasında toplam 81 hastaya ait 428 embriyo incelenmiş ve normal bulunan 229 embriyodan 180 tanesi anne adaylarına transfer edilmiştir. Seksenbir hastadan 5 ine normal embriyo bulunmadığı için transfer yapılamamıştır. Transferler sonrasında 24 olguda gebelik elde edilmiştir. Bu gebeliklerden biri düşükle sonlanmış birinde ise "blighted ova" saptanarak kürtaj yapılmıştır. Gebeliği normal olarak devam eden



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

22 anneden toplam olarak 30 sağlıklı bebek doğmuştur.

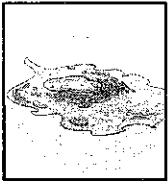
Bugün için tüm dünyada PGT uygulaması yapan merkezlerden elde edilen sonuçlar gözönüne alındığında yöntemin İVF uygulamalarında giderek artan oranda yer edinmeye başladığını göstermektedir. Diğer yandan geliştirilen yeni karışım problemleri ile bu dönem embriyolarda daha sık anöploidiye uğrayan kromozomların taranmasına çalışılmakta gelişmeler bunun ile de sınırlı kalmayarak yeni yöntemlerin geliştirilmesi ile embriyoya ait tüm kromozomların analizi için çalışmalar sürdürülmektedir.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

İNSAN GENOM ARAŞTIRMALARI ve TÜRKİYE

Moderatör: Prof. Dr. Bayazıt ÇIRAKOĞLU



İnsan Genom Araştırmaları ve Türkiye

Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK

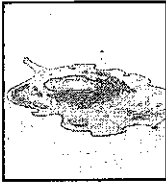
İnsan genomunu oluşturan 3 milyar 200 milyonluk DNA dizisini okuyarak, insanı yüzbin kadar genin kimliğini ortaya çıkarmak düşüncesi ilk ortaya atıldığı zaman, akli başında birçok insan, bunun gerçekleşmesi olanaksız bir hayal, hatta bir saçmalık olduğunu savundu. Birçok bilim adamı insan genomunun okunmasının tamamlanmasını görmeye ömürlerinin yetmeyeceğine inanıyor ve böylesine dev bir projeye ayrılacak kaynakların yaşam bilimlerinin diğer alanlarındaki araştırmalara ayrılacak olan bütçeleri kuşa çevirmesinden korkuyordu. İnsan Genom Projesi'nden yana olanlar ise bunun tam tersini, yani projenin 15-20 yılda bitirilebileceğini, üstelik proje sonuçlarının yaşam bilimlerinde bilimsel ve teknolojik devrimlere yol açacağını savunuyordu.

Sonunda hayali, umudu ve cesareti savunanlar kazandı. İnsan Genom Projesi beklenenden çok önce tamamlandığı gibi, daha bir çok canlı genomunun tanımlanması projelerinin devreye girmesinde öncülük etti. Enom projeleri, yaşam bilimlerinde ve biyoteknolojide beklenmedik boyutlarda kaynak artışlarının gerçekleşmesine yol açtı. Bu artışın başlıca nedeni, genom projelerinden elde edilen bilgilerin, yeni teknoloji ve ürünlerin geliştirilmesinde bir lokomotif görevi yapmasıydı. Artık günümüzdeki değeri milyarlarca dolara ulaşan biyoteknolojinin, yirmi-birinci yüzyıla damgasını vuracak olan birkaç teknolojiden birisi olacağından kimsenin kuşkusu yok.

Böylece bilimsel bir merakın 15 yıl içinde, insanlığın geleceğine yön vermesine kesin gözüyle bakılan bir teknoloji fırtınasına dönüştüğünü izliyoruz. Ancak, bu teknoloji fırtınasının bütün insanlığın yararı ve mutluluğu için kullanılıp kullanılamayacağını zaman belirleyecek. İnsanlığın önüne çıkan bu önemli fırsatın meyvelerinin eşit paylaşımının sağlanması bir yana, yanlış uygulamalardan doğabilecek olumsuz sonuçlar da insanların kafasını kurcalamaya başladı.

Genom projeleri ve biyoteknolojide beklenen olumlu gelişmelerin ve korkutucu senaryolara dönüşebilen yanlış uygulama risklerinin geniş bir platformda tartışıldığı şu günlerde, bu yeni olguyu Türkiye açısından irdelemenin de zamanı geldi artık. Bu yazının amacı, genom projelerini kısaca gözden geçirerek, Türkiye için bazı önerileri tartışmaya açmaktır.

On beş yıl önce başlatılan İnsan Genom Projesi zaman içinde başka organizmalarda içine aldı. İnsaninki dışında öğrenmeye çalıştığımız diğer genomlar şunlar:

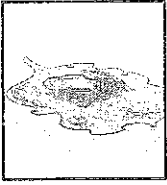


Hayvan Genomları: İnsaninkinin dışında çalışılan genomlar arasında model hayvanlarınkiler başta geliyor. Gelişim biyolojisini anlatmakta kullanılan toprak kurdu (*Caenorhabditis elegans*) ve sirkesineği (*Drosophila melanogaster*)'nin genomlarının okunması tamamlandı. Şimdi bu genomlardaki genlerinin ne işe yaradığı araştırılmakta. İnsanın da dahil olduğu memeli hayvanların biyolojisini araştırmakta model olarak kullanılan fare ve sıçan genomları üzerindeki çalışmalar bütün hızı ile sürüyor. Biyolojik anlamda insana en yakın olan şempanze genomunun çözülmesi, insanla diğer primatları birbirinden ayıran ve %2 dolayında olduğu varsayılan farklı genetik özelliklerin ortaya çıkarılmasını sağlayacak. Genomları solucan, sinek ve fareninkiler kadar önemli olan diğer hayvanlardan, ekonomik değeri olanlar da (sığır, koyun, keçi, tavuk vb.) genom projelerinde şimdiden yerlerini almış durumdadır.

Bitki Genomları: Model bitki olarak kullanılan *Arabidopsis thaliana* başta olmak üzere, tarımdaki ekonomik değerlerinden dolayı pirinç, buğday, arpa, patates, mısır, pamuk gibi bitki genomları üzerindeki çalışmalar da bütün hızı ile devam ediyor. ABD'de bir firma geçenlerde pirinç genomunun tamamen okunduğunu duyurdu. Diğer bitki genomlarının ise birkaç yıl içinde çözümlenmesi şaşırtıcı bir gelişme olmayacaktır.

Mikroorganizma Genomları: Genomları diğer canlılarınkine göre çok daha küçük olan mikroorganizmalar (virüsler, bakteriler, mantarlar vb.) aslında yıllarca önce genomları tanımlanmış olan canlılar. Ancak bu canlılar aleminde o kadar çok sayıda farklı türler var ki, mikroorganizma genom projeleri, belki de, en uzun süren projeler olacak. Bu mikroorganizmalar birkaç yönden önemli. Bir bölümü insanlarda hastalık yaptıkları için, diğer bir bölümü endüstriyel önem taşıdıkları için mercek altına alınmış organizmalar. Şimdiye kadar genomları çözülmüş olan mikroorganizmalar içinde hemen hemen bütün patojen insan ve hayvan virüsleri (hepatit virüsleri, AIDS hastalığına neden olan HIV, şap virüsü vb.), ülserle neden olan *Helicobacter pylori*, tüberküloz etkeni *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus subtilis* ve endüstriyel üretimde önemli bir yeri olan bira mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) örnek olarak verilebilir. Ayrıca malarya etkeni *Plasmodium falciparum* ile menenjit etkeni *Neisseria meningitidis*'in genomların okunması da tamamlanmak üzere.

Dikkati çeken diğer önemli bir gelişme de artık bir çok ülkenin Ulusal Genom Projeleri oluşturmaları. Aralarında Çin, Hindistan, Brezilya, Avustralya gibi ülkelerin yer aldığı bu ülkeler listesinde henüz Türkiye'nin adı yok. Bu eksikliğin başlıca nedenleri, ülkemizde bu tip çalışmalar için gerekli olan teknik altyapının parmakla sayılabilecek kadar az sayıdaki araştırma kurumunda var olması, daha da



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

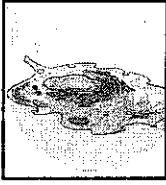
önemlisi, bu alana ayrılan araştırma bütçelerinin çok yetersiz düzeyde kalması.

Buna karşılık, ülkemizin moleküler biyoloji konusunda yetişmiş insan gücü, komşularımıza kıyasla yeterli düzeyde. Ancak, ülkemizin moleküler biyoloji ve biyoteknolojide uzmanlaşmış insana olan gereksinimin hızla artması beklenmekte. Bu kapsamda, ülkemizde ilk kez 1995'te eğitim vermeye başlayan Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümleri, sayıca artmakta. 2000 yılı itibarıyla bu alanda lisans ve lisansüstü (master ve doktora) eğitim veren 4 üniversitemiz (Bilkent, Boğaziçi, ODTÜ, Sabancı) bulunuyor. Ayrıca, birçok üniversitede tıbbi biyoloji, genetik ve biyoteknoloji konularında yoğunlaşan lisansüstü eğitim verilmiyor.

Dikkati çeken ve sevindirici olan diğer bir gelişme de, moleküler biyoloji ve genetik alanında eğitim veren bölümlerin, üniversite adaylarınca en fazla tercih edilen yerler arasında yer alması. Ayrıca yurtdışında da, bu alanlarda eğitim gören ve araştırma yapan Türkiye çıkışlı bir çok uzmanımız var. Bu düzenli olarak artan insan gücü potansiyeli, er-geç moleküler biyoloji, genetik ve biyoteknoloji alanlarında bilimsel ve teknolojik atılım yapmak zorunda kalacak olan ülkemiz açısından çok önemli bir kazanım

Genom Bilimleri ve Biyoteknoloji, sadece ABD, Avrupa Birliği, Japonya için değil, Güney Kore, Çin, Brezilya, Arjantin gibi ülkeler için de, uğruna milyonlarca doların akıtıldığı ulusal önceliklerden. Bu yönelişin başlıca nedeni, genom peojelerinin yaşamın hemen hemen her alanında uygulanabilecek olan sonuçları olması. Burada, uygulama alanlarının tam bir listesini sunmak olanaksız. Dolayısıyla, bu alanlardan kısa kısa ve somut örneklerle bahsederek, ülkemiz açısından dersler çıkarmaya çalışacağız.

İnsan Genom Projesi'nin Uygulama Alanları: Çevreye uyum ya da uyumsuzluğun belirtisi olan sağlıklı yaşam ya da hastalık halinin bireyin genetik yapısıyla ilgili fizyolojik bir sonuç olduğu konusunda yüzlerce bilimsel kanıt bulunuyor. Bu kanıtların en kesin olanları, bazı genlerdeki değişiklikler (mütasyon) nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal hastalıklar ve kanserler. İnsan Genom Projesi'nin en hızlı ve en yaygın uygulama alanları, daha iyi hastalık tanısı, hastalıklara genetik yatkınlığın erken ortaya çıkarılması gibi konular. Zaten, son 10-15 yıldır bir çok kalıtsal hastalığın genetik tanısı konabilmekte. Bundan sonra bu yolla tanımlanan hastalıkların sayılarında hızlı bir artış beklenebilir. Gen analizleriyle hastalık tanısı ve risk analizleri uzun yıllardan beri ülkemizde bir çok tıp fakültesinin Tıbbi Biyoloji ve Genetik birimlerinde ve bazı fen fakültelerinin Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümlerinde yapılmakta. Son yıllarda Sağlık Bakanlığı'nın denetiminde Genetik Tanı Merkezleri kurulmaya başlanmış bulunuyor. Ancak, mevcut altyapı,

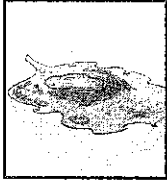


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

ülke gereksinimlerini karşılamaktan çok uzakta. Dolayısıyla Türkiye'nin bu İnsan Moleküler Genetiği alanında yetişmiş uzmanlara gereksinimi var ve bu gereksinim yıldan yıla hızla artacak. Genetik hastalıkların tanısı, eğer tıbbi önlemler alınmazsa insanlara yarar yerine zarar getirebilir. Bu nedenle, başta gen tedavisi olmak üzere, risk altındaki bireyin sıkı tıbbi izlenmesi, beslenme ve hayat tarzında yapılacak değişiklikler, kimyasal önleme (kemoprevansiyon) ve benzeri yöntemlerle bir çok hastalığın önlenmesi, hiç değilse geciktirilmesi, ortaya çıkan hastalığın tedavi edilmesi ya da hastalıkla birlikte iyi bir yaşam süresinin uzatılması gibi çözümler fe genom projelerinin doğal sonuçları olmuş ve olmaya devam edecektir. İnsan genom projesinden beklenen diğer uygulamaların başında akıllı ilaç tasarımı, yeni ilaç denetim sistemlerinin ve farmakogenomik bilgiler yardımı ile "kişiye özel ilaç"ların geliştirilmesi, radyasyonun, mütajenik kimyasalların ve kanserojen toksinlerin sağlığa zararlı etkilerinin değerlendirilmesi ve engellenmesi, kalıtsal mütasyon olasılığının azaltılması gibi konular yer almakta. İnsan genomuyla ilgili uygulamalar, etik olarak denetlenmesi gereken uygulamalardır. UNESCO İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi'nin öngördüğü etik kurallar çerçevesinde ulusal düzeyde önlemlerin alınması gerekmektedir.

Bitki ve Hayvan Genom Projelerinin Uygulama Alanları: Özellikle ekonomik önemi olan bitki ve hayvan genomlarının tanımlanması, hastalıklara, haşarata ve kuraklığa dayanıklı bitkilerle, sağlıklı, verimli ve hastalıklara dayanıklı hayvanların geliştirilmesi için gerekli. Genetik olarak değiştirilmiş olan bitkilerin ekimi, ABD ve Latin Amerika ülkelerinde tarımın önemli bir uygulaması haline gelmiş durumda. Avrupa'daki gelişmeler de, genetik olarak değiştirilmiş bitkilere olan güvensizliğin zamanla azalacağına ve bu tip bitki ekimlerinin bütün dünyada yaygınlaşacağına işaret ediyor. Önemli bir tarım ülkesi olması yanında, bir çok tarım bitkisinin anavatanı olan ülkemizde, tarımsal bitkilerle hayvancılık alanlarında temel bilim araştırmalarının, biyoteknoloji projelerinin ve uygulama alanında denetim sistemlerinin geliştirilmesi, acil olarak ele alınması gereken konular. İnsan genomu ile karşılaştırıldığında, ülkemizdeki bitki ve hayvan genomu çalışma ve uygulamaları düşük düzeyde seyrediyor. Halen 2-3 kurumda sürdürülen bitki biyolojisi çalışmalarının desteklenmesi ve benzer kurumların sayılarının hızla artırılması, ayrıca hayvancılık alanında da çalışmaların başlatılması gerekiyor.

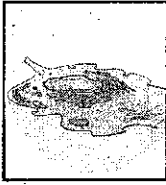
Mikroorganizma Genom Projelerinin Uygulama Alanları: Mikroorganizma genomlarının çözülmesi, her şeyden önce insan, hayvan ve bitkilerde patojen olan mikroorganizmalarla daha iyi savaşım yöntemlerinin geliştirilmesi (erken tanı yöntemleri, koruyucu aşılarda ve yeni antibiyotikler geliştirilmesi vb.) için önemli. Ayrıca, bazı mikroorganizmalar, yeni enerji kaynaklarının (biyoyakıtlar vb.) geliştirilmesi, yaygın çevre kirliliği savaşımı gibi konularda yararlı olacaklardır.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

Biyolojik ve kimyasal savaştan korunma, toksik atıkların güvenli ve yenilenebilir yöntemlerle ortadan kaldırılması ve benzeri konular da, mikroorganizma genomlarından elde edilecek bilgiler yardımıyla daha kolay ve hızlı çözümlenebilecek olan konular arasında. Ülkemizdeki biyoloji araştırmalarının çok önemli bir bölümü mikroorganizmalar ile ilgili. Ancak, bu çalışmalarda moleküler biyoloji ve modern genetik yöntemleri henüz yaygın olarak kullanılmıyor. Mikroorganizmalar konusunda uzmanlaşmış olan laboratuvarlar, ülke açısından önemli bir kazanımdır ve bu laboratuvarların eksikliği hissedilen konularda desteklenmesi ile, genom analiz ve değiştirme yöntemlerinin uygulamaya konması bu kazanımın değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak; insan, hayvan, bitki ve mikroorganizma genom projeleri, onbeş yıl gibi çok kısa bir zaman diliminde, başta insan sağlığı olmak üzere, ekonomiye, tarıma, toplumsal ve hatta kültürel yaşantımıza yön veren etkinliklere dönüştüler. Ülke olarak, istesek de, istemesek de, insanlığın bu yeni macerasının dışında kalamayız. İnsanlarımız bilimin bu yadsınamaz zaferinden en iyi biçimde yararlanmalı, dışa bağımlı ve bilinçsiz uygulamalarda doğabilecek risklerden de korunmalı. Bunu sağlamanın yolu, genom projeleri ve sonuçları konusunda özgün olan bir ulusal planın hazırlanıp hayata geçirilmesidir. Kısaca Ulusal Genom Araştırmaları Projesi adı altında geliştirilecek olan bir programla tıp, eczacılık, tarım, hayvancılık, çevre ve endüstriyel üretim gibi çok yaygın bir alana dağılan genom uygulamaları, bağımsız ama çok katılımlı bir bilim ve teknoloji projesi altında birleştirilebilir. Böylece, 5-10 yıl kadar kısa bir süre içinde genom bilimlerinin olumlu uygulamaları, ülkemizde de, insan sağlığının korunmasında ve özellikle tarımsal ekonominin geliştirilmesinde kullanılabilir hale gelecektir.

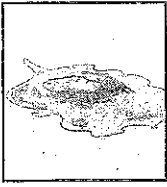


İnsan Genom Projesi ve Türkiye

Prof. Dr. Işık BÖKESÖY

Moleküler genetik 20. yüzyıl içinde Mendel Genetiğinden DNA dizinlerinin belirlenmesine kadar ulaşmış ve döneme adını yazdırmıştır. Böylece insan genetiği alanında morfolojik ya da fonksiyonel olarak fenotip üzerinden elde edilen yorumların yerine, kökende moleküler değişimleri ki bunlar polimorfizmden mutasyona kadar geniş bir yelpazede ele alınabilir, duruma gelmiştir. 2000 yılında küçük kromozomlardan başlayarak büyük segmental dökümasyonlar yapılmıştır. Olayın politikacılar ve medya tarafından ele alınışını ve yorumlarını bir kenara bırakacak olursak kazanımlara bilimsel yaklaşmak olasıdır. Bilgi birikimi; farklılıklar ve benzerliklerin kökenine inip evrimin gerçekliğini ortaya koymakla kalmayıp, hücre biyolojisi ve çevre ilişkisi, bilginin işlevselliği konularında da birikimler sağlamıştır. Tıp alanında ise mendelyen ve nonmendelyen hastalıkların tanısı yanısıra tedavisi konusunda ve polimorfizm çalışmalarıyla populasyon ve adli tıp uygulamalarında yeni ve güvenli yollar açmıştır.

Projenin kazanımlar yanısıra tüm teknolojilerde olduğu gibi beraberinde sosyal, etik ve yasal sorunları da getirdiği bilinmektedir. Bunlar; hastaya ilişkin, gen mülkiyeti ile ilgili ve bilginin paylaşımı ile ilgilidir. Bu projeyi yönetenler bu konuları kendi perspektiflerinden ele almakta ve yorumlar yapmaktadırlar. Ülkemiz açısından da bu sorunların etnik, ekonomik ve ulaşılabilirlik yanısıra hazırlanmamış bir toplumun bu teknoloji ile yüzyüze gelmesi halinde doğabilecek sorunları olacağı düşünülmektedir.

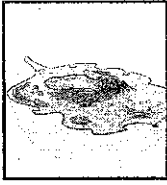


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

F O R U M

**Lisans ve Lisansüstü Düzeyde
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi**

Moderatör: Prof. Dr. Ahmet KART



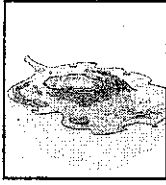
Lisans ve Lisansüstü Düzeyde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi

Prof. Dr. Ahmet KART

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Türkiye'deki Üniversitelerin Tıp Fakülteleri içinde yer alan Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalları 1981 yılında kurulmuştur. Kuşkusuz kendi içinde yer alan bilim dallarındaki bilimsel eğitim ve uygulamaları ile 1981 yılından kurulmuştur. Kuşkusuz kendi içinde yer alan bilim dallarındaki bilimsel eğitim ve uygulamaları ile 1981 yılından beri hizmetini sürdürmektedir. Özellikle başlangıçta hücre biyolojisi ve moleküler biyoloji bilim dallarının konuları öğrencilere teorik ders ve pratik uygulama olarak verilmiştir. Daha sonra bilimsel bilgi ve teknoloji'nin gelişimine paralel olarak moleküler genetik bilim dalı gelişimini sürdürmüş, buradan elde edilen bilgi ve uygulamalar özellikle tıp'ta hastalıkların tanısı ve tedavisinde dönük olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu sebeple o zamana kadar tanıda sorun olan kalıtsal hastalıklar, genetik içerikli hastalık kavramları yeni bilgi ve teknolojiler yeni boyutlarda anlatılmaya çalışılmıştır. Genom projeleri, gen haritalanması, gen tedavisi, prenatal tanı, mutasyon analizi ve saptanması ile ilgili konularda çok önemli mesafeler alınmıştır. Tıbbi Biyoloji veya Tıbbi Biyoloji ve genetik Anabilim dallarında hücre biyolojisi, moleküler biyoloji, moleküler genetik, tıbbi genetik bir gelişme süreci olup, adı geçen anabilim dallarında bu süreç bir bütündür, bir bilimsel disiplindir. Yukarıda belirttiğim hususları doğrulamak amacıyla Türkiye'de yer alan Üniversite'lerdeki Tıp Fakültelerinde yer alan Tıbbi Biyoloji veya Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalları'ndan lisans ve lisansüstü dersleri veren tüm birimlerden programlar istenmiştir. Ayrıca bilgi vermesi bakımından Bilkent Üniversitesi'nin Moleküler Biyoloji ve genetik Bölümü'nden ve Boğaziçi Üniversitesi'nin Biyolojik Bilimler Bölümü'nden ders konuları ders içerikleri ve ders saatleri de istenmiştir. Bunun yanında yukarıda belirttiğim Anabilim Dallarının içinde yer alan ders konularının üniversiteler ve GATA Tıp Fakültesi'ne göre lisans ve lisansüstü total ve yüzde ders saatleri Tablo:1 ve 2 de görülmektedir. Bu tablolarda görüldüğü gibi hücre biyolojisi, moleküler biyoloji, moleküler genetik ve tıbbi genetik lisans ve lisansüstü derslerin üniversiteler ve GATA Tıp Fakültesi içindeki ders saatlerine göre yüzde değerleri sıralamaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

3. tablo değerleri de göstermektedir ki, bilim dallarının gelişim süreci içinde Tıbbi Biyoloji ve Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dallarında adı geçen ders konuları bir bütündür. Bu ders konularının içerikleri gelişen bilimsel sürece göre her sene yeniden gözden geçirilmeli ve içerikleri gelişen ve değişen yeni kavram ve uygulamaları kapsayacak şekilde değiştirmelidir. Eğer yukarıda belirtilen ders ko-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

nuları ve ağırlıkları konusunda üniversiteler arasında belirli bir ders saati ve yüzdesi hususunda bir değer saptanabilirse Üniversiteler'deki adı geçen ders konularında standardizasyon sağlanabilir.

Kuşkusuz her üniversite'nin bu derslerde anlatacakları içerik ve yaptıracakları uygulamalar değişebilir, ancak yukarıdaki ders konularının saat ve yüzdesinde belirlenecek ana formatta buluşulabilirse o zaman Anabilim Dalları arasındaki her türlü bilimsel alışverişin daha kolay olacağı kanısındayım. Diğer taraftan Tıbbi Biyoloji nedir? Ne değildir? Sorusuna ders ve uygulamalar bazında daha standart bir yanıt vermek mümkün olacaktır.

Gelişen bilimsel sürece çağdaş bilim boyutunda uyulması koşulu ile derslerde, ders konularında, teorik ve pratik uygulamalarda, araştırmalarda değişime açık olmak, değiştirmek, yenilemek, öğretim üyesi ve öğrenci düzeyinde özeleştiri yapmak ve buna açık olmak ve uygulamak Anabilim Dallarımızın gelişiminin ana kriteri olacaktır.

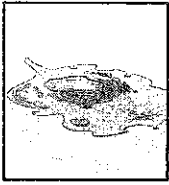
Bilgilerinize arz eder, hepinize en derin saygılarımı sunarım.

Tablo 2. Üniversitelerin Tıp Fakülteleri'nde yer alan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dallarındaki lisans ve lisansüstü ders konuları, ders saatleri ve toplam ders saatlerine göre olan yüzde değerleri

ÜNİVERSİTE	HÜCRE BİYOLOJİSİ				MOLEKÜLER BİYOLOJİ				MOLEKÜLER GENETİK				TIBBİ GENETİK			
	LİSANS		LİSANSÜSTÜ		LİSANS		LİSANSÜSTÜ		LİSANS		LİSANSÜSTÜ		LİSANS		LİSANSÜSTÜ	
	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT
İSTANBUL	90	30	28	66.6	14	4.7	-	-	80	27.3	-	-	40	13.6	-	-
ÇUKUROVA	30	20	144	22.5	-	-	96	15	24	16	32	5	-	-	176	27.5
GATA TIP FAK.	-	-	-	-	-	-	42	10	135	47.3	84	20	90	31.5	84	20
ADNAN MENDERES	28	12.5	-	-	16	7.14	-	-	14	6.25	-	-	116	51.7	-	-
SELÇUK	14	13.4	16	21.3	16	15.3	5	6.6	6	5.7	11	14.6	24	23	19	25.3
PAMUKKALE	28	34.1	192	50.2	20	24.3	48	12.5	144	17	-	-	12	14.6	64	16.7
İNÖNÜ	8	4.4	-	-	70	38.8	-	-	49	27.2	-	-	41	22.7	-	-
HARRAN	24	20	-	-	12	10	-	-	20	16.6	-	-	12	10	-	-
FIRAT	72	27.2	6	8.2	24	9	5	6.8	66	25	14	19.1	50	18.9	12	16.4
ABANT İZZET BAYSAL	29	28.1	-	-	8	7.7	-	-	-	-	-	-	66	64	-	-
BAŞKENT	14	24.1	-	-	28	48.2	-	-	12	20.6	-	-	2	3.4	-	-
OSMAN GAZİ	28	31.8	17	21.5	-	-	8	10.1	-	-	14	17.7	60	68.1	22	27.8
MARMARA	-	-	112	16.6	-	-	240	35.7	-	-	-	-	-	-	96	14.2
MARMARA DIŞ	34	26.5	-	-	20	15.6	-	-	-	-	-	-	4	3.1	-	-

Tablo 1. Üniversitelerin Tıp Fakülteleri'nde yer alan Tıbbi Biyoloji ve Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dallarındaki lisans ve lisansüstü ders konuları, ders saatleri ve toplam ders saatlerine göre olan yüzde değerleri

ÜNİVERSİTE	HÜCRE BİYOLOJİSİ				MOLEKÜLER BİYOLOJİ				MOLEKÜLER GENETİK				TIBBİ GENETİK			
	LİSANS		LİSANSÜSTÜ		LİSANS		LİSANSÜSTÜ		LİSANS		LİSANSÜSTÜ		LİSANS		LİSANSÜSTÜ	
	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT	SAAT	%SAAT
CUMHURİYET	23	19	6	7.3	-	-	8	9.7	40	33	25	30.4	49	40	63	77
BİLKENT	10	11.1	6	8.5	25	27.7	42	60	3	3.3	10	14.2	3	3.3	6	8.5
BOĞAZİÇİ	4	13	-	-	8	26	43	83	11	36	-	-	8	26	9	17
MERSİN	30	20.8	6	11.5	29	20.1	10	19.2	22	15.2	1	21.1	33	22.9	4	7.6
KTÜ	57	42.2	-	-	23	17	4	9.5	-	-	6	14.2	55	40.7	10	23.8
GAZİ	60	57.6	16	6.4	24	23	88	35.4	-	-	-	-	20	19.2	32	12.9
ULUDAĞ	12	29.2	-	-	13	31.7	-	-	7	17	12	30	8	19.5	6	15
CERRAHPAŞA	126	63	10	33.3	-	-	12	40	54	27	-	-	20	10	-	-
SDÜ	24	35.2	3	13	20	29.4	-	-	-	-	6	26	6	8.8	-	-
ERCİYES	34	36	16	40	-	-	-	-	30	31.9	14	35	34	36	10	25
ANKARA	24	23	6	12.5	20	19.2	-	-	-	-	-	-	32	30.7	32	66.6
EGE	40	38.4	-	-	-	-	8	15.6	-	-	6	11.7	38	36.5	-	-
HACETTEPE	21	22.8	9	16	47	51	15	26.7	12	13	18	32.1	8	8.7	-	-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

TABLO 3: LİSANS ve LİSANSÜSTÜ DÜZEYİNDE DERS KONULARININ DERS SAATLERİNE GÖRE YÜZDE DEĞERLERİNİN ÜNİVERSİTELER ve GATA TIP FAKÜLTESİ İÇİNDEKİ SIRALAMALARI

LİSANS

LİSANSÜSTÜ

A. Cumhuriyet Üniversitesi

1. Tıbbi genetik (% 40)
2. Moleküler genetik (% 33)
3. Hücre biyolojisi (% 19)

1. Tıbbi genetik (% 77)
2. Moleküler genetik (% 30.4)
3. Moleküler biyoloji (% 9.7)
4. Hücre biyolojisi (% 7.3)

B. Bilkent Üniversitesi

1. Moleküler biyoloji (% 27.7)
2. Hücre biyolojisi (% 11.1)
3. Moleküler genetik (% 3.3)
4. Tıbbi genetik (% 3.3)

1. Moleküler biyoloji (% 60)
2. Moleküler genetik (% 14.2)
3. Hücre biyolojisi (% 8.5)
4. Tıbbi genetik (% 8.5)

C. Boğaziçi Üniversitesi

1. Moleküler genetik (% 36)
2. Moleküler biyoloji (% 26)
3. Tıbbi genetik (% 26)
4. Hücre biyolojisi (% 13)

1. Moleküler biyoloji (% 83)
2. Tıbbi genetik (% 17)

D. Mersin Üniversitesi

1. Tıbbi genetik (% 22.9)
2. Moleküler biyoloji (% 20.1)
3. Hücre biyolojisi (% 20.8)
4. Moleküler genetik (% 15.2)

1. Tıbbi genetik (% 21.1)
2. Moleküler biyoloji (% 19.2)
3. Hücre biyolojisi (% 11.5)
4. Tıbbi genetik (% 7.6)

E. Karadeniz Teknik Üniversitesi

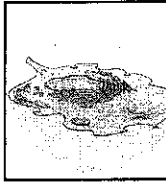
1. Hücre biyolojisi (% 42.2)
2. Tıbbi genetik (% 40.7)
3. Moleküler biyoloji (% 17)

1. Tıbbi genetik (% 23.8)
2. Moleküler genetik (% 14.2)
3. Moleküler biyoloji (% 9.5)

F. Gazi Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi (% 57.6)
2. Moleküler biyoloji (% 23)
3. Tıbbi genetik (% 19.2)

1. Moleküler biyoloji (% 35.4)
2. Tıbbi genetik (% 12.9)
3. Hücre biyolojisi (% 6.4)



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

LİSANS

LİSANSÜSTÜ

G. Uludağ Üniversitesi

1. Moleküler biyoloji (% 31.7)
2. Hücre biyolojisi (% 29.2)
3. Tıbbi genetik (% 19.5)
4. Moleküler genetik (% 17)

1. Moleküler genetik (% 30)
2. Tıbbi genetik (% 15)

H. İstanbul Üniversitesi (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi)

1. Hücre biyolojisi (% 63)
2. Moleküler genetik (% 27)
3. Tıbbi genetik (% 10)

1. Moleküler biyolojisi (% 40)
2. Hücre biyolojisi (% 33.3)

I. Süleyman Demirel Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi (% 35.2)
2. Moleküler biyolojisi (% 29.4)
3. Tıbbi genetik (% 8.8)

1. Moleküler genetik (% 26)
2. Hücre biyolojisi (% 13)

İ. Erciyes Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi (% 36)
2. Tıbbi genetik (% 36)
3. Moleküler genetik (% 31.9)

1. Hücre biyolojisi (% 40)
2. Moleküler genetik (% 35)
3. Tıbbi genetik (% 25)

J. Ankara Üniversitesi

1. Tıbbi genetik (% 30.7)
2. Hücre biyolojisi (% 23)
3. Moleküler biyoloji (% 19.2)

1. Tıbbi genetik (% 66.6)
2. Hücre biyolojisi (% 12.5)

K. Ege Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi (% 38.4)
2. Tıbbi genetik (% 36.5)

1. Moleküler biyoloji (% 15.6)
2. Moleküler genetik (% 11.7)

L. Hacettepe Üniversitesi

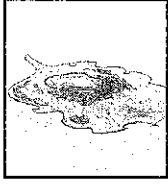
1. Moleküler biyoloji (% 51)
2. Hücre biyolojisi (% 22.8)
3. Moleküler genetik (% 13)
4. Tıbbi genetik (% 8.7)

1. Moleküler genetik (% 32.1)
2. Moleküler biyoloji (% 26.7)
3. Hücre biyolojisi (% 16)

M. İstanbul Üniversitesi (İstanbul Tıp Fakültesi)

1. Hücre biyolojisi (% 30)
2. Moleküler biyoloji (% 27.3)
3. Tıbbi genetik (% 13.6)
4. Moleküler genetik (% 4.7)

1. Hücre biyolojisi (% 66.6)



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

LİSANS

N. Çukurova Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi (% 20)
2. Moleküler genetik (%16)

O. GATA Tıp Fakültesi

1. Moleküler genetik (% 47.3)
2. Tıbbi genetik (% 31.5)

Ö. Adnan Menderes Üniversitesi

1. Tıbbi genetik (% 51.7)
2. Hücre biyolojisi (% 12.5)
3. Moleküler biyoloji (% 7.14)
4. Moleküler genetik (% 6.25)

P. Selçuk Üniversitesi

1. Tıbbi genetik (% 23)
2. Moleküler biyoloji (% 15.3)
3. Hücre biyolojisi (% 13.4)
4. Moleküler genetik (% 5.7)

R. Pamukkale Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi (% 34.1)
2. Moleküler biyoloji (% 24.3)
3. Moleküler genetik (% 17)
4. Tıbbi genetik (% 14.6)

S. İnönü Üniversitesi

1. Moleküler biyoloji (% 38.8)
2. Moleküler genetik (% 27.2)
3. Tıbbi genetik (% 22.7)
4. Hücre biyolojisi (% 4.4)

Ş. Harran Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi (% 20)
2. Moleküler genetik (% 16.6)
3. Moleküler biyoloji (% 10)
4. Tıbbi genetik (% 10)

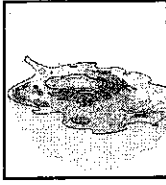
LİSANSÜSTÜ

1. Tıbbi genetik (% 27.5)
2. Hücre biyolojisi (% 22.5)
3. Moleküler biyoloji (% 15)
4. Moleküler genetik (%5)

1. Moleküler genetik (% 20)
2. Tıbbi genetik (% 20)
3. Moleküler biyoloji (% 10)

1. Tıbbi genetik (% 25.3)
2. Hücre biyolojisi (% 21.3)
3. Moleküler genetik (% 14.6)
4. Moleküler biyoloji (% 6.6)

1. Hücre biyolojisi (% 50.2)
2. Tıbbi genetik (% 16.7)
3. Moleküler biyoloji (% 12.5)



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

LİSANS

LİSANSÜSTÜ

T. Fırat Üniversitesi

1. Hücre biyolojisi	(% 27.2)	1. Moleküler genetik	(% 19.1)
2. Moleküler genetik	(% 25)	2. Tıbbi genetik	(% 16.4)
3. Tıbbi genetik	(% 18.9)	3. Hücre biyolojisi	(% 8.2)
4. Moleküler biyoloji	(% 9)	4. Moleküler biyoloji	(% 6.8)

U. Abant İzzet Baysal Üniversitesi

1. Tıbbi genetik	(% 64)
2. Hücre biyolojisi	(% 28.1)
3. Moleküler biyoloji	(% 7.7)

Ü. Başkent Üniversitesi

1. Moleküler biyoloji	(% 48.2)
2. Hücre Biyolojisi	(% 24.1)
3. Moleküler genetik	(% 20.6)
4. Tıbbi genetik	(% 3.4)

V. Osmangazi Üniversitesi

1. Tıbbi genetik	(% 68.1)	1. Tıbbi genetik	(% 27.6)
2. Hücre biyolojisi	(% 31.8)	2. Hücre biyolojisi	(% 21.5)
		3. Moleküler genetik	(% 17.7)
		4. Moleküler biyoloji	(% 10.1)

Y. Marmara Üniversitesi

1. Moleküler biyoloji	(% 35.7)
2. Hücre biyolojisi	(% 16.6)
3. Tıbbi genetik	(% 14.2)

Z. Marmara Üniversitesi (Dış Hekimliği)

1. Hücre biyolojisi	(% 26.5)
2. Moleküler biyoloji	(% 15.6)
3. Tıbbi genetik	(% 3.1)



Lisans ve Lisansüstü Düzeyde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi

Prof. Dr. Turgay BUDAK

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.

1980'den sonra YÖK Yasası ile Üniversitelerde gerçekleştirilen re- organizasyon çerçevesinde kurulan Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı kapsamına Tıbbi Genetik'te alınmış ve okutulacak dersin adı da Tıbbi Biyoloji ve Genetik olmuştur.

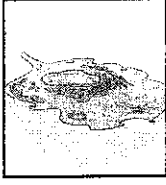
Daha önceki programlarda mevcut bitki ve hayvan sistematigi, doku ve organ sistemleri gibi konuların program içindeki ağırlıkları gerekli en az düzeye indirilmiş, daha güncel ve tıbbi konularla yer değiştirilmiştir. Hücreyi moleküler düzeyde ele alan, tamamen tıbbi yönden irdelleyen, genetikle bağlantılar kuran, çağdaş araştırma ve inceleme tekniklerinin önemini vurgulayan, gösteren, öğreten ilerki sınıflarda, kliniklerde öğrencilerin karşılaşabilecekleri ilgili konulardan örnekler vererek, moleküler temelini açıklamaya çalışan, kalıtsal hastalıkları etiyolojilerindeki etkenlere göre değerlendiren, prenatal ve postnatal tanı olanaklarını anlatan, öğreten, uygulatan, rutin sağlık hizmetleri arasındaki önemli yerine oturtan, tıpla bütünleşen, özdeşleşen büyük bölümü 1. sınıfta bir kısmı da 3. sınıfta gerçekleştirilen günümüz Tıbbi Biyoloji ve Genetik eğitim programları oluşturulmuştur.

Lisansüstü eğitim Sağlık Bilimleri Enstitülerince yürütülmeye başlanmıştır. Bu kapsamda Tıbbi Biyoloji ve Genetik ile ilgili Lisansüstü dersler Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na açılmıştır. Bu dersler şüphesiz ki bu alanda çalışacaklara uzmanlık bilgisi aktarmak üzere açılmış derslerdir. Çeşitli vesilelerle biraraya geldiğimiz zaman, değerli meslektaşlarımızdan Tıbbi Biyoloji ve Genetik eğitiminin, bütün Fakültelerimizde benzer programlara sahip olduğunu anlıyoruz.

Lisansüstü eğitimin diğer bir boyutu da tababet ve ihtisas yönetmeliğine göre yapılan Uzmanlık eğitimidir. Mevcut tababet ve ihtisas yönetmeliğinde Tıbbi Genetikte 2 yıllık bir uzmanlık eğitimi öngörülmüştür. Ancak nasıl yapılacağı, rotasyonları vs. belirtilmemiştir. İki yıllık bir eğitimle Genetiğin ne laboratuvar nede klinik yönünün uzmanı olunamayacağını ve böyle bir uzmanlık eğitiminden sonra, uzmanların istihdamında sıkıntılar olacağını düşündüğümüzden bu güne dek bu eğitime yönelmedik.

Yeni yönetmelik taslağında Genetik ihtisası 4 yıla çıkarılmakta ve rotasyonları da belirtilmiş bulunmaktadır. Böylece Tıbbi Genetik Laboratuvar uzmanlık eğitimi Doktora Eğitimi ile eş süreli olmaktadır. Bu sürenin yeterli bir süre olduğuna inanıyoruz.

Aynı taslakta Klinik Genetik uzmanlığı ise; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitiminden sonra yapılabilecek 3 yıllık üst ihtisas olarak düşünülmüştür. Kanımızca en doğrusu da bu olacaktır.



Tıp Fakültesinde Lisans Düzeyinde Eğitim Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi

Prof. Dr. Ahmet KARAGÜZEL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD Başkanı TRABZON

Eğitim-öğretim; sonuçta **bilgi-beceriler-davranışlar ve tutumlar** üzerine yoğunlaşmış bir çabadır. Tıp Fakültesinde lisans düzeyinde eğitimin ilk basamağında yer alan **Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi**ni de özel bir statüye oturtmak, eğitim ve öğretimin bütününden ayırmak mümkün değildir. Bu nedenle olaya bütünsel ve geniş açıdan bakmanın yararlı olacağı inancındayım.

Bu açıdan bakıldığında;

1. Lisans düzeyinde Tıbbi Biyoloji programları özellikle moleküler biyoloji ve moleküler genetikteki yeni gelişmeler ışığında mümkünse paramedikal biyoloji bilgilerinden arındırılarak bu iki alana yoğunlaştırılmalıdır.
2. Tıp eğitiminde alanı sevdirmeye ve modifikasyon çok önemlidir.
3. Tek taraflı bilgi aktarma eğitimin kronik bir açmazıdır. Öğrencilere bilgiye ulaşma ve öğrenmeyi öğretme açısından yaklaşılmalıdır.
4. Alt yapı tıp eğitiminde önemli bir faktördür. Modern eğitim araçları; internet, multimedya, kapalı devre T.V ve CD-ROM'lar devreye sokulmalıdır.
5. Öğrencilerin ulusal ve uluslararası tıp literatürlerini incelemeleri teşvik edilmelidir.
6. Grup ve ekip çalışması tıp eğitiminde çok önemlidir ve özendirilmelidir.
7. Öğrenci merkezli eğitim, öğrenciye destek verilmesi ve danışmanlık hizmetleri çok önemlidir.
8. Öğrenci sayısı tüm tıp fakültelerinde, özellikle periferdeki tıp fakültelerinde önemli bir problemdir.
9. Tıp eğitiminde ulusal ve uluslararası standartlara uymak bir ihtiyaç haline gelmiştir.
10. Tıp eğitiminde eğitimcilerin eğitimi gereği vardır.



Lisans ve Lisansüstü Düzeyde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi

Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ

Değerli Arkadaşlarım

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında okutulmakta olan ders içeriklerinin nasıl olması konusu, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalının Tıp Fakültelerinde kurulduğu günden bu yana devamlı tartışılmıştır. Tıbbi Biyoloji eğitimi göz önüne alırken, acaba son zamanlarda oldukça gözde olan Moleküler Biyoloji gibi konuları mı, yoksa Tıp Fakültesi öğrencisinin neye ihtiyacı olduğunu mu göz önüne almalıyız? Özellikle karar vermemiz gereken konu budur. Tıbbi Biyoloji lisans eğitimi daha çok Tıp Fakültesi öğrencilerini üst sınıflara hazırlayacak şekilde yürütülürken, lisansüstü eğitimi ve Öğretim Üyelerinin özel araştırma konuları güncel konularda olabilir. Örneğin; Birkaç yıl önceye kadar elektron mikroskobu çalışmaları gözde iken, şimdi Moleküler Biyoloji ve Genetik öne çıkmıştır.

Biz kendi fakültemizde lisans eğitimi diye bazı yurt dışı fakültelerde de olduğu gibi (örneğin Glasgow Ün. Tıp Fak.) İnsan Biyolojisi (Human Biology) ağırlıklı olarak eğitim yapmaktayız. Buradaki amacımız, öğrencilerin Tıp Fakültesinin daha üst sınıflarına rahat uyum sağlamalarını gerçekleştirmektir. Bunun için moleküler ağırlıklı olmakla birlikte genel bir biyoloji formasyonu vermekteyiz.

Bilindiği gibi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi belki de Türkiye'deki en rahat Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi veren fakültedir. Kuruluş anından itibaren Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı çatısı altında yer alan Tıbbi Genetik Bilim Dalı kendi eğitimini ayrı olarak sunmaktadır.

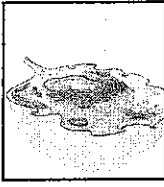
Bu görüşler doğrultusunda yürüttüğümüz ders programını inceleyecek olursak:

Tıbbi Biyoloji eğitiminde ortalama 58-60 saat (sınav saatleri hariç) teorik 58-60 saat kadar da pratik ders yapılmaktadır.

Tıbbi Biyoloji derslerinde her konuda güncel gelişmeler göz önüne alınmakta olup müfredat her sene düzenlenmektedir. Bu yılın müfredatında;

Tıbbi Biyoloji Teorik dersler:

- ~% 52 hücre (moleküler düzeyde) yapısı, nükleik asitler, protein sentezi, hücrede taşıma, uyarı tipleri v.s.
- ~ %10 Karşılaştırmalı Embriyoloji
- ~ %8 Dokular



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

- ~ %3 Sistematik
- ~ %20 Organ Sistemleri
- ~ %7 Hormonlar ve Etkileri

Tıbbi Biyoloji Pratik Dersler:

Özellikle mikroskop kullanmayı öğretme amaçlı olarak ders yapılmaktadır.

- %48 Hücre
- %4 Embriyoloji
- %10 DNA ve Ekstraksiyonu
- %8 Dokular
- %10 Sistematik
- %20 Organ Sistemleri ve Hayvan Disseksiyonları

şeklinde sıralanabilmektedir.

Tıbbi Genetik Derslerine bakacak olursak;

Tıbbi Genetik Dersleri de yılda ortalama 56-60 saat hesabıyla yapılmakta olup tamamen teorik ders şeklindedir.

Bu dersler

- %14 Genetik Maddenin Yapısı ve Oluşması
- %10 Kalıtım Kuralları
- %3 Popülasyon Genetiği
- %17 Sitogenetik
- %10 DNA Analizi ve Rekombinant DNA Teknolojisi
- %8 İmmunogenetik
- %10 Kanser
- %30 Genetik Hastalıklarda, Prenatal Tanı, Genetik Danışma ve Gen

Terapisi şeklindedir.

Lisansüstü eğitimde ise, Yine Tıbbi Biyoloji ve Genetik ayrı ayrı eğitimlerini sürdürmektedir. Tıbbi Biyoloji son yıllarda lisansüstü eğitimde moleküler biyolojiye yönelmekte olup, ders programları da bu yöndedir. Tıbbi Genetik lisansüstü programı da yine sitogenetik, moleküler genetik ve prenatal tanı ağırlıklı olarak sürdürülmektedir.



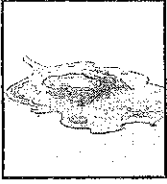
Lisans ve Lisansüstü Düzeyde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Eğitimi

Prof. Dr. Mehmet GÜRTEKİN

Tıbbi Biyoloji deyiminden insan ve sağlığı ile ilgili biyolojik bilgiler topluluğu anlaşılmaktadır. Ülkemizdeki Tıp fakültelerinde öğrencilerimize verdiğimiz Tıbbi Biyoloji dersi bu biyolojik bilgiler topluluğunun hangilerini ve ne kadarını içermelidir? Lisans ve Lisansüstü düzeyde Tıbbi Biyoloji' ve Genetiğin içermesi gereken konuların belirlenmesi durumunda, ülke genelinde anlatılan konularda bir uyum elde edilecektir. Burada üzerinde durulması gereken önemli bir nokta, Tıbbi Biyoloji ve Genetik eğitimi süresince derste öğrencilere anlatılacak konuların ne olması gerektiği değil de, bu derslerin hangi konuları ve bu konuların ne kadarını içermesi gerektiğinin sorgulanması gerekmektedir. Tıbbi Biyoloji' nin içermesini düşündüğümüz konuları sıralarsak: Tıbbi Biyolojiye evrenin oluşumu, kimyasal evrim, yaşamın başlangıcı ve evrim kavramı ile giriş yaptıktan sonra hücrenin yapısı, hücrenin bileşenleri, prokaryot ve ökaryotlar, ökaryotlarda gen ekspresyonu, hücre farklılaşması, hücre membranı, hücre sinyali, hücre membranında transport, hücrede yüzey farklılaşmaları, sitozol, sitoskelet, organeller, nukleus-nukleolus, nukleik asitler, DNA'nın yapısı ve replikasyon, DNA onarımı, RNA yapısı ve transkripsiyon, genetik şifre, protein sentezi, protein yapılıması, hücre yaşlanması ve apoptozis olarak düşünülebilir. Genetiğin içerisinde yer alabilecek konular ise: Hücre siklusu ve kontrolü, mitoz ve mayoz bölünme, crossing-over, spermatogenez ve oogeneze, fertilizasyon, bakteri genetiği, Mendel öncesi kalıtım, Mendel genetiği, genetik tanımlar, tek genli kalıtım, Mendel oranlarında sapmalar, kalıtım şekilleri, Pedigree yöntemi, genetik danışmanlık, normal ve çok genli kalıtım, mitokondrial kalıtım, polimorfizm, bağlantı, kromozom haritalanması, mutasyon, mutajen etkenler, popülasyon genetiği, immünolojide temel prensipler, doğal ve edinsel bağışıklık, immün sistem organları, hücreleri ve reseptörleri, immün sistem aktivasyonu ve kompleman sistemi gibi genetik konularını içeren, bir kısım genetik hastalıkların bilinen oluş mekanizmalarına yer verilip, hastalıklara değinilmeyen konular olarak sınırlandırılabilir.

Lisansüstü düzeyde de Tıbbi Biyoloji ve Genetik eğitim programının sınırları belirlenirse, ülkemizde tüm tıp fakültelerinde bu konuda bir uyum sağlanabilir. Lisans düzeyde sağlanacak uyum, hem lisansüstü eğitimdeki konularını genel olarak belirleyecek hem de lisans düzeydeki yatay geçişlerde fakülteler arasında bir denklik sağlayacaktır. Lisansüstü eğitim programında sağlanabilecek uyum, doktora yeterlilik sınavında, yardımcı doçentlik ve doçentlik sınavında ve adayların yıllar süren çalışma konularında bir yönlenebilir ve kabul edilmeye yol açacaktır.

Tıp eğitimi dinamik bir süreçtir, hızla gelişen teknoloji sayesinde kazanılan yeni bilgilerin, bilgi alış verişi yaptığımız kongrelerde belirlenebilecek bu konulara katılması sonucu lisans ve lisansüstü eğitimimizde öğrencilerimize bu bilgiler aktarılabilir.

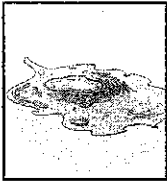


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

WORKSHOP

Türkiye’de G6PD Çalışmaları

Moderatör: Prof. Dr. Kıymet AKSOY



Türkiye’de G6PD Çalışmaları

Prof. Dr. Kıymet AKSOY

Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD

Pentoz fosfat yolunun kilit enzimi olan Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD: D-Glukoz 6 Fosfat, NADP+ oksido redüktaz, EC 1.1.1.49) enzimi ile ilgili çalışmalar beş grup altında incelenebilir.

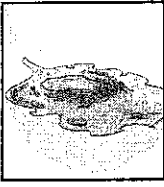
1. Tarama çalışmaları
2. Kinetik çalışmalar
3. Moleküler düzeydeki çalışmalar
4. Serbest radikal-antioksidan sistemle olan ilişkiler
5. Eritrosit membran proteinleri ile olan ilişkiler

İlk enzim eksikliği 1949 yılında Demirağ tarafından bildirilmiştir. Türkiye genelinde enzim eksikliği %0.5 (Say ve arkadaşları 1965) olarak saptanmıştır. Çukurova bölgesinde farklı grupların yaptığı çalışmalarda enzim eksikliği %8.5 (Özsoylu ve arkadaşları 1975), %5.8 (Akoğlu ve arkadaşları 1981), %7.6 (Kılınç ve arkadaşları 1982), %8.3 (Yüregir ve arkadaşları 1984) ve %8.2 (Aksoy ve arkadaşları 1993) olarak bulunmuştur. Bulgular Çukurova bölgesinde G6PD enzim eksikliği odaklarının bulunduğunu göstermektedir. Ege bölgesinde enzim eksikliği %2-9 arasında (Sipahioğlu 1979), Antalya yöresinde %9.2 (Aksoy ve arkadaşları 1990), Erzurum yöresinde %1 (Aksu 1972) ve Van yöresinde %0 (Şekeroğlu ve arkadaşları 1993) olarak bulunmuştur. Tarama çalışmalarında gözleendiği gibi G6PD enzim eksikliği sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde yüksek oranda gözlenmektedir.

Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) önerisi doğrultusunda yapılan kinetik çalışmalarda ülkemizde 20 ye yakın varyant saptanmıştır. Gd-Aksu, Gd-Serik ve Gd-Korkuteli varyantları Antalya yöresinde Gd-Mersin, Gd-Samandağ, Gd-Balcalı, Gd-Adana ve Gd-Antakya varyantları ise Çukurova bölgesinde bulunmuştur.

Çukurova ve Antalya yöresinde bulunan varyantlar moleküler düzeyde incelendiğinde Gd-Akdaniz varyantı gibi 563'cü nükleotidin (CÆT) değişimi neticesinde 188'ci amino asit olan Serin yerine Fenilalanin geçtiği gözlenmiştir.

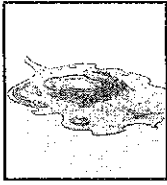
G6PD enzim eksikliğinde NADPH üretimi engellendiği için redükte glutatyon üretimi de azalacağından serbest radikaller eritrosit zarının lipid-protein ilişkisini



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

etkileyecektir. Bu görüş doğrultusunda G6PD enzim eksikliği gözlenen olguların antioksidan sisteminde görev alan Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim düzeyi ile lipid peroksidasyonu son ürünü olan Malondialdehid (MDA) düzeyleri birlikte incelendiğinde G6PD enzim eksikliği, SOD ve MDA arasında ilişki bulunamamıştır.

G6PD enzim eksikliğinde gözlenen hemolizin bir nedeni de eritrosit membran protein eksikliği olabilir mi düşüncesi ile yapılan çalışmalarda da bu görüşü destekleyen bulgular elde edilememiştir.



Antalya Yöresinde Favizm ve G6PD

*Duran CANATAN¹, Hüseyin BAĞCI², Saadet GÜMÜŞLÜ³, Nihal BALTA¹,
İbrahim AÇIKBAŞ², Süreyya BİLMEN³, Nurgül OĞUZ¹, Rüya ÇOŞAN¹,
Cavidan KARADOĞAN¹, Aslan AKSU³*

¹Antalya Devlet Hastanesi-Talasemi Merkezi,

²Akdeniz Ü Tıp F. Tıbbi Biyoloji ABD.

³Akdeniz Ü. Tıp F Biyokimya ABD. ANTALYA

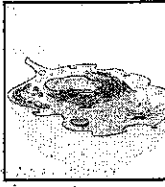
ÖZET:

G6PD sıklığı ülke genelinde %0,6, Antalya ve yöresinde %5,4-20 arasında bulunmuştur. Antalya yöresinde özellikle bakla mevsiminde akut hemolitik ataklarla acile başvuran hasta sayısında artış olmaktadır. Bakla alım öyküsü olan hastaları klinik, laboratuvar, G6PD enzim aktivitesi ve Akdeniz mutasyonları yönünden incelemek üzere bu çalışma yapıldı. Yaşları 1-16 arasında değişen (ort±SD: 5,94±4,54 yıl) 50 hastanın 40'ı erkek (%80), 10'u kızdı (%20). Hastaların başvuru yakınmaları arasında solukluk: 50(%100), sarılık: 42 (%84), koyu idrar yapma: 36 (%72), karın ağrısı: 30 (%60), ateş: 2 (%4) idi. Hastaların özgeçmişinde, 20'sinde neonatal ikter (%40), 5'inde yineleyen akut hemoliz (%10) ve 3'ünde kronik non-sferositik hemolitik anemi öyküsü (%6) vardı. Hastaların fizik muayenesinde; 50'sinde anemi (%100), 42'sinde (%84) sarılık, 2'sinde hepatomegali (%4) ve 5'inde splenomegali (%10) saptandı. Laboratuvar incelemesinde; Hb: 3,8-14,3 (ort±SD:7,9±3,2) gr/dl, hematokrit .%12,4-36,9 (ort±SD:23,4±9,2) retikülosit: %1-14 (ort±SD:6,41±4,66) idi. Tüm hastaların direkt coombs testleri negatif bulundu. Hemoglobin elektroforezinde 5'inde b-talasemi taşıyıcılığı (%10), 36'sında hemoglobiniüri (%72) 30'unda LDH artışı (%60), 37'sinde indirekt hiperbilirubinemi (%74) saptandı.

G6PD enzim kinetik aktiviteleri 10 erkek hastada (%20) sıfır, 10' u erkek ve 2'si kız olan 12 hastada (%24), orta düzeyde düşük, 5 erkek hastada (%10) hafif düzeyde düşük, enzim düzeyi normal bulunan 23 hastanın (%46) 21'i erkek 2'i kızdı.

Hastalar 563^T ve 1311^T Akdeniz mutasyonu yönünden araştırıldı. 563^T mutasyonu incelenen 35 hastanın 18'i kız,17'si erkekti. 1311^T mutasyonu 7'si kız 15'i erkek 22 kişide saptandı. 563^T mutasyonu saptanan 21 kişide 1311^T mutasyonu beraber saptandı.

Sonuç olarak favizmlili hastalarda en sık görülen Akdeniz mutasyonu (G6PD ^{Mediterranean563T}) saptanmıştır.



GİRİŞ VE AMAÇ:

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ilk defa 1950 li yıllarda tanımlandı, 1960 lı yıllarda klinik belirtileri anlaşıldı, 1970 li yıllarda değişik biyokimyasal varyantları üzerine yoğun çalışmalar yapıldı, 1980 li yıllarda DNA düzeyinde farklı mutasyonlar saptandı⁽¹⁾.

G6PD eksikliği olan kişiler , kendilerinde ki genetik anormallikten habersiz olarak yaşamlarını normal sürdürebilir. Yenidoğan sarılığı, favizm, ilaçlara veya enfeksiyona bağlı hemoliz ve kronik non sferositik hemolitik anemi tablosu ile karışımıza çıkabilir⁽²⁾.

İlk defa 1905 yılında Vicia faba=bakla alımını takiben akut hemoliz oluşumu gözlenmiştir. Özellikle Akdeniz ülkelerinde, Ortadoğu, Uzak doğu, Kuzey Afrika ülkelerinde, göçler yolu ile Kuzey Amerika'da ve İngiltere'de sık görülür^(1,2).

G6PD eksikliği yönünden Antalya'da ilk çalışma Sipahioğlu tarafından yapılmış %20 sıklıkta bulunmuş ve Antalya varyantı saptanmış ^(3,4,5) daha sonra Aksoy ve ark %5,4 (5) ve Aksu ve ark. %7,4 sıklıkta bulmuşlardır ⁽⁶⁾.

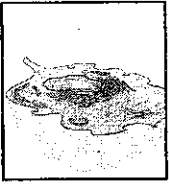
Antalya yöresinde özellikle bakla mevsiminde akut hemolitik ataklarla acile başvuran hasta sayısında artış olmaktadır. Bakla alım öyküsü olan hastaları klinik, laboratuvar, G6PD enzim aktivitesi ve Akdeniz mutasyonları yönünden incelemek üzere bu çalışma yapıldı.

MATERYAL VE METOD:

Antalya Devlet Hastanesi Talasemi Merkezine 1995-1999 yılları arasında akut hemolitik kriz ile başvuran 57 hastadan, bakla alım öyküsü olan 50 hasta çalışmaya alındı. Yaşları 1-16 arasında değişen (ort±SD: 5,94±4,54 yıl) hastaların 40'ı erkek (%80), 10'u kızdı (%20).

Hastaların G6PD enzim aktiviteleri Akdeniz Ü. Tıp F. Biyokimya ABD da ölçüldü. G6PD enzim aktiviteleri "Modifiye Zinkham Yöntemi" kullanılarak tayin edildi ⁽⁸⁾.

Hastaların moleküler düzeyde DNA incelemeleri Akdeniz Ü Tıp F. Tıbbi Biyoloji ABD da yapıldı. Hastalardan alınan kanlardan fenol-kloroform yöntemi ile DNA'lar izole edildi. G6PD ^{Mediterranean563T} mutasyonu için, Exon V-VI kullanılan primerler; AKA -CCC CGA AGA GGA ATT CAA GGG GGT-3') ve AKB (5'-GAA GAG TAG CCC TCG ACT-3') ve 1311^T mutasyonu için exon XI de kulla-



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

nılan primerler; AKC (5'-TGT TCT TCA ACG CCG AGG GT-3') ve AKD(5'-AAG ACG TCC AGG ATG AGG TGA TC-3'. PCR için 300 ng DNA, 10 pmol primer, 0,2 mM dNTP(MBI Fermantes), 2 mM MgCl₂, 1u Taq DNA polimerase (MBI Fermantes), 50 ul toplam volüm içinde , at 94C/1 dk denaturasyon, 56C/1dk annealing and 72C/1 min extension, 30 siklus Techne Progen thermal cyclers ile yapıldı ^(9,10,11).

SONUÇLAR:

Hastaların başvuru yakınmaları arasında solukluk: 50(%100), sarılık:42 (%84), koyu idrar yapma: 36 (%72), karın ağrısı: 30 (%60), ateş:2 (%4) idi (**Tablo 1**).

Hastaların özgeçmişinde, 20'sinde neonatal ikter (%40), 5'inde yineleyen akut hemoliz (%10) ve 3'ünde kronik non-sferositik hemolitik anemi öyküsü (%6) vardı (**Tablo 2**).

Hastaların fizik muayenesinde; 50'sinde anemi (%100), 42'sinde (%84) sarılık, 2'sinde hepatomegali (%4) ve 5'inde splenomegali (%10) saptandı (**Tablo 3**).

Laboratuvar incelemesinde; Hb: 3,8 - 14,3 (ort ± SD : 7,9 ± 3,2) gr/dl, hematokrit %12,4 - 36,9 (ort ± SD : 23,4 ± 9,2) retikülosit: %1-14 (ort±SD:6,41±4,66) idi (**Tablo 4**).

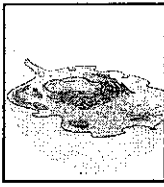
Tüm hastaların direkt coombs testleri negatif bulundu. Hemogloblin elektroforezinde 5'inde β-talasemi taşıyıcılığı (%10), 36'sında hemoglobinüri (%72), 30'unda LDH artışı (%60), 37'sinde indirekt hiperbilirubinemi (%74) saptandı.

Hastalardan G6PD enzim kinetik aktiviteleri 0.0 bulunan 10 hastanın (%20) hepsi erkek, 0,1-3.0 bulunan 12 hastanın (%24) 10' u erkek ve 2'si kız, 3,1-5.0 bulunan 5 hastanın (%10) hepsi erkek, 5,1-7,39 bulunan 23 hastanın (%46) 15'i erkek 8'i kızdı (**Tablo 5**).

Hastalar 563^T ve 1311^T Akdeniz mutasyonu yönünden araştırıldı, 563^T mutasyonu 18 kız 17 erkek olmak üzere 35 kişide, 1311^T mutasyonu 7 kadın 15 erkek olmak üzere 22 kişide saptandı. 563^T mutasyonu saptanan 35 kişinin 21 inde aynı zamanda 1311^T mutasyonu saptanmıştır (**Tablo 6**).

TARTIŞMA:

Dünyada G6PD eksikliği %7 sıklıkta, yaklaşık her yıl 4,5 milyon bebek doğmaktadır. Farklı biyokimyasal özellikleri nedeni ile yaklaşık 400 farklı G6PD varyantı bildirilmektedir Özellikle Akdeniz Ülkelerinde, Orta Doğuda, Uzak Doğuda ve



Kuzey Afrika'da epidemiler oluşturmaktadır ^(2,11).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda G6PD enzim eksikliği %0,9-%20 arasında ve değişik merkezlerde yeni varyantlarda saptanmıştır ^(3,4,5,6,7, 12,13,14,15,16,17,18).

Farklı varyantlar farklı klinik tablolara neden oluyor. Favizm ve Primaquine bağlı hemolizin klinik tablosu aynı olmasına karşın tüm G6PD eksik olan kişiler fayaya hassas değildir. ⁽¹⁹⁾. Cr⁵¹ işaretli G6PD eksik kanı gönüllü kişilere transfüze edildikten sonra primaquine hepsinde hemoliz yapmasına karşın bakla hepsinde hemoliz yapmıyor. ⁽²⁰⁾. Birçok faktör Favizm gelişmesine neden oluyor. Çevresel faktörler; bakla miktarı, tüketilme şekli (çiğ, pişmiş,kuru,konserve), genetik komponent, eritrosit asit fosfataz aktivitesi düşüklüğü, idrar D-Glutaric acid azlığı, hepatik glucoronide formasyonunda defekt, CD4-T hücrelerinde azalma, CD8-T hücrelerinde artma ve eritrosit Ca++ homeostazının bozulması bu faktörler arasındadır ^(21,22,23,24,25).

Klinik olarak, en sık 2-6 yaş arası, erkek çocuklarda 2-3 kat daha fazla gözlenir. Hemizigot erkekler homozigot erkeklerden daha sık ,bununla beraber heterozigot kadınlarda daha hafif olarak etkilenir En sık taze bakla tüketildiği için bahar aylarında akut hemolitik ataklar en sıktır. Bakla alımını takiben 24-48 saatte; solukluk, sarılık ,koyu idrar yapma ve karın ağrısı ile başlar, anemi giderek artar, tedavide geç kalınırsa akut böbrek yetmezliği gelişir⁽²⁶⁾.

Favizmli hastalarımızın yaş ortalaması 5,94±4,54 yıl ve %80 ni erkekti. Akdeniz mutasyonu yönünden hemizigot hastalar %45,2 sini oluşturunuyordu.

Hastalarımızın tamamı ilkbahar aylarında taze bakla alımını takiben ilk 48 saat içinde başvurdular. Yakınmaları arasında solukluk(%100), sarılık(%84), koyu idrar yapma(%72) ve karın ağrısı (%60) ön planda idi. Çukurova bölgesinde G6PD eksikliği saptanan akut hemolitik krizli 83 hastanın %6,1 de bakla öyküsü ve %38,5 hemoglobinopati birlikteliği saptanırken iken⁽¹⁸⁾, merkezimize başvuran 57 hastanın 50 sinde (87,7) bakla öyküsü vardı ve favizmli hastalarımızın 5'inde β-talasemi taşıyıcılığı (%10), bulunmuştur. Bu bulgularda her iki bölgede farklı varyantların olduğunu göstermektedir. Çukurova bölgesinde yapılan diğer çalışmalarda farklı yeni varyantları gösterilmiştir⁽¹⁶⁾.

Farklı varyantlar nedeni ile enzim düzeyleri ağır derece eksiklikten artmış enzim aktivitesine kadar değişebiliyor. Favizmli hastalarımızda G6PD enzim aktivitele-ri incelendiğinde %20 ağır(tam yetmezlik), %24 orta ve %10 hafif düzeyde enzim eksikliği saptanırken %46 hastada normal düzeyde bulundu.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

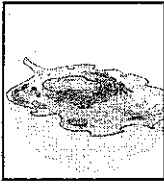
G6PD genindeki mutasyonlar oluş şekli,etnik gruplara ve coğrafi bölgelere göre Afrika kökenli,Uzakdoğu ve Akdeniz bölgesi mutasyonları olmak üzere 3 gruba ayrılır.Akdeniz mutasyonu Med 1(tek mutasyon) ve Med 2 (563^T ve 1311^T) olmak üzere iki farklı haplotipten oluşmaktadır. Genel popülasyonda hakim olan Med 2 haplotipidir. Akdeniz mutasyonu Kuzey İtalya'da %66,6, Güney İtalya'da %41,5 İspanyol ve Azhkenazi yahudilerinde çalışılan tüm örneklerde, Ortadoğu bölgesinde %95,2 ve Pakistan'da %76,4 olarak bulunmuştur ^(27,28,29).

Çalışmamızda 563^T ve 1311^T mutasyonu ayrı ayrı %70 ve % 44 saptanırken, with 563^T +1311^T birlikteliği %42 sıklıkta saptanmıştır.

Sonuç olarak, Antalya bölgesindeki favizimli hastalarımızın klinik yakınmaları ve fizik bulguları diğer favizimli hastalara benzer iken, biokimyasal enzim aktivite-leri farklı ve Akdeniz mutasyonu %70 sıklıkta saptanmıştır.

Kaynaklar:

1. Beutler E: Study of : Glucose 6 phosphate dehydrogenase: history and molecular biology. *Am J Hematol* 1993; 42(1):53-58.
2. Luzzatto L and Mehta A: Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency.In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS,Valle D: *The metabolic basis of inherited diseases*. Mc Graw Hill Information Series Company, Ed 6, 1989 pp 2237-2365.
3. Sipahioğlu H: G6PD, Venom and Hemolytic anemia. *Lancet* 1967,11:15.
4. Sipahioğlu H: G6PD deficiency in Turkey. 16 th International Congress of Hematology. Kyoto-Japan, 5-11 September,1976,pp 82-83.
5. Sipahioğlu H and Kahn A: G6PD Antalya. *International Society of Haematology, European and African Division Fourth Meeting*. Istanbul 5-9 September 1977. No:162.
6. Aksoy M, Güncağ D and Erdem Ş: Survey on haemoglobin variants, B-thalassemia,glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobulin types in Turkish people living in Manavgat, Serik and Boztepe (Antalya). *Hum Hered* 1980,30:3-6.
7. Aksu TA, Esen F,Dolunay MS, Alicigüzel Y,Yücel G,Çalı Ş and Baykal Y: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase(1.1.1.49) deficiency in Antalya provience, Turkey: An epidemiologic and biochemical study. *Am J Epidemiology* 1990, 131(6):1094-1097.
8. WHO: standardisation of procedures for study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Techn Rep Ser* 1967, 366:5-53.
9. Saiki RK: Amplification of genomic DNA.In *PCR protocols:A guide to method and amplifications*, Eds. Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJÖ and White TJ: Academic Press Limited,London, 1990, pp 13-20.
10. Beutler E, Kuhl W, Fox M, Tabsh K, Crandall BF: Prenatal diagnosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Haematol* 1992, 87:103-104.
11. Beutler E, Kuhl W: The NT 1311 polymorphism of G6PD:G6PD Mediterranean mutation may have originated independently in Europe and Asia. *Am J Hum Genet* 1990, 47:1008-1012.
12. WHO Working Group, Update: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bullettin of WHO* 1989, 67(6), 601-611.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

13. Özsoylu S and Sahinoğlu M: Haemoglobinopathy survey in an eti Turk village. *Hum Hered* 1975, 25(1): 5059.
14. Altay C, Yetgin S, Özsoylu S, Kutsal A: hemoglobin S and some other hemoglobinopathies in Eti Turks. *Hum Hered* 1978, 28 (1):56-61.
15. Yüreğir GT, Aksoy K, Dikmen N, Ünlükurt İ: Heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in Çukurova, Turkey. *Biochim Clin* 1989, 13:933-935.
16. Aksoy K, Yüreğir GT, Dikmen N, Ünlükurt İ: Three new G6PD variants, G6PD Adana, G6PD Samandağ and G6PD Balcalı in Çukurova, Turkey. *Hum Genet* 1987, 76, 199-201.
17. Kılınç Y and Kümi M: Haemolytic crises due to Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Mid-Southern Region of Turkey. *Acta Paediatrica* 1990, 79(11):1075-1079.
18. Akoğlu T, Özer FL, Akoğlu E: The coincidence of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Hemoglobin S gene in Çukurova Province Turkey. *Am J Epidemiology* 1986, 123 (4):677-680.
19. Kattamis CA, Chaidas A, Chaidas S: G6PD deficiency and favism in the island of Rhodes. *J Med Genet* 1969, 6:286.
20. Vullo C, Panizon F: The mechanism of hemolysis in favism. Transfusion experiments with ⁵¹Cr tagged erythrocytes. *Acta Haematol (Basel)* 1961, 26:337.
21. Sartori E: On the pathogenesis of favism. *J Med Genet* 1971, 8:462.
22. Mareni C, Repetto O, Foretelsoni G, Meloni T, Gaetani GF: Favism: Looking for an autosomal gene associated with Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Med Genet* 1984, 21:278.
23. Bottini E, Lucarelli P, Agostino R, Palmarino R, Businco L, Antognoni G: Favism: Association with erythrocyte acid phosphatase phenotype. *Science* 1971, 171:409.
24. Cassimos CHR, Malaka-Zafiriou K, Tsiures J: Urinary D-glucaric acid excretion in normal and G6PD deficient children with favism. *J Pediatr* 1974, 84:871.
25. Schiavo G, Sciotto A, Russo A, Bottard G, Minniti C, Musumeci S, Russo G: Lymphocyte changes in favism: In vitro evidence of a modifying effect of bilirubin and hemoglobin on T-lymphocyte receptors. *Acta Haematol (Basel)* 1983, 69:230.
26. Meloni T, Forteleoni G, Dore A, Cuttillo S: Favism and hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency subjects in North Sardinia. *Acta Haematol (Basel)* 1983, 70:83.
27. Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase: New perspectives. *Blood* 1989, 73 (6): 1397-1401.
28. Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *NEJM* 1991, 324 (3) :169-174.
29. Bağcı H: In subjects with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, determination of mutations by genetics engineering and enzyme variants by biochemical methods. TUBITAK Project: SBAG-1467, Final Report, Ankara. 1998.

Tablo 1: Favizmlı hastaların başvuru yakınmaları

YAKINMA	n	%
SOLUKLUK	50	100
SARILIK	42	84
KOYU İDRAR YAPMA	36	72
KARIN AĞRISI	30	60
ATEŞ	2	4



Tablo 2: Favizmli hastaların özgeçmişi

ÖZGEÇMİŞİ	n	%
NEONATAL İKTER	20	40
AHA	5	10
KRNSHA	3	6

Tablo 3: Favizmli hastaların fizik bulguları

BULGU	n	%
ANEMİ	50	100
SARILIK	42	84
HEPATOMEGALİ	2	4
SPLENOMEGALİ	5	10

Tablo 4: Favizmli hastaların hematolojik bulguları

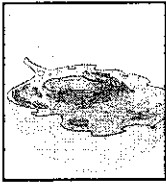
Hematolojik bulgu	ort±SD	dağılım
Hb (gr/dl)	7,9±3,2	3,8-14,3
Hct (%)	23,4±9,2	12,4-36,9
Retikülosit(%)	41±4,66	1-14

Tablo 5: Favizmli hastaların G6PD sonuçları

G6PD (IU/gr Hb)	erkek		kız		toplam	
	n	%	n	%	n	%
0,0	10	20	-	-	10	20
0,1-3	10	20	2	4	12	24
3,1-5,0	5	10	-	-	5	10
5,1-7,4	15	30	8	16	23	46

Tablo 6: Moleküler analiz sonuçları:

G6PD Mutasyon	erkek		kız		toplam	
	n	%	n	%	n	%
563 T	17	34	18	36	35	70
1311 T	15	30	7	14	22	44
563 T + 1311 T	15	30	6	12	21	42



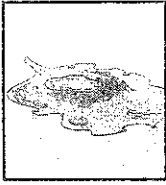
G6PD Çalışmaları

Doç. Dr. Saadet GÜMÜŞLÜ

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 07070, Antalya

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD), pentoz fosfat metabolik yolunun ilk ve en önemli enzimidir. Bu enzimin katalizlediği reaksiyon sonucunda oluşan NADPH, eritrositleri oksidan ajanlardan ve özellikle hidrojen peroksit'in (H_2O_2) zararlı etkilerinden korur. Bu enzimle ilgili olarak Anabilim Dalımızda çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- ❖ G-6-PD aktivitesi normal olan 16 kişiden ve yetmezlikli 6 kişiden kan örnekleri alınarak 1, 10 ve 100 ppm'lik konsantrasyonlarda, tarımsal kesimde istenmeyen bitkilerin kontrolü ve yok edilmesi için sıklıkla kullanılan bir ilaç olan 2,4-diklorofenoksi asetik asit (2,4-D) ile 1 saat $37^{\circ}C$ 'de inkübe edilmişlerdir. İnkübasyon öncesinde ve sonrasında tüm numunelerde G-6-PD aktivitesi ölçülmüş ve arada herhangi bir fark bulunamamıştır. Bu araştırmanın sonucuna göre, 1, 10 ve 100'ppm lik konsantrasyonlardaki 2,4-D'in eritrosit G-6-PD aktivitesine in vitro olarak etki etmediği bulunmuştur.
- ❖ G-6-PD kinetiğini incelemek için, klasik kısmi pürifikasyon ve laboratuvarımızda geliştirilen modifiye pürifikasyon yöntemleri kıyaslanmıştır. Bu amaç için, normal G-6-PD aktivitesi gösteren 10 kişiden elde edilen eritrositler kullanılmış, sonuçta klasik pürifikasyon yöntemi ve modifiye pürifikasyon yöntemi kullanılarak ölçülen K_M değerleri arasında fark bulunamamıştır.
- ❖ Tam yetmezlikli 2 erkek kardeş ve zorunlu heterozigot olan annelerinden eritrosit G-6-PD'ı kısmi olarak saflaştırılmıştır. K_M değerleri ve optimum pH'ları klasik $G_d^{Akdeniz(-)}$ varyantına ve diğer varyantlara benzemedikleri için yeni bir varyant olabilecekleri kanısına varılmıştır.
- ❖ G-6-PD aktivitesi ölçümüne 6-fosfoglukonat dehidrogenazın (6-PGD) katkısını incelemek için, G-6-PD yetmezliği olmayan 59 erkekte G-6-PD, 6-PGD ve G-6-PD + 6-PGD aktiviteleri ölçülmüştür. Ortalama G-6-PD aktivitesi 7.58 ± 1.61 IU/g Hb, ortalama 6-PGD aktivitesi 4.02 ± 1.07 IU/g Hb olarak bulunmuştur. Genelde yüksek G-6-PD değerlerinde yüksek 6-PGD aktivitesinin katkısının olabileceği kanısına ve sınır olgularda sadece G-6-PD aktivitesi yerine, düzeltilmiş G-6-PD aktivitesinin tayin edilmesinin daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.



- ❖ G-6-PD yetmezlikli bireylerde eritrosit ve lökosit G-6-PD aktivitelerini ölçmek amacı ile, sağlıklı 23 erkek ve 10 kadının, yetmezlikli 12 erkek ve tam yetmezlikli 6 kadının eritrosit ve lökosit G-6-PD aktiviteleri ölçülmüş, eritrosit G-6-PD yetmezliklilerin lökositlerindeki yetmezlik derecesinin, eritrositlere kıyasla daha az olduğu bulunmuştur.
- ❖ Konjenital renk körlüğü ve G-6-PD arasındaki ilişkiyi belirlemek için, konjenital renk körlüğü olan 90 erkekte G-6-PD aktivitesi ölçülmüş ve konjenital renk körlüğü olanlarda G-6-PD yetmezliği saptanamamıştır.
- ❖ G-6-PD yetmezliği ile frajil-X sendromu arasında bağlantı olup olmadığını araştırmak amacıyla, frajil-X sendromlu 4 ailede G-6-PD aktivitesi ölçülmüştür. 9 frajil-X kromozomuna sahip bireyden 6 tanesinde G-6-PD normal bulunurken, 3 bireyin G-6-PD yetmezlikli olduğu saptanmıştır. G-6-PD yetmezlikli 10 bireyin sitogenetik olarak normal karyotipe sahip olmaları da G-6-PD ve frajil-X'ten sorumlu FMR-1 genleri arasındaki bağlantının bozulduğunu göstermiştir.
- ❖ G-6-PD aktivitesi bakımından normal ve yetmezlikli olan kişilerin diğer antioksidan enzimleri (Cu,Zn-süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve lipid peroksidasyonu incelenmiştir. Bulgularımıza göre, normal ve yetmezlikli bireylerin antioksidan enzimleri ve oksidatif stresin göstergesi olan lipid peroksidasyonu arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır. G-6-PD yetmezlikli bireylerin hemolitik kriz anı dışında, antioksidan enzim sistemi ve lipid peroksidasyonu açısından normal bireylerden farkları olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yukarıda belirtilen çalışmaların yanı sıra, bazı deneysel modellerde de G-6-PD ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

- ❖ Kadmiyum'un (Cd), G-6-PD aktivitesini ne şekilde etkilediğini araştırmak için, Dünya Sağlık Örgütünün kullanılabilir ve güvenilir haftalık doz olarak kabul ettiği 400 µg Cd ve bunun 2 katı olan 800 µg Cd, 4 hafta süre ile ratlara verilmiş, çalışmanın sonunda her iki dozun da G-6-PD aktivitesini önemli derecede azalttığı bulunmuştur.
- ❖ Stresin G-6-PD aktivitesine etkisini araştırmak amacı ile 3 ayrı stres modeli (soğuk stres, hareketsizlik stres, soğuk + hareketsizlik stres) oluşturulmuştur. Soğuk stres G-6-PD aktivitesini etkilemezken, hareketsizlik stresinin ve soğuk



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

+ hareketsizlik stresinin G-6-PD aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca her 3 stres grubuna da E vitamini verildiğinde soğuk stres grubunda G-6-PD aktivitesi değişmezken, hareketsizlik ve soğuk + hareketsizlik streslerinde G-6-PD aktivitesinin artarak kontrol değerlerine yaklaştığı bulunmuştur. Bu çalışmadan çıkan sonuç, G-6-PD aktivitesinin hareketsizlik stresinden etkilenmesidir.



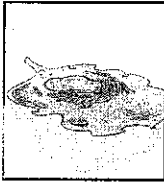
G6PD Çalışmaları

Tevfik Aslan Aksu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Antalya

G6PD yetmezliği dünyada en sık görülen enzim yetmezliğidir. Bu nedenle tarafımızdan çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

1. Yetmezlik prevalansı, Doğu Anadolu bölgesinde % 0.266, Antalya bölgesinde % 6.769 bulunmuştur.
2. Akraba evliliği, prevalansı artırmaktadır.
3. Araştırılan bölgelerde enzim paterni; normal bireylerde GdB+, yetmezlikli bireylerde GdB- dir.
4. Tarama yöntemi olarak Beutler'in floresan spot testi etkin ve güvenilir bulunmuştur.
5. G6PD ve antioksidan sistemdeki yeri araştırma grubumuzdaki çeşitli araştırmacılar tarafından ayrıntılı bir biçimde incelenmekte ve toplum için aydınlatıcı ve ferahlatıcı sonuçlara ulaşılmaktadır.
6. G6PD yetmezliği kötü bir kader değildir. Yetmezlikli bireyler, durumlarını bilir ve gereken önlemleri alırlarsa, yaşamlarını sağlıklı bir biçimde sürdürebilirler.
7. G6PD araştırmaları tüm dünyada klasik içeriği bakımından tamamlanmış gibidir. Bu nedenle yeni araştırmalar; bu enzimin moleküler yüzünün aydınlatılması, hücre içi ve dışı ilişki ve etileşimlerinin ortaya konması yönlerine kaydırılmalıdır.



Türkiyede Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz Eksikliği

Tevfik AKOĞLU

Emekli Öğretim Üyesi

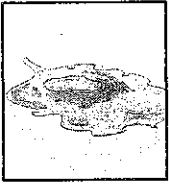
Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G6PD) eksikliği 1950 li yıllarda, sıtma tedavisinde kullanılan primaquin isimli ilacın bazı hastalarda yol açtığı hemolizin nedeni araştırılırken bulunmuştur. G6PD eksikliği insanlarda eksikliği bulunan ilk eritrosit enzimidir ve aynı zamanda dünyada en yaygın olan eksiklik şeklidir.

Türkiyede G6PD eksikliği ilk kez 1960 lı yıllarda olgu sunumları şeklinde rapor edilmiş, bazı etnik topluluklarda daha sık görüldüğü anlaşıldıktan sonra ise toplum taramaları gerçekleştirilmiştir. Türkiye nin her bölgesinde sporadik olgular şeklinde eksiklik olabileceği bilinmekle birlikte, İstanbul çevresinde rumların çoğunlukta yaşadığı bazı bölgelerde (İmroz adası gibi), Antalya, Mersin, Adana, Hatay yöresinde çok sık rastlanan bir eksiklik olduğu bilinmektedir.

1980 li yıllarda bizim tarafımızdan Adana çevresinde yapılan değişik epidemiyolojik çalışmalarda G6PD eksikliği, Adana nın Arapça konuşan bazı köylerinde %10-13, Antakya bölgesinde % 4-8, Ermeni köylerinde %3, diğer karışık köyler ve Türkmenler arasında %1 den az oranda bulunmuştur.

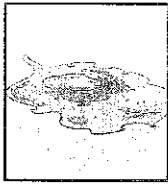
Türkiye de çoğunlukla Akdeniz tipi eksiklik söz konusudur ve bu genel olarak daha ağır eksiklik tablosu ile seyreder. G6PD enzimi için heterozigot olan bayanlarda teorik olarak ağır eksiklik durumu beklenmez. Ancak Adana yöresinde, heterozigot olduğu halde çok ağır hemoliz ile seyreden olgular bildirilmiştir.

İlginç olarak G6PD eksikliği tüm dünyada Sick cell hastalığı ve sıtma nın yoğun olduğu bölgelerde sık görülür. Türkiye de de benzer şekilde, G6PD eksikliğine en çok sıtma hastalığının ve Orak hücre anemisinin görüldüğü Mersin-Adana-Antakya yöresinde rastlanmaktadır. Bu ilişkinin neden tartışma konusudur.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

ALTAN GÜNALP ÖDÜLLERİ



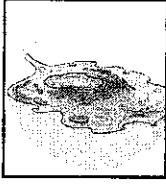
17 β -Estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells

A. Serpil Bilse¹, Hadi Moini¹, Erkan Tetik², Fehime Aksungur¹,
Bogaç Kaynak², Ayşe Özer²

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Marmara University, Tıbbiye cad.
Haydarpaşa 81326, İstanbul, Turkey

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Marmara University,
Haydarpaşa 81326, İstanbul, Turkey

Objective: In this study the role of 17 β -estradiol (E2) in the regulation of endothelin-1 (ET-1) mRNA expression and secretion was investigated in cultured human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). **Methods:** Endothelial cells were either deprived of or treated with 17 β -estradiol (10^{-9} , 10^{-7} M) for 48 h. After the incubation, the effect of E2 on ET-1 gene expression was evaluated by Northern blot analysis. ET-1 release into the media was measured by radioimmunoassay after 6 h of incubation under basal conditions and upon stimulation with thrombin (4 U/ml). In addition, the cyclic guanosine 5'-monophosphate (cGMP) content of cells was assayed by immunoassay. In order to exclude the role of nitric oxide (NO) in E2-induced effects on endothelin-1 gene expression and secretion, nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, *N*-nitro *L*-arginine methyl ester (1 mM) (*L*-NAME) was added to the media of some cultures. **Results:** Incubation of HUVECs with 10^{-9} and 10^{-7} M E2 for 48 h resulted in a 30 and 47% inhibition of ET-1 mRNA expression, respectively. Incubation with E2 also decreased the basal and thrombin-stimulated ET-1 release while increasing the cGMP content of cells significantly. NOS inhibitor *L*-NAME increased the release of ET-1 from E2-incubated cells but did not alter the ET-1 release from hormone-deprived cells. However, ET-1 secretion of E2-treated cells were significantly less than the deprived ones. Northern blot analyses also demonstrated that inhibition of NOS only partly attenuated the effect of E2 on ET-1 gene expression. In the presence of *L*-NAME, treatment with 10^{-7} M E2 caused a 12% decrease in ET-1 gene expression. **Conclusion:** The results demonstrate that E2 may play both direct and indirect role in regulation of ET-1 gene expression and production in human endothelial cells. E2-induced increase in NO but decrease in ET-1 production may partly explain the mechanism of the protective effective effects of the hormone on the cardiovascular system.

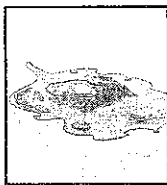


The Effect of Cyclosporin A on Cultured Rabbit Subconjunctival Fibroblast Proliferation

Gülseren BAĞCI¹, İclal YÜCEL², Yaşar DURANOĞLU²

Departments of ¹Medical Biology and Genetis and ²Ophthalmology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

The aim of this study was to examine the possible effects of local application of a potent immunosuppressive drug, cyclosporin A (CsA), on fibroblast proliferation in vitro. Rabbit subconjunctival fibroblasts were cultured and incubated with varying doses of CsA (from 0.5 to 5%). Growth inhibition curves were obtained, and cell attachment and reversibility of drug-induced growth inhibition were studied. None of the doses stimulated fibroblast proliferation. CsA inhibited fibroblast proliferation depending on the dose and duration of application. Also, drug-induced growth inhibition decreased depending on dose and duration of application. While the dosage which led to 50% inhibition was found to be 7.2 mg/ml, 4% and higher doses had toxic effects.



Apolipoprotein E (ApoE) Polymorphism and Serum Lipid Profile in Turkish Type 2 Diabetic Population

**Belgin SÜSLEYİCİ¹, Melek ÖZTÜRK¹, Selma YILMAZER¹,
Bernard HERBETH², Gerard SIEST², Nazif BAĞRIAÇIK³ and
Hüsrev HATEMİ⁴**

¹ *Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Medical Biology Department, Istanbul-TURKEY*

² *Centre de Medecine Preventive, Vondoeuvre Nancy-FRANCE*

³ *Turkish Diabetes Society, Dr.Celal Öker Street. No.10 Harbiye, İstanbul-TURKEY*

⁴ *Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Endocrinology and Metabolism Department, İstanbul-TURKEY*

Genetic polymorphism at the apolipoprotein E locus (ApoE) has been shown to have significant impact on the quantitative risk factors for diabetes and coronary artery disease (CAD) in diverse populations. The apoE gene is known to be polymorphic. Three common alleles determine six phenotypes which can be detected by restriction fragment length polymorphism. Apolipoprotein E polymorphism was examined in a Turkish population of 126 (mean age 59.9 ± 11.3) Type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients and 107 healthy control subjects (mean age 51.1 ± 13.6). DNA was amplified by polymerase chain reaction (PCR) and the PCR product was digested with restriction enzyme HhaI to detect apo E2, E3, E4. Analysis of variance was used to test for mean differences in lipid, lipoprotein and glucose levels among controls and diabetics with respect to gender. To elucidate the association of apo E2 with lipid abnormalities, serum lipid and lipoprotein levels were compared among apo E2 (E2/2 and E3/2), E3/3 and E4 (E4/3, 4/4) groups of NIDDM and control. The relative allele frequency for the diabetic group was found to be 0.846 for E3, 0.07 for E2, 0.083 for E4, and for the control group 0.814 for E3, 0.076 for E2 and 0.109 for E4. Both male ($p < 0.01$) and female ($p < 0.001$) diabetics revealed significantly higher apo E concentrations in the E2 carriers when compared to diabetics. Whereas triglyceride levels were higher ($p < 0.05$) in male diabetics carrying E2 allele.



The Mechanism of G-Banding Detected by Atomic Force Microscopy

Feride İffet ŞAHİN, Mehmet Ali ERGÜN, Erdal TAN*, Adnan MENEVŞE

*Department of Medical Biology and Genetics, Gazi University; *Material Research Department, Ankara Nuclear Research and Training Center, Beşevler-Ankara-Turkey*

The morphologic changes occurring in human chromosomes during G-banding by trypsin treatment on the same metaphase were followed with the aid of an atomic force microscope (AFM). It was found that trypsin treatment alone caused a pattern of collapse in the chromosomes that was clearly dependent on the duration of trypsinization. The progressive pattern of collapse first indicated the loss of internal differentiation between chromatids, then bands, and finally all internal structures, except for edges running around the chromosomes' perimeter. When stained with Giemsa, the collapsed chromosomes partly regained their original form, and transverse ridges appeared that correspond to G-positive band regions. However, the treatment of fixed chromosomes with trypsin for 42 s diminished the chromosomal edges, and the z-dimensions could not be measured even with the subsequent application of Giemsa.



Effect of acid inhibition on somatostatin producing cells in the rat gastric fundus

Sema BOLKENT^{*1}, Selma YILMAZER², Fatma KAYA², Melek ÖZTÜRK²

^{*1}Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Dentistry, Marmara University, Büyükciftlik Sokak No:6 Nişantaşı 80200 İstanbul, Turkey.

²Department of Medical Biology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, University of İstanbul, Cerrahpaşa 34300 İstanbul, Turkey.

It is known that somatostatin plays a role in the regulation of gastric acid secretion. Omeprazole, a potent inhibitor of gastric acid secretion, has been reported to cause either a significant decrease or increase in the formation of gastric somatostatin producing cells. Therefore, we aimed in the present study to determine changes in distribution patterns of somatostatin mRNA and peptide products in fundus mucosa of rats after long-term inhibition of gastric acid secretion. Female Sprague-Dawley rats, weighing 200-250 g, were divided into 3 groups of rats each. The first group was the control group and the second and third group were given 20 and 100 mg kg⁻¹ day⁻¹ omeprazole respectively, as gastric instillations during 2 months. Serum gastrin levels were significantly higher in the third group than in the first and second groups. The omeprazole-treated groups also showed an increase in the number of somatostatin containing cells in fundus mucosa. Moreover, the intensity of somatostatin-positivity was higher in the treated groups than in the control group. We also observed an increase in the number of cells, containing somatostatin mRNA in fundus mucosa of omeprazole-treated rats. These results suggest that long-term inhibition of acid secretion does not inhibit but stimulates gene expression of somatostatin producing cells in mucosa of rat gastric fundus.



Data on the PCR Turkish Population Based Loci: LDLR, GYP A, HBGG, D7S8, and Gc

*Melahat Kurtuluş ÜLKÜER¹, Ph.D.; Üner ÜLKÜER², Ph.D.;
Tahsin KESİCİ³, Ph.D.; and Adnan MENEVŞE⁴, Ph.D.*

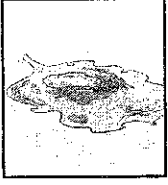
¹Gazi University, Kırşehir Education Faculty. Biology Department. Kırşehir, Turkey

²General Directory of Security. Criminal Police Laboratories. Ankara. Turkey

³Ankara University. Faculty of Agriculture. Biometry-Genetics Unit. Ankara. Turkey.

⁴Gazi University. Faculty of Medicine. Department of Medical Biology and Genetics. Ankara. Turkey.

Allele and genotype frequencies for the five PCR-based loci were analyzed in 157 unrelated Turkish individuals. The five PCR-based loci included LDLR, GYP A, HBGG, D7S8, and Gc. The results of the chi-square and exact tests showed that the genotype distribution at the LDR, GYP A, D7S8, and Gc loci did not significantly differ from the Hardy-Weinberg Expectation (HWE). However, the genotype distribution at the HBGG locus did not conform to HWE. Moreover, the genotype frequencies calculated in this study were compared with the published genotype frequencies of US African American and US Caucasian populations. The Turkish population was significantly different at the HBGG locus from the US Caucasian population. However, there were highly significant differences at the LDLR, HBGG, and Gc loci between the Turkish and African American populations.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

SÖZLÜ SUNUMLAR



Tip II Diyabetli Sıçanlarda Akarboz'un Kan, İdrar Parametreleri İle Karaciğer, Böbrek Ve Pankreas Dokuları Üzerine Etkileri

M. Cengiz ÜSTÜNER, İrfan DEĞİRMENCI, Ayşe BAŞARAN

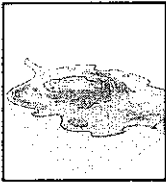
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Bu çalışma, Wistar albino türü yavru sıçanlarda tip II diyabet oluşturularak akarboz'un etkilerini karşılaştırmak amacı ile yapıldı. Çalışmada, 28 adet 48 saat'lık Wistar albino türü sıçan kullanıldı. Bu sıçanların 14'üne serum fizyolojik, 14'üne de 100 mg/kg STZ i.p., verilerek tip II diyabet oluşturuldu. Serum fizyolojik verilen sıçanlardan I. (kontrol) ve II. (akarboz verilen) gruplar, STZ verilen sıçandan da III. (STZ+akarboz verilen) ve IV. (sadece STZ verilen) gruplar oluşturuldu.

Ondört hafta boyunca belli aralıklarla 6 defa tüm gruplardaki hayvanların kuyruk ucundan alınan kanda glukoz ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. 20.haftadan sonra sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı ve eter anestezisi altında uyutularak kalp kanı, bunu takiben de karaciğer, böbrek örnekleri %10'luk nötral formaline, pankreas örnekleri Bouin fiksatifine alındı.

Yapılan çalışma sonucunda hiç bir parametrede, kontrol grubu ile akarboz verilen II. grup arasında fark görülmedi. STZ ile Tip II diyabet oluşturulan gruplardan IV. grupta önemli düzeyde değişen idrar hacmi, pH, idrar kreatinin, idrar üre azotu, kan glukoz düzeyi, HbA1c, BUN, kolesterol düzeyi ve SGPT aktivitesini III. Gruba verilen akarbozun bunu düzelterek kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığı belirlendi.

Histolojik olarak, karaciğer ve böbrekte tip II diyabet oluşturulan III. ve IV. gruplardan IV.grupta daha fazla olmak üzere; dejenratif değişiklikler gözlemlendi. Pankreasta ise III.grupta Langerhans adacıklarında hücresel bir azalma ve yer yer boşluklara rastlanırken, IV. grupta Langerhans adacık sayısının kontrole göre azaldığı ve çaplarının küçüldüğü görüldü.



Yeni Doğan-STZ Diabetik Sıçan Timusunda İsradipine ve Octreotidin Apoptoz Üzerine Etkileri

Fatma Kaya Dağıstanlı, Matem Tunçdemir, Belgin Süsleyici, Melek Öztürk

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Streptozotocin(STZ)'nin timus ağırlığında ve timik lenfosit sayısında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma; yeni doğan STZ-diabetik(yd-STZ) sıçanlara kalsiyum kanal blokeri (isradipine) ve somatostatin analogu (octreotid) uygulayarak apoptoz üzerindeki etkilerini situ DNA-uç işaretleme ve DNA gel elektroforezi yöntemleriyle araştırıldı.

7 grup oluşturuldu. İlk 3 gruba; doğumun 2.günü STZ (100 mg/kg) i.p.olarak tek doz uygulandı. 12. haftadan itibaren 2. gruba; 5 mg/kg Isradipine, 3.gruba; 200 µg/kg/gün Octreotide 6 hafta uygulandı. 4.gruba; doğumun 2.gün 5 mg/kg Isradipine, 3.gün 100 mg/kg STZ tek doz uygulandı.Diabetik olmayan sıçanlardan oluşan 5. gruba 200 µg/kg/gün Octreotide ve 6. gruba 5 mg/kg/gün Isradipin 6 hafta uygulandı. 7. grup; sağlıklı kontrol grubu olarak ayrıldı. Apoptoz pozitif kontrol için erişkin sıçana 5 mg/kg dozunda deksametazon uygulandı. Timusların bir kısmı parafine gömüldü, diğerlerinden DNA izolasyonu yapıldı.

Parafin kesitlerdeki, in situ DNA-uç işaretleme yöntemi ile işaretli apoptotik hücre sayıları, deksametazon, isradipine ve yd-STZ grupları arasında benzerlik gösterirken diğer gruplarla aralarında anlamlı fark görüldü. DNA jel elektroforezinde, deksametazon ve yalnız isradipine uygulanmış grupta merdiven apoptotik görüldü.

Octreotide ve isradipine'in etkileri karşılaştırıldığında, octreotide'in apoptozu engelleyici etkisinin daha etkin olduğu sonucuna varıldı.



Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde MEFV Gen Mutasyonlarının Analizi

Yılmaz E.¹, Balcı B.¹, Özen S.², Bakkaloğlu A.², Beşbaş N.², Özgüç M.¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji ve Nefroloji Bölümü

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle Musevi, Arap, Ermeni ve Türk toplumlarında yaygın olarak görülen ve temel olarak tekrarlayan ateş, karın ve eklem ağrıları ile giden sistemik bir hastalıktır. Hastalığın ciddi komplikasyonu, bazı vakalarda, klinik tabloya amiloidoz eklenmesidir.

Haplotip çalışmaları, bu hastalığın çok eski dönemlerde ('Biblical times') ortaya çıktığını ve ortak bir atadan türediğini düşündürmektedir. Hastalığın Musevi, Arap ve Ermeni popülasyonlarındaki prevalansı 1/250 – 1/1000 arasında değişirken, Türk popülasyonundaki prevalansı 1/1070 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, MEFV (MEditerranean FeVer) geninde bulunan mutasyonların incelenmesi ile; a. Sağlıklı Türk popülasyonundaki taşıyıcı oranı, b. Türk AAA hasta grubundaki mutasyon oranları, c. Fenotip ile genotip arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q mutasyonlarının analizi ile sağlıklı Türk popülasyonunda taşıyıcı oranı % 20 olarak saptanmıştır. Bu beş mutasyonun taranması ile Türk AAA hastalarında mutant allellerin % 60' ı saptanabilmektedir. AAA hastalarında mutasyon oranları; M694V (% 44.73), M680I (% 8.61), V726A (% 2.75), E148Q (% 3.58) ve M694I (% 0.47) olarak bulunmuştur.

Mutasyonlar ile klinik fenotipler karşılaştırıldığında, fenotip ile genotip arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.



TAP 1 ve TAP 2 Genlerinin Kistik Fibrosis Fenotipini Modifiye Edici Etkisinin Araştırılması

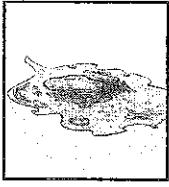
Filiz Özbaş Gerçeker¹, Uğur Özçelik³, Nural Kiper³, Ayhan Göçmen¹, Engin Yılmaz², Hayat Yurtsev², Meral Özgüç^{1,2}

¹TÜBİTAK DNA/Hücre Bankası ve Gen Araştırmaları Laboratuvarı,

²Tıbbi Biyoloji ABD,

³Göğüs Hastalıkları Ünitesi, Pediatri ABD, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

CFTR gen mutasyonlarının rol oynadığı Kistik Fibrosis hastalığı genotipik ve fenotipik açıdan heterojenlik gösterir. Fenotipi modüle ve modifiye eden genetik etkilerin araştırılması bu açıdan önemlidir. Çalışmamızda TAP 1 ve TAP 2 genlerinin KF fenotipine etkisini inceledik. TAP (Transporter Associated with Antigen Processing) 1 ve 2, MHC II bölgesinden kodlanan, bir ABC sınıfı proteinlerdir. TAP genlerindeki polimorfizmleri antijenik peptidlerin bağlanması ve taşıması için sağlamakta ve bu yönüyle de immünogenetik açıdan değer kazanmaktadır. Çalışma grubumuzda, CFTR gen mutasyonları tespit edilmiş üst solunum yolu enfeksiyon bulguları ağır (12) veya hafif (15) olan KF hastaları ve kontrol grubu (22) yer aldı. Araştırma sonucunda, TAP 1 ve TAP 2 genotipleri ile üst solunum yolu bulgularının şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p < 0.05$).



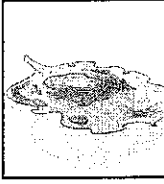
Atopik Çocuklarda BCG Aşısının T Yardımcı Hücre Sitokinleri, INF- γ , IL-2, IL-4 ve IL-5 Gen Ekspresyonları Üzerine Etkisi

Anıl BİRİCİK¹, Faruk TÜKENMEZ², Ayşe ÖZER¹, Işıl BARLAN²,
Beyazıt ÇIRAKOĞLU¹, Müjdat BAŞARAN²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji/İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul

IgE aracılıklı Tip1 aşırı duyarlılık reaksiyonları, başta astım olmak üzere birçok allerjik hastalığın temelini oluşturmaktadır. Atopik bireylerde meydana gelen bu reaksiyonların patogeneğinde rol oynayan IgE'nin sentezini yardımcı T lenfositlerinin alt grupları olan T_{H1} ve T_{H2}'lerden salgılanan sitokinler düzenlemektedir. Atopik kişilerde baskın olan allerjene karşı T_{H2} yanıtının, BCG aşılması ile T_{H1} yanıtına dönüşmesinin sitokin genleri düzeyinde araştırıldığı bu çalışmada atopik astımlı ve atopik olmayan çocuklardan BCG aşılması öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinden dansite gradyanı ile ayrılan mononükleer periferik kan hücreleri, PHA (phytohemagglutinin A), PPD (purified protein derivate) ve Der pII (dermatophagoides pteronyssinus) ile uyarılarak kültür ortamında çoğaltıldı. Hücrelerden izole edilen RNA örneklerinde ters transkripsiyon (RT-PCR) yöntemi ile INF-g, IL-2, IL-4 ve IL-5 sitokin genlerinin ekspresyon düzeyleri saptandı. Aşılama sonrası T_{H1} sitokinleri INF- γ ve IL-2 ekspresyon düzeylerinde artış ve IL-5 düzeyinde azalma saptanırken, aşılama öncesi ve sonrasında IL-4 ekspresyonu görülmedi. Elde edilen veriler, BCG aşısının atopik hastalarda T_{H2} cevabını baskılayıp T_{H1} cevabını arttırdığını ortaya koymaktadır.

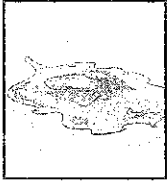


Değişik Lösemi Tiplerinde HLA Antijenlerinin Birlikteliğinin İncelenmesi

Yeliz DUVARCI, Çiğdem KEKİK, Yalçın SEYHUN, Hilmi TOZKIR, Gülay SÖNMEZ, Mahmut ÇARİN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD. Çapa-İstanbul.

Lösemiler, hematopoietik hücrelerin habis transformasyonu sonucu gelişen, heterojen bir hastalık grubudur. Lösemiler morfolojik yönden, hastalığa tutulan hücre dizisinin tipine göre (myeloid ya da lenfoid) ve proliferen olan kan hücresinin genç ya da olgunlaşmış olmasına göre (akut ya da kronik) sınıflandırılır. Çalışmamızda 132 AML, 105 ALL ve 67 KML hastası ile, kontrol grubunu oluşturan 321 sağlıklı kişinin haplotip geçişlerini karşılaştırdık. Yaptığımız testlerde HLA-A ve HLA-B grupları için Terasaki Mikrolenfositotoksosite yöntemini, HLA-DR grubu için de Polimerase Chain Reaction – Sequence Spesifik Primers (PCR-SSP) yöntemini kullandık. ALL hastalarında HLA A2 – HLA B14 ($p=0.0148$) ve HLA A1 – HLA B35 – HLA DR1 geçişli haplotipler anlamlı sonuç verdi. AML hastalarında HLA A2 – HLA B35 ($p=0.0019$), HLA A11 – HLA B44 ($p=0.0209$), HLA A33 – HLA B44 ($p=0.0223$) ve HLA A2 – HLA B44 – HLA DR11 ($p=0.0071$) geçişli haplotipler anlamlı sonuç verdi. Bu hasta grubunda anlamlı görülen HLA A2 – HLA B35 birlikteliğinin sıklıkla HLA DR4, HLA DR1, HLA DR13 ve HLA DR14 allelleri ile birlikte geçtiği gözlemlendi. KML hastalarında da HLA A1 – HLA B13 ($p=0.0296$), HLA A2 – HLA B35 ($p=0.0048$), HLA A3 – HLA B49 ($p=0.0176$) ve HLA A32 – HLA B51 – HLA DR4 ($p=0.0030$) geçişli haplotipler anlamlı sonuç verdi. Bu hasta grubunda anlamlı görülen HLA A1 – HLA B13 birlikteliğinin sıklıkla HLA DR4 alleli ile; HLA A2 – HLA B35 birlikteliğinin ise HLA DR4 ve HLA DR7 allelleri ile birlikte geçtiği gözlemlendi.



Osteosarkomlu Hastalarda Methotrexate Düzeylerinin Değerlendirilmesi

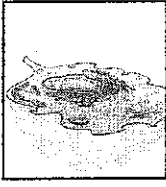
Selvi AYGÜN KAYA¹, Hayriye ŞENTÜRK¹, Tülay KILIÇASLAN AYNA¹,
Ömer GÖRGÜN³, Mert BAŞARAN², Mehmet GÜRTEKİN¹, Mahmut ÇARİN¹

¹İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, İSTANBUL

²İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Ens., Medikal Onkoloji bölümü, İSTANBUL

³İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Ens., Pediatrik Onkoloji bölümü, İSTANBUL

Osteosarkom (OS), adolösan ve genç erişkinlerde en sık görülen kemik tümörüdür. Cerrahi müdahaleye yüksek doz methotrexate (YDMTX) içeren kemoterapinin eklenmesi ile sağkalımlar %20'lerden %70'e ulaşmıştır. En etkili kemoterapötik ilaçların arasında sisplatin, adriomisin ve MTX yer almaktadır. MTX, OS'lu hastalarda tümör hücrelerinde sitotoksik konsantrasyonlara ulaşmak amacıyla, yüksek dozlarda uygulanmaktadır. MTX'in yüksek dozlarda uygulanması, hastalarda toksisite riskini arttırabileceğinden, serum konsantrasyon analizlerinin yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Çalışmamızda Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, MTX ölçüm laboratuvarında Eylül 1997- Haziran 2000 tarihleri arasında takipleri yapılan, OS tanısı konmuş, 12 g/m² MTX uygulanan 25 hastanın, plazma MTX düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya dahil olan hastaların MTX düzeyleri, spesifik ölçüm yöntemlerinden birisi olan EMİT (Enzyme -multiplied immunoassay technique) Behring yöntemi kullanılarak test edildi. MTX düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; 12. saatte $314,28 \pm 138,47$ mol, 24. saatte $68,52 \pm 51,32$ mol, 42. saatte $10,25 \pm 8,62$ mol, 48. saatte $5,81 \pm 9,49$ mol ve 72. saatte $0,42 \pm 0,34$ mol olarak bulunmuştur. 92 tedavide toplam 267 MTX plazma düzeyinin nekroz oranı ile ilişkisi, Fisher' in chi-square testi ile değerlendirildiğinde 12. saatte; $p=0,30$ %95 (Ci=0.60-11.62), 24. saatte; $p=0,77$ %95 (Ci=0.259-2.584) olarak tespit edilmiş ve anlamlı bulunmamıştır.



Antalya Yöresinde Favizm ve G6PD

**Duran CANATAN¹, Hüseyin BAĞCI², Saadet GÜMÜŞLÜ³, Nihal BALTA¹,
İbrahim AÇIKBAŞ², Süreyya BİLMEN³, Nurgül OĞUZ¹, Rüya ÇOŞAN¹,
Cavidan KARADOĞAN¹, Aslan AKSU³**

¹Antalya Devlet Hastanesi-Talasemi Merkezi,

²Akdeniz Ü. Tıp F. Tıbbi Biyoloji ABD,

³Akdeniz Ü. Tıp F. Biokimya ABD, ANTALYA

G6PD sıklığı ülke genelinde %0,6, Antalya ve yöresinde %5,4-20 arasında bulunmuştur. Antalya yöresinde özellikle bakla mevsiminde akut hemolitik ataklarla acile başvuran hasta sayısında artış olmaktadır. Bakla alım öyküsü olan hastaları klinik, laboratuvar, G6PD enzim aktivitesi ve Akdeniz mutasyonları yönünden incelemek üzere bu çalışma yapıldı.

Yaşları 1-16 arasında değişen (ort±SD: 5,94±4,54 yıl) 50 hastanın 40'ı erkek (%80), 10'u kızdı (%20). Hastaların başvuru yakınmaları arasında solukluk: 50(%100), sarılık: 42 (%84), koyu idrar yapma: 36 (%72), karın ağrısı: 30 (%60), ateş: 2 (%4) idi. Hastaların özgeçmişinde, 20'sinde neonatal ikter (%40), 5'inde yineleyen akut hemoliz (%10) ve 3'ünde kronik non-sferositik hemolitik anemi öyküsü (%6) vardı. Hastaların fizik muayenesinde; 50'sinde anemi (%100), 42'sinde (%84) sarılık, 2'sinde hepatomegali (%4) ve 5'inde splenomegali (%10) saptandı. Laboratuvar incelemesinde; Hb: 3,8-14,3 (ort ±SD: 7,9±3,2) gr/dl, hematokrit: %12,4-36,9 (ort±SD: 23,4±9,2) retikülosit: %1-14 (ort±SD: 6,41±4,66) idi. Tüm hastaların direkt coombs testleri negatif bulundu. Hemogloblin elektroforezinde 5'inde b-talasemi taşıyıcılığı (%10), 36'sında hemogloblinüri (%72) 30'unda LDH artışı (%60), 37'sinde indirekt hiperbilirubinemi (%74) saptandı.

G6PD enzim kinetik aktiviteleri 10 erkek hastada (%20) sıfır, 10' u erkek ve 2'si kız olan 12 hastada (%24), orta düzeyde düşük, 5 erkek hastada (%10) hafif düzeyde düşük, enzim düzeyi normal bulunan 23 hastanın (%46) 21'i erkek 2'i kızdı.

Hastalar 563^T ve 1311^T Akdeniz mutasyonu yönünden araştırıldı. 563^T mutasyonu incelenen 35 hastanın 18'i kız, 17'si erkekti. 1311^T mutasyonu 7'si kız 15'i erkek 22 kişide saptandı. 563^T mutasyonu saptanan 21 kişide 1311^T mutasyonu beraber saptandı.

Sonuç olarak favizmlili hastalarda en sık görülen Akdeniz mutasyonu (G6PD ^{Mediterranean563T}) saptanmıştır.

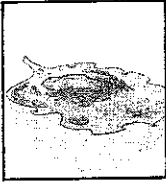


Down Sendromlu Lenfositlerinde Kültür Ortamına Göre Aktif NOR Sayısı Değişimi

Nalan İmamoğlu, Halil Demirtaş, Hamiyet Dönmez, Zuhale Hamurcu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabil. Dalı

NORs (nucleolus organiser regions) insanda beş çift akrosantrik kromozomların ikincil boğumlarında bulunan rRNA gen familyasıdır. Aktif (rRNA sentezleyen) akrosantrik kromozom sayısının, kültür ortamında, kişiden kişiye değişmekle birlikte, aynı bireyin farklı dokularına göre değişmeden sabit kaldığı bilinir. Ancak, çalışmalarımız, bu kabullenmenin en azından Down Sendromlu (DS) lenfositleri için her zaman geçerli olmadığını göstermektedir. 8 DS ile kontrol olarak kullanılan aynı yaş grubundan 3 sağlıklı bireyin kanları, 0.5 ml, 1 ml, 2 ml ve 3 ml fitohemaglutinin (PHA) / 100 ml medyum (Ham's F10) içeren 4 farklı ortama ekildiler. (Toplam 44 kültür). Her bireyin 4 ayrı PHA derişimindeki kan kültürleri, 72 saat sonunda hasat edildiler. Rutin hipotonik ve fiksasyon (3x) işlemlerinden sonra AgNOR boyamaya tutuldular. Her bir PHA derişiminden 100 metafaz alanı incelenip aktif NOR sayısı kaydedildi. (Her birey için toplam 4x100 alan). DS'lerdeki aktif NOR sayısının hem bireysel, hem de toplam olarak PHA derişimine göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Kontrollerde ise böyle bir artış gözlenemedi. DS'lardaki 0.5 ml, 1 ml, 2 ml ve 3 ml PHA / 100 ml'lik ortamlardaki aktif NOR sayısı ortalaması sırası ile 8.48, 8.79, 9.30 ve 9.51 bulunurken ($r^2=0.26$), kontrollerdeki ortalamalar 7.43, 7.50, 7.59 ve 7.55 olarak gözlemlendiler ($r^2=0.01$). Sonuçlarımız, en azından DS'larda bir NOR analizi standardizasyonun gerekliliğini göstermektedir.



Bakteriofaj T4 Lizozim Geninin (*Gen e*) PCR Amplifikasyonu ile *E. coli*'de Klonlanması ve Ekspresyonu

Ali İrfan GÜZEL¹, Numan ÖZCAN², Halil KASAP¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Ziraat Fak. Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı, Adana

Lizozim (EC 3.2.1.17), prokaryotik hücre duvarlarının peptidoglikan heteropolimerlerinde bulunan N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetilmuramik asit (NAM) arasındaki β -1,4 glikosidik bağlarının hidrolize olmasını katalizleyen bir enzimdir.

Bu çalışmada, bakteriofaj T4 lizozim geninin (*gen e*) PCR (Polymerase Chain Reaction) ile amplifiye edilerek, pUC18 ve pRS416 vektörleriyle *Escherichia coli*'de klonlanması ve ekspresyonu amaçlanmıştır. PCR amplifikasyonu, 5' uçlarına *Bam* HI endonükleaz tanıma dizileri ilave edilmiş primerler kullanılarak gerçekleştirildi. Vektörlerin ve PCR ürününün *Bam* HI endonükleaz ile kesiminden sonra ligasyon reaksiyonu ile iki rekombinant plazmid oluşturuldu ve pUC18L ve pRS416L olarak isimlendirildi. Bu plazmidleri taşıyan rekombinant *E. coli* hücrelerinin *gen e*'yi eksprese ettiği, yani lizozim E olarak adlandırılan aktif T4 lizozimini besi ortamına salgıladığı tespit edildi. Aynı zamanda lizozim E'yi üreten *E. coli* klonlarının L ve LB besi ortamlarında lize olmaksızın ürettiği, distile su veya 10 mM'lık Tris pH 8.0 gibi hipotonik bir ortama alındıklarında ise kolayca patladığı görüldü. Rekombinant *E. coli*'nin hücre duvarının, üretilen lizozim E'nin etkisi ile zayıflatılmış olabileceği fakat besi ortamındaki tuz konsantrasyonu ile oluşturulan ozmatik basıncın duvarı zarar görmüş hücreleri lize olmaktan korumuş olabileceği düşünülmektedir.

Bu sonuçlar, *gen e*'yi taşıyan her hangi bir *E. coli* plazmid vektörünün EDTA, lizozim ve SDS gibi hücre duvarı ve hücre zarını parçalayıcı ajanlar kullanılmaksızın, plazmid veya kromozomal DNA izolasyonlarını kolaylaştırılabileceğini göstermektedir. pUC18L ve pRS416L (mekik vektör) bu amaca yönelik olarak geliştirilmiş prototip vektörlerdir.



Mukopolisakkaridoz Tanısı Alan Hastalarda Moleküler Genetik Analizler

*Serap Emre¹, Mügen Terzioğlu¹, Turgay Coşkun², Ayşegül Tokatlı²,
İmran Özalp³, John J Hopwood³, Birgit Weber⁴*

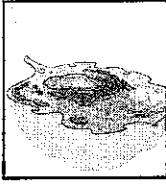
¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

²Pediyatrik Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

³Lysosomal Diseases Research Unit, Department of Chemical Pathology, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia

⁴MetGen, Ihnnestresse 63, 14195 Berlin, Dahleml

Mukopolisakkaridozlar (MPS), glikozaminoglikanların (GAG, mukopolisakkarid) yıkımından sorumlu lizozomal enzimlerin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Kısmen veya tamamen parçalanmış GAG'lar lizozomlarda depo edilmekte veya idrarla birlikte atılmaktadırlar. GAG'ların yıkımından sorumlu 10 farklı enzim ve bu enzimlerin eksikliğinin neden olduğu 6 farklı MPS tipi bulunmaktadır. GAG'lar, dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat ve kondroitin sülfattır. Bu hastalık grubu kronik ve progresif olmakta ve klinik olarak çok geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Son 20 yılda Hacettepe Üniversitesi Pediyatrik Beslenme ve Metabolizma Bölümü'ne başvuran toplam 118 hasta MPS taşıma şüphesiyle belirlenmiştir. Bu hasta grubunda akraba evliliği oranının %75 olduğu ve %37.5'inin ise MPS aile öyküsü taşıdığı saptanmıştır. İdrar tarama tekniği ile 38 hastadan 30'una MPS teşhisi konmuş ve moleküler genetik analizleri yapılmıştır. Buna göre 4 MPS I, 2 MPS II, 5 MPS IIIA, 8 MPS IIIB, 8 MPS IV A ve 3 MPS VI tipi belirlenmiştir. SSCP/Heterodupleks analizi ve sekans incelemeleri sonucunda biyokimyasal tanı almış hastalarda mutasyonlar belirlenmiştir. MPS Tip I hastalarının moleküler genetik analizleri sonucu α -L-iduronidaz geninde g1449c, c1486t polimorfizmleri ile T410T sessiz mutasyonu tanımlanmıştır. MPS IIIA hastalarının Sülfamidaz geninde yapılan analizler sonucunda R74C ve ilk kez tanımlanan P288S mutasyonu belirlenmiştir. MPS IIIB hastalarının α -N-asetilglukozaminidaz geni çalışmaları sonucunda L682R, T437I, H248R ve E153K mutasyonları belirlenmiştir.

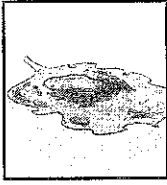


Mayoz Bölünmede Sentrozom Proteinlerinin Dinamiği

Olca SEMİZ, Alp CAN, Meral TEKELİOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ovositlerde, sentriyolsüz sentrozomlar, mayoz bölünme aşamaları süresince dinamik bir kütle olarak hücrede yer alır. Mayoz mekiği oluşumunun mikrotübülüsler ve mikrotübülüs-assosiye proteinlerce düzenlediği gösterilmiştir. Mekik oluşumundasantrozomun rolünü anlamak amacıyla ≈ 220 kD'luk bir sentrozom proteini olan *perisentrin*'in mayoz bölünme sırasındaki dağılımı z eksenindeki seri konfokal görüntüler incelenerek değerlendirildi. Buna ek olarak ovositler taksol ve MBC (Metilbenzimidazol Karbamat) gibi sentrozom bütünlüğünü olumsuz etkileyen farmakolojik ajanlara maruz bırakıldıktan sonra da değerlendirildi. Perisentrin, mayoz-I sırasında tamamlanmış ve tamamlanmamış halka şeklindeki yapılar olarak özellikle mekik kutuplarına yerleşmişti. Anafazda bu yapılar parçalara ayrılıp mekik kutuplarının yan taraflarında yerleşme eğilimindeydiler. Metafaz-II mekiği her iki mekik kutbunda da tamamlanmamış perisentrin halkalarına sahipti. Taksol uygulaması sonrasında perisentrinin mekik kutupları ve sitoplazmadaki mikrotübülüs organize edici merkezlere katılımı artmıştı. MBC uygulamasının mayotik ovositlerde mekik kutuplarını bozduğu, erken kromozom yakalanması ve mekik oluşumu gibi olaylara yol açtığı ve sitoplazmik sentrozomların sayı ve dağılımını değiştirdiği gösterilmiştir (Can ve Albertini, 1997). Buna bağlı olarak, perisentrinin mayoz bölünme süresince mekik oluşumuna başından itibaren katıldığı, gerek mekik kutuplarında, gerekse sitoplazmadaki diğer mikrotübülüs organize edici merkezlerdeki varlığı ile anlaşıldı. Taksol ve MBC gibi ajanların mekiği bozucu



Ozomal Resesif Juvenil Parkinsonlu Türk Ailelerinde Parkin Geninin Moleküler Analizi:

*F. Belgin ATAÇ¹, Bülent ELİBOL², Nabutaka HATTORI³,
Jialin ZHANG³, Yoshino MIZUNO³*

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyoloji ABD., Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD., Ankara

³Juntendo Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD., Tokyo-Japonya

Otozomal Resesif Juvenil Parkinsonizm (ARJP) erken yaşlarda başlaması (40 yaş öncesi), yava göstermesi, L-Dopaya iyi yanıt vermesi ve Lewy Cisminin görülmemesi ile karakterize olan bir parkinsonizmdir. Söz konusu hastalığın patogene- zinden parkin ismi verilen, 465 amino asitlik proteini kodlayan 12 ekzonluk bir gendeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. 9 Türk ARJP ailesinden 13 birey üzerinde gerçekleştirilen bu çalışma sonucunda; 6 ailede homozigot tekli ekzo- nik delesyon (ekzon 4 (2 aile), ekzon 5 (2 aile), ekzon 3 (1 aile), ekzon 7 (1 aile), proteinde trunkasyona neden olan ekzon 8 de (Q311X) nonsense ve proteinde hidrofobik yapının değişimine neden olan ekzon 6 da (T240R) missense homozi- got nokta mutasyonlarının varlığı belirlenmiştir. Diğer 2 ailede ise ekzon 8'de (Q311X) heterozigot nokta mutasyonun varlığının bulunması üzerine gen dozaj tekniği kullanılmıştır (Taqman Probe). Beta aktin'in normalizasyon geni olarak kullanıldığı bu teknikte söz konusu ailelerin birinde ekzon 3 ve diğerinde de ek- zon 4 için oranın 0.5 'in altında olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma; Türk ARJP hastalarının fenotipik olarak Japonlara çok benzemesine karşın, tekli ekzonik delesyonlar ve daha sık görülen nokta mutasyonları bakımından genotipik olarak farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır.



Multiplarterio-Venöz Fistül Tıkanıklığı Olan Hastalarda Faktör V (G1691A) ve Protrombin (G20210A) Mutasyonlarının Moleküler Analizi:

F. Belgin ATAÇ¹, Namık ÖZBEK², Nurhan ÖZDEMİR³, Siren SEZER³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı- Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Anabilim Dalı- Ankara

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı - Ankara

Günümüzde koagülasyon yolunda oluşan çok çeşitli mutasyonların varlığı ortaya konmuş olup, bu durum Faktör V (FV) ve Protrombin genlerinde görülen nokta mutasyonlarının toplumda sık görülmesi açısından büyük önem kazanmıştır. Sıklığı toplumlar arasında farklılık gösteren bu mutasyonların ülkemiz için heterozigot sıklığı FV(G1691A) %7, Pt (G20210A) içinde %2.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz programına alınan ve multipl arteriovenöz fistül (AVF) trombozu gelişmiş 42 erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastaların periferik kan örneklerinden elde edilen DNA örnekleri "rapid-real time PCR" yöntemi ile çoğaltılmış ve bunu takiben florometrik DNA erime noktası analizi sonucunda %14.3 oranında FV(G1691A) ve %7.3 oranında ise Pt (G 20210A) mutasyonlarının varlığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, AVF trombozu gelişmiş KBY hasta popülasyonunda FV(G1691A) ve Pt (G 20210A) sıklığı topluma göre 2 kat artmış olduğunu göstermektedir. Söz konusu bu bulgular sık trombüs gelişen KBY' li hastalarda tıbbi ve cerrahi girişimler dışında genetik faktörlerin de gözönünde tutulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Risk grubunda olan hastaların önceden tespiti ile bir çok komplikasyonun önlenilebileceği düşünülmektedir.



Tip 2 Diabetik Kadınlarda Apolipoprotein E (Apo E) Genotipleri ile Menapozal Statü Arasındaki İlişki

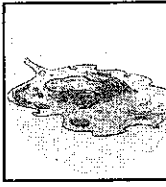
*Belgin SÜSLEYİCİ¹, Melek ÖZTÜRK¹, Selma YILMAZER¹,
Sophia VİSVİKİS², Gerard SIEST², Hüsrev Hatemi³*

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² Centre de Medecine Preventive, Nancy- France

³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Diabette etkin rolü olan apolipoprotein E (apo E) plazma lipoprotein düzenleyicilerindendir. Apo E geni polimorfiktir ve sık rastlanan 3 alleli (apo ε2, ε3, ε4), sırasıyla apo E2, E3, E4 izoformlarını kodlar. Bu çalışmada pre- ve postmenapozal tip 2 diabetik kadınlarda apo E allel dağılımlarını tespit etmeyi ve menopozun serum lipid, lipoprotein, apolipoprotein düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Çalışma tedavi görmekte olan 12 premenapozal, 69 postmenapozal tip 2 diabetik kadın ve 51 premenapozal, 27 postmenapozal kontrol kadın üzerinde yapıldı. Apo E genotipleri, DNA örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve HhaI restriksiyon izotiplenmesi ile belirlendi. Gerek diabetik gerekse kontrol postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara kıyasla apolipoprotein B ve kolesterol düzeyleri daha yüksek ($p<0.01$) bulundu. Glukoz konsantrasyonları ise diabetik gruptaki premenapozal kadınlarda postmenapozal kadınlara oranla daha yüksek ($p<0.05$) saptandı. Relatif allel sıklıkları diabetik grupta premenapozal kadınlarda apo E2 için 0.12, E3 için 0.83, E4 için 0.04, postmenapozal kadınlarda E2 için 0.08, E3 için 0.82, E4 için 0.08, kontrol grupta premenapozal kadınlarda apo E2 için 0.07, E3 için 0.79, E4 için 0.12, postmenapozal kadınlarda E2 için 0.11, E3 için 0.79, E4 içinse 0.09 olarak tespit edildi. Menapozal statünün apoE allel dağılımlarına herhangi bir etkisi saptanmadı.



Postmenapozal Osteoporozlu Kadınlarda Vitamin D Reseptör BsmI Polimorfizmlerinin Kemik Mineral Yoğunluğu ve Döngüsü Üzerine Etkileri

Belgin SÜSLEYİCİ¹, Nevin ERENŞOY¹, Melek ÖZTÜRK¹, Penbe ÇAĞATAY², Faruk ALAGÖL³, Refik TANAKOL³, Selma YILMAZER¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Bu çalışmada osteoporozlu postmenapozal Türk kadınlarında VDR geninin BsmI polimorfizmlerinin sıklığını saptamayı ve BsmI genotiplerinin Spina vertebrales (L2-4), Collum Femoris (FN), trochanter, wards üçgeni kemik mineral yoğunlukları ile birlikte osteokalsin, kalsitonin, hidroksiprolin, kalsiyum gibi bazı kemik mineral metabolizma parametreleri üzerine etkileri olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışma grubumuz tedavi gören 72 osteoporozlu postmenapozal kadın ve sağlıklı 20 postmenapozal kadından oluşturuldu. VDR geni BsmI polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon uzunluk parça polimorfizmi (RFLP) yöntemleri ile belirlendi. BsmI genotipleri hasta grubu için 16/72 BB, 53/72 Bb, 3/72 bb, kontrol grubu için ise 5/20 BB, 14/20 Bb, 1/20 bb olarak bulundu. VDR genotiplerinin kemik mineral yoğunlukları üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. BB genotipine sahip osteoporozlu kadınların Bb genotipindekilere oranla daha düşük FN, wards ve trochanter kemik yoğunlukları tespit edildi. Kontrol ve osteoporotik gruplar Bb izoformu için karşılaştırıldığında L2-4, wards kemik mineral yoğunlukları, ve serum Na^{2+} için farklar sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.05$ olarak bulundu. BB ve Bb genotipine sahip hasta kadınlar karşılaştırıldığında BB izoformundakilerin daha yüksek osteokalsin ve kalsitonin değerleri taşıdığı tespit edildi. Bulgular BB genotipine sahip kişilerin daha ciddi osteoporoz riski ile karşı karşıya olduğunu düşündürmektedir.



13 STR Lokusunun Alellerinin Dağılımı

**Üner ÜLKÜER¹, Melahat KURTULUŞ ÜLKÜER², Cüneyt ELMA¹
Tahsin KESİCİ³**

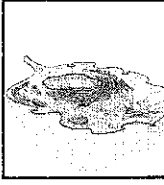
¹ Emniyet Genel Müdürlüğü, Kriminoloji Polis Laboratuvarları,
Biyolojik İncelemeler Şube Müdürlüğü, Ankara

² Gazi Üniversitesi, Kırşehir Eğitim Fakültesi, Kırşehir

³ Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Biyometri-Genetik Bölümü, Ankara

Forensik çalışmalar ve babalık davalarında kullanılan DNA analizlerinde; yaygın olarak STR (kısa ardısıra tekrarlayan diziler) lokuslarının tiplendirilmesi kullanılmaktadır. STR lokusları; 2-7 baz çifti uzunluğundaki tekrar ünitelerinden oluşmaktadır. İnsan genomunda yaygın olarak bulunan bölgelerdir. Bu bölgelerin çok çeşitli alelleri vardır ve bu alellerin ayrımı gözle rahatlıkla yapılabilmektedir.

Bu çalışmada; 13 STR lokusunun kısa sürede belirlenmesini sağlayan bir yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemde; tek bir multipleks PCR'la 13 farklı STR bölgesi ve marker olan amelogenin bölgesi çoğaltılmıştır. Multipleks PCR'da mavi, yeşil ve sarı renklerinde 3 farklı renk içeren primerler kullanılmıştır. Mavi renk veren fluoresein(FL) ile işaretli primerle; D18S51, D21S11, TH01 ve D3S1358 bölgeleri, sarı renk veren karboksi-tetrametilrodamin(TMR) ile işaretli primerle; FGA, TPOX, D8S1179, vWA ve amelogenin bölgeleri ve yeşil renk veren 6-karboksi-4',5'-dikloro-2',7'-dimethoksi-fluoresein(JOE) ile işaretli primerle CSF1PO, D16S539, D7S820, D13S317 ve D5S818 bölgeleri çoğaltılmıştır. Çoğaltılan bu bölgeler, kapiller elektroforezi olan ABI Prism[®] 310 Genetik Analizötörü kullanılarak, 50 kişinin 13 ayrı bölgesine ait alellerinin ayrımı yapılmış ve genotipleri belirlenmiştir. Her bir lokusun alel frekansları, gözlenen genotip sayısından hesaplanmıştır.



Adriyaminin Kardiyotoksitesitesi'nin Curcumin ve Erusik Asit Tarafından Modülasyonu.

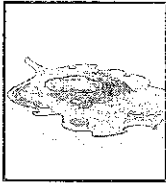
Zeynep DARENDELİLER¹, Tuncay ALTUĞ¹, Ayhan BİLİR², İbrahim BAYRAK¹, Meriç ALTINÖZ¹, Evin BOZÇALI¹, Aydın GÜLER³.

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı, İSTANBUL

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³ İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Adriyaminin antirasiklin grubu antineoplastikler arasında yer alan ve topoizomera-
z II enzimini bloke ederek etkiyen, kalp kasında ciddi toksisiteye neden olan bir
ilaçtır. Curcumin, Curcuma longa bitkisi kaynaklı diferuloil metan bileşiğidir,
kuvvetli antitümoral, antioksidan ve lipid düşürücü etkilere sahiptir. Erusik asit
(cis-13 dokozoenolik asit, Ω -9), yağ asitleri yıkılımından sorumlu peroksizom or-
ganellerinin sayı ve fonksiyonunu düzenleyen PPAR (peroksizom proliferatör ak-
tive edici) reseptörlerine bağlanmaktadır. Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakülte-
si Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında üretilen 40 adet genç
erişkin erkek fare kullanılmıştır. Grup1 Doxorubicin grubu olup (n=8), çalışma-
nın 7., 8., 14., 15., 21. ve 22. günlerinde i.p. yolla doxorubicin verildi. Grup 2 Do-
xorubicin+Erusik asit grubu olup (n=8), grup 1 ile aynı gün ve saatte doxorubicin
ve, hergün 100 mg/kg erusik asit i.p. yolla verildi. Grup 3 Doxorubicin+Curcu-
min grubu olup(n=8), grup 1 ile aynı gün ve saatte doxorubicin ile, hergün 200
mg/kg curcumin i.p. yolla verildi. Grup 4 Doxorubicin+Curcumin+Erusic asit
grubu olup(n=8), grup 1 ile aynı gün ve saatte doxorubicin verilip, grup2 ve grup3
ile aynı tedavi uygulandı. Grup 5 Kontrol grubu olup(n=8), tedavi uygulanmayıp,
doxorubicin verilen gün ve saatte serum fizyolojik aynı yolla verildi. Çalışmanın
23. gününde tüm gruplar kurban edildi, her gruptan 2'şer hayvanın kalp kasın-
dan örnekler elektron mikroskopisi için glutaraldehide alındı ve gerekli takibe
alındı. Adriyaminin, miyofibril destrüksiyonuna, Z bantları bütünlüğünde bozul-
malara, discus intercalaris yapılarında kalınlaşmaya ve grubumuz tarafından sap-
tanan enteresan bir bulgu olarak koroner endotelde çekirdek löbülasyonu ve lipid
granülasyonlarına yol açtı. Curcumin'de bu olumsuz değişikliklerin tamamı yok
denecek kadar azdı. Erusik asit ise kullanılan dozunda olumlu ya da olumsuz
düzeyde bir değişikliğe yol açmadı.



Miyelodisplastik Sendrom Olgularında Sitogenetik Analizin Önemi

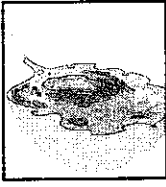
**Şefik GÜRAN¹ Muhterem BAHÇE² Yusuf TUNCA² Necat İMİRZALIOĞLU²
Ali UĞUR³ Cengiz BEYAN³ Serpil SUVAY¹ Atilla YALÇIN³**

¹ GATA Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

² GATA Tıbbi Genetik Bilim Dalı, ANKARA

³ GATA Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA

Miyelodisplastik sendrom kemik iliğinin disfonksiyonu sonucu kan hücrelerinin sayısal azlığı ve anomalileri ile karakterize bir hastalık tablosudur. Miyelodisplastik sendrom tanısı almış %20-40 olguda lösemi gelişmekte ve buna bağlı ölümler olmaktadır. Lösemi gözlenmeyen olguların yaklaşık yarısı ise kemik iliğinin disfonksiyonuna bağlı nedenlerle kaybedilmektedir. Miyelodisplastik sendrom etyolojisi bilinmemektedir ve hastalığı oluşturan moleküler mekanizmalar ortaya konamamıştır. Rutin sitogenetik analiz halen tanı ve prognoz takibinde en önemli kriter olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle Ocak 1998 tarihinden itibaren miyelodisplastik sendrom tanısı alan 23 olguda kan ve kemik iliği örnekleri sitogenetik incelemeye alınmıştır. Takibe alınan 23 olgunun 14 ü ilk tanı evresinde normal karyotip örnekleri göstermiş olup bu olgulardan 12 si halen takip edilmektedir. Sitogenetik incelemede normal olarak değerlendirilen iki olguda kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanmış ve bu olgularda biri 6 ay sonra lösemik transformasyonla kaybedilmiştir. Diğer olgu ise halen takip altındadır. İlk tanı evresinde sitogenetik anomali tanımlanan 9 olgudan biri uzun süreli takip edilememiş, ilk tanı evresinde farklı sitogenetik anomaliler tanımlanan 8 olgudan 2 si ilk tanı evresinden 8 ay ve 10 ay sonra lösemik transformasyon nedeni ile kaybedilmiştir. İki olgu elde edilen klonal sitogenetik anomaliler nedeni ile "high risk" kabul edilmiş ve olgular KİT'e alınmıştır. KİT yapılan bu iki olgu halen remisyondadır, takip edilmektedir. Sitogenetik anomali tanımlanan bir olgu ise uygun donör bulunamaması nedeni ile KİT programına alınamamıştır. Sitogenetik anomali tanımlanan 3 olgudan birinde lösemik transformasyon gelişmiş ve tedaviye alınmıştır. İlk tanı evresinde sitogenetik anomali tanımlanan iki olgu ise halen takip edilmektedir. Olgularda elde edilen sitogenetik anomaliler literatürde de tanımlandığı gibi sayısal ve yapısal olarak farklı kromozomları tutmaktadır. Bu denli farklı sitogenetik anomalinin aynı hastalık tablosunda görülmesi olgularda farklı mekanizmalar ile farklı moleküler değişikliklerin ortaya çıktığı fikrini kuvvetlendirmektedir. Ancak sitogenetik analizde patoloji gösterilen olgularda daha fazla oranda lösemik transformasyon gözlenmesi olgularda rutin yapılan sitogenetik analizin halen en önemli tanı ve prognoz kriteri olduğunu göstermektedir.



GSM Teknolojisinin İnsan Sağlığına Etkileri: Genel Bir Değerlendirme

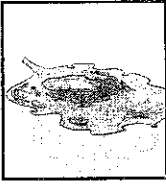
Tamer H. COSKUN

Pamukkale Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Elektromagnetik alanlar ve Mikrodalga Anabilim Dalı, Denizli

Yüzyılımızda çevrenin elektromagnetik dalga ve radyasyona maruz kalması gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde, herkes gerek evde gerekse iş yerinde çok karmaşık, çok geniş bir yelpazeyi kapsayan bir elektromagnetik alana maruz kalmaktadır.

Elektriğin bu kadar geniş kullanımının birçok avantajı olduğu açık olmakla beraber, düşük seviyede dahi olsa elektromagnetik alana maruz kalmanın insan ve çevre sağlığı açısından tehlikeli olabileceği konusunda ciddi şüpheler vardır. Bu şüpheler, yapılan bazı çalışmaların değişik kanser türleri ile yüksek gerilim hatlarından yayınlanan elektrik ve magnetik alanların bir şekilde korelasyonda olduğunun tesbit edilmesi sonucunda ortaya çıkmıştır. Buna ek olarak, son zamanlardaki şahsi haberleşme cihazlarındaki artış ve popularite toplumun yüksek frekans radyasyonu konusundaki duyarlılığını artırmıştır. Toplumda cep telefonları ve baz istasyonlarından yayılan radyasyonun baş ağrısı, hafıza kaybı, ve beyin tümörü gibi değişik hastalıklara sebep olduğu gibi söylemler yayılmaya başlamıştır.

Bu çalışmada GSM teknolojisi kısaca tanıtılmış ve GSM baz istasyonları ve mobil telefonlardan yayılan elektromagnetik radyasyonun insan sağlığı üzerindeki etkileri bu güne kadar yapılan çalışmalar ışığında irdelenmiştir. Isınmaya bağlı (thermal) ve ısınmaya bağlı olmayan (nonthermal) etkiler değerlendirilmiştir. Sinir sistemine, beyin fonksiyonuna, kalp ve kan basıncına etkileri, kanser ve diğer etkiler özetlenmiştir. Uluslararası standartlarda kullanılan elektromagnetik alan, elektrik ve magnetik alan şiddeti, özgül soğrulma oranı (ÖSO ya da SAR) gibi temel kavramlar işlenmiştir. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP)'ın belirlediği, ülkemizde de kabul edilen, izin verilen radyasyon seviyeleri verilmiştir.



Benzo(A)Piren'in Sıçan Üriner Sistemine Etkileri

Didem COŞAN, Ayşe BAŞARAN

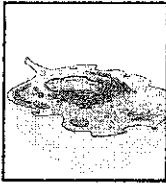
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) grubundan olan benzo(a)pirenin, kanserojen, mutajen ve teratojen etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, benzo(a)piren ile toksisite oluşturduğumuz hayvanların idrar parametreleri ve böbrek dokusunun histolojisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda 3-4 aylık, 27 adet Sprague-Dawley ırkı erkek sıçan kullanıldı ve bu sıçanlar 9 gruba ayrıldı. I. gruba fizyolojik sıvı, II. gruba mısır yağı, III. gruba benzo(a)piren uygulandı. Benzo(a)piren 10 günde bir defa 10 mg/kg olmak üzere 4 kez toplam 40 mg/kg ve mısır yağı, yine 10 günde bir defa 0.3 ml olmak üzere 4 kez, toplam 1.2 ml oral olarak verildi.

Hayvan kesiminden önce 24 saatlik idrar örnekleri toplandı ve eter anestezisi altında kalp kanı alındı, bunu takiben böbrek doku örnekleri nötral formaline kondu.

Alınan idrar, kan ve doku örneklerinde biyokimyasal ve histolojik değerlendirmeler yapıldı. Yapılan çalışma sonucunda hiçbir parametrede, kontrol grubu ile mısır yağı verilen II. grup arasında fark görülmedi. Benzo(a)piren verilen gruptaki (III.) idrar parametrelerinden, ürik asit, idrar kreatinin, kreatin klerensi, üre azotu ve serum kreatinin değerleri kontrole göre önemli derecede farklı olduğu, görüldü. Bu biyokimyasal bulguların, histolojik olarak da desteklendiği tespit edildi.



Siklofosfamidin Sıçanlarda Mikronükleus Sıklığı, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Ovaryum – Uterus Histolojisine Etkisi

Miriş DİKMEN¹, Ayşe BAŞARAN¹, Hasan Veysi GÜNEŞ¹, İrfan DEĞİRMENCI¹, Didem COŞAN¹, Hülyam KURT¹, M. Cengiz ÜSTÜNER¹, Ergin AÇIKALIN²

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Eskişehir

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji ABD, Eskişehir

Bu çalışma, kanser tedavisinde kullanılmakta olan siklofosfamid (CTX)'in mikronükleus sıklığı ve bunun yanında da idrar ve kan parametreleri ile ovaryum-uterus histolojisine etkisini araştırmak amacı ile yapıldı. Siklik aktivitesi olan 2,5-3 aylık 20 adet Spraque-Dawley ırkı dişi sıçan kullanıldı ve bu sıçanlar 2 gruba ayrıldı. I. gruba (Kontrol) 0.3 ml/gün serum fizyolojik (sf), II. gruba ilk 2 gün 50 mg/kg/gün yükleme ve sonraki günlerde 5 mg/kg/gün tedavi dozunda olmak üzere siklofosfamid (CTX) i.p. olarak verildi. Deneyin 21.gününde hayvanların 24 saatlik idrar örnekleri toplandı, deneyin bitimi olan 22. günde eter anestezisi altında kan ve doku örnekleri alındı. Çalışma sonunda, kontrole göre, CTX verdiğimiz II. grupta mikronükleus sıklığında, bazı biyokimyasal parametrelerden SGOT, SGPT, kreatinin klerensi, idrar kreatinini, üre azotu, ürik asit, idrar hacmi ve pH değerinde artış bulundu. Histolojik olarak II.grupta, kontrole göre, ovaryumda az sayıda küçük folikül, çok sayıda korpus luteum oluşumu, uterus dokusunda bez gelişimi azalması ve endometrium proliferasyonunun durduğu belirlendi.



Skolosidal Maddelerin In-Vitro Şartlarda *Echinococcus granulosus* Skolekslerinin Canlılığına Etkileri ve Bu Maddelerin Hidatid Kistlerinde Perkütan Yolla Kullanılmasının Klinik Değerlendirilmesi

Hilal ARIKOĞLU¹, Ahmet ARSLAN², Kemal ÖDEV³, Yahya PAKSOY⁴, Mahmut BAYKAN⁵, A. Bülent TURHAN¹, Bilal DİK⁶, Kemal ÇİFTÇİ⁷

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.B.D., Konya.

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.B.D., Gaziantep.

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D., Konya.

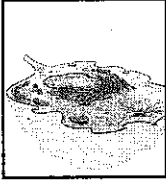
⁴ Ultra Görüntüleme Merkezi, Konya.

⁵ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.B.D., Konya.

⁶ Selçuk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Parazitoloji A.B.D., Konya.

⁷ Selçuk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji A.B.D., Konya.

Helmintlerden *Echinococcus granulosus* paraziti, insan ve hayvan ara konakçılarında çeşitli organ ve dokularda tutulum gösteren hidatid kist ya da hidatidozus oluşumuna yol açar. Hidatid kist, büyüyen kistin lokalize olduğu organda işlevsel bozukluklara neden olur. Kist hidatiğin bilinen tedavisi cerrahidir. Antihelmintik ilaç tedavisi çalışmaları halen devam etmektedir. Perkütan boşaltma ve yıkama yönteminin ise (PAIR-PD: Ponksiyon, Aspirasyon, İnjesiyon ve Reaspirasyon-Perkütan Drenaj) güvenli ve ucuz olması, hastanın kısa zamanda sağlığına kavuşabilmesi sebebiyle alternatif önemi artmaktadır. Bu çalışmada in-vitro şartlarda skolosidal maddelerin germinatif membran ve skolekslerle muamele edilerek skolekslerin canlılıklarını tamamen kaybettikleri sürelerin tayin edilmesi ve daha sonra bu skolosidal maddelerin PAIR-PD yönteminde kullanılarak hayvan ve insan kistleri ile muamele edildikten sonraki uzun süreli klinik takibinin değerlendirilmesi sunulmuştur. Germinatif membran ve skoleksler, mezbahalardan ve ameliyatlardan temin edilen kist ve kist sıvılarından elde edildikten sonra serum fizyolojik sıvısında toplandı. Skolosidal madde olarak %25'lik etilalkol, %0,5'lik gümüş nitrat, %20'lik hipertonic tuz çözeltisi ve albendazol süspansiyon çözeltisi kullanıldı. Her bir solüsyon için test ve kontrol grubu olacak şekilde 8 alt grup oluşturuldu ve skoleks canlılıkları değişen zaman aralıklarında eosin-Y boyası⁽¹⁾ ile kinetik olarak tayin edildi. Skoleks ve brood kapsüllerin alkol muamelesinde 25 dakikada, hipertonic tuz çözeltisinde 30 dakikada, gümüş nitrat çözeltisinde 60 dakikada canlılıklarını kaybederken albendazol süspansiyon çözeltisinde ise 48 saat sonra canlılıklarını kaybettikleri gözlemlendi. In-vitro test şartlarında skolekslerin ve brood kapsüllerin canlılıklarını kaybettikleri zaman temel alınarak bu skolosidal maddeler koyunlarda⁽²⁾ ve daha sonra insanlarda böbrek⁽³⁾ ve karaciğer kistlerinde PAIR-PD yönteminde kul-



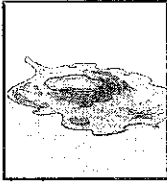
VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

lanıldı. %0,5'lik gümüş nitrat ve %20'lik hipertonic tuz çözeltisi 61 hastada 85 kiste uygulandı ve 7 yıllık takibi yapıldı. Antihelmintik mebendazol, albendazol ve praziquantal süspansiyon çözeltileri 5'i kontrol 17 koyunda 25 kiste uygulandı. Antihelmintik solüsyonlar

PAIR-PD işleminde kullanılırken tekrar boşaltma ve serum fizyolojik ile yıkama işlemleri yapılmadı ve antihelmintik ilaç solüsyonu kist içinde bırakıldı. Bu şekilde koyunlara yapılan uygulamadan sonra 1 yıllık takibi yapıldı. Müteakiben aynı antihelmintik solüsyonlar 28 hastada 73 kiste uygulandı ve 3 yıldan beri de takibi yapılmaktadır. Her bir takip grubunda takip süresince belirli zaman aralıklarında kistlerin ultrasonografik görüntüleri ve kist sıvısı örneklerindeki canlı skoleks tayinleri değerlendirildi. Sonuç olarak takip boyunca kistlerde önemli derecede küçülme gözlemlendiği gibi kist sıvısı örneklerinde de canlı skolekslere rastlanılmamıştır ve bu hastalarda yeni kistik oluşumlar da görülmemiştir. Bu sonuçlar, perkütan boşaltma ve yıkama yönteminin (PAIR-PD) cerrahi yöntemlerden daha güvenilir ya da en azından cerrahi yöntemlerle aynı derecede etkili olduğunu göstermektedir. Hatta tedaviden 48 saat sonra hasta taburcu edilebilmekte ve işinin başına dönebilmektedir. Tedavinin maliyeti de cerrahi yöntemlere nazaran yaklaşık 10 misli daha ucuz olmaktadır. Ancak PAIR-PD'de kullandığımız antihelmintik ilaçların asetik asitsiz ortamda çözünürlüğü çok düşük olduğu için ilaçların etkinliğini artıracak alternatif yaklaşımlar üzerinde çalışılmaktadır. Ayrıca In-vitro şartlarda skolekslerin canlılıklarını kaybetmelerinde en etkin skolosidal madde olarak etilalkol tespit edilmesine rağmen biliari sistem daralmalarına yol açtığı için PAIR-PD yönteminde kullanılmamıştır. Kistin küçülmesinin ve tamamen yol olmasının çok uzun zaman almasının sebebinin de E. granulosus'a özgün IgG'nin azalması ile kistin patojenik etkisinin azalması arasındaki bir ilişkiye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ağız yoluyla ilaç tedavisi takip grubunda akciğer tutulumlu kistlerin tedavisinin karaciğer tutulumlu kistlere göre daha başarılı bulunmasının nedeni (4), ilaç tedavisinden sonra karaciğer doku hücrelerinde antihelmintik ilaçların CytP450 yolu ile inaktive edilebileceğine bağlanmıştır.

Kaynaklar

1. Arıkoğlu H. Çeşitli Organ Tutulumlu Kist Hidatiğin Histolojik Yapısı ve Perkütan Drenaj Çözeltilerinin Skolekslerin Canlılığına Etkilerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi. Y. Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1996.
2. Ödev K., Paksoy Y., Arslan A., Baykan M., Ergül R., Dik B. Percutaneous Treatment of Hepatic Hydatid Cyst With Benzimidazolic Solutions: An Experimental Study in Sheep. IV. International Congress of the Mediterranean and African Society of Ultrasound (MASU), 149, 1998.
3. Ödev K., Kılınç M., Arslan A., Aygün E., Güngör S., Durak A.C., Yılmaz K. Renal Hydatid Cysts and the Evaluation of Their Radiologic Images: European Urology, 30: 40-49, 1996.
4. Ödev K., Paksoy Y., Aygün E., Şahin M., Karaköse S., Baykan M., Arıkoğlu H., Aksoy F. Sonographically Guided Percutaneous Treatment of Hepatic Hydatid Cysts: Long-Term Results. Journal of Clinical Ultrasound. In pressed.



Toluenin Lenfosit Yaşam Süresi Üzerine Etkileri

Etem AKBAŞ¹, Ayla ÇELİK², Ebru DERİCİ¹, Fatma SÖYLEMEZ¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Benzen türevi olan tolüen, tiner ve yapıştırıcılarda çözücü madde olarak kullanıldığından özellikle boya sanayinde, mobilyacılıkta ve ayakkabı imalathane ve tamirhaneleri gibi çok geniş bir alanda kullanılmaktadır. Kolay çözünürlüğü ve buharlaşma özelliği nedeniyle bu gibi işyerlerinde çalışanların toluenden solunum sistemi aracılığıyla yoğun etkilenimi söz konusudur. Bu çalışmada; 25'er kişilik gruplar halinde sigara içen ve sigara içmeyen ayakkabı tamircisi erkek bireyden deney grubu, sigara içmeyen ve sigara içmen sağlıklı erkek bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Bireylerden alınan kanın bir bölümü ile normal kromozom analizi yapılarak preparatlarda mitotik indeks (hücrelerin mitotik giriş hızı) değerleri bulundu. Kan örneğinin diğer bölümünden ise lenfosit sayısı saptandı. Bu iki değer yani, lenfositlerin mitotik giriş hızı ve mevcut sayısı korele edilerek lenfosit yaşam süresi üzerine etkisi belirlendi. Sigara içmeyen bireylerdeki mitotik indeks değeri 2,23 iken sigara içenlerde 2,70'e çıkarken ($p<0.01$) – Sigara içmeyen ayakkabı tamircilerinde 2,21'den sigara içen ayakkabı tamircilerinde 2,61'e yükselmiştir ($p<0.01$). Sigara içmeyen bireylerdeki lenfosit sayısı ise 2347 iken sigara içen bireylerde 2573'e çıkarken ($p<0.05$) – Sigara içmeyen ayakkabı tamircilerinde 2316 iken sigara içen ayakkabı tamircilerinde 2654'e yükselmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunda % 21 oranındaki mitotik indeks artışı - lenfosit sayısına % 9,6 olarak yansıyor lenfosit yaşam süresinde % 11,4 kısalma sağlarken ($p<0.05$) – Deney grubunda % 18,1 oranındaki mitotik indeks artışı - lenfosit sayısına % 14,6 olarak yansımıştır ($p>0.05$).



Kefal Sitokrom P4501A1 Geninin Klonlanması

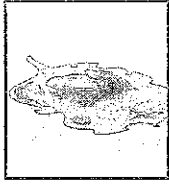
**Alaattin ŞEN¹, Jun-Lan WANG-BUHLER², Yea-Huey YANG², Emel ARINÇ³,
Donald R. BUHLER²**

¹Pamukkale Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Denizli

²Oregon State University, Environmental Health Sciences & Marine/Fresh Water Biomedical Center, Corvallis, USA

³Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Ankara

İzmir Körfezinden yakalanan kefal balığı (*Liza saliens*) karaciğerinden oluşturulan λZipLox cDNA kütüphanesinden alabalık CYP1A1 probu kullanılarak 2037 bp uzunluğunda CYP1A1 (P4501A1) (Gen bankası accession no: AF072899) geni klonlandı. Klonun 130 bp uzunluğunda 5'-ön dizi bölgesi, 1563 bp uzunluğunda ve 521 amino asit kodlayan ORF (kodlama bölgesi) ve 344 bp uzunluğunda 3'-ek dizi bölgesinden oluştuğu tespit edildi. Genin protein dizisi insan CYP1A1 geni ve 12 değişik balık CYP1A1 proteinleri ile yapılan dizin analizlerinde sırasıyla %56 ve %68-%96 benzerlikler gösterdi. Entrez ve Blast analizleri genin muhtemelen 7 eksondan oluştuğunu ve Southern blot analizi de genin tek kopye gen olduğunu gösterdi. Sekonder yapı analizleri ve phylojenetik analizler yapılarak genin diğer genlerle benzerlikleri ve ilişkileri araştırıldı.



Sağlıklı Türk Populasyonunda VDR Gen Polimorfizmi

Didem DAYANGAÇ¹, Eda ÖZAYDIN², Turgay COŞKUN², Hayat ERDEM¹,

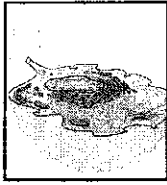
¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma ve Beslenme Ünitesi

VDR (Vitamin D Reseptör) proteini "trans acting" transkripsiyon düzenleyici faktörler grubuna giren ve 1,25-dihidroksivitaminD3'ün biyolojik etkilerini düzenleyen bir reseptördür. 75kb uzunluğunda 11ekzon içeren VDR geni 12q12-14'de haritalanmıştır. Bu gen içinde iki önemli polimorfik bölge bulunur. Bunlardan ilki ekzon2'de yerleşen FokI polimorfizmi olup protein sentezinin başlangıç kodonu olan ATG'yi oluşturur. İkinci polimorfik bölgede (intron8/ekzon9) ise ApaI, TaqI ve BsmI enzimlerinin kesim özellikleri değişmiştir.

Çalışmamızda yaşları 8-16 arasında değişen 52'si erkek, 34'ü kız toplam 86 sağlıklı bireyden oluşan grupta VDR geni ApaI, TaqI, FokI polimorfizmleri RFLP yöntemiyle analiz edildi. Genotipler ApaI= AA:%32.6, Aa:%52.3, aa:%15.1, TaqI= TT:%38.4, Tt:%45.3, tt:%16.3, FokI= FF:%54.7, Ff:%36, ff:%9 olarak bulunmuş, allel frekansları ise A:%58.7, a:%41.3, T:%61, t:%40, F:%73, f:%27 şeklinde hesaplanmıştır.

Çalışmamızda populasyona göre farklılık gösteren ve birçok hastalıkla asosiyasyonu bulunan VDR genotiplerinin sağlıklı Türk populasyonundaki dağılımını göstermek amaçlanmıştır. VDR gen polimorfizmlerinin öncelikle kemik metabolizmasının regülasyonunda, intrauterin gelişmede ve prepubertal çocuklarda postnatal büyüme faktörü olarak rol oynadığı bilinmektedir. Çeşitli gruplar osteoporoz, VitaminD resistan rikets, hiperparatiroidizm, paratiroidadenom, psoriasis, osteoartrit gibi hastalıklarla asosiyasyon çalışmaları yapmış, genetik yatkınlıklar göstermiştir. Sonuçlarımız, Türk toplumunda yapılacak olan VDR genotipi/hastalık asosiyasyon çalışmalarında kullanılmak üzere bir veri tabanı oluşturmaktadır.



Inhibition of growth of human prostate cancer cells by recombinant adenovirus expressing dominant negative mutant of FGFR1, flg, a potential gene therapy agent.

Mustafa Ozen^{1,2} and Michael Ittmann¹

¹Department of Pathology, Baylor College of Medicine, Houston, TX,

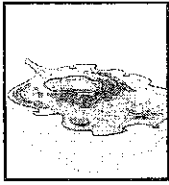
²Program in Human and Molecular Genetics The University of Texas Health Sciences Center and MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer and the second leading cause of cancer mortality in American men. A positive family history of prostate cancer is a risk factor for this disease, suggesting that certain genes may play an important role in its development and progression. Prostate growth is controlled by a variety of polypeptide growth factors, including Fibroblast Growth Factor (FGF) family. The FGF gene family consists of 18 genes that encode related polypeptide mitogens. FGFs are expressed abundantly in prostate tissue and required for prostate cells to grow in vitro. The action of FGFs is mediated by four high affinity tyrosine kinase receptors.

We have hypothesized that growth of prostate cancer cells can be inhibited by disrupting FGF signaling pathway. A recombinant adenovirus (Adflg-) expressing dominant negative mutant of FGFR1, flg has been constructed. Adflg- would deliver the dominant negative mutant of FGFR1 to the prostate cancer cells, disrupting its FGFs to induce prostate cancer cell growth and result in cancer cell death. In fact, Adflg- was able to inhibit the prostate cancer cell growth and eventually kill the prostate cancer cells in vitro. Adflg- treated cells showed 1) decreased cell proliferation and colony formation in vitro, 2) Increased expression of Cyclin B1, 2) decreased cdc2 kinase activity, 3) no change in p53, caspase 3, 7 and 9 expression, 4) increased number of G2 cells.

These results suggest that 1) FGFs are important in growth of prostate cancer cells, 2) Adflg- inhibits growth of human prostate cancer cell lines LNCaP, DU145, and PC3 in decreasing order, 3) This inhibition is due to the cell cycle arrest at G2 check point.

Adflg- is an invaluable tool for prostate cancer gene therapy and can be used as a gene therapy agent for human prostate cancer in the future after validation by in vivo experiments and clinical trials.



Differential gene expression analysis in prostate cancer using cDNA microarrays.

Mustafa Ozen¹, Kevin W Freeman², David M Spencer², Nancy L Weige³, Norman M Greenberg³, Timothy J Thompson⁴, Jeffrey J Tollett⁶ and Michael Ittmann¹

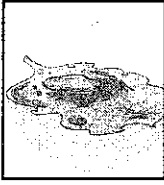
*Departments of Pathology¹, Immunology², Cell & Molecular Biology³
Urology⁴ and Molecular & Human Genetics Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA.*

DNA microarrays or biochips are perfectly suited for comparing gene expression in different populations of cells. Ultimately, a cell's role is determined by the proteins it produces, which in turn depend on its expressed genes. Comparative hybridization experiments can reveal genes which are preferentially expressed in specific tissues. Genetic disease is often caused by genes which are inappropriately transcribed or which are completely missing. Unlike some genetic diseases in which a single defective gene is always responsible, cancers appear clinically similar can be genetically heterogeneous. For example, prostate cancer may be caused by several different, independent regulatory gene defects.

The objective of this study is to pinpoint the transcription differences responsible for the change from normal to cancerous cells, and distinguish different patterns of abnormal transcription in prostate cancer.

Microarray technology has been used to compare metastatic versus non-metastatic and cancerous vs normal prostate cells. cDNAs from mouse and human prostate cell lines have been hybridized to microarrays carrying 6000 ESTs from known and unknown genes obtained from NCBI database. The arrays have been scanned by a laser scanner (Axon Instruments, Inc.) and analyzed using provided GenePix Pro (version 3.0) array analyzer software.

By comparing two population of cells, we were able to dissect out several genes that are differentially expressed in prostate cancer cells. Detail experiments about the function of each of these genes are in progress. From the preliminary results we have obtained, new targets for prostate cancer therapy and new diagnostic tools can be developed.



Tahmini Primerlerle ve Inverse PCR ile *Lactobacillus salivarius* M7'den çoğaltılan DNA parçalarının Klonlanması

Osman ÇATALOLUK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Giriş: Bu çalışmada laktik asit bakterilerinin (LAB) önemli bir alt gurubunu (sub-genus) teşkil eden lactobasillusların bir üyesi olan *Lactobacillus salivarius* M7'nin ürettiği salivarisin B (SalB) proteinini kodlayan gen ve ilgili nükleotid sıralarının elde edilmesinde kullanılan çeşitli PCR uygulamalarından elde edilen sonuçlar analiz edilmiş, çeşitli PCR kombinasyonlarının ilk defa elde edilecek bir genin klonlanması için gereken uygunlukta ürün sağlama imkanları araştırılmış, ve bu proteinin ifade edilebilme şartlarının metodolojiyi nasıl etkileyebildiği araştırılmıştır. Son olarakta, bu bakterilerin ileride vektör olarak kullanılıp kullanılmayacağı incelenmiştir.

Materyal ve Metod: Fizyolojisi ortaya konan (Çataloluk, O. 1998) *Lactobacillus salivarius* M7'den kromozomal ve plasmid DNA'ları elde edildi (Posno et al. 1991; Çataloluk et al. 2000). Elde edilen total DNA iki kısma ayrılarak bir kısmı sonikasyonla parçalandı. Kodon tercihi dikkate alınarak onaltı çift dejenere primer hazırlanarak Dejenere PCR, elde edilen ilk bilgilere göre de 5 primer hazırlanarak Inverse-PCR, son olarak ta gerçek dizilimi doğrulamak için düz (forward) PCR uygulamaları yapıldı. Elde edilen DNA parçaları *E.coli* Dh $\alpha 5'$ 'e ve *L.lactis* 1400'e klonlandı.

Sonuç: Polimeraz zincirleme reaksiyonu (PCR) geleneksel klonlama tekniklerine gerek kalmaksızın DNA'nın iki primer arasında kalan belirli bir bölgesinin enzimle çoğaltılmasını sağlayan çok güçlü ve oldukça hassas bir teknik olmasına rağmen protein amino asit sırasından gene ulaşımak istendiğinde her bir amino asit için virden fazla eşdeğerlikli kodon mevcudiyeti (degeneracy), DNA kalıbının konsantrasyonuna, reaktantların, ve kullanılan cihazın özelliklerine göre zorlaşır ve hata payı artar. Karşılaşılan zorluklar genin ORF'ini değiştireceğinden genin okunması, ifade edilmesi ve ürünün dış dünyaya naklini zorlaştırır hatta imkansız hale sokar. Sıcaklığın indirilmesi ve kullanılan dejenere primerler kalıp DNA'da uygun olmayan bölgelere de yapışarak farklı uzunlukta DNA parçacıkları çoğaltılabilir, nükleotid dizisi açığa çıkarıldığında çoğaltılan bölgedeki karışmalar ortaya çıkar ki bu özellikle gen ifadesini ve ürünün nakli için gerekli sinyalin (sec-independent universal ABC-transporter system) yanlış okunması ile sonuçlanır. Bütün bu sebeplere bağlı olarak elde edilen DNA parçalarının tekrar doğrulayıcı

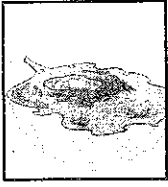


VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

mahiyette forward PCR ile son denemeleri yapılarak, klonlama ve dizi okunmasından sonra gen ifadesi çalışmaları yapıldığında daha iyi sonuçlar alınmış ve maddi kayıpların telafi edildiği görülmüştür.

Referanslar:

- 1-O.Cataloluk. *Lactobacillus salivarius* M7 tarafından üretilen yeni bir bakteriosin. III. Ulusal Mikrobiyoloji Kongresi, 23-25 Eylül 1998. Bursa-Türkiye.
- 2-Posno,M., Leer,RJN., Giezen van, MFJ., Heuvelmans, PTHM., Lokman,BC., and Houwels, PH. Incompatibility of lactobacillus vectors with replicons derived from small cryptic lactobacillus plasmids and segregational instability of the induced vectors. *Appl.Env. Microbiol.*1991. 57.1822-1828.
- 3-O.Cataloluk. Exopolisakkarid üreten laktobasillus bakterilerinden plasmid elde edilmesi ile ilgili yeni bir metod.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

POSTER SUNUMLARI



Spinal ve Bulbar Müsküler Atrofili Bir Olgu

Nurten KARA¹, Nilgün Cengiz², Sezgin Güneş¹, Taner Özbenli², Hasan Bağcı¹

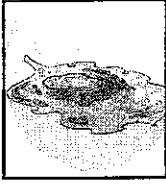
¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve ²Nöroloji Anabilim Dalları

Spinal ve bulbar müsküler atrofi (SBMA) veya Kennedy's hastalığı, genellikle erişkin dönemde (30-50 yaş) ortaya çıkan, ilerleyen kas zayıflığı ve atrofi ile karakterize nadir gözlenen bir kalıtsal nöropatidir.

SBMA, X'e bağlı bir moleküler düzensizlik olup proteinin N-terminal kısmında poliglutamin kodlayan androjen reseptör (AR) geninin iç ekzonunda yer alan (CAG)n triplet tekrarının artması ile oluşur. Normal populasyonda CAG tekrar sayısı 12 ile 30 arasındadır. SBMA'lı hastalarda ise tekrar sayısı 40 ile 72 arasında değişmektedir.

Bu çalışmada standart metodla saflaştırılan hasta DNA'larında AR geni CAG tekrar bölgesi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. Agaroz jel elektroforezi ile yapılan değerlendirmede; proband'ta genişlemiş allel (~50 CAG tekrarı), oğlunda normal allel (~18 CAG tekrarı), iki kızında, X kromozomlarının birinde normal alleller (~18 CAG tekrarı), diğer X kromozomlarında ise genişlemiş alleller (~50 CAG tekrarı) olduğu gözlemlendi. Probandın babasının normal allele (~20 CAG tekrarı) sahip olduğu, kız kardeşinin ise allellerinin ~20 ve ~50 CAG tekrarı içerdiği gözlemlendi.

Sonuç olarak moleküler tanı, klinik tanı ile uyumlu bulundu.



Mikronükleus Sıklığının Yaş ve Cinsiyet ile İlişkisi

Gülğün S. GÜVEN, Seniha HACIHANEFİOĞLU

İ.Ü. Genetik ve Teratoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (GETAM), İstanbul

Mikronükleuslar kromozom kırıklarının bir sonucu olarak, mitozun ilerleyen süresi içinde diğer kromozomlara göre geri kalarak, interfaz nükleusunun periferine yerleşmeleri nedeniyle meydana gelen mikroskobik oluşumlardır.

Çalışmamızda, yaşları 1-88 arasında olan 30 kadın ve 30 erkek olmak üzere 60 sağlıklı bireyin, APC (aphidicolin), FUdR VE Kafein ile indüklenen periferik lenfosit kültürlerinde gözlenen mikronükleus sıklığının yaş ve cinsiyet faktörleri ile olan ilişkisi incelendi.

Bu üç ajan ile indüklenen kültürlerde, yaşlı grubun (60-88 yaş; n=20) mikronükleus sıklığının, çocuk (1-14 yaş; n=20) ve erişkin (25-58 yaş; n=20) gruplarındakine göre anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca erişkin grubunda her üç ajanla indüklenen mikronükleus sıklığının, çocuk grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğuda gözlenmiştir. Diğer yandan aynı ajanla indüklenen kültürlerde, her üç yaş grubunda cinsiyetler arasında mikronükleus sıklığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda, yaş faktörünün mikronükleus sıklığı üzerinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir.



Oksidatif Ajanlarla İndüklenen in-vitro Genotoksisiteye ve Sitotoksisiteye Karşı Korunmada GSTM1 Genotipinin Etkisi

İlhan ONARAN¹, Gülgün S. GÜVEN², Ahmet ÖZAYDIN¹, Turgut ULUTİN²

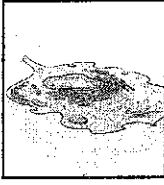
¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü,
Tıbbi Biyoloji ABD, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Genetik ve Teratoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (GETAM) İstanbul

Epidemiyolojik çalışmaların sonucu olarak çeşitli toksik maddelerin detoksifikasyonunda rol oynayan Glutasyon S-Transferaz M1'in (GSTM1) lokusundaki genetik çeşitliliğin, kanserin de yer aldığı oksidatif stres ile ilişkili hastalıklara karşı bireysel eğilimi etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Ancak, konuyla ilgili deneysel çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Çalışmamızda GSTM1 genotipinin oksidan kimyasallara karşı korumadaki rolünü karsinogenik özellikte oksidan maddeler olan kümen hidroperoksit (CumOOH) ve benzo (a) pirenin (BaP) lenfositler üzerindeki genotoksik ve sitotoksik etkileriyle araştırdık. GSTM1 null ve pozitif kişilere ait izole lenfositlerin bu ajanlarla inkübasyonu sonucunda elde edilen doz zaman cevap eğrilerinden aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

CumOOH ve BaP ile indüklenen hücre ölüm ve mikronükleus oluşum hızları ile oksidatif stres hasar miktarı, GSTM1 null genotipli ve pozitif genotipli bireylerin lenfositlerinde istatistiksel olarak farklı değildir. Ancak, GSTM1 null genotipli bireylerin lenfositlerinin BaP'ne maruz kalması sonucu PHA indüklenen hücre proliferasyonu daha fazla inhibe olmaktadır (GSTM1 null genotip için IC₅₀ 32±5,5; Pozitif genotip için IC₅₀ 41±5,0).

Sonuçlarımız, GSTM1 yetersizliğinin lenfosit oksidan savunmasını etkilemediği ve GSTM1 null genotipli lenfositlerin en azından hidroperoksitler tarafından indüklenen sitotoksisite ve genotoksisiteye karşı farklı bir eğilimde olmadıklarını gösterebilir.



Miyokard İnfarktüsünde PAI-2 Gen Varyantlarının PCR-RFLP ile Saptanması ve ACE Gen Polimorfizmi

Nur SAYHAN¹, Çiğdem BAYRAM-GÜREL¹, Şükriye YILMAZ¹,
Turgut ULUTİN²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi Genetik ve Teratoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (GETAM) İstanbul*

PAI-2 monositler tarafından üretilen ana bir fibrinolitik inhibitördür. Monositler aterogenez için çok önemlidir ve PAI-2 sentezini düzenlerler. Salgılanan PAI-2 ürokinazın inhibitörü olarak etki eder. PAI-2 geninin 2 varyantı A ve B olarak tarif edilmiştir. Varyant A Asn¹²⁰, Asn⁴⁰⁴ ve Ser⁴¹³'den varyant B ise Asp¹²⁰, Lys⁴⁰⁴ ve Cys⁴¹³'den ibarettir. PAI-2 varyantlarının koroner arter hastalığında ve miyokard infarktüsünde rol oynadığına dair bulgular vardır. ACE anjiotensin I'ı vasoaktif olan aldosteronu uyaran bir peptid olan anjiotensin II'ye dönüştüren bir peptidazdır. ACE genindeki bir insersiyon / delesyon polimorfizmi miyokard infarktüsüyle ilişkilidir. Biz bu çalışmada miyokard infarktüsünün moleküler genetik düzeyleri, ACE gen polimorfizmi ve PAI-2 varyantlarını 70 miyokard infarktüslü hasta ve 20 kontrol vakasında inceledik. Miyokard infarktüslü vakaların %50'si AA homozigot, %44'ü heterozigot ve %6'sıda PAI-2 genine göre BB homozigotur. Miyokard infarktüslü grupta DD, ID ve II genotiplerinin dağılımı, sırayla %36, %44 ve %20 olarak tespit edildi. Ayrıca AEC polimorfizminin serum ACE düzeyleriyle ilişkili olduğu görüldü.



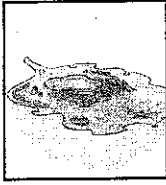
GSTM1 Negatif (Null) Genotipinin Reaktif Oksijen Metabolit Oluşumuna Etkisi

Mehmet GÜVEN, İlhan ONARAN, Ahmat ÖZAYDIN, Turgut ULUTİN

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü, Tıbbi Biyoloji ABD, İstanbul

Glutatyon S-Transferaz (GST) multigen ailesinin bir üyesi olan GSTM1; Çevresel karsinojenler, kemoterapik ajanlar, endojen olarak üretilen reaktif oksijen metabolitlerinin detoksifikasyonu ile ilişkili polimorfik bir enzimdir. GSTM1 geninin null polimorfizmini homozigot formunu taşıyan (enzim aktivitesi yok) kişilerin detoksifikasyon yeteneklerinin daha az olduğu kabul edilir. Çalışmamızda, izole lenfositlerde hidrojen peroksit ile oluşturulan oksidatif sitresin eliminasyonunda GSTM1 polimorfizminin rolünü araştırmak için 6 GSTM1 pozitif ve 5 GSTM1 negatif birey incelendi.

Hidrojen peroksit eliminasyonunda rol oynayan katalaz aktivitesi ortadan kaldırıldıktan sonra, hidrojen peroksit ile lenfositlerde oluşturulan reaktif oksijen metabolit şiddetinin GSTM1 pozitif bireylerde GSTM1 negatif bireylere kıyasla anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgu GSTM1'in bir detoksifikasyon enzimi olarak rolü temel alındığında, beklenen sonucun tersidir. Bu bulguyu açıklamak için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.



Eritrosit ^{86}Rb Transportunda Yaşlanmanın Etkisi

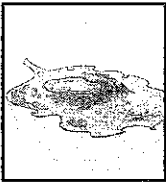
Mehmet GÜVEN, Gönül SULTUYBEK, Turgut ULUTİN

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü, Tıbbi Biyoloji ABD, İstanbul

Yaşlanma ile meydana gelen fizyolojik değişikliklerinin birçoğunun temeli henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücre membran kompozisyonundaki değişiklikler ve anormal elektrolit balansı yaşlanma ile meydana gelen değişikliklerden biridir. Sunulan çalışmanın amacı, potasyum iyonunun radyoaktif bir analogu olan ^{86}Rb (rubidium) transportunun yaşlanma sürecinden nasıl etkilendiğini tespit etmektir.

Çalışmamızda, 10 genc (26-50 yaş) ve 10 yaşlı (60-79 yaş) sağlıklı bireyin eritrositlerindeki ^{86}Rb transportunu inceledik. Yaşlı grubun total ^{86}Rb transportunun (187.3 ± 24.5 nmol/ ml cells per 60 min) genc gruba (260.5 ± 33.0 nmol/ ml cells per 60 min) kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik ($p < 0.001$). Total ^{86}Rb transportundaki azalma hem aktif transportan (121.6 ± 24.9 vs 160.9 ± 35.7 nmol/ ml cells per 60 min; $p < 0.01$) hem de pasif transporttan (66.0 ± 11.9 vs 99.5 ± 19.9 nmol/ ml cells per 60 min; $p < 0.001$) kaynaklanmaktadaydı.

Bu sonuçlar; Yaşlanma süreci ile hem hücresel membranın nonspesifik geçirgenliğinde hem de membran fonksiyonel enzim aktivitesinde bir azalmanın ortaya çıktığını göstermektedir.



Yenidoğan STZ-Diabetik Sıçanlarda Octreotidin Endocrin Pankreas ve Serum IGF-1 Düzeyi Üzerine Etkileri

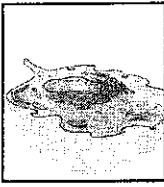
Fatma Kaya DAĞISTANLI, Matem TUNÇDEMİR, Melek ÖZTÜRK

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Bu çalışmada, somatostatin analogu octreotidin Yenidoğan STZ-diabetik (yd-STZ) sıçanların pankreas adacık hücreleri ve serum IGF-1 düzeyi üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık. Yenidoğan Wistar sıçanlardan 4 grup oluşturuldu. Doğumun 2.günü 1. ve 2.gruba STZ (100 mg/kg, tek doz, i.p) enjeksiyonu yapıldı. 2.grupa 12.haftadan itibaren 6 hafta octreotid (200µ/kg, i.p), 3.grupa aynı süre ve miktarda sadece octreotid uygulandı. 4.grup sağlıklı kontrol grubu olarak ayrıldı. Pankreas doku kesitlerine insülin, somatostatin ve IGF-1 antikoru ile immunbo-yama yapıldı.

Yd-STZ ve tedavili diabetik gruplarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla adacık B hücrelerinde IGF-1 ve insülin immunreaktivitesi azalmış görüldü. Adacık içerisinde IGF-1 immunreaksiyonunun B hücre lokalizasyonu tüm gruplarda benzer bulundu. Yd-STZ ve tedavili gruplarında ekzokrin pankreas içinde şiddetli immun reaktivite veren B hücre grupları görüldü. Yd-STZ diabetiklerde somatostatin içeren hücreler hipertrofik ve şiddetli immunreaktivite gösterirken sağlıklı kontrollerde somatostatin hücreleri adacık içerisinde düzensiz dağılım göstermekteydi. Yalnızca octreotide uygulanan grupta kontrol grubuna benzer morfoloji gözlenirken IGF-1 ve somatostatin zayıf immunreaktivite göstermekteydi. Serum IGF-1 düzeyleri STZ-diabetik ve tedavili grupta kontrole kıyasla azalmış olarak bulundu.

Octreotidin,endokrin pancreas hormonlarının biyosentez ve sekresyonunda direkt etkisi olduğunu gördük.



Balıkesir ve Yöresinde Eritrosit Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Aktivitesinin Normal Değerlerinin Belirlenmesi

Yusuf TURAN¹, Mustafa SOLAK²

¹Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Balıkesir

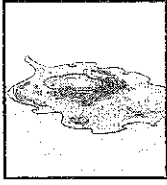
²Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Afyon

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD, EC 1.1.1.49) bakteri, protozoa ve memelilere kadar geniş bir canlı topluluğunda ve multisellüler organizmaların da bütün hücre tiplerinde bulunmaktadır. G6PD, pentoz fosfat metabolik yolunun ilk reaksiyonunu katalizlemekte ve düzenleyici anahtar enzim olarak da görev yapmaktadır. Pentoz fosfat metabolik yolunun sonunda, değişik biyosentez reaksiyonlarında koenzim olarak görev yapan NADPH ile nükleik asit sentezi için gerekli olan riboz-5-fosfat üretilmektedir.

G6PD aktivitesi Türkiye’de değişik bölgelerde araştırılmış ve enzimin yetmezliğinin sıklığı en fazla Akdeniz bölgesinde görülmüştür. Bununla birlikte, kısmen Ege kısmen de Marmara bölgesinde yer alan Balıkesir ili ve yöresinde bugüne kadar enzimin normal değerleri üzerine herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmada Balıkesir ili ve yöresinde oturan sağlıklı 259 birey rastgele seçilmiş, lökositozis veya trombositozis gösteren olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Kantitatif test sonuçlarına göre G6PD aktivitesinin ortalama değeri, yetmezlik görülmeyen erkeklerde 9.53 ± 8.24 IU/gHb ve 247.11 ± 40.6 IU/ 10^{12} RBC, kadınlarda 9.03 ± 1.83 IU/gHb ve 249.5 ± 41.74 IU/ 10^{12} RBC’dir. Erkeklerde tam yetmezlik görülme sıklığı %9.7, ara şekil gösteren olgular %0.7, kadınlarda ise olguların tamamı ara şekil olup oran %6.4 olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre, Balıkesir ili ve yöresinde erkek ve kadınlar arasında G6PD aktivitesi bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiş, enzim eksikliğinin sıklığı ise %8.49 olarak tesbit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: G6PD, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, Balıkesir.



Tip II Diabetiklerde N-Asetil β -D-glukozaminidaz düzeyleri

Müjgan Cengiz¹, Elif Özkök², Salih Cengiz³

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü
Cerrahpaşa İstanbul

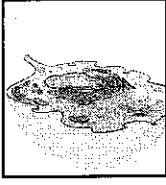
² İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Çapa İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Cerrahpaşa İstanbul

Lizozomal bir enzim olan N-Asetil β -D-glukozaminidazın (NAG) tübülüslerden atılması çeşitli böbrek hastalıklarında artmaktadır. Diabetes mellitüslü hastalar diabetlerinin ilerlemiş dönemlerinde tübülüs hasarı gösterebilmektedirler. Bu çalışmada tip II diabetli hastalarda renal bozukluğun erken tanımlanmasında yardımcı olduğu düşünülen NAG enzimiyle birlikte üre kreatinin ve HbA1c düzeyleri incelendi.

30 DM li hasta ve 20 kontrolün NAG düzeyleri spektrofotometrik, diğer parametreleri ise spektrofotometrik yöntem ile yapıldı.

Kontrol ve Tip II diabetli grubu bulgularının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Tip II Diabetli hastalardaki NAG /mg kreatinin değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. HbA1c düzeyleri de kontrollere göre artmış bulunurken üre ve kreatinin düzeyleri arasında önemli bir fark bulunamadı. Sonuç olarak renal ve sistemik bir hastalık bulunmayan tip II diabetli hastalarda renal NAG düzeyleri ölçülmesinin nefropatinin önlenmesinde yararlı bir marker olabileceği düşünülmektedir.



Tip II Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda, Akarbozun Amino Asit Düzeylerine Etkisi

*Ayşe BAŞARAN, M. Cengiz ÜSTÜNER, Hasan Veysi GÜNEŞ,
İrfan DEĞİRMENCİ, Miriş DİKMEN, Didem COŞAN*

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Eskişehir

Bu çalışmada, tip II diyabet oluşturulan sıçanlarda akarbozun amino asit düzeylerine etkisi araştırıldı.

İki günlük 28 yavru sıçanın 14 tanesinde 100 mg/kg STZ ile tip II diyabet oluşturuldu. Tüm yavrular 30 gün anne sütü, bunu takiben 6.hafta başına kadar da normal yem ve su ile yaşatılarak 4 gruba ayrıldı, bunu takiben 20. hafta sonuna kadar her gruba şunlar uygulandı.

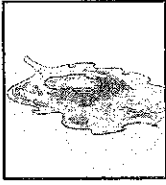
I. grup (kontrol)	Normal yem + su
II. grup	Akarbozlu yem + su
III. grup (Tip II diyabetli)	Normal yem + su
IV. grup (Tip II diyabetli)	Akarbozlu yem + su

Hayvanların her birinde, 20.hafta sonuna kadar belirli aralıklarla kan glukoz, HbA_{1c} ve 20. hafta sonunda bunlara ilaveten heparinize kanda (plazma) HPLC ile amino asit düzeyleri belirlendi.

Sonuç olarak; beklenildiği gibi, Tip II diyabetli sıçanların kan glukoz ve HbA_{1c} seviyelerinde artış görüldü. Tedavi amacıyla kullanılan akarbozun ise bunları kontrol değerlere yaklaştırdığı tesbit edildi.

Diğer yandan, akarboz verilen II. grupta serin; aspartik asit ve glutamik asit hariç tüm amino asitlerde kontrole göre önemli düzeyde artış görüldü. Tip II diyabet oluşturulan III. ve IV. grup sıçanlarda, glutamik asit, glisin, alanin, tirozin değerleri kontrole göre azalırken, histidin, valin, lösin değerlerinde artış saptandı.

Bütün bunlar, STZ'nin bozduğu kan glukoz ve HbA_{1c} düzeylerini akarbozun kontrol değerlerine yaklaştırdığını, fakat bunun yanında amino asit değerlerinde önemli değişikliklere neden olduğunu ortaya koymuştur.



Faktör V Leiden: Genç Yaşta Akut Miyokard İnfarktüsü Geçiren Hastalarda Sol Ventrikül Trombüs Gelişimi İçin Bir Risk Faktörü Olabilir mi?

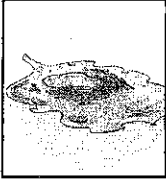
Fahri UÇAR¹, Şükrü ÇELİK², Ercüment OVALI³

¹KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji, ²Kardiyoloji ve Hematoloji BD3 -TRABZON

Faktör V Leiden 1. Kromozom üzerinde taşınan 22 ekzonlu faktör V (FV) geninin 10. ekzonundaki bir nokta mutasyonu sonucunda meydana gelmiştir. Oluşan mutant ürün aktifleşmiş protein C'yi yıkarak hiperkoagülasyon ve trombozlara sebep olduğu daha önceden bilinmektedir. Bilinen en sık koagülasyon anomalisi olan FV Leidenin sıklığı %3-7 arasında değişmektedir. Genç yaşta akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirip sol ventrikül trombüsü gelişenlerde bir risk faktörü olabileceği konusunda çelişkili bilgiler vardır. Çalışmanın amacı Türk toplumunda genç yaşta AMİ geçirenlerde sol ventrikül trombüsü oluşumunda FV Leidenin bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.

AMİ tanısıyla kardiyoloji servisine kabul edilen 80 kadın, 85 erkek (yaş ortalaması 35 ± 10) toplam 165 hasta ve kontrol grubu olarak AMİ öyküsü olan 80 olgu 36 kadın, 44 erkek (yaş ortalaması 58 ± 10) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların ve kontrol grubu olgularının venöz kanlarından elde edilen DNA örneklerinden polimeraz zincir reaksiyona dayalı restriction enzim analiziyle (PCR-REA) FVR⁵⁰⁶Q mutasyonu araştırıldı. Mutasyon AMİ geçirip sol ventrikül trombüsü gelişen hastaların %8.1'inde (+), kontrol grubunda 80 olgunun %8'inde (+) olarak saptandı ($p > 0.05$). Ayrıca cinsiyetler arasında da bir fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak ülkemizde AMİ sonrası sol ventrikül trombüsü gelişen hastalarda daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte FVR⁵⁰⁶Q mutasyonunun toplumumuzda tek başına bir risk faktörü olmadığı söylenebilir.



Miks Lenfosit Kültüründe KTÜ Deneyimi: Propidium Iodidli Flow Sitometrik Yöntem

*Fahri UÇAR¹, Ercüment OVALP², Fatma SÜMER², S. Sami KARTI²,
Yavuz TEKELİOĞLU²*

¹KTÜ Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji A.B.D., ²Hematoloji B.D.-TRABZON

Hematolojik malign hastalıkların, genetik ve sonradan kazanılmış bazı hastalıkların bir çoğunda kesin tedavi şekli olarak kabul edilen allojenik kemik iliği transplantasyonu (A-KİT) için HLA doku tiplemesi ve miks lenfosit kültürü (MLC) testleri gerekmektedir. Günümüzde HLA doku tiplendirmesi testleri PCR'a dayalı yöntemlere kaymış ve daha hassas sonuçlar elde edilmiştir. Ancak alıcı ile uygun vericinin hücrelerinin in vitro ortamda karşılaştırılması testi olan MLC bir çok laboratuvarlarda zor ve riskli bir metod olan radyoaktif yöntemlerle yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı laboratuvarımız da modifiye ederek geliştirdiğimiz flow sitometrik MLC yöntemi ve elde ettiğimiz sonuçların irdelenmesidir.

PCR-SSP yöntemi ile yapılan HLA doku tiplendirmesi sonucunda; full-match uyum gösteren 20 olgu, 1 mis-match uyum gösteren 8 olgu ve 2 yada daha fazla mis-match gösteren 10 olgu (toplam 38) çalışmaya alınmıştır. Full-match uyum gösterenlerin 19 tanesinde, 1 mis-match gösterenlerin 4 tanesinde MLC negatif olarak değerlendirilmiş diğer vakalarda pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bir mis-match olupta negatif sonuç verenlerde uyumsuzluğun class I grubu allellerde olması dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak klasik MLC'den farklı olan bu yöntemin; PCR-SSP sonuçlarıyla uyum gösteren radyoaktivite ölçümüne ihtiyaç göstermeyen hızlı, hassas ve güvenilir bir metod olduğunu düşünüyoruz.



Denizli'deki Tip 2 Diyabete Sahip Hastaların Ailelerinde Kalıtsal Yatkınlığın İncelenmesine Yönelik Bir Ön Çalışma

Züleyha Öztürk¹, A.Gaye Tomatır², Nevin Kuzu³

¹Pamukkale Üniversitesi, Araştırma, Uygulama ve Eğitim Hastanesi, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Yüksekokulu, Denizli

Diyabetin etiyolojisinde, genetik faktörün oynadığı rolün önemi bilinmektedir. Bu çalışmada; Denizli'deki Tip 2 Diyabete sahip hastalarda genetik yatkınlığı ölçmek amacıyla, Türk Diabet Cemiyeti Denizli Şubesine Başvuran 1362 kayıtlı hastadan, Tip 2 diyabete sahip, 40 yaşın üzerinde 149 kadın 151 erkek, toplam 300 hasta örneklem grubu olarak seçildi. Hasta grubunda aile öyküsü ortalama %65.3 olarak bulundu. Hastaların birinci derece yakınlarındaki diyabet öyküsü %36.7, ikinci derece yakınlarında %9.3, birden fazla yakınında %19.3 oranında saptandı. Yakınlarında diyabet bulunmayanların oranı ise %34.7 olarak belirlendi. Çalışmamız halen sürmektedir



Antiepileptik İlaç Alan Epileptik Çocuklarda Antioksidan Sistem Değişikleri 2 Yıllık Prospektif Çalışma

Adnan YÜKSEL¹, Müjgan CENGİZ¹, Mehmet SEVEN², Turgut ULUTİN¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü, Tıbbi Biyoloji*

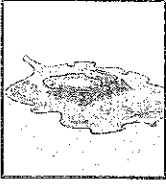
²*İstanbul Üniversitesi, Genetik ve Teratoloji, Uygulama ve Araştırma Merkezi (GETAM)*

Çalışmamızın amacı, iki yıl süre ile yalnızca Valproat (VPA) ve Carbamazepin (CBZ) tedavisi olan epileptik çocuklarda antioksidan sistemdeki değişiklikleri değerlendirmektir.

Bu amaçla eritrosit glutatyon, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz ve serum lipid peroksidasyon düzeyleri, sağlıklı 25 çocuk ve epilepsi tanısı konulmuş fakat henüz ilaç tedavisine başlanmamış 27 hastada test edildi. Daha sonra generalize epilepsili 14 hastaya VPA, fokal epilepsili 13 hastaya CBZ tedavisi başlandı. Testler ortalama 13. ve 24. aylarda tekrarlandı.

VPA alan hastalarda lipid peroksidasyon seviyeleri artarken glutatyon peroksidaz seviyeleri azaldı. CBZ alan hastalarda ise lipid peroksidasyon seviyeleri artış gösterdi.

Bu bulgular VPA tedavisinin CBZ tedavisine göre antioksidan sistemi daha fazla etkilediğini gösterdi.



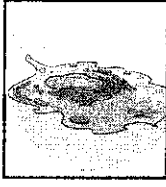
Familiyal Perisentrik İnversiyon Kromozom-1

Gülşen Ökten¹, Yaşar Kutbay¹, Filiz Yanık², Yaman Sağlam¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Samsun

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

Bu raporda, annesinde 46, XX, pii(1) karyotipi olan bir vakada pii(1) gözlendi ve bu olgunun klinik ve sitogenetik özellikleri incelendi. Ailedeki diğer pii (1) ler araştırıldı.



β Blokörü İzoproterenol'ün Bazı Serum Ve Kalp Kası Enzim Aktivitesi Üzerine Etkileri

***Hasan Veysi GÜNEŞ, Ayşe BAŞARAN, Cengiz ÜSTÜNER,
Didem COŞAN, Miriş DİKMEN, Hülyam KURT, İrfan DEĞİRMENCİ***

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Bu çalışmada, bir β blokörü olan izoproterenol'ün serum ve kalp kası enzim aktiviteleri üzerine etkisi araştırıldı. Araştırmada 21 adet 7 aylık Wistar albino sıçan kullanıldı.

I. gruba 0.3 ml serum fizyolojik

II. gruba 0.1 mg/kg izoproterenol

III. gruba 1 mg/kg izoproterenol

24 saat ara ile iki kere subkutan olarak enjekte edildi.

Deney bitiminde kalp kanı ve kalp ventrikül dokusunda; malondialdehit (MDA), süperoksit dizmutaz (SOD), Katalaz (Cat), serum glutamik okzaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT) ve Kreatin fosfokinaz (CPK) aktiviteleri ölçüldü. Sonuçta izoproterenolün serum MDA, CAT ve CPK aktiviteleri ile, kalp kasında MDA ve CPK aktivitelerini önemli düzeyde etkilediği belirlendi.



Doxorubicin'in Neden Olduğu Toksisitenin Engellenmesinde Demir Tutucu Desferrioxamine (Desferal)'in Kullanılması

**Hülyam KURT¹, Erinç ARAL², Miriş DİKMEN¹, Cengiz ÜSTÜNER¹,
Didem COŞAN¹, Ruhi UYAR³, İrfan DEĞİRMENCİ¹, Hasan V. GÜNEŞ¹,
Ayşe BAŞARAN¹**

¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Eskişehir

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, Eskişehir

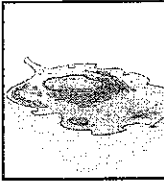
³Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Eskişehir

Bu çalışma, ratlarda idrar ve kan parametreleri, karaciğer, böbrek ve kalp dokuları üzerine doxorubicin'in neden olduğu toksik etkileri ve bu toksik etkilerin engellenmesi için kullanılan desferrioxamine (desferal)'in etkilerini araştırmak amacı ile planlandı.

Çalışmada, 3 aylık 28 adet erkek albino Spraque Dawley ırkı sıçan 4 gruba ayrılarak, I. gruba fizyolojik sıvı, II. gruba doxorubicin, III. gruba desferrioxamine (desferal) ve IV. gruba ise doxorubicin + desferrioxamine (desferal) verildi.

Deneyin bitiminde, 24 saatlik idrar örnekleri ile, eter anestezisi altında kan ve doku örnekleri alındı. İdrarda; hacim, pH, ürik asit, üre azotu, fosfor ve kreatinin ölçümü, serumda; kreatinin, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT) ölçümü yapıldı. Doku örnekleri de histopatolojik yönden değerlendirildi.

Yapılan biyokimyasal ve histolojik değerlendirmeler sonucunda, doxorubicin; idrar üre azotu, fosfor, serum kreatinin ve SGOT düzeylerini artırırken, bu yükselen idrar kreatinin ve kreatinin klerensi düzeylerini azalttı, Desferrioxamine (desferal) ise bu değerleri kontrol değerlerine yaklaştırdı. Karaciğer, böbrek ve kalp dokuları histopatolojik açıdan incelendiğinde, yine doxorubicin her üç dokuda da dejeneratif etkiye sahip olurken, desferrioxamine (desferal) bu dejeneratif etkileri düzeltme yönünde, önemli katkı sağladı.



Streptozotocin İle Tip II Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Akarboz Ve Rumex Patientia (Labada)'nın Karaciğer Ultrastrüktürüne Etkisi

İrfan DEĞİRMENCİ¹, Suna KALENDER², M.Cengiz ÜSTÜNER¹,
Yusuf KALENDER³, Hasan Veysi GÜNEŞ¹, Ayşe BAŞARAN¹

¹Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Ankara

Bu çalışma, streptozotocin (STZ) verilerek tip II diyabet oluşturulan Wistar albino yavru sıçanlarda, karaciğerin elektron mikroskobik yapısı ve bu yapıya akarboz ve *Rumex patientia*'nın etkilerinin olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda 42 adet, 2 günlük, Wistar albino yavru sıçan kullanıldı. Sıçanlar 6 gruba ayrıldı ve bu gruplardan 4, 5 ve 6. Gruplara önce STZ verildi. Daha sonra 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. gruplara sırayla su, % 2 *R. patientia* tohumu dekoksiyonu, 40 mg akarboz/100 g yem, 40 mg akarboz/100 g yem, su ve % 2 *R. patientia* tohumu dekoksiyonu verildi. Deney sonunda karaciğer dokuları elektron mikroskobunda değerlendirildi.

Sonuçta, kontrole göre, sadece STZ verilen 5. grup sıçanların karaciğer hepatositlerinde mitokondrilerin çoğunda aşırı bir şişkinlik ve bazı hepatositlerde buna ilaveten farklı büyüklükte çok fazla lipid taneciği gözlemlendi. STZ+Akarboz verilen 4. grup sıçanların hepatositlerinde, patolojik bir durum gözlenmemekle birlikte, sitoplazmalarında lizozomal yapıların varlığı dikkati çekmiştir. STZ+labada verilen 6. gruptaki sıçanların hepatositlerinde ise mitokondrilerin bir kısmında şişmeler gözlenmiş, ancak mitokondrilerde meydana gelen bu şişme, STZ verilen gruptakilerle karşılaştırıldığında, sayısal olarak daha azdır. Yine bu grupta lipid taneciklerine de rastlanmamıştır.



L-Arjinin ve Soğuk Stresi Uygulamasının Bazı Sıçan Dokularında Etkilerinin Araştırılması

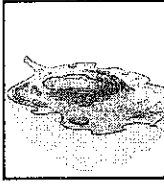
Şengül YÜKSEL¹, Muhittin YÜREKLİ²

¹*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Malatya*

²*İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Malatya*

L-Arjinin ve soğuk stresinin adrenal medulla, kalp ve hipotalamus dokularında tirozin hidroksilaz (TH) enzim aktivitesi ve total RNA seviyesi üzerine etkileri ile bu hayvanların serumlarında total protein, glukoz, kolesterol ve trigliserit miktarı üzerine etkileri araştırılmıştır.

Yapılan çalışmada, L-arjinin uygulama grubunda hipotalamusta TH aktivitesi hariç diğer dokularda enzim aktivitesinin ve total RNA seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Serumda total protein ve kolesterol miktarı azalırken glukoz ve trigliserit miktarı artış göstermiştir. Soğuk stresi grubunda ise adrenal medullada total RNA miktarında azalma hariç diğer dokularda TH enzim aktivitesi ve total RNA seviyesinde artış saptanmıştır. Serumda ise L-arjinin uygulamasındaki gibi total protein ve kolesterol miktarı azalırken glukoz ve trigliserit miktarı artış göstermiştir.



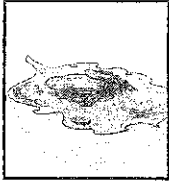
Epinefrin ve Soğuk Stresi Uygulamasının Tirozin Hidroksilaz Enzim Aktivitesi Üzerine Etkileri

Şengül YÜKSEL¹, Muhittin YÜREKLİ²

¹İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Malatya

²İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Malatya

Epinefrin ve soğuk stresinin adrenal medulla, kalp ve hipotalamus dokularında tirozin hidroksilaz (TH) enzim aktivitesi ve total RNA seviyesi üzerine etkileri ile bu hayvanların serumlarında total protein, glukoz, kolesterol ve trigliserit miktarı üzerine etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmada, epinefrin uygulanan sıçanların adrenal medulla, kalp ve hipotalamus dokularında TH enzim aktivitesinde ve total RNA miktarında belirgin bir artış saptanmıştır. Serumda total protein ve kolesterol miktarı azalırken glukoz ve trigliserit miktarı artış göstermiştir. Soğuk stresi grubunda ise adrenal medullada total RNA miktarında azalma hariç diğer dokularda TH enzim aktivitesi ve total RNA seviyesinde artış saptanmıştır. Serumda ise total protein ve kolesterol miktarı azalırken glukoz ve trigliserit miktarı artış göstermiştir.



Miyofasyal Ağrı Sendromu İle Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

M. Emin ERDAL¹, Hasan HERKEN², M. Necip MUTLU³, Yıldırım BAYAZIT⁴

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, 33160-MERSİN

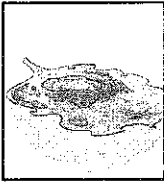
²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, 27310-GAZİANTEP

³Selçuk Üniversitesi Diş Hek.Fak., Ağız, Diş, Çene Hast.Cerrahisi ABD, KONYA

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz ABD, 27310-GAZİANTEP

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Katekol-O-metiltransferaz (Catechol-O-methy transferase, COMT) gen polimorfizmi ile miyofasyal ağrı sendromu (Myofacial Pain Syndrome, MFPS) arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. **Çalışma Dizayını:** MFPS tanısı konulan 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak 113 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Bütün MFPS'lu hastalara SCL-90-R, BDS ve STAI-I ve II testleri uygulandı. **Metot:** Hasta ve kontrollerden alınan periferik kan lökositlerinden DNA izolasyonu yapıldı. COMT'un 1047 pozisyonundaki G→A geçişine bağlı olarak ortaya çıkan polimorfizmi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) ve restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) yöntemleri kullanılarak saptandı. Elde edilen sonuçlara göre MFPS ile COMT polimorfizmi arasındaki ilişki incelendi. **Bulgular:** MFPS ile COMT polimorfizmi arasında ilişki yoktu (ki kare, $p>0.05$). MFPS'lu hastalar arasında temporomandibular eklem problemi olmayanlarda LL genotipinin, temporomandibular eklem problemi olanlara göre daha sık bulunduğu tespit edildi ($p>0.05$). Nokturnal bruksizm (nocturnal bruxism) ile COMT polimorfizmi arasında ilişki yoktu ($p>0.05$). **Sonuç:** MFPS ile COMT polimorfizmi arasında ve COMT polimorfizmi ile hastaların psikik durumları arasında ilişki bulunamamıştır. COMT polimorfizmi sadece MFPS'lu hastalarda katekolamin içeren ilaçların kullanılması düşünüldüğünde, doz ayarlaması yapmak açısından önemli olabileceği düşünülebilir.



Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizminin Migrendeki Anlamı

M. Emin ERDAL¹, Hasan HERKEN², Mustafa YILMAZ³, Yıldırım BAYAZIT⁴

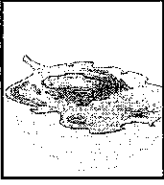
¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, 33160-MERSİN

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, 27310-GAZİANTEP

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 27310-GAZİANTEP

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz ABD, 27310-GAZİANTEP

Katekol-o-metiltransferaz (Catechol-O-methyltransferase, COMT) katekolaminleri veya katekolamin içeren ilaçları S-adenozil-L-metionine bağlı olarak metil konjugasyon yoluyla inaktif hale getiren bir enzimdir. Bu çalışmada, COMT polimorfizminin migren hastalığındaki anlamını ortaya çıkarmak amacıyla, migrenlilerde COMT ekspresyonu ve polimorfizmi araştırıldı. Çalışmaya 52 migrenli hasta ve 67 sağlıklı kişi dahil edildi. Migren tanısı Uluslararası Baş ağrısı Cemiyetinin (International Headache Society), 1988 kriterlerine göre konuldu. COMT polimorfizmi PCR-RFLP(Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) tekniği kullanılarak çalışıldı. Aralarında zayıf bir istatistiksel fark olmasına karşın ($p=0.049$), L/L genotipi sağlıklı kontrollerde migrenlilere oranla daha sıklıkta olduğu gözlemlendi. Diğer genotiplerin (L/H, H/H) sıklığı ise, her iki grup arasında benzerlik gösteriyordu. Migrenlilerde, H/H genotipi ile ailesel migren hikayesi bulunması arasında ilişki vardı ($p=0.01$). Migren ile birlikte gerilim baş ağrısının olduğu durumlarda, H/H genotipinin daha sık ortaya çıktığı bulundu ($p=0.03$). Sonuç olarak, migrenliler ve sağlıklı kontroller arasında COMT polimorfizmi açısından zayıf veya anlamsız derecede bir ilişki bulunmasına karşın, bu polimorfizm migrenlilerde kullanılabilecek katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında kişisel farklılıklar oluşturabileceğinden dolayı, farmakolojik açıdan önemli olabileceği ileri sürülebilir.



Duchenne/Becker Kas Distrofili Hastalarda Distrofin Genindeki Delesyonların Polimeraz Zincir Reaksiyonu İle Moleküler Analizi (*)

M. Emin ERDAL¹, Münife NEYAL², Mustafa YILMAZ², İ.Ömer BARLAS³

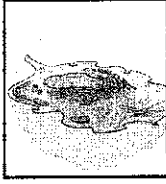
¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, 33160-Mersin

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 37310-Gaziantep

³ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, 27310-Gaziantep

(*) Bu araştırma Gaziantep Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (TF.97.08).

Duchenne/Becker kas distrofisi (DMD/BMD), ilerleyici kas zayıflamasıyla seyreden X kromozomuna bağlı ressesif geçişli bir hastalıktır. Bu çalışmada, 23 farklı aileden 36 DMD/BMD'li hastada Polimeraz zincirleme reaksiyon tekniği (PCR) kullanılarak distrofin genindeki delesyonlar araştırıldı. Akraba olmayan 4 hastanın distrofin geninde, bir veya daha fazla eksonda delesyon saptandı. Basit ve kolay olan bu teknik doğum öncesi dönemde DMD/BMD'li hastaların saptanmasında büyük yarar sağlayacaktır.

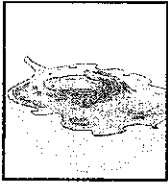


Kurşun, Çinko ve Kadmiyuma Maruz Kalan İşçilerdeki Mikronukleus Artışı

**Zuhal Hamurcu¹, Hamiyet Dönmez¹, Recep Saraymen²,
Halil Demirtaş¹, Nalan İmamoğlu¹**

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve ²Biyokimya Anabilim Dalı

Mesleksel olarak kurşun (Pb), çinko (Zn) ve kadmiyum (Cd) metallerine maruz kalan işçilerle (31 kişi) kontrol işçilerin (mutfakta çalışan 20 kişi) kan lenfositlerindeki mikronükleus (MN) sıklıkları değerlendirilmiştir. Bu metallere maruz kalan işçilerin, kontrol işçilere göre daha yüksek MN değerlerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Maruz kalan işçilerin kanlarındaki Pb konsantrasyonları kontrollere göre önemli oranda yüksek bulunurken ($p<0.001$), bu grupların kanlarındaki Zn ve Cd konsantrasyonları arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$). Sonuçlarımız kurşunun genotoksik aktivitesi ile birlikte, ülkemizdeki metal işçilerinin, genotoksik hasara karşı yeterli ölçüde korunamadıklarını da göstermektedir.



Identification Of Two Different Mutations In The PDS Gene In An Inbred Family With Pendred Syndrome.

**PJ COUCKE¹, P VAN HAUWE¹, LA EVERETT², Osman DEMIRHAN³,
Y. KABAKKAYA⁴, N L DIETRICH², RJH SMITH⁵, E COYLE⁶,
W REARDON⁷, R TREMBATH⁵, PJ WILLEMS¹, E D GREEN²,
G VAN CAMP¹**

¹Department of Medical Genetics, University of Antwerp-UIA, Uniuersiteitsplein1, 2610 Antwerp, Belgium.

²Genome Technology Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA.

³Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, University of Çukurova, 01330 Balcalı-Adana, Turkey.

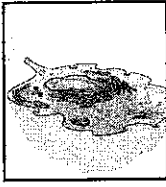
⁴Department of Otolaryngology, Orta Doğu Private Hospital, Adana, Turkey.

⁵Department of Otolaryngology, University of Iowa Hospital, Iowa City, USA.

⁶Department of Genetics, University of Leicester, Adrian Building, Leicester LE17RH, UK.

⁷Division of Clinical Genetics and Fetal Medicine, Institute of Child Health, University of London, UK.

Recently the gene responsible for Pendred syndrome (PDS) was isolated and several mutations in the PDS gene have been identified in Pendred patients. Here we report the occurrence of two different PDS mutations in an extended inbred Turkish family. The majority of patients in this family are homozygous for a splice site mutation (1143-2A→G) affecting the 3'splice site consensus sequence of intron 7. However, two affected sibs with nonconsanguineous parent are compound heterozygotes for the splice site mutation and a missense mutation (1558T→G), substituting an evolutionarily conserved amino acid. The latter mutation has been found previously in two Pendred families originating from The Netherlands, indicating that the 1558T→G mutation may be a common mutation.



Ailevi Akdeniz Ateşinde Met694Val Mutasyonunun ARMS Tekniği İle Analizi

Ramazan GÜNEŞAÇAR¹, Fuat DİLMEÇ², Hüseyin ÖZER¹, Halil KASAP³, Eren ERKEN¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı

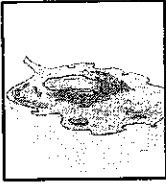
²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Türk, Ermeni, Yahudi ve Araplarda sık görülen, abdominal ağrı, ateş, plörit ve artrit ile karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. 16. kromozomda bulunan (16p13.3) AAA hastalığı geni (MEFV) son yıllarda klonlanmış ve bu genin eksprese ettiği 781 amino asitten ibaret proteine pyrin veya Marenostirin adı verilmiştir. MEFV bölgesinde şimdiye kadar 20 çeşit missense mutasyon saptanmıştır. Met694Val mutasyonunda, MEFV'nin 10.eksonunda 2080. pozisyondaki adenin nükleotidi yerine guanin nükleotidinin girmesiyle (A→G) sentezlenen proteinde 694.pozisyondaki metionin amino asiti yerine valin geçmektedir.

AAA hastalığında Met694Val mutasyonunun ARMS tekniği ile analizi amacıyla yapılan bu çalışmada akrabalığı olmayan 22 hastanın 17'sinde (%77.27) Met694-Val mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyona sahip hastaların 8'inde (%47) Met694Val mutant allelinin yanında normal allel saptanmıştır (heterozigot). Bu 8 olgu fenotipik olarak taşıyıcı olabilecekleri gibi karşı allelde bir başka MEFV mutasyonuna sahip olabilirler (compound heterozigot). Mutant allêlin yanında normal allel taşımayan 9 hasta (%53) Met694Val yönünden homozigot bulunmuştur. 22 hastanın 5'inde (%22.72) ise Met694Val mutasyonuna rastlanmamıştır.

Klinikte AAA bulguları olan ve kolşisin profilaksisine cevap veren heterozigot Met695Val mutasyonu saptanmış olan 8 olgu ve Met694Val mutasyonu saptanamayan 5 olguda diğer MEFV mutasyonlarının araştırılması gerekmektedir.



Adana Yöresinde Sık Rastlanan Sivrisinek Türlerinin Karyotip Analizi

Songül BUDAK¹, Mülkiye KASAP¹, Davut ALPTEKİN¹

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana

Sivrisinekler genellikle morfolojik özellikleri sayesinde ayrılabilirdiği halde bazı türlerde bu özellikler yeterli olmadığından sitogenetik yöntemler de tanıda kullanılmaktadır.

Sivrisinekler *Chagasia bathana* ($2n=8$) hariç, $2n=6$ kromozoma sahiptir. Karyotip çalışmaları beyin, testis ve ovaryumda yapılmaktadır.

Anopheles sacharovi, *Anopheles superpictus* ve *Culex pipiens*'in karyotip çalışmalarında da beyin ve testis kromozomları kullanıldı. Bu türlerde III nolu otozomal kromozomun en büyük, II nolu otozomal kromozomun orta büyüklükte ve I nolu seks kromozomunun en küçük kromozom olduğu belirlendi. *An. sacharovi* ve *An. superpictus*'ta seks dimorfizmi (X,Y) görüldüğü halde *Cu. pipiens*'te seks dimorfizmi yoktur. Giemsa C-bantlama yöntemi ile bu üç türün kromozom bant biçimleri ve kromozom uzunlukları belirlendi. Buna göre *Cu. pipiens*'in en büyük kromozomlara, *An. sacharovi*'nin orta büyüklükte ve *An. superpictus*'un en küçük kromozomlara sahip olduğu tespit edildi.



Friedreich Ataksisi görülen ailelerde sitogenetik ve moleküler incelemeler.

Mehmet Bertan YILMAZ¹, Halil KASAP¹, Dilara SÜLEYMANOVA¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana

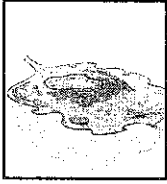
Friedreich Ataksisi, ilerleyen nörodejenerasyon ve hipertrofik kardiomyopati (kalp büyümesi) ile ortaya çıkan, otozomal resesif geçiş özelliği gösteren bir hastalık olup, hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu olan X25 (FRDA) geninin 9. kromozomun q13-q21.1 bölgelerinde kodlandığı açıklanmıştır.

Friedreich Ataksisi vakalarının %96'sındaki hastalık nedeni, genin 1. intronunda bulunan GAA trinükleotid dizisi tekrar sayısının aşırı artış göstermesidir. Vakaların % 4'lük kısmına ise X25(FRDA) gen bölgesinde oluşan nokta mutasyonları sebep olmaktadır.

Bu çalışmada Ç.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi biyoloji ve Genetik ABD. ve Nöroloji ABD. polikliniklerinde Friedreich Ataksisi tanısı konulan üç hasta ve ailelerinin genetik konsultasyonu, kromozom analizi yapılmış. Hasta ve sağlıklı kişilerde X25 (FRDA) gen bölgesindeki GAA trinükleotid tekrar bölgesi PCR tekniğiyle çoğaltılarak GAA trinükleotid dizisi tekrar sayısı incelenmiştir. Burada, şu ana kadar ki üç hasta ve ailelerinde yapılan çalışma sonuçları sunulmaktadır.

Klinik olarak hastalık tanısı konan üç probandın kromozom analizleri neticesinde; probandların birinde ve ailesinde translokasyon gözlenirken diğer bir probandda inversiyon tespit edilmiştir. Bir probandda ise herhangi bir kromozomal düzensizlik tespit edilememiştir. Bu probandların moleküler inceleme sonuçlarıysa klinik tanıyı doğrular niteliktedir.

Burada rastlanan kromozom anomalilerinin Friedreich Ataksisi ile ilişkili olup olmadığı bu aşamada belirlenememiştir. Muhtemeldir ki bu tip hastalarda hem kromozom hem de gen seviyesinde oluşan iki mutasyon mevcuttur. Şu ana kadar yapılan moleküler incelemelerin sonuçlarının değerlendirilmesi ve olası nokta mutasyonlarının tespiti daha ileri ki aşamalarda yapılacak olan SSCP ve sekans analizlerine bağlı olarak belirlenecektir.



Hipertrofik Kardiyomiyopatiye Neden Olan β -Miyozin Ağır Zinciri (β -MHC) Gen Bölgesindeki 4 Malign Mutasyonun Taranması

*Orhan TERZİOĞLU¹, F. Sırrı ÇAM¹, İstemi NALBANTGİL²,
Filiz ÖZERKAN², Murat ÖZDAMAR³, Mert ÖZBAKKALOĞLU⁴,
Meral KOZAN⁵*

¹Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD,

²Ege Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD,

³Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD,

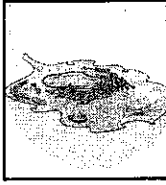
⁴SSK Tepecik Hast. Kardiyoloji Bölümü,

⁵SSK Tepecik Çocuk Hastanesi İZMİR

Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. HCM'de sol ventrikül hipertrofisi, sarkomer yapısında değişiklik ve miyozit hipertrofisi en sık rastlanan durumdur. Hastalık klinikte, asemptomatik durum, şiddetli kalp yetmezliği veya ani kalp ölümü olarak görülebilir.

Ailesel olarak HCM görülen kişilerin % 20-30'unda, β -miyozin ağır zincir geninde farklı mutasyonlara rastlanmıştır. Kötü prognoz, yüksek penetrans, yüksek sıklıkta ani kalp ölümü ve şiddetli sol ventrikül hipertrofisi gözlenenlerde, en sık olarak Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp ile Arg719Gln mutasyonları saptanmıştır.

9 ailesel HCM hastasından, beyaz ırkta en sık gözleendiği ifade edilen 4 mutasyon için tarama amacıyla kan alındı. Örneklerden alınan kanlardan fenol-kloroform ekstraksiyonu ve etanol çöktürme yöntemiyle DNA'lar elde edildi. Mutasyonların bulunduğu DNA bölgeleri PCR ile çoğaltıldı. Arg403Gln, DdeI; Arg453Cys, NlaIII; Arg719Trp ve Arg719Gln, MspI enzimi ile RFLP yapıldı. Hastaların hiçbirinde mutasyonların bulunmadığı saptandı.



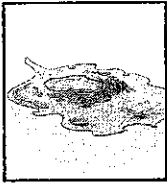
The Inactivation Difference Between Antibodies Is Higly Variable Dynamic

Mehmet KORKMAZ¹, Neşe AKIŞ², Michael P. MADAIIO²

¹Balıkesir Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu 10100-Balıkesir,TÜRKİYE

²University of Pennsylvania School of Medicine, Renal Electrolyte and Hypertension Division, 19104-6144-Philadelphia, Pennsylvania,U.S.A.

Two nephritogenic monoclonal antibodies derived from MRL lpr/lpr mouse, H147 and H257, were studied for their inactivation dynamics. Antibodies were isolated from hybridoma supernatants by Protein A affinity chromatography under mild conditions, and stored at 4 C or at -20 C in stabilizer (Pierce Chemicals). H147 lost its binding capacity partially in a month, and totally in a year if kept at 4 C, however H257 did not lost its activity in any storage condition at all. The result suggests that each antibody has different inactivation dynamics, and the need to store them appropriately should be a very important issue in immunochemistry.



Miyopili Bir Ailenin 18p11.31 ve 12q21.23 Lokuslarına Bağlantısının Linkage Analizi ile Araştırılması

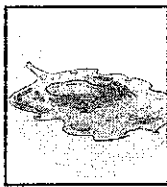
**Ersan KALAY¹, Ahmet KARAGÜZEL¹, Fatih DEMİRBAŞ², Nilüfer ŞAHİN¹,
A. Nurten AKARSU³**

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

³Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, (TÜBİTAK) DNA/Doku Bankası ve Gen Araştırmaları Laboratuvarı, Ankara

Miyopi, %25'lik görülme oranıyla en yaygın göz hastalıklarından biridir. Miyopinin etiyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu yapılan aile çalışmaları ile ortaya konmuştur. Otozomal dominant kalıtım kalıbına uyan ve patolojik bulguları olan yüksek miyopili ailelerde yapılan haplotip analizlerinde 18 numaralı kromozomun 18p11.31 bölgesinde 7.6 cM'lık bir lokusun ve 12 numaralı kromozomun 12q21.23 bölgesinde 30.1 cM'lık bir lokusun miyopiye bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, yapılan klinik muayene sonucunda Stickler sendromu tip I ve II, Marfan Sendromu ve Juvenile glaucoma olmadığı belirlenen 51 bireylik bir ailede 8'i patolojik olmak üzere 20 bireyde miyopi belirlenmiştir. Nite-liğin otozomal dominant bir genle kalıtıldığı varsayımı altında 18p11.31 bölgesi için D18S59, GATA178F11, D18S48, D18S1138 ve 12q21.23 bölgesi için D12S1684, D12S1064, D12S1300, PAH, D12S1605 markırları kullanılarak haplotip analizi yapılmıştır. Gerek haplotip analizi sonuçlarına, gerekse LOD skor hesaplamalarına göre elimizdeki ailenin 18p11.31 ve 12q21.23 lokuslarına bağlantı göstermediği belirlenmiştir.



Increased Cell Proliferation and R.Msp1 Fragmentation Induced BY 5-Aza-2-Deoxycytidine In Rat Testes Related To The Gene Imprinting Mechanism

Öztürk ÖZDEMİR¹, H.Eray BULUT², Mehmet KORKMAZ³,
Bilge ONARLIOĞLU² and Ahmet ÇOLAK¹

¹Department of Medical Biology and Genetics,

²Department of Histology-Embryology, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, 58140-SIVAS,

³Department of Medical Biology, Health High School, The University of Balıkesir, BALIKESİR.

Abstract

DNA methylation is one of the crucial mechanisms for cellular and tissue differentiation during developmental stages in mammals. 5-aza-2'-deoxycytidine, a specific cytosine DNA methyltransferase inhibitor, is known to cause DNA hypomethylation in CpG, CpNpG and CCGG sequences. Therefore the present study was designed to determine the effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on the germinal cells of the adult rat testicular tissue. Rat testicular tissues from the 5-aza-2'-deoxycytidine treated experimental and non - treated control groups were processed for light microscopy and also for genomic DNA isolation assays. The isolated genomic DNAs were digested with R.Msp1 in order to determine the methyl pattern differences in the enzyme cognate CCGG sequence.

Testicular tissues from treated rats showed increased cell proliferation when investigated at the light microscopical level. On the other hand, genomic DNA of these proliferative tissue showed high fragmentation sizes of R.Msp1 digestion when compared to controls. While the R. Msp1 digested control group DNA fragmentation condensed at approximately 4700 -5100 bps size, the experimental group DNA fragmentation was condensed at 700 - 900 bps size. In addition, 5-aza-2'-deoxycytidine has effects on increased cell proliferation via the loss of somatic *de novo* gene imprinting. These results imply that abnormally imprinted normal somatic cells in mammals are susceptible to epigenetic modification. These results also suggest that the genomic DNA of testicular tissues from control rats is resistant to R.Msp1 while DNA from the experimental group testicular cells demonstrating high proliferation rate could not resist to R.Msp1 digestion due to DNA hypomethylation in CCGG sequence. In conclusion, it could be suggested that the reversal of gene imprinting in germinal cells may cause an increased cellular proliferation and R.Msp1 fragmentation when induced by 5-aza-2'-deoxycytidine.

Key Words: 5-aza- 2'-deoxycytidine, cell proliferation, R.Msp1 fragmentation, testes, rat



Complete Androgen Insensitivity Syndrome with 45,XY,t(13q;14q) translocation (Two cases)

Öztürk ÖZDEMİR¹, Selma SÜNGÜ¹, Ferda PERÇİN¹ and İlhan SEZGİN¹

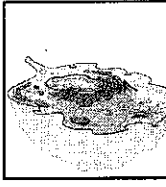
¹Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, 58140-SIVAS, TURKEY

Abstract

Androgen insensitivity syndrome occurs in a complete and incomplete form. The complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) or complete testicular feminisation (TF) is the most common form of male pseudohermaphroditism and is due to end-organ unresponsiveness to androgens. These individuals may have a normal external female phenotype. Testes are present in the abdomen or inguinal canal, the vagina is blind, and no uterus or uterine tubes are present. TF is characterized by 46, XY karyotype, external female phenotype, intra-abdominal testes, absence of uterus and ovaries, blindly ending vagina, cliteromegaly, and gynecomastia.

In order to confirm these characteristics, we report two cases of complete androgen insensitivity syndrome from one family with 45,XX,t(13q;14q) chromosomal complement and with complete TF clinical features. The chromosomal translocation is not generally considered part of the clinic spectrum in this group patients and most possibly it is the first report in the literature. Both patients came to medical attention because of primary amenorrhea as the only pathology, with normal external, female genitalia. In the karyotype analysis, the chromosome constitution of both cases were revealed as 45,XY,t(13q;14q). One of sister (Case 2) was married without any vagenoplasty and has a sexual intercourse problems. The family study showed us that the mothers and possibly the maternal grandmother of the patients are heterozygous carriers for this mutation, whereas the father does not carry it, supporting the view that androgen insensitivity syndrome is an X chromosome-linked disorder. Normal value at testosterone level, presence of Y chromosome and other clinical findings showed our cases are complete TF syndrome. In our cases possibly beside of AR mutation they are carrier of 13 and 14 chromosomes translocation. The detailed family health history (pedigree) was diagrammed and the probands and some other family members were informed and genetic counseling was given about the condition.

Key Words: Two sibling reports, testicular feminisation syndrome, 45,XY,t(13q;14q) karyotype.



Spontan Transloke Down Sendromlu Bir Olgu

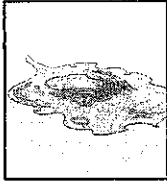
Öztürk ÖZDEMİR¹, Ahmet ÇOLAK¹, İlhan SEZGİN¹ ve Fikriye POLAT²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ²Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Biyolojik Bilimler Bölümü 58140-SIVAS

Özet

Klasik Down Sendromu bulgularına sahip kız çocuğunda yapılan sitogenetik değerlendirme sonucunda 46,XX,t(21q21q) kromozom yapısı saptandı. Anne - babasının normal karyotipte oldukları saptanan olguya "Spontan Transloke 21q21q Down Sendromu" tanısı kondu. Kliniğimizde saptanan ilk spontan Down Sendromu olgusu olması nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Spontan Down Sendromu, 46,XX,t(21q;21q) karyotip

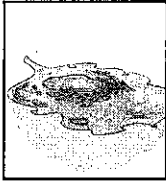


Fare Peyer Plaklarındaki Özel Venüllerin (Hev'lerin) İnce Yapıları ve Lenfosit Göçü

Erdal BALCAN, Remziye DEVECİ, Sabire KARAÇALI

Ege Üniversitesi Fen Fak. Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji ABD, İzmir

Bu çalışmada, Peyer plaklarında, lenfosit göçünün gerçekleştiği özel venüller olan HEV (High Endotelial Venüller)'lerin ince yapılı elektron mikroskobu ile araştırılmıştır. İnce barsak villuslarının hemen altında yer alan HEV'lerin duvarları esas olarak kübik yapıdaki endotel hücreler ile sitoplazmaları elektronca daha açık renkte boyanan hücreler ve parakortikal bölgeye geçiş yapan lenfositlerden oluşmaktadır. HEV duvarı, farklı genişliklerde olabilen bir dış tabaka ile kuşatılmıştır. Dış tabaka içerisinde, HEV duvarı ile yer yer yüzleşen destek hücreleri bulunmaktadır. Kübik endotel hücreleri sitoplazmik organel bakımından zengindir. Granüllü endoplazmik retikulum dar ve uzun kanallar şeklindedir. Bu dar kanalların içinde yer yer enine köprüler şeklinde görülen, septat desmosomlara benzer oluşumlar yer alır. Açık renk sitoplazmalı hücreler, elektronca az yoğun sitoplazmaları ve yaygın sitoplazmik uzantılarıyla kübik endotel hücrelerinden kolayca ayrılır. Granüllü endoplazmik retikulum zarları değişik irilikte keseler şeklindedir. Komşu epitel hücrelerle yan duvarları arasında uzun mesafede şekillenmiş septat desmosomlar ve fibrili gelişmiş desmosomlar görülür. Gelişmiş sitoplazmik uzantıları ve sitoplazmik içerikleriyle lenfositlere antijen sunumunda rol alan Langerhans hücrelerine ve lenfoid dokuların parakortikal bölgelerinde bulunan dallanmış (interdigitating) hücrelere morfolojik olarak çok benzemektedir. Gözlemler bu hücrelerin, parakortikal bölgeden HEV duvarına göç edebilen dallanmış hücrelerin bir türü olabileceğini düşündürmektedir. Lenfositlerin, HEV Duvarı içerisindeki göçleri sırasında açık renk sitoplazmalı hücrelerin ve kübik endotel hücrelerin sitoplazmik uzantıları tarafından tamamen ya da kısmen kaşatıldıkları ya da bu hücrelerin yan duvarları arasında bulundukları belirlenmiştir. Bu geçişler sırasında lenfositlerin şekillerinde değişiklikler olmaktadır.



Flow Cytometry ile Panel Reaktif Antikorların Belirlenmesi

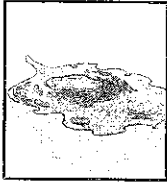
*Tülay Kılıçaslan Ayna¹, Anastassia Michailova², Mahmut Çarin¹,
Elissaveta Naumova²*

¹*İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Çapa, İSTANBUL*

²*University Hospital "Alexandrovska" Division of Clinical and Transplantation Immunology, SOFIA*

Böbrek nakillerinde anti-donör antikorlar grafi sağkalımını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bu antikorlar, red olmuş nakiller, gebelik ve kan transfüzyonlarından dolayı oluşabilmekte ve genel olarak Panel Reaktif Antikor (PRA) adını almaktadırlar. PRA genellikle serolojik yöntemlerle saptanmaktadır. Ancak son yıllarda PRA'ların, Flow cytometry (FC) yöntemleriyle daha doğru ve detaylı bir şekilde belirlenebileceği görülmüştür. Bunlardan; Flow-PRA screening yöntemi ile antikorların % pozitifliği belirlenirken, Flow-PRA spesifik yöntemi ile oluşmuş antikörün hangi HLA antijenine spesifik olduğu tesbit edilmektedir. Her iki testte de insan serumundaki HLA antikorlarının FC yoluyla taranması için saflaştırılmış HLA antijeni ile kaplı mikro boncuklar kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, FC cross-match (FCXM) yapılmış 11 hastanın Flow-PRA'ları araştırılmıştır. FCXM sonucu negatif olan 8 hastanın, Flow-PRA screening neticesi negatif olarak bulunurken, FCXM sonucu pozitif olan üç hastanın da PRA screening neticesinin pozitif olduğu görüldü. Bu antikorların Flow-PRA spesifitesi araştırıldığında, hastalardan birinde HLA-A11, A26 ve B18'e spesifik, ikinci hastada HLA-Bw4 ve Bw6'ya spesifik anti-HLA antikorları belirlendi. PRA sonucu pozitif olan üçüncü hastada ise, antikor spesifitesi belirlenemedi. Human Leucocyte Antigen (HLA) Sınıf I ve Sınıf II antikorlarını basit, hızlı ve spesifik bir yöntemle belirleyen Flow-PRA yöntemlerinin gelecekte daha fazla kullanım alanı bulacağı düşüncesindeyiz.



Pediyatrik Hastalarda CsA Kan Düzeyi Tayininde Abbott-Emit Metodlarının Karşılaştırılması

*Hayriye ŞENTÜRK¹, Selvi A. KAYA¹, Tülay K. AYNA, Mehmet Gürtekin²,
Nevin YALMAN², Sema Anak², Hülya Bilgen², Mahmut ÇARİN¹,
Gündüz GEDİKOĞLU².*

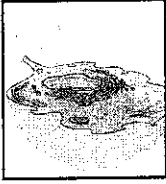
¹İ. Ü, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Çapa / İst.

²İ. Ü, İstanbul Tıp Fakültesi, Kemik İliği Nakli Ünitesi, Çapa / İst.

Çeşitli otoimmün ve hematolojik hastalıkların tedavisinde, organ ve doku nakli yapılan hastalarda, immün sistemi baskılamak amacıyla kullanılan en yaygın ajanlardan birisi CsA dır.

Bu çalışmada Mart 1999-Ağustos 1999 tarihleri arasında çocuk kliniğinde tedavileri süren yaş ortalaması $12,38 \pm 4,14$ arasında değişen, çeşitli hematolojik hastalıkları sahip (AML n:5, KML n:3, FAA n:3, ALL n:2, MDS n:1, Kronik İTP n:1, Evans sendromu n:1, AA n:2, Hemofagositik sendrom n:1) 19 pediatrik hastaya GVHD profilaksisi amacıyla ve böbrek nakli olan 2 hastaya rejeksiyonu önlemek amacıyla, günde 50-150 mg/kg parental veya oral olarak uygulanan CsA'nın kan düzeylerini 2 farklı yöntemle belirlemeyi ve bu yöntemlerin dozla korelasyonunu saptamayı amaçladık. CsA düzeyleri, spesifik ölçüm yöntemlerinden olan; TDx-m FPIA - Abbott ve EMİT- Behring yöntemleri kullanılarak test edildi.

Yapılan toplam 160 testte, CsA kan düzeyi sonuçları incelendiğinde; EMİT sonuçlarının ortalaması $118,85 \pm 44,78$, Abbott sonuçlarının ortalaması $140,80 \pm 60,91$ olarak bulunmuştur. Bu iki yöntemle elde edilen CsA sonuçları ve alınan doz ile CsA kan düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; EMİT-Abbott sonuçları arasında korelasyon r: 0,842, EMİT-Doz arasındaki korelasyon r: 0,783, Abbott-Doz arasındaki korelasyon r: 0,763 olarak tespit edilmiştir. Alınan doz ile elde edilen sonuçların ortalaması wilcoxon testine göre kıyaslandığında, Abbott sonuçları > Doz (18 hasta), Abbott sonuçları < Doz (3 hasta), EMİT sonuçları > Doz (17 hasta), EMİT sonuçları < Doz (4 hasta) olarak bulunmuş ve Abbott-EMİT sonuçları ise Abbott < EMİT (2 hasta), Abbott > EMİT (18 hasta), Abbott = EMİT (1 hasta) olarak tespit edilmiştir. Sonuçta; CsA metabolitleri ile yüksek oranda cross reaksiyon verdiği bilinen Abbott yöntemi EMİT yöntemi ile kıyaslandığında $p < 0.05$ olarak



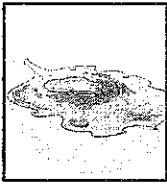
HBV Genomunun Mikroenjeksiyon Yöntemi ile Fare Embriyolarına Aktarılarak Transgenik Fare Modelinin Oluşturulması

Müge CANER¹, Sezen ARAT², Ayşe Özer¹, Beyazıt ÇIRAKOĞLU^{1,2}

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, Marmara Araştırma Merkezi, İstanbul

Hepatit B Virüsü (HBV) akut, kronik karaciğer hastalıklarının yanı sıra, hepatoselüler karsinomaya (HCC) neden olan bir DNA virüsüdür. İnsan sağlığını tehdit eden en önemli risk faktörlerinden biri olan HBV'nin, konak sayısının sınırlı olması ve virüsün üretildiği in vivo kültür sisteminin yokluğu, virüs ile ilgili araştırmalarda HBV genomunu (kısmi/bütün) taşıyan transgenik fare modellerinin önemini arttırmıştır. Bu çalışmada, ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunu yaratan HBV ile özellikle HCC ilişkisinin araştırılabileceği transgenik fare modeli oluşturulması planlanmıştır. HBV genomunu taşıyan plazmitten saflaştırılan tüm HBV genomu mikroenjeksiyon yöntemi ile fertilizasyon sonrası elde edilen CD-1 soyu fare tek hücreli embriyolarına aktarılmıştır. HBV genomu taşıyan fare embriyoları anestezi altındaki pseudopregnant CBGF1 soyu farelere yerleştirilmiştir. Manipülasyon sonrası doğan fare yavrularından transgenik olanlar polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve dot-blot yöntemi ile saptanmıştır. Transgenik farelerin serumlarında ve karaciğerlerinde ELISA ve immünohistokimyasal yöntemlerle HBV yüzey antijen (HbsAg) gen ekspresyonu belirlenerek, ülkemizde ilk kez HBV transgenik fare modeli gerçekleştirilmiştir.



Nörofibromatozis Tip 1' de Moleküler Genetik Analizler

*Sibel OĞUZKAN¹, Mine CİNBİŞ², Şükriye AYTER¹, Banu ANLAR²,
Sabiha AYSUN²*

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

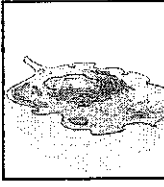
²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1); Otozomal dominant olarak kalıtılan, insidansı 1/4000, penetransı tam, ekspressivite değişkenliği gösteren nörokutanöz bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu olan NF 1 genindeki mutasyonlar gelişimsel abnormalitelere ve çeşitli tümörlerin oluşumuna sebep olmaktadır.

NF 1 geni kromozom 17q 11.2'de lokalize 350 kb uzunluğunda bir gen olup 60 ekzon içeren mRNA kodlar. Genin merkezinde ekzon 21-27a'yı kapsayan bölge, GTPaz aktive edici proteinle ilişkili bölge (GRD) olarak adlandırılır. NF 1 proteini olan nörofibrominin 360 amino asitlik bu bölgesi (GRD) Ras onkogeninin "down" regülatörü olduğundan NF 1 geni tümör supressör gendir.

Genin büyüklüğü, mutasyonların heterojen olması (240 mutasyon) ve mRNA'nın işlenmesi, gen ile ilgili DNA analizlerini güçleştirmektedir. Komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini düşüren ve tümörler nedeniyle hayatı tehdit edici olan hastalığın indirekt analiz yöntemi ile aile içinde geçişinin takip edilmesi ve taşıyıcı bireylerin saptanması önemlidir.

Çalışmamızda toplam 39 bireyden oluşan 7 aile araştırma kapsamına alınmıştır. Her bireyde genin proksimalinde bulunan pHHH202, p11.3C4.2, distalinde bulunan pEW206, pEW207, p2.F9.8 isimli RFLP marker'lar ve genin içinde bulunan EVI20 (CA), Alu, IVS38GT53.0 ve IVS27TG24.8 mikrosatellit marker'lar test edilmiştir. RFLP marker'lar PCR ve enzim kesimi ile test edilirken, mikrosatellit marker'lar PCR ve poliakriamid jel elektroforezi ile belirlenmiştir. Sonuçta ailelerin en az bir marker için informatif olduğu saptanmıştır.



Thalassemia Majör + Down Sendromu (Olgu Sunumu)

Rüya COŞAN¹, Duran CANATAN¹, İbrahim KESER²,
Özlem GÜZELOĞLU-KAYIŞLI², Güven LÜLECİ²

¹Antalya Devlet Hastanesi, Talasemi Merkezi,

²Akdeniz Ü.Tıp F. Tıbbi Biyoloji ABD. ANTALYA

Thalassemia dünyada en sık görülen otozomal resessif geçen tek gen bozuklukları grubundadır, β -globin geninde 180, α -globin geninde 120 den fazla farklı moleküler defekt tanımlanmıştır. Defektif zincir oksijen taşıma kapasitesini 3 mekanizma ile etkiler. a.İnefektif eritropoezis sonucu yeni ve sağlıklı eritrosit yapımı azalır, b.Hemolitik anemi eritrosit yaşamını kısaltır. c.Hipokromik mikrositik eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesi azalır. Bunun sonucu eritropoetin yapımı artar, kemik iliği daha fazla uyarılır, inefektif eritropoezis dahada artarak tipik thalassemik yüz görünümü ortaya çıkar. Hemoliz ve ekstrasplendüler hematopoez hepatosplenomegaliye neden olur.

Down Sendromu kromozom bozukluklarının en sık görülenidir; 600 doğumda bir görülür. Trizomi 21, translokasyon, mozaik tipleri vardır, sıklıkla Trizomi 21 tipi görülür, kromozom sayıları 47'dir. Hastalarda klinik olarak; zeka geriliği, düz yüz profili, epikantrik kıvrımlar, doğumsal kalp bozuklukları, kas hipotonisi, hiperfleksibilite, moro refleksinin yokluğu, aşırı boyun derisi, displastik kulaklar, yatay avuç içi çizgisi, displastik pelvis, akut lösemiye yatkınlık olabilir. Hastalığın prognozu enfeksiyonların kontrolüne ve doğumsal defektlerin derecesine bağlıdır. Down Sendromu S+Beta-thalassemia birlikteliği literatürde yayınlanmasına karşın, Thalassemia Major (TM)+Down Sendromu birlikteliği olan ilk olguyu sunmak istedik.

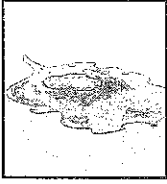
OLGU SUNUMU: 2,5 yaşında kız hasta halsizlik, yorgunluk yakınması başvurdu. Bir haftalık iken Down Sendromu tanısı alan hastanın bir yıldan beri solukluk yakınması olduğu öğrenildi. Fizik incelemede: gelişme geriliği, tipik mongoloid görünüm, mukozalar soluk, KC:8 cm, Dalak:8 cm ele geliyordu.

Laboratuvar incelemesinde: Hb: 6,6 gr/dl, Hkt: %18, KK: 2,64x106/ul, EOv: 68,1 fL, EOvHb:25,1 pg, EOvHbK: 36,8 gr/dL, RDW: %34,4 Rtk: %4,8, BK: 12,6x103/uL, Plt: 143x103/uL, Hemogloblin elektroforezinde HbF:%25,3, A2:%3,6, A1:%64,5, Anne:HbF:%0,9,A2:%5,5, A1:%84,6, Baba: HbA2:%5,6, A1:%82,8.

Moleküler ve sitogenetik incelemesi, Akdeniz Ü.Tıp.F.Tıbbi Biyoloji ABD. da yapıldı. Moleküler incelemesinde; Hasta: IVS 1-110(G-A) / IVS II-745(C-G), Anne: IVS II-745(C-G) / N, Baba: IVS 1-110 (G-A) / N bulundu.

Sitogenetik incelemesinde 20 metafaz plağı incelendi ve 47.XX+21 saptandı.

Hasta düzenli olarak merkezimizde izlenmektedir.



Thalassemia Major +FMF (Olgu Sunumu)

**Duran CANATAN¹, Rüya COŞAN¹, Hakkı TAŞTAN², Nejat AKAR²,
Onur BİLGENOĞLU³, A. Nazlı BAŞAK³,**

¹Antalya Devlet Hastanesi, Talasemi Merkezi

²Ankara Üniversitesi, Moleküler Patoloji Bölümü

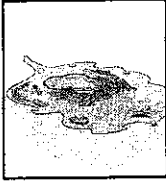
³Boğaziçi Ü. Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Thalassemia major (TM) Akdeniz ülkelerinde en sık rastlanan, moleküler ve klinik olarak heterojen dağılım gösteren, otozomal ressesif geçen ciddi bir kan hastalığıdır.

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ise otomozal ressesif geçen, Akdeniz ülkeleri ve Orta Doğu ülkelerinde en sık rastlanan, yinelenen ateş, karın ağrıları, artirit ve plörezi ile seyreden bir hastalıktır. Son zamanlarda FMF neden olan gen klonlanıldı ve 10.ekzonun da hastalığa en sık neden olan 4 mutasyon (Met 680 Ile, Met 694 Val, Met 694 Ile, Val 726 Ala) saptandı.

Akdeniz bölgesinin en önemli sorunu olan bu iki hastalığın birlikte olmasına literatürde rastlayamadık, bu nedenle iki hastalığı homozigot olarak bulunduran bir hastamızı sunmak istiyoruz.

Olgu Sunumu : 6 aylık erkek bebek, solukluk ve infantil kolik yakınması ile başvurdu. Prenatal öyküsünde annenin FMF olduğu ve kolşisin kullanıldığı öğrenildi. Bebek bu nedenle preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğmuştu (864 gr ve 31 cm). Fizik incelemesinde, bebek 3050 gr., 52 cm, soluk ve hepato splenomegalisi vardı. Laboratuvar incelemesinde, Hb: 9.0 gr/dl, Hkt: %27.4, K.K: 4.26X106/DL, EOV: 64,5 fl, HbA1: %1.0, HbA2: %2.0 ve HbF: %97 idi. Anne: HbA2: %5.6 ve Baba : HbA2: %5.8 idi. Mutasyon analizi Boğaziçi Ü. Moleküler Genetik laboratuvarında yapıldı. Hasta IVS 1-110 / IVS 1-110, Anne IVS 1-110 / N, Baba IVS 1-110 / N olarak saptandı. Bebeğin tanısı TM olarak kesinleştikten sonra düzenli olarak transfüzyon tedavisine başlandı. Bebek 8 aya geldiğinde yinelenen ateş ve infantil kolik nöbetleri başladı. Mikrobiyolojik ve klinik araştırmalar bir tanı koyamayınca anne, bebek ve baba FMF mutasyonları yönünden incelendi. Mutasyon analizi Ankara Ü. Moleküler Patoloji laboratuvarında yapıldı. Hasta : 694 Met-Val / 694 Met-Val. Anne: 694 Met-Val / 726 Val-Ala, Baba: 694 Met-Val / Normal bulundu. Klinik laboratuvar olarak TM+FMF tanısı kesinleşen hastaya düzenli olarak Kolşisin tedavisi başlandı. Ferritin değerlerinin yükselmesi nedeni ile 2 yaşında Desferrioxamine tedavisi başlandı. Şu anda hasta 5 yaşında, düzenli transfüzyon, desferrioxamine ve kolşisin tedavisi almakta, gelişme geriliği dışında sorunu olmadan izlenmektedir.



Preimplantasyon Genetik Tanı

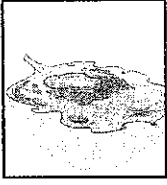
***E. Göksel KARABOĞAZ, C. Gökhan EKMEKÇİ, Gökay BOZKURT,
Çetin ALGÜNEŞ***

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne

Preimplantasyon Genetik Tanı geleneksel prenatal genetik testlere (Koryon villus biyopsisi, Amniyosentez) bir alternatif sunmaktadır. Gebelik ve implantasyondan önce erken embriyo döneminde genetik analizlerin yapılmasına olanak sağlar. Ve genetik hastalıklar açısından yüksek riskli ailelere sağlıklı bir hamilelik ve sağlıklı bir bebek sahibi olma şansı verir.

Moleküler genetik ve sitogenetik alanındaki gelişmeler IVF uygulamaları sırasında erken embriyoda kalıtsal hastalıkların tanınmasını sağlamaktadır. Bu da genetik defektlerden dolayı abortusla sonuçlanan hamileliklerin sayısını azaltmakta ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını artırmaktadır.

Bu yöntem yeni olması nedeniyle, bu yöntemi çalışan laboratuvarların sonuçlarının incelenmesinin ihtiyacı vardır.



Isparta'da Sağlıklı Bireyler ve Farklı Üriner Sistem Hastalarının Serum Örneklerinde Okratoksin A Düzeylerinin Belirlenmesi

Nurten ÖZÇELİK¹, Alim KOŞAR², Demet SOYSAL¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

Okratoksin A(OA) çeşitli gıdalarda ve hayvan yemlerinde özellikle *Aspergillus* ve *Penicillium* küf mantarlarının gelişmesi sonucu ortaya çıkan nefrotoksik bir sekonder metabolit (mikrotoksin) dir. Bu çalışmada, Isparta'da 40 sağlıklı birey ve toplam 93 farklı üriner sistem hastasının serum örneklerinde OA düzeyleri belirlendi. Hastalar; hemodiyaliz (35) ve periton diyaliz (28) tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği olanlar, mesane kanserli hastalar(15) ve renal taş hastaları (15) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Serum örneklerinde OA değerleri spektrofotometrik yöntemle, karboksipeptidaz ile inkübasyondan önce ve sonra floresans değerleri arasındaki fark esas alınarak belirlendi.

Bütün hasta gruplarının ortalama OA konsantrasyonları kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulundu ($p<0.05$). En yüksek OA konsantrasyonunun hemodiyaliz hastalarında (2.1 ± 1.2) olduğu görüldü. Diyaliz hastaları (hemodiyaliz ve periton diyaliz) ile mesane kanserli hastalar ve renal taş hastaları arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulundu

Bulgularımız OA'nın insan üriner sistem patolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Diğer hasta gruplarına göre diyaliz hastalarındaki yüksek OA değerleri, bu hastaların azalan glomerülerfiltrasyonu ile açıklanabilir.



Denizli İli Zehirli Mantarları

Kutret GEZER¹, Nazmi DURKAN¹, Ferah YELEK², Sacit KÖSE¹

¹Pamukkale Üniversitesi,Eğitim Fakültesi,20200 Denizli-Türkiye

²Denizli Valiliği,Milli Eğitim Müdürlüğü,20200 Denizli-Türkiye

ÖZET

Denizli yöresinde 1999-2000 yıllarında ilkbahar ve sonbahar aylarında yapılan arazi çalışmaları ile toplanan makrofungus örneklerinden 10 zehirli tür saptandı.

Yörede tespit edilen zehirli türler şunlardır: *Sarcosphaera crassa*, *Gyromitra esculenta*, *Hypholoma fasciculare*, *Inocybe fastigiata*, *Inocybe geophylla*, *Clitocybe clavipes*, *Clitocybe dealbata*, *Coprinus atrementarius*, *Armillaria mellea*, *Amanita phalloides*

Teşhis edilen türlerin ekolojik, morfolojik ve mikroskopik özellikleri ve yöre hakkında alınan bilgiler kaydedilerek türlerin neden olduğu zehirlenme tipleri ve teşhisde kullanılacak kriterler belirlendi.

Anahtar kelimeler: Zehirli Mantarlar. Denizli

Poisonous Mushroom Of Denizli

Kutret GEZER¹, Nazmi DURKAN¹, Ferah YELEK², Sacit KÖSE¹

¹Pamukkale University,Education Faculty, 20200 Denizli-Turkey

²Denizli Valiliği,Milli Eğitim Müdürlüğü, 20200 Denizli-Turkey

SUMMARY

Ten of the samples of macrofungi collected during the field studies in the spring and autumn of 1999 and 2000 in the province of Denizli have been identified and found as poisonous.

The poisonous types identified in the province are the following: *Sarcosphaera crassa*, *Gyromitra esculenta*, *Hypholoma fasciculare*, *Inocybe fastigiata*, *Inocybe geophylla*, *Clitocybe clavipes*, *Clitocybe dealbata*, *Coprinus atrementarius*, *Armillaria mellea*, *Amanita phalloides*.

The ecological, morphological and the microscopic characteristics of the identified types and the information gathered from the people who live in the province have been enlisted and the types of being poisoned and the criteria that will be used during the process of recognition have been identified.

The key words: Poisonous Mushrooms- Denizli.



Diabetik sıçanlarda isradipine'nin böbrek dokusu ve Tip IV kollagen dağılımı üzerine etkileri

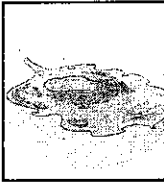
Matem Tunçdemir, Fatma Kaya Dağıstanlı, Melek Öztürk

I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Çalışmamızda kalsiyum kanal blokeri olan İsraipine'nin yenidoğan Streptozotocin-diabet(yd-STZ) modelinde renal fonksiyonlar ve glomerul yapısal değişimleri üzerine etkileri incelendi.

Yenidoğan Wistar sıçanlardan 4 grup oluşturuldu. Doğumun 2. günü 1. ve 2. gruba STZ, 2. gruba 12. haftadan itibaren 6 hafta isradipine, 3. gruba sadece isradipine uygulandı. 4. grup sağlıklı kontrol olarak ayrıldı. Böbrek doku kesitlerine PAS boyası ve TipIV kollagen antikoruna ile immunohistokimyasal boyama yapıldı. 12. haftadan itibaren isradipine uygulanan diabetik grubun kan glukoz düzeylerinde belirgin düşme saptandı. Böbrek ağırlıkları; diabetik grupta, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artış gösterirken, tedavili-diabetik grupta diabetiklere göre anlamlı azalma saptandı. Diabetiklerde glomerül boyutlarının sağlıklı gruba kıyasla artış gösterdiği, tedavili grubun ise isradipine uygulanan diabetik olmayan gruptan daha büyük glomerüller içerdikleri saptandı. Diabetiklerde glomerül ve tubullerde bazal membran kalınlaşması, mezangial matriks ve hücre artışı belirgin gözlemlendi. Diabetik gruba kıyasla tedavili diabetiklerde mikroalbuminüri düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Yd-STZ diabetiklerde glomerul membran kalınlaşması ve TipIV Kollagen dağılımında artış gözlemlendi. İsradipine tedavili diabetik grupta TipIV Kollagen immunreaktivitesi sağlıklı kontrol grubuna yakın olarak gözlemlendi.

İsradipine'nin, diabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlattığı sonucuna varıldı.



Lösemili Hastalarda High Resolution Banding Yöntemi ile Saptanan Sitogenetik Anomaliler

Şükrü PALANDUZ, Şükrü ÖZTÜR, Ayşegül BAYRAK, Kıvanç ÇEFLE,
Gülçin BAĞATIR (TUTKAN), Ali UÇAR, Dursun ÜSTEK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul

Lösemi seyri sırasında görülebilen sitogenetik anomaliler prognostik öneme sahiptirler. Bu anomaliler FISH, Comparative Genomic Hybridization gibi yöntemlerle daha ayrıntılı olarak incelenebilmekle birlikte, konvansiyel yöntemle periferik kanda ya da kemik iliğinde yapılan sitogenetik analiz hastalık tansında ve prognoz tayinindeki önemini korumaktadır. Ancak, özellikle kemik iliğinde direkt veya kısa süreli klasik yöntemlerle elde edilen kromozomların sitogenetik değerlendirmesi zordur. High Resolution Banding (HRB) yöntemi ile kromozomların geç profaz ya da erken metafazda daha ince ve uzun olarak elde edilebilmesi bu zorluğun büyük ölçüde aşılmasını sağlamaktadır. Bu bildiride İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Şişli Eftal Hastanesi'nde tanı konmuş olan 28 hematolojik malinite olgusunun kemik iliği örneklerinde HRB yöntemi ile saptadığımız sitogenetik anomalileri özetledik. Olguların 8'i Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), 12'si Akut Myeloid Lösemi (AML), ve 45'i de Kronik Myeloid Lösemi (KML) tanısı konmuş olan hastalardı. HRB yöntemi ile ALL'li olguların 3'ünde (%36); AML'li olguların 8'inde (%66) ve KML'li olguların 36'sında (%80) çeşitli sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler bulundu. Sitogenetik analizde HRB tekniğinin tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.



Bis [N-(2-tolyl) amino-anti-glyoxime] Nickel (II)' nin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin Fareler Üzerinde Araştırılması Konusunda Bir Ön Çalışma

Solmaz ŞİMŞEK¹, A. Gaye TOMATIR², Emine ÖZCAN³, Mustafa ŞENGÜL⁴, Neşe ÇALLI⁵, Emin KARAPINAR⁶, Cihangir AKBÜBER⁷, Funda ÇAKIR⁷

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, AFYON

² Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, DENİZLİ

³ Selçuk Üniversitesi, Kimya Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, KONYA

⁴ Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

⁵ Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

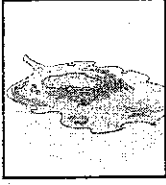
⁶ Pamukkale Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, DENİZLİ

⁷ Biyolog

Geniş bir kimyasal madde grubu olan oksimlerin sayısı, yeni oksimlerin sentezlenmesiyle her geçen gün artmaktadır. Bunların bir kısmı, üzerinde yapılan araştırmaların tamamlanmasıyla belirlenen etkinliklerine göre preparat haline getirilerek tıbbın çeşitli dallarında halen kullanılmaktadır. Yeni sentezlenen oksimlerin de biyolojik aktivitelerinin incelenmesi gerekmektedir, böylece üzerinde yeterli araştırma yapılan yeni oksimlerden de ilaç hammaddeleri olarak yararlanmak mümkün olacaktır.

Bu ön çalışmada, orijinal bir oksim olan Bis[N-(2-tolyl) amino-anti-glyoxime] Nickel (II)' nin farelerde MSS aktivitesine etkisinin göstergesi olarak vücut ısı ölçümleri, antistres etki göstergesi olarak suda yüzme testi uygulamaları yapılmış, ayrıca antibakteriyel etkisine bakılmıştır. Deneyler sırasında ölen 3 farenin karaciğer ve böbrekleri de histopatolojik yönden incelenmiştir.

Deneyler sonunda bu oksimin bizim uyguladığımız dozda antistres ve antibakteriyel etki göstermediği görülmüştür. Ancak geniş bir yelpazede sentezlenebilen oksimlerden sağlık alanında yararlanılabilmesi için konuya dikkat çekmek amacıyla çalışmanın bu kongrede sunulması düşünülmüştür.



Akut Myeloid Lösemili (AML) Hastalarda Kullanılan Daunorubisin ve Sitarabinin Kromozomlar Üzerine Etkileri

Nurcan ARAS¹, Turgay BUDAK²

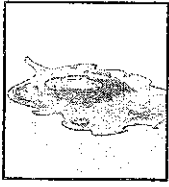
¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Çalışmamızda dünyada birçok klinik tarafından AML'li hastalarda yaygın olarak kullanılan daunorubisin ve sitarabinin (7+3'lük tedavi protokolü), ilgili hastalarda lenfosit kültürü ve karyotipleme yapılarak, tedavi öncesi ve hemen tedavi sonrası kromozom düzensizliğine sahip hasta sayılarına etkisi araştırılmıştır.

Kromozom analizi için periferik kan kültürü yöntemi uygulanmış, hazırlanan preparatlar Giemsa-bantlama tekniği ile boyanmıştır.

Tedavi öncesi (I.grup) ve hemen tedavi sonrası (II.grup) arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede kromozom düzensizliğine sahip hasta sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Gastrik Biyopsi ve Dental Plak Örneklerinde *H.pylori* Cag A ve Üre A Genlerinin PCR-RFLP Yöntemi ile Belirlenmesi ve Tiplendirilmesi

Feride İ. ŞAHİN¹, Cemal TINAZ², İnci ŞİMŞEK¹, Sevda MENEVŞE¹, Ahmet GÖRGÜL³

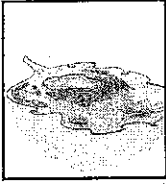
¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tedavi Anabilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Helicobacter pylori peptik ülser patogeneğinde anahtar rol oynayan önemli bir patojen olarak değerlendirilmektedir. Mikroorganizmanın geçiş yollarının araştırılması amacıyla yapılmış farklı çalışmalarda, dental plakların enfeksiyonun kaynağı olduğuna ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada, hastalarda dental plak ve gastrik biyopsi örneklerinde *H. pylori* varlığının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile belirlenmesi ve eğer saptanırsa, restriksiyon parçacık uzunluk polimorfizmi (RFLP) analizi ile tiplendirme yapılması hedeflenmiştir. Çalışma kapsamına, dispeptik şikayetlerle kliniğe başvuran 50 hasta alınmıştır. Bu hastalardan üst gastrointestinal sistem endoskopisi öncesinde alınan dental plak ve inceleme sırasında alınan gastrik biyopsi örnekleri Üre A ve Cag A gen primerleri ile amplifiye edilmiştir. PCR sonrasında dental plak örneklerinde pozitif sonuç saptanmamakla birlikte 23 hastanın gastrik biyopsi örneklerinde pozitif sonuç gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu bulgular ışığında *H.pylori*'nin dental prezentasyonu ile *H.pylori* gastriti arasında korelasyon saptanmamıştır.

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığınca 01/99-17 Kod No'lu proje olarak desteklenmiştir.



Atomik Kuvvet Mikroskobu ile C-bantlamanın incelenmesi

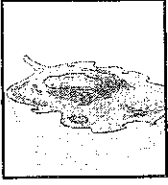
Adnan MENEVŞE¹, Feride İffet ŞAHİN¹, Mehmet Ali ERGÜN¹, Erdal TAN², İsmail ERCAN²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Atom Enerjisi Kurumu, Malzeme Araştırma Bölümü, Ankara Nukleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, 06105, Beşevler, Ankara, Türkiye

İnsan kromozomlarında, sentromer bölgeleri ve Y kromozomunun uzun kolunun distalinde yerleşmiş olan C-bantlar, polimorfizmlerin araştırılmasında kullanılmaktadır. Çalışmamızda Atomik Kuvvet Mikroskobu ile C-bantlama işlemlerinin uygulanması sırasında, kromozomların yapılarında ortaya çıkan değişiklikler incelenmiştir. 2XSSC (Salin Sodyum Sitrat) çözeltisi uygulanmasından sonra kromozomlarda krater benzeri çöküntüler gözlenmiştir. Gerek 2XSSC gerekse Giemsa uygulaması sonrası kromozomların sentromer ve kromatidlerindeki yükseklik değişimleri ölçülmüştür. Sonuçlar incelendiğinde, 1,9,16 ve Y kromozomlarında 2XSSC öncesi ve sonrası 3 nm'lik bir fark bulunurken, diğer kromozomlarda 11,6 nm'lik bir değer elde edilmiştir. Giemsa boyama sonrası ise 1,9,16 ve Y kromozomlarında 16 kat artış saptanırken diğerlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu C-bant bölgesindeki DNA'ya bağlanan nonhiston proteinlerinin kontitütif heterokromatin bölgelerini C-bantlamaya rezistan kıldıkları konusundaki düşüncemizi desteklemiştir.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 01/98-01 kod numaralı proje ve TAEK Araştırma Projesi (1999-2000) olan C.6.1.4 nolu Program C: Radyasyon Sağlığı ve Güvenliği projesi ile desteklenmiştir.



Atomik Kuvvet Mikroskobu ile t(14q; 21q) translokasyonunun incelenmesi

*Mehmet Ali ERGÜN¹, Feride İffet ŞAHİN¹, Erdal TAN²,
Adnan MENEVŞE¹*

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Atom Enerjisi Kurumu, Malzeme Araştırma Bölümü, Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, 06105, Beşevler, Ankara, Türkiye

Down Sendromu ya da trizomi 21, 800 doğumda bir görülen ve en iyi bilinen kromozom hastalıklarındandır. Down Sendromu'nun %4'ünde, hastalarda 46 kromozom saptanır. Bu hastalarda Robertson tipi translokasyon görülür. Robertson tipi translokasyon; 2 akrosentrik kromozomun, kısa kollarını kaybederek sentromerden birleşmesiyle oluşmaktadır. 21.kromozomun uzun kolunun, diğer akrosentrik kromozomların (genellikle 14. ya da 21.kromozomun) uzun koluyla birleşmesidir. Bu çalışmada, 46,XX,t(14q;21q) karyotipi saptanan bir hastanın, translokasyon kromozomuna ait ölçümler yapılmıştır. Sonuçta, translokasyon kromozomunun, 14. ve 21.kromozomlara benzer bant yapıları içerdiği saptanmıştır. Ayrıca yapılan ölçümlerde, translokasyon kromozomunun sentromer uzunluğunun, 14. ve 21.kromozomun sentromer uzunluklarının cebirsel toplamından farklı olduğu bulunmuştur. Bu bilgiler; akrosentrik kromozomların, translokasyon kromozomu oluşturmak üzere kısa kollarını kaybettiğini göstermektedir. Bu çalışmada diğer bir önemli nokta; standart piramidal prob yerine Super Tip'in kullanılmasıdır. Super Tip, piramidal proba göre daha ayrıntılı görüntüler vermiştir ve translokasyon kromozomunun ölçümlerinde daha ayrıntılı inceleme imkanı sağlamıştır.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 01/98-01 kod numaralı proje ve TAEK Araştırma Projesi (1999-2000) olan C.6.1.4 nolu Program C: Radyasyon Sağlığı ve Güvenliği projesi ile desteklenmiştir.



**Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tümör Dokusu
Örneklerinde Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR) ve Restriksiyon
Parça Uzunluk Polimorfizm Analizleri İle İnsan
Papillomavirüslerinin Tanımlanması ve Tiplendirilmesi**

**Emre ZAFER¹ , Sevda MENEVŞE¹ , Abdullah EKMEKÇİ¹ , Göknur Alver² ,
Serpil Dizbay SAK³**

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Etiyoloji ve patogeneze yönelik sayısız çalışmalar yapılmasına karşın, akciğer kanserlerinin etiyo-patogenezi çözüme kavuşmuş değildir. Daha önce yapılan bazı araştırmalarda HPV'lerin küçük hücreli dışı akciğer kanserleriyle beraberliğini gösterir raporlar vardır.

Bu çalışmada; HPV'ler ile akciğer kanserlerinin küçük hücreli dışı histolojik grubuyla olası ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla yaşları 44 ile 76 arasında değişen 40 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusunun tümör dokusu örnekleri kullanılarak PCR tekniği ile HPV'lerin varlığı taranmıştır.

PCR'da HPV'lerin tanımlanabilmeleri için L1 ortak primerleri kullanılmıştır. HPV açısından pozitif bulunan iki olguda RFLP tekniği ile yapılan tiplendirmede HPV tip 18 RFLP kalıpları gözlenmiştir.

Çalışma grubundaki olguların tümünün uzun dönem sigara içicisi olmaları, sigaranın yassı hücreli metaplazi ve displazi gibi histolojik değişikliklere yol açması açısından önemli bulunmuş ve çalışmada bulunan oranlara göre saptanan HPV tip 18'lerin, bazı olgularda yassı hücreli akciğer kanseri patogeneze katkısının olabileceği sonucuna varılmıştır.



Serülein ile Uyarılmış Sıçan Pankreatitlerinde Elektromanyetik Alanın Serum Katepsin B Düzeyleri Üzerine Etkisi

**G. Didem İNCE¹, Öge TAŞÇILAR², Feride İ. ŞAHİN¹, Ferda BİR³,
B. Bülent MENTES³, Leyla MEMİŞ³, Abdullah EKMEKÇİ¹**

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Son zamanlarda, günlük yaşamda kullanılan elektrikli aletlerin oluşturduğu manyetik alanların zararlı etkileri tartışılırken bir yandan da tedavi edici etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu tür manyetik alanların, uygun doz ve şekilde verildiğinde doku tamirini aktive ederek tedavi edici etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada; manyetik alanın serülein ile deneysel olarak oluşturulan pankreatitli Wistar albino sıçanların kan katepsin B aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan toplam 28 sıçandan 8'i kontrol grubu olarak belirlenmiş ve hiç bir uygulama yapılmamıştır. 10 sıçana sadece serülein verilmiş, diğer 10 sıçan ise serülein verildikten sonra çok düşük frekanslı (ELF= extremely low frequency) elektromanyetik alana (PEMF= pulsed electromagnetic field) maruz bırakılmıştır. Daha sonra sıçanların pankreas ve omentumları alınarak patolojik inceleme yapılmış, kanlarından katepsin B aktivitesi çalışılmıştır.

Çalışmanın sonucunda, hem patolojik incelemede hem de spektrofotometre ile ölçülen kan katepsin B aktivitesinde manyetik alanın olumlu etkilerini gösteren anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.



İnsan Lenfosit Kültür Hücrelerinde L-arjinin ve Mitomisin C İndüksiyonlu Kromozomal Hasar ve Apoptosis ile Nitrik Oksit Düzeyleri Arasındaki Bağlantı

C. Damla ERDEN¹, Abdullah EKMEKÇİ², Feride İ. ŞAHİN², Deniz ERBAŞ³, Güler ÖZTÜRK³

¹Gazi Üniversitesi Sağ.Bil.Ens. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Serbest radikaller, vücutta normal biyokimyasal reaksiyonlar sırasında ya da çevresel faktörlerin etkisiyle oluşabilen, eşleşmemiş elektron içeren reaktif moleküllerdir. Fazla oluştuğunda, biyomolekülleri ve DNA'yı etkileyerek bazı hastalıkların oluşumunda rol oynayabildiğinden, serbest radikallerin etki mekanizmalarının ve aktivitesini düzenleyen moleküllerin bilinmesi, potansiyel tedavi değerlerinin araştırılmasına da zemin hazırlayabilmektedir.

Serbest radikallerin DNA'daki hasarı giderilemezse hasarlı hücre, apoptosis ile ortadan kaldırılmaktadır. Lenfosit apoptosisi, bağışıklık sisteminde bu hücrelerin homeostazisi ve otoreaktif lenfositlerin eliminasyonu için gereklidir.

Bu çalışmada, DNA sentezini etkileyen MMC ve bir serbest radikal (nitrik oksit, NO) molekül kaynağı olarak L-arjinin uygulanan lenfosit kültürlerinde apoptotik hücre oluşumu, kromozomal hasar ve nitrik oksit düzeylerini karşılaştırarak aralarında bağlantı kurmaya çalıştık. Bulgularımız, lenfositlere dışarıdan verilen L-arjininin doza bağlı olarak apoptotik hücre sayısını ve kromozom kırık sayısını arttırırken aynı zamanda ortaya çıkan NO miktarını da arttırdığını ve böylece, NO'nun, apoptotik sinyal mekanizmaları tarafından bir sinyal molekülü olarak kullanılabileceğini göstermektedir.



Postmenapozal Kadınlarda Vitamin D Reseptör ApaI Genotipleri ve Osteoporoz İlişkisi

Belgin SÜSLEYİCİ¹, Nevin ERENŞOY¹, Melek ÖZTÜRK¹, Penbe ÇAĞATAY², Faruk ALAGÖL³, Refik TANAKOL³, Selma YILMAZER¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Genetik faktörlerin kemik mineral yoğunluğu ve döngüsüne katıldıkları bilinmektedir. Bu çalışmada osteoporozlu postmenapozal Türk kadınlarında Vitamin D reseptör (VDR) geninin ApaI polimorfizmlerinin sıklıkları ve kemik mineral yoğunlukları (trochanter, Collum femoris (FN), Spina vertebrales (L2-4), wards) ile kalsitonin, osteokalsin, hidroksiprolin, serum Ca^{2+} gibi bazı kemik mineral metabolizması göstergeleri üzerine mevcut etkileri incelendi. VDR geninin polimeraz zincir reaksiyon (PZR) ürününün ApaI restriksiyon paterni 20 sağlıklı postmenapozal ve 72 osteoporotik postmenapozal kadında incelenip genotipleri belirlendi. VDR geninin analizi sonucunda ApaI genotipleri hasta grup için 13/72 AA, 53/72 Aa, 6/72 aa, kontrol grup için ise 3/20 AA, 16/20 Aa, 1/20 aa olarak bulundu. Çalışma grubumuzda ApaI genotipleri ile kemik mineral yoğunlukları arasında bir korelasyon saptanmadı. Kontrol ve osteoporotik gruplar Aa genotipi açısından karşılaştırıldığında L2-4, trochanter, wards kemik mineral yoğunlukları ve serum Na^{2+} için sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$ ve $p<0.01$ düzeyinde farklar saptandı. Kemik mineral yoğunlukları hastalarda kontrol gruba kıyasla daha düşük, Na^{2+} konsantrasyonu ise daha yüksek bulundu.



Kronik gastritli hastaların mide antrum mukozasında somatostatin içeren hücrelerin mide asid sekresyonu inhibisyonu varlığında ve yokluğunda incelenmesi

**Sema BOLKENT¹, Kadir BAL², Melek ÖZTÜRK³, Gültekin KANER⁴,
Ahmet DİRİCAN⁵, Selma YILMAZER³**

¹Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁵İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı, İstanbul

Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonunun mide antrumundaki somatostatin sentezleyen hücre sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Asid sekresyon inhibisyonu yapan çeşitli ilaçların uzun süre kullanımının hipergastrinemi oluşturduğu ve antrumda immünreaktif somatostatin hücre sayısında azalmaya neden olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Bu nedenle toplam 26 hastadan alınan endoskopik mide antrum örnekleri %10'luk formol salin'de fikse edildi. Bu hastalardan onbeşine asid inhibisyonu tedavisi uygulanmadı, onbirine asid inhibisyon tedavisi (iki ay süre ile altı hasta ve ~bir ay süre ile beş hasta) uygulandı. Modifiye giemsa ile boyanan kesitlerde H. pylori varlığı araştırıldı. Somatostatin içeren hücrelerin gösterilmesi için poliklonal somatostatin antikoru kullanılarak streptavidin biotin peroksidaz yöntemi uygulandı.

Kronik gastritli 23 vakanın 20'sinde H.pylori pozitif idi. Asid inhibitörü ilaç kullanan ve kullanmayan kronik gastritli hastaların antrum somatostatin içeren hücre sayısı ortalamaları student t testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık (p=0.795) saptanmadı.

Sonuç olarak, bu çalışma H.pylori pozitif kronik gastritli hastalara uygulanan asid inhibisyonu tedavisinin, mide antrum mukozasındaki somatostatin üreten hücrelerin sayısında değişikliğe neden olmadığını göstermektedir.



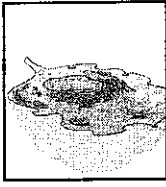
Xenopus C/EBP α Geninin Klonlanması DNA Dizi Analizinin Belirlenmesi

Feray Köçkar

*Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji ABD
BALIKESİR*

Bir transkripsiyon faktörü olan C/EBP ailesinin ilk üyesi olan C/EBP α geni ilk defa 1989 yılında rat karaciğerinden izole edilmiştir. Bunu takiben 5 yeni üye (β , γ , δ , ϵ , ξ) farklı canlılardan edilmiştir. C/EBP ailesi tipik leucine zipper ailesinin bütün üyelerinin taşıdığı ortak özellikler göstermektedir. İzole edilen C/EBP üyelerinin karakterizasyon çalışmaları bu ailenin özellikle başta karaciğer ve yağ dokusu farklılaşmasında önemli rol oynadığını gibi dokuya özgü gen ekspresyonunda farklı dokularda da ekspre edildiği belirlenmiştir. C/EBP α geninin gelişme biyolojisindeki önemi *xenopus* C/EBP α cDNA geninin *Xenopus laevis* ten izolasyonu ve değişik embriyonik evreleride içine alan *in situ* hibridizasyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Farklı embriyonik gelişim evrelerde yoğun bir şekilde belirlenen C/EBP α ekspresyonu bu genin özellikle embriyonik gelişim için önemli olduğunu sonucunu ortaya koymaktadır. Fakat genin kendi regülasyonun nasıl olduğu ise belirsizdir.

Bu projede, xC/EBP α genin regülasyonunu aydınlatmak amacıyla genomik xC/EBP α geni karaciğer genomik kütüphanesinden spesifik xC/EBP α geni cDNA klonunun N-terminus bölgesi kullanılarak taranmıştır. (Bu probe yaklaşık 572bp'lık). Gen kütüphanelerinin taranması sırasında üçüncü evreden elde edilen positive klon ileri karakterizasyon için Southern blot hibridizasyon tekniğiyle incelemeye alındı. Southern blot tekniğiyle yine yüksek stringent koşullarda spesifik probe kullanıldı. Southern blot hibridizasyonu ile faj klonun PstI restriksiyon kesimiyle elde edilen PstI.7kb fragment puc18 vektörü içine klonlandı. DNA dizi analizi sonuçları bu klonun genomik xC/EBP α geninin N-terminus bölgesini taşımasının yanı sıra 1.2kb'lık genomik C/EBP geninin promotörü de taşıdığını ortaya koymuştur.



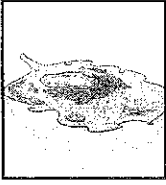
C/EBP α Geninin Bazı Sitokinler Tarafından Regülasyonu

Feray Köçkar

*Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji ABD
BALIKESİR*

Sitokinler, hücrelerin birbirleriyle ve dış ortamlarıyla ilişkilerini sağlayan elemanlardır. C/EBP isoformları özellikle C/EBP α ve α' 'nın pek çok hücre tiplerinde gen ekspresyonu düzeyinde sitokinler ve tarafından kontrol edildikleri bilinmektedir. C/EBP α 'nın özellikle TNF- α ile ekspresyonu azaldığı belirlenmiştir. C/EBP ailesinin sitokinler tarafından regülasyonu patolojik durumlarda önemli olmaktadır. Sitokinlerin xC/EBP α 'nın aktivitesine etkisi model cell line olarak HEP3B hücrelerinde belirlenmiştir. xC/EBP α promoteru luciferase vektörü içine klonlanarak HEP3B hücrelerinde geçici ekspresyonu (transient-transfection) sağlanmıştır.

Dört farklı sitokin IL-1, IL-6 ve TNF- α ve IFN α seçilerek HEP3B hücrelerine muamele edilmiştir. xC/EBP α promoterunu taşıyan plasmid kontrol olarak kullanılan α -galaktozidase plasmidi ile transfekt edildikten sonra hücreler 24 saat 1000u sitokine maruz bırakılmıştır. 24 saat muameleye bırakılan hücreler liziz edilerek lusiferase ve B-galaktozidase aktiviteleri değerlendirilmiştir. B-galaktozidase kontrol olarak kullanılmış ve bu değerlerle lusiferase aktiviteleri normalize edilmiştir. Sitokinlerle muamele edilen hücreler kontrol olarak bilinen muamele edilmeyenlerle karşılaştırarak sitokinlerin xC/EBP α 'nın ekspresyona aktivitesi belirlenmiştir. Bu arada xC/EBP α promoterunun aktivitesi seçilen sitokinlerin varlığında ve yokluğunda yani kontrol sonuçlarıyla değerlendirilmiştir.



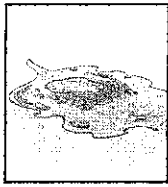
Zellweger Sendromu Tanısı Almış Bir Çocukta Klonal 46, XX, t(1;2) (q43;q31) Sitogenetik Anomalisi

Şefik GÜRAN¹, Filiz BAL²

¹GATA Tıbbi Biyoloji AD, Ankara

²GENTAN Tanı Merkezi, İzmir

Zellweger Sendromu (Cerebro-Hepato-Renal Send), hipotoni, yüksek alın, basık yüz görünümü, hepatomegali ile karakterize nadir gözlenen ve klinik olarak ağır seyreden bir sendromdur. Etyolojide lipit metabolizmasında rol alan peroksizomal enzim defektleri tanımlanmıştır. Korpus kallosum agenezisi ve yarı damak nedeni ile refere edilen 7 aylık benek Zellweger Sendromu tanısı almış ve periferik kan sitogenetik analizinde her alanda 46, XX, t(1;2) (q43;q21) sitogenetik anomalisi gözlenmiştir. Zellweger Sendromuna ait 7q11.23, 1p22-p21 ve son olarak 2q31 e lokalize peroksizomal enzimlere ait gen defektleri tanımlanmıştır. Olguda bulunan sitogenetik anomali literatürde tanımlanmamıştır. Olgumuzda gözlenen kromozom 2q31 de gözlenen anomali, Zellweger Sendromu tanısı almış olguların etyolojisinde rol aldığı ortaya konan 2q31 lokalizasyonlu "alkyl-dihidroxyacetone phosphate synthase" enzimine ait bir anomaliye bağlı olabilir.



Mutation Screening in the NF2 Tumour Suppressor Gene

*Selahaddin Tekes¹, David Bourn², Susan Mason², Lisa Trueman²,
Gareth Evans³ and Tom Strachan²*

¹ *Department of Medical Biology, University of Dicle, Diyarbakır*

² *Department of Human Genetics, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, UK.*

³ *Department of Medical Genetics, St. Mary's Hospital, Manchester, UK*

Neurofibromatosis Type 2 (NF2) is an autosomal dominantly inherited disorder, characterised by the development of multiple tumours in the central nervous system. NF2 is thought to be caused by inactivation of a tumour suppressor gene located on chromosome 22q12.2. The NF2 gene has recently been isolated and found to encode a protein named merlin (moesin-ezrin-radixin like protein) or schwannomin.

In this study germ-line mutations in the NF2 gene have been identified in a large panel of unrelated NF2 patients by SSCP and heteroduplex analysis of PCR amplified exons. Southern blot analysis has also been used to identify any large deletions. We have identified 12 mutations in the NF2 gene. These consist of 5 nonsense mutations, 1 missense mutation, 1 splice site mutation, 2 frameshift mutations and 1 in-frame deletion.

The majority of mutations described in our study are predicted to result in a truncated and hence inactive protein. Genotype-phenotype correlations do not appear to be straightforward, since large deletions that remove the entire NF2 gene have been associated with mild phenotypes in some cases.



DeneySEL Stres Ülseri Oluşturulan Dişi Sıçanlarda Koruma Amaçlı Curcumin Uygulamasının Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkileri

Elif İkitimur¹, Ezel Uslu², Ahmet Belce², İbrahim Bayrak³, Gökşen Bahtiyar⁴, Mine Kucur², Tuncay Altuğ³

¹İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul.

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı, İstanbul

Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan stres ülserini hareketsiz bırakma soğuğa maruz bırakma gibi çeşitli modellerle deney hayvanlarında oluşturmak mümkündür. Bizde çalışmamızda dişi Wistar albino soyu sıçanlarda hareketsizlik modeliyle stres ülseri oluşturup, Curcuma longa bitkisi kaynaklı diferuloil metan bileşiği olan, kuvvetli antitümoral, antioksidan ve lipid düşürücü etkilere sahip Curcumin'in, stres oluşturulmadan önce uygulanmanın stres ülserinde koruyucu rolü olup olmadığını incelemek istedik.

Çalışmamızda dişi Wistar albino soyu sıçan kullandık. Sıçanlar deney ve kontrol olmak üzere 2 gruba ayırdık. Deney grubuna 7 gün süreyle mısır yağında çözölmüş curcumin 200 mg/kg dozunda, kontrol grubuna da aynı volümde sadece mısır yağı i.p olarak verildi. 7 günün sonunda sıçanlar bir gün önce akşamdan aç bırakıldı ve özel hazırlanmış T harfi şeklindeki tahtalarda yerden 15 cm yüksek olacak tarzda flaster vasıtasıyla tamamen hareketsiz hale getirildiler. Flasterle sarma işlemi yapılırken idrarının dahi içeride kalmasına dikkat edildi boyun ve kuyruk da hareket etmez durumdaydı. 5-5.5 saat hareketsiz bırakılarak stres ülseri oluşturuldu. Bu sürenin sonunda hayvanlar sakrifiye edildi ve mide mukozasında ve kanda MDA düzeyini incelemek için doku örnekleriyle birlikte kan örnekleri alındı.

Hem dokuda hem de kanda istatistiksel açıdan deney ve kontrol grubu arasında anlamlılık görülmezken (plazmada $p > 0.50$ dokuda $p > 0.30$) sonuçlarda curcumin uygulanan gruplarda kontrole göre MDA düzeylerinde azalma vardı.



Kronik Lenfositik Lösemili Hastalarda TPA ile Uyarılan Periferik Lenfositlerde Saptanan Sitogenetik Anomaliler

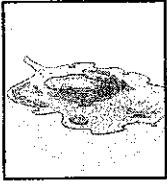
*Kıvanç ÇEFLE¹, Şükrü PALANDUZ¹, Gülçin BAĞATIR(TUTKAN)¹,
Şükrü ÖZTÜRK¹, Melih AKTAN², Ali UÇUR¹, Duran ÜSTEK¹,
Nedime SERAKINCI³, Yüksel PEKÇELEN²*

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

³*Danish Cancer Society, Aarhus amtssygehus, Afdeling for Cytogenetik, Aarhus, Danimarka*

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), olgun görünümlü lenfositlerin klonal ekspansiyona uğrayarak lenfatik organları ve kemik iliğini progressif olarak infiltre ettiği hematolojik bir malignitedir. Son zamanlarda patogeneze sorumlu olduğu düşünülen bazı sitogenetik ve moleküler lezyonlar tanımlanmıştır. Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle en sık trisomi 21 ve 13q, 11q ve 17p'nin etkilendiği yapısal anomaliler saptanmaktadır. Malign klon çoğu kez B-hücre kökenli olduğu için mitotik uyarıcı olarak sıklıkla kullanılan fitohemaglutininin bu vakalarda yetersiz olmakta ve B hücrelerini uyardığı bilinen TPA (phorbol 12-myristate 13-acetate) ya da "pokeweed" tercih edilmektedir. Bu çalışmada mitotik uyarıcı olarak TPA kullandığımız 20 KLL hastasından 6'sında konvansiyonel yöntemle şu sitogenetik anomalileri saptadık: vaka no 1: 46, XX/47, XX + r/47, XX, +11, -9q; vaka no 2: 45, XY, - 22/46, XY; vaka no 3: 46, XY/47, XY, +r/45, XY, -22; vaka n 4: 46, XY, del(11q22); vaka no 5: 46, XX/45, XX, -13, 8p+, vaka no 6: 46, XY, inv(1)(p12q21). Diğer hematolojik malignitelerde olduğu gibi KLL'de de sitogenetik analizin önemi büyüktür. Mitotik uyarıcı olarak TPA kullanılması sitogenetik değerlendirmeyi kolaylaştırarak prognoz tayinine katkıda bulunabilir.



R3230AC Sıçan Adenokarsinoma Hücre Populasyonlarında Metastaz İle İlgili Genlerin Tanımlanması

Hatice GÜNES¹, Svein CARLSEN²

¹İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

²Cancer Research Unit, Saskatoon Cancer Center, University of Saskatchewan, Canada

Kanserin primer tümörden diğer sekonder bölgelere yayılması, tümörün heterojen hücre populasyonundaki bir takım biyokimyasal ve genetik değişikliklerdendir. Metastaz olarak tanımlanan bu durum çok aşamalı bir olgudur. Bir tümörün metastatik yeteneği, o tümör içindeki belli bir hücre tipinin özelliği olduğundan, bu hücre populasyonunda farklı olarak ifade edilen genlerin tanımlanması önemli olmaktadır. Önceki çalışmalarımızda, sıçan meme adenokarsinoma (R3230A) tümöründen metastaz için sorumlu olan LN4 hücre populasyonu ile metastaz yeteneği yok denecek kadar az olan Cab hücre populasyonu elde edildi. Dolayısıyla bu çalışmada, her iki hücre populasyonunda farklı olarak ifade edilen genler subtraktif hibridizasyon, dot blot, Northern blot ve DNA sekans analizleriyle tesbit edildi. Cab hücre populasyonunda dokuz; LN4 hücre hattında ise onüç cDNA klonunun farklı olarak ifade edildiği bulundu. Birisi Cab, ikisi LN4 hücre hattında farklı olarak ifade edilen üç yeni genin (novel genes) tüm cDNA sekansı 3' ve 5' RACE sistemiyle (Rapid Amplification of cDNA Ends) belirlenmektedir. Ayrıca her iki hücre populasyonunda farklı olarak ifade edilen genlerin metastaz ile ilgileri konusundaki araştırmalarımız devam etmektedir.



Denizli ve Yöresinde Glukoz-6- Fosfat Dehidrogenaz Enzim Yetmezliği Sıklığı

*Nazan KESKİN¹, İbrahim ÖZDEŞ², Ali KESKİN²,
Bünyamin KAPTANOĞLU³, İbrahim AÇIKBAŞ⁴, Hüseyin BAĞCI⁴*

*Pamukkale Üniversitesi Fen-Ed. Fak. Biyoloji Bölümü¹, Tıp Fakültesi Hematoloji², Biyokimya³
ve Tıbbi Biyoloji⁴ ABD-Denizli*

Glukoz-6-fosfatdehidrogenaz (G6PD) enzim yetmezliği hemoglobinopatilerden sonra ikinci sıklıkta görülen kalıtsal bir hastalıktır. Dünyada coğrafik ve etnik yapıya bağlı olarak belirli yerleşim birimlerinde ve toplumlarında daha fazla oranlarda görülmektedir. Ülkemizde ise daha çok Akdeniz bölgesinde rastlanılmıştır. Denizli ili ve çevresinde bugüne kadar G6PD yetmezliğinin sıklığının belirlenmesinde yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmaya, Denizli il merkezi ve ilçelerindeki yaşları 14-17 arasında değişen 928'i kız ve 1032'si erkek olmak üzere toplam 1950 öğrenci alındı. Öğrencilerin parmak ucundan alınan kan örneklerine floresan spot testi uygulanarak, tam ve kısmi yetmezlikli bireyler saptandı. Bu bireylerden alınan ikinci kan örneklerine kontrol amacıyla tekrar floresan spot testi uygulandıktan sonra, spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçümleri yapıldı.

Sonuçlar; 16 bireyde tam yetmezlik ve 8 bireyde kısmi yetmezlik olmak üzere toplam 24 bireyde G6PD enzim yetmezliğinin olduğunu göstermiştir. Tam yetmezlikli bireylerin 14'ü erkek, 2'si kız, kısmi yetmezlikli bireylerin ise 1'i erkek, 7'si kız idi. Buna göre tüm olgularda G6PD enzim düzeyi 0.84 ± 1.76 U/g Hb olarak bulundu.

Bu çalışmayla, Denizli ili ve ilçelerindeki G6PD enzim yetmezliğinin sıklığının Akdeniz bölgesindeki illere göre daha düşük düzeyde olduğu ortaya konmuştur.



Denizli ve Yöresinde G6PD Enzim Yetmezlikli Bireylerde Akdeniz Mutasyonu Sıklığı

Nazan KESKİN¹, İbrahim AÇIKBAŞ², Ali KESKİN³, Hüseyin BAĞCI⁴,
Sabire KARAÇALI⁴

Pamukkale Üniversitesi ¹Fen-Ed. Fak. Biyoloji Bölümü, ²Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD,

³Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Denizli

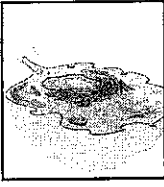
⁴Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Böl. Moleküler Biyoloji ABD, İzmir

Tüm dünyada yaygın olarak görülen G6PD enzim yetmezliği en sık görülen enzim eksikliklerinden birisidir. Dünya üzerinde 400 milyondan fazla insanın enzim eksikliğini taşıdığı tahmin edilmektedir. G6PD enzim eksikliği coğrafik ve etnik olarak oldukça heterojen bir yapı göstermektedir. Biyokimyasal olarak 400 civarında varyant tanımlanmasına rağmen, ortalama 50 mutasyon tespit edilmiştir. Yetmezliklerin içerisinde Akdeniz varyantı en yaygın olanıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalar Antalya ve Adana yörelerinde ağırlık kazanmaktadır. G6PD enzim eksikliği ülkemizde de coğrafik bölgelere bağlı olarak %1-20 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Bu çalışmada Akdeniz Mutasyonu'nun sıklığını araştırmayı amaçladık.

Enzim yetmezliği saptanan 36 (22 erkek, 14 dişi) bireyden salting-out yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA örneklerinde Akdeniz Mutasyonu (563T) PCR-RFLP yöntemiyle araştırıldı. Bunun için G6PD geninin ekson 5 ve 6 bölgelerine spesifik AKA ve AKB primerleri kullanılarak ilgili gen bölgesi amplifiye edildi. 563T mutasyonu saptamak için amplifiye edilen DNA örnekleri *Mbo II* restriksiyon enzimi ile kesilerek agaroz jel elektroforezi yapıldı ve jel dökümantasyon sistemi ile görüntüldü.

Çalışmamızın sonucunda toplam 36 yetmezlikli bireyden akrabalığı olmayan 23 (14 erkek, 9 dişi) birey istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bunlardan 19'unun (13 erkek, 6 dişi) Akdeniz mutasyonu taşıdığını saptadık. Diğer 4 (%17) (1 erkek, 3 dişi) bireyde Akdeniz mutasyonu saptanmadı. Akdeniz Mutasyonu taşıyan 9 dişi bireyden 2'sinin (%9) homozigot, 4'ünün (%18) ise heterozigot olduğunu belirledik. Yetmezlikli bireylerin enzim aktivitesine göre tam yetmezlikli ve zayıf aktiviteli olarak iki gruba ayırdığımızda 8 hemizigotun ve 2 homozigotun tam yetmezlikli, 4 heterozigotun ise zayıf aktiviteli grupta olduğu ortaya çıkmaktadır. Akdeniz Mutasyonu taşımayan eksik aktiviteli bireylerde olması muhtemel mutasyonların açığa çıkarılması için ek DNA analizleri yapılması gerekmektedir.

Daha önce Antalya yöresinde Açıkbaz ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı bir çalışmada G6PD ^{Akdeniz563T} %50.8 oranında, Manisa yöresinde kısıtlı sayıda yaptığı çalışmada da %42.3 oranında saptadık. Tüm bu bulgular Akdeniz ve Batı Ege Bölgesi'nde G6PD yetmezliğinin büyük oranda Akdeniz Mutasyonu'ndan kaynaklandığını göstermektedir. Akdeniz Mutasyonu taşımayan yetmezlikli bireylerde olması muhtemel farklı mutasyonlar yörenin mutasyon profilini açığa çıkarılması için bu grupta genin taranması gerektiğini göstermektedir.



Deneyisel Medulla Spinalis Travmasında Metil Prednizol V E Lokal Spinal Kord Soğutmasının Histopatolojik ve Stereolojik Metodlarla Değerlendirilmesi

A. Gökyar¹, B. Ünal², B. Cengiz³, İ. Can², SS. İnalöz², C. Bağcı³

¹Samsun Devlet Hastanesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Total medulla spinalis yaralanmalarından sonra motor ve otonomik fonksiyonların tekrar geriye dönmesi konu ile ilgilenen uzmanların ve hastalığa maruz kalan hastaların en büyük arzularının başında gelmektedir.

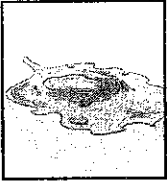
Tıptaki görüntüleme teknolojisindeki ilerlemelere, ilk ve acil müdahale iyileşmelere, spinal kord biomekaniği ve sinir sistemi moleküller biyolojisindeki gelişmelere rağmen medulla total spinalis yaralanmalarından sonra etkili bir tedavinin sağlandığı söylenemez.

Yukarıda bahis edilen tüm bu problemlerin bilincinde, adı geçen klinik durumun çözümüne yönelik olarak planladığımız çalışmada, ağırlıkları 2-2,5 kg arasında 30 adet erişkin tavşan, üç gruba bölünerek incelendi. Üç gruba böldüğümüz hayvanların tümüne (Lumbal 2) L₂ seviyesinden total laminektomi yapıldıktan sonra ağırlık düşürme metodu ile (300 gr/cm) medulla spinalis travması oluşturuldu.

Gruplardan ilkinde tedavi amacı ile rutinde kullanılan metil prednizol (30 mg/kg) üç gün boyunca intra venöz olarak uygulanırken, ikinci gruptakilere lokal epidural hipotermi (Ortalama 25,3 ± 1,8°C) uygulandı. Üçüncü gruptaki hayvanlara, tedavi maksatlı herhangi bir müdahale yapılmadan kontrol grubu olarak kullanıldı.

Çalışma sonuçları histopatolojik olarak değerlendirilmesi dışında yeni ve tarafsız stereolojik yaklaşımlardan Cavalier metodu ile değerlendirildi. Cavalier metodu ile ilgili bölgenin toplam hacmi gri madde hacmi ak madde hacmi ve hacim oranları hesaplanarak gruplarda karşılıklı olarak değerlendirildi.

Elde edilen sonuçlar rokan hipotermi tedavisinin metil prednizol kadar etkili olduğunu gösterdi.



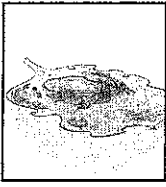
Caretta caretta ve Chelonia mydas Türü Deniz Kaplumbağalarında Genetik Yapının PCR İle Belirlenmesi

Arzu ACAR¹, Yakup KASKA¹ ve Hüseyin BAĞCI²

¹Pamukkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Akdeniz'deki iki deniz kaplumbağası (*Chelonia mydas* ve *Caretta caretta*) türünün mitokondriyel DNA kontrol bölgesi sekuens analizi, Kuzey Kıbrıs'tan toplanan örnekler kullanılarak yapılmıştır. Her tür için tek tip haplotip tesbit edilmiştir. Bu sonuçlar deniz kaplumbağa populasyonlarının genetik yapısı ile ilgili araştırmaların sonuçları ile karşılaştırılmış ve bu sonuçlar, Akdeniz deniz kaplumbağalarının Atlantik akrabalarından yakın bir zaman önce ayrılmış olduklarını göstermiştir. Bu tehlike altındaki deniz kaplumbağalarını ve Akdeniz'deki mevcut genetik çeşitliliği korumak için her yuvalama bölgesinin de korunması gerekmektedir. Bu çalışmada, daha batıdaki kumsallardan örnekler toplanarak Akdeniz'deki mevcut çeşitliliği araştırmak için planlanan doku örneklerinin toplanması, mtDNA elde edilmesi, kullanılan PCR ve DNA dizi analiz yöntemleri verilmiştir.



Kolon Kanseri p53 Gen Bölgesinin Fluorescence In Situ Hybridization Yöntemi ile Araştırılması

Çetin ÖZMETİN¹, Ecir Ali ÇAKMAK²

¹Biyoloji Öğretmeni, Manisa

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

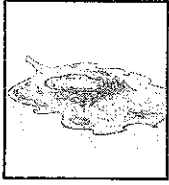
Kolorektal tümörlerin gelişimi esnasında küçük benign tümörlerden malignant kanserlere kadar değişen patolojik bulgular görülmektedir. Kolorektal tümörlerin bu gelişimi; onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerinin inaktivasyonu gibi bir seri genetik değişiklikler sonucu olmaktadır.

Kolorektal tümör gelişimi ile ilişkisi olduğu gösterilen ilk tümör süpresör geni p53 genidir.

Bu çalışmada, kolorektal kanserli olguların parafin bloklardan alınan kanser dokusu kesitlerinde Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) tekniği kullanılarak p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonlarının tanımlanması amaçlanmıştır.

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık ve Uygulama Hastanesi ile Manisa Devlet Hastanesi Patoloji laboratuvarında kolon kanseri tanısı konulan 11 erkek ve 6 kadın olguya ait parafin bloklardan alınan kolorektal kanser dokusu kesitlerinde FISH yöntemi ile p53 gen mutasyonu taraması uygulanmıştır.

Araştırmamızda patolojik olarak kolorektal tümör saptanan 17 olguya ait parafin bloklardan elde edilen kesitlerde FISH yöntemi ile p53 geninin mutasyona uğradığını gösteren hiçbir veri alınamamıştır.



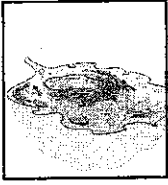
Hipertiroidili Hastalarda Mikronükleus Sıklığının İncelenmesi

*Melda AKSOY¹, H. Bige ARSLAN¹, A. Bülent TURHAN¹, Murat KAYNAK¹,
Güngör TAŞTEKİN²*

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya

Radyoaktif iyodin (^{131}I) hipertiroidizm ve tiroid kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ^{131}I ile radyoaktif tedavinin avantajlarının yanında, bazı komplikasyonlar da bildirilmiştir. Memelilerin klastojenik ve genotoksik ajanlara maruz kalması kromozom bozukluklarının oluşumunu ve mikronükleus sıklığını arttırmaktadır. Bu çalışmada, ^{131}I tedavisine bağlı olarak indüklenen kromozom hasarlarının oluş derecesi ve devamlılığını belirlemek için, ^{131}I ile tedavi edilen hipertiroidli hastaların periferel kan lenfositlerinde mikronükleus testi uygulandı. Hastalarda; (a) ^{131}I uygulamasının, (b) in-vitro kültür şartlarının ve (c) in-vitro kültürde uygulanan kolşisinin mikronükleus oluşumuna etkileri araştırıldı. Bunun için hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta, 3, 6 ve 12 ay sonra periferel kan örnekleri alındı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası için direk hazırlanan örnekler ile birlikte, kolşisinli ve kolşisinsiz olmak üzere lenfosit kültürlerinden preparatlar hazırlandı. Her bir preparasyondan elde edilen hücrelerde mikronükleus sıklığı değerlendirildi. Bu çalışmada tedavi öncesi ve sadece tedaviden bir hafta ve bir ay sonraki veriler sunulmaktadır. Hastaların tedavisini takiben 3, 6 ve 12 aylık kan örnekleri de alınarak uzun sürede ^{131}I tedavisinin mikronükleus sıklığına etkisi araştırılmaktadır.



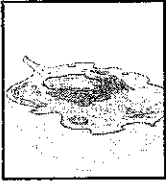
Kolşisin Kullanan Behçet Hastalarında Mikronükleus Sıklığının Belirlenmesi

Murat KAYNAK¹, M. Selman YILDIRIM¹, Müfide BOZKÜRK², Hasan ACAR¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Konya

²Meram Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesi, Konya

Behçet hastalığı oral ve genital ülserler, artrit, santral sinir sistemi anomalileri ve deri lezyonlarına neden olan sistemik bir vaskülitir. Bu hastalığın en sık gözlenen bulguları oral ve genital ülserler ve üveittir. Behçet tedavisinde yaygın bir şekilde kolşisin kullanılmaktadır. Hastalığın ağır seyrettiği durumlarda ise steroid ve immüsupresif ilaçlar da verilmektedir. Ancak immüsupresiflerin birçok yan etkisi bulunduğundan kolşisin hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolşisinin hücre siklusunun mitoz ve mayozun metafaz evresinde iğ iplikçiklerini etkileyerek kromozomların kutuplara çekilmesini engellediği bilinmektedir. Ayrıca kolşisin ile yapılan in-vitro çalışmalarda kolşisin konsantrasyonuna bağlı olarak genetik materyalin harabiyet göstergesi olan mikronükleus oluşumunun arttığı rapor edilmiştir. Biz bu çalışmada, tedavi amaçlı kolşisin uygulanan Behçet hastalarında mikronükleus sıklığını araştırmayı amaçladık.



Mesane Tümörlerinde Kromozom 8 Aneuploidilerinin İnterfaz-FISH Yöntemi İle İncelenmesi*

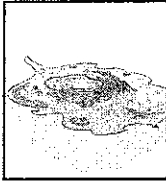
*M. Selman YILDIRIM¹, Murat KAYNAK¹, Hasan ACAR¹, Mehmet KILINÇ²,
Ali CENKER²*

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Erişkin kanserler içinde mesane tümörleri en sık gözlenen kanserlerden biridir. Bu kanserlerin birkaç tipi olmasına rağmen sıklıkla gözleneni, epitel hücreli karsinomdur. Tümör yapısının karışık olması nedeniyle bazı durumlarda patolojik tanı ve evrelendirme yetersiz kalabilmektedir. Tümörün tanımlanması ve evrelendirilmesi, uygulanacak tedavi için önemlidir. Bu tür hastalara transüretral rezeksiyon (TUR) yapılmaktadır. Bu işlem, hem tanı konulması hem de tedaviye yönelik bir girişimdir. TUR operasyonunda önce mesane iç yüzey dokusu serum fizyolojik ile yıkanır. Tümörlerin oluşumunda ve prognozunda sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin oldukça önemli fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bu anomalilerin ortaya konması hastalığın teşhisi, evrelendirilmesi ve tedavisi açısından önemlidir. Bu amaçla, mesane tümörlü hastalara TUR öncesi yapılan yıkama işleminde yıkama sıvısına dökülen hücrelerde ve TUR'dan sonra alınan tümör dokusu hücrelerinde kromozom 8'e ait spesifik prob kullanılarak interfaz-Floresans insitu hibridizasyon (FISH) tekniği uygulandı. Yıkama sıvısı hücrelerinde elde edilen aneuploidi sıklığı ile tümör dokusu hücrelerinde tespit edilen aneuploidi sıklığı karşılaştırıldı ve gözlenen anomali sıklığı ile tümörün patolojik evrelendirilmesi arasında ilişki ortaya konmaya çalışıldı.

* Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2000/004 nolu proje ile desteklenmektedir.

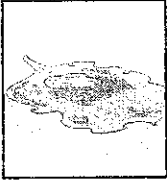


Reliability of Interphase-FISH for Detection of Trisomy 21

Hasan Acar, M. Selman Yıldırım and Murat Kaynak

Department of Medical Biology and Genetics , Selçuk University, Medical Faculty, Konya, Turkey.

Chromosome 21 trisomy is one of the most common chromosomal anomalies found in the patient with Down syndrome. Diagnosis of trisomy 21 has been highly relevant to clinical cytogenetics because it is the primary cause of Down syndrome. This study examines the use of fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect trisomy 21 in interphase nuclei. Fifty four Down syndrome patients with trisomy 21 detected by conventional cytogenetic analysis, and ten disease free individuals as a control group were studied. Our results indicate that only application of interphase-FISH is not sufficient to carry out all rearrangements. Therefore metaphase-FISH analysis, using centromere specific a-satellite probe with combination of other locus specific probe in conjunction with interphase-FISH and conventional cytogenetic analysis, provide better assessment of aneuploidy in Down syndrome than either method alone.



Maternal Serum Üçlü Test Sonuçları İle Fetal Kromozom Anomalileri Arasındaki Korelasyon

Fulya TEKŞEN

Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi Temel Sağlık Bilimleri Bölümü ANKARA

Son 20 yıldır kullanılmakta olan üçlü tarama testi, gebeliğin 16. haftasında uygulanan ve invaziv olmayan bir tarama yöntemidir. Yapılan çeşitli çalışmalar, maternal serumda ölçülen Alfa-feto protein (AFP), human koriyonik gonadotropin (β -hCG) ve serbest östriol (uE3) düzeylerinin fetusta bulunan nöral tüp defektlerinin yanısıra kromozom anomalilerinin saptanmasında da belirleyici rol oynadıklarını göstermiştir.

Bu çalışmada, 1992-1998 yılları arasında A.Ü. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prenatal Tanı Laboratuvarına riskli üçlü test sonucu ile başvuran hastalar, kromozom anomalili fetus taşıma riskleri açısından değerlendirilmiştir.



Çekirdek İçi Yeni Transport Yolları

*Buket Kosova¹, Nelly Panté², Christiane Rollenhagen²,
Alexandre Podtelejnikov³, Matthias Mann³, Ueli Aebi⁴, Ed Hurt⁵*

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zürich

³CEBI Odense University, Odense

⁴M.E. Müller Institute for Microscopy, Basel

⁵Ruprecht-Karls-Universität Biochemie-Zentrum, Heidelberg

Çekirdek por kompleksleri (ÇPK) çift membranlı çekirdek zarını delip geçen büyük ve kompleks yapılardır. Oluşturdukları kanallar vasıtasıyla çekirdek içi madde alışverişini sağlarlar. Yapıları itibarıyla 8-kat simetri gösterirler. Değişik alt yapılarına ayrılabilen bu multiprotein komplekslerine bir çekirdek sepeti yapısı da dahil edilir. Çekirdek sepeti, ÇPK'nin periferik yapılarına bağlı sekiz filamentten ve bunları uçlarından birleştiren bir halkadan oluşur; lokalizasyonu çekirdek içindedir. *Saccharomyces cerevisiae* bira mayasında çekirdek sepetine lokalize olduğu bilinen Nic96p'nin (nucleoporin interacting component of 96 kDa) en yakın komşuluk ilişkileri biyokimyasal ve moleküler biyolojik yöntemlerle incelendiğinde, elektron mikroskobunda uzun filamentöz yapılar oluşturduğu gözlenen iki yeni proteinle etkileştiği bulunmuştur. Mlp1p ve Mlp2p (myosin-like protein 1 and 2) olarak adlandırılan bu iki proteinin ayrıca transport reseptörleriyle etkileştikleri ve Mlp1p'nin aşırı sentezlenmesi durumunda da mRNA eksport bozukluğuna yol açtığı saptanmıştır. İlginç olan nokta, poly(A)⁺RNA'nın çekirdek içinde, nukleolusun bulunmadığı kromatinsiz bir bölgede birikmesiydi. Mlp1p'nin aşırı sentezinin filamentöz yapıdaki ağların oluşmasına yol açtığı, mRNA partiküllerinin de bu ağlara takılarak çekirdek dışına taşınmalarının engellediği düşünülmüştür.



N-asetiltransferaz 2 Gen Polimorfizminin Katarakt Etiyopatogenezindeki Olası Rolü

A. Şükrü AYNACIOĞLU¹, Kıvanç GÜNGÖR², Mehtap ÖZKUR³, İvar ROOTS⁴

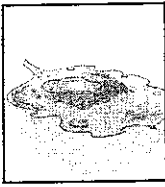
¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

⁴Humboldt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Farmakoloji Enstitüsü, Berlin

Ksenobiyotiklerin neden olduğu toksik reaksiyonlarda gözlenen bireyler arası farklılıklardan sorumlu olan polimorfik enzimlerden biri de N-asetiltransferaz 2 (NAT2)'dir. Bu enzimin aktivitesi bakımından bireyler yavaş ve hızlı metabolizörler olarak ayırt edilirler. NAT2 polimorfizmi ile, başta çeşitli kanser türleri olmak üzere, bazı hastalıklara yakalanma riski arasında bir ilişki bulunmaktadır. Göz içerisinde iris/siliyer cisimcikte de N-asetiltransferazın önemli miktarda bulunduğu ve hem ilaçların hem de endojen aminlerin lentiküler detoksifikasyonunda rol oynadığı saptanmıştır. Bu nedenle şimdiki çalışmada NAT2 asetilasyon polimorfizmi ile katarakt gelişme riski arasında bir ilişkinin var olup olmadığı incelendi. Kataraktlı 228 hastanın venöz kanlarından izole edilen DNA'larda NAT2 için tanımlanan yedi adet nokta mutasyonu PCR-RFLP analizi ile belirlendi. Nokta mutasyonlarının kombinasyonlarına göre hastaların NAT2 genotipleri tayin edildi. Daha önceki bir populasyon çalışmasıyla (n=303) şimdiki veriler karşılaştırıldığında, NAT2 bakımından yavaş metabolizör sıklığı kataraktlı hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık sınırda bulundu (sırasıyla %57.4 ve %65.3; p=0.064). Yavaş metabolizmadan sorumlu bir alel olan *5B alel sıklığı ise kataraktlı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla %35.6 ve %43.6; p=0.08). Bulgularımızın ışığında NAT2 bakımından yavaş metabolizör olan bireylerde, özellikle de *5B alel taşıyıcılarında, katarakt gelişme riskinin kısmen de olsa artmış olduğu sonucuna varıldı.



DADLE (D-Ala, D-Leu) Enkefalin Opioid Peptidi ve Siklosporin A (CsA)'nın Adacık Nakli Sonrası Beta Adacık Hücrelerinin İşlevsel İn-Situ Uzun Ömürlülüğüne Etkisi

**Melda AKSOY¹, Ahmet ARSLAN², Hening JAHR³, Renat ZHDANOV⁴,
Reinhart BRETZEL³**

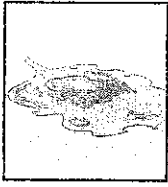
¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.B.D., Konya.

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.B.D., Gaziantep.

³ Justus-Liebig Universität III. Medizinische Klinik und Poliklinik Morfologi Labor, Giessen – Germany.

⁴ Institute of Biomedical Chemistry Russian Academy of Medical Sciences 10 Pogodinskaya str, Moscow, 119832, Russia.

Zenotransplant, gen tedavisinde kullanılabilecek en önemli metodlardan birisi olacaktır. Zenotransplantasyonun başarılı olması, bağışıklık tolerans sisteminin sağlanması sonucu doku reddi sisteminin devre dışı bırakılması ile mümkündür. Kanserli hücre klonlarının çoğalıp tümöral yapı oluşturmada da doku reddi sisteminin devre dışı kalması ve bağışıklık tolerans sisteminin sağlanması esastır. Adacık transplantasyonu ve kemik iliği nakilleri allo ve zenograft nakilleri için iyi bir model oluşturmaktadır^(1,2). İnsülin üreten ve salgılayan rekombinant hücrelerin transplantasyonu, özellikle ileri yaş insülin gereksinimi için insülin enjeksiyon protokolüne göre daha ümit verici gözükmektedir. Çünkü transplant edilen hücrenin ömrü, yemek sonrası insülin salınımının yanında, gün boyu eşik seviyesinde insülin salınımına da imkan vermektedir⁽³⁾. Doku reddi mekanizmasını anlayabilmek için, DADLE-enkefalin opioid peptidi ve siklosporin A olmak üzere tamamen iki ayrı ilaç protokolü kullanılmıştır. Çünkü daha önceki çalışmamızdan sonra⁽³⁾ rekombinant hücrenin işlevsel uzun ömürlülüğünün başarılması gereği ortaya çıktı⁽³⁾. Bu çalışmada streptozotosinle diyabet oluşturulmuş farelerde hiperglisemiye normale döndürmek için en uygun nakledilebilecek adacık sayısı ve nakledilen adacık hücrelerinin işlevsel uzun ömürlülüğüne DADLE-enkefalin ve CsA'nın etkisini belirlemeyi amaçladık. Beta adacık hücre izolasyonunda Lewis türü sıçan kullanıldı. Streptozotosinle diyabet oluşturulan C57BL6J türü fareler DADLE-enkefalin için 130, 140 ve 150, CsA için 140 ve 150 adacık gruplarına ayrıldı. DADLE gruplarında adacık hücreleri DADLE-enkefalinle, CsA gruplarında CsA ile 22 °C'de bir gece muamele edildi adacık hücreleri farelerin böbrek üstü kapsülüne nakledildi. Hücre naklinin uzun ömürlülüğü günlük glukoz ölçümleri ile takip edildi. Adacık hücreleri naklinden sonra ölçülen kan şekeri değerlerinde nakli yapılan adacık sayılarına göre değişme gözlemlendi. Bu çalışma ile başarılı rekombinant zenograft için henüz bilgi ve tecrübelerimiz yeni olmakla birlikte DADLE-enkefalin ve CsA'nın nakledilmiş adacık hücrelerinin in-situ işlevsel

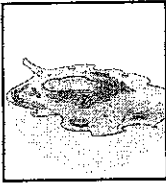


uzun ömürlülüğüne etkilerinin farklı sistemler üzerinden olduğu ortaya çıktı^(4,5). Bu görüşümüzü de yapılan son çalışmalar desteklemektedir. Genel olarak CsA muamelesi TGF- β gen ifadesi yoluyla P₂₁ ailesi hücre döngüsü inhibitör protein sentezini uyarmakta ve P₂₁ proteini de RxR- α gen ifadesini bas kılıyarak hücre döngüsünü G1 fazında tutarak T hücrelerinin aktivasyonunu önlemektedir. Bu sayede hücre ve doku reddi mekanizması baskılanmış oluyor. Fakat CsA tedavisi görmüş transplant hastalarının hepsinde mezenkimal veya epitel kökenli tümörler gelişmiştir. Mekanizması bilinmemekle birlikte P₂₁ yolunun, CsA tedavisinden sonra geriye dönüşümsüz olarak farklılaşmayı önlediği düşünülebilir.

DADLE-enkefalin muamelesi ile zenograftın işlevsel uzun ömürlülüğüne farelerin cevabı farklı olmakla birlikte, CsA muamelesinden çok daha uzun ömürlü olduğu ve 44 gün sonraya kadar normoglisemik olan fareler gözlemlendi. DADLE-enkefalin CsA gibi c-AMP'ye bağımlı protein kinaz yoluyla karbonhidrat metabolizmasını düzenlerken ayrıca TNF- α ve IL-1 yolunu uyarmaktadır. Bu yol bağıklık sistemini uyarmakla birlikte nitrik oksit ve apoptotik mekanizmayı da tetiklemektedir. Buna rağmen TNF- α 'nın adacık hücre ömrüne etkisi ve opioid peptid alıcı proteinlerinin TNF- α ile ilişkisi ve bu ilişkide hücre otonom mekanizmasının hakim olup olmadığı araştırılması gereken konulardır. Eğer hücre otonom mekanizması hakim ise bu yolun karsinogenesise yol açıp açmayacağı da cevaplandırılması gereken sorulardır. Netice olarak rekombinant hücrelerin zenograft aşılamlarında işlevsel uzun ömürlülüğü sağlamak için daha etkin diğer seçeneklerin araştırılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Kaynaklar

1. Brendel M.D., Schachner R.D., Dijon III B.J. and Mintz D.H. Transplantation techniques. *Methods in cell transplantation*. 1995; 13: 547-560.
2. Mutas A.J., Payne W.D., Grotting J.C. et. al. Portal versus systematic trans-plantation of dispersed neonatal pancreas. *Transplantation*. 24 (5): 333-7, 1977.
3. Fedchanko B.I., Egorova A.A., Guriev C.O., Valiev A.M., Arslan A. Tiyluna Y.Y., Paulova G.V., Zhdanov R.I., Plazmidniy vector dly ekspressii gena insulina cheloveka u niendoktrinnykh kletkakh. *Bulleteni Eksperimentallnay Biologi Meditsini*. 10:440-443, 1994.
4. Aksoy M., Arslan A., Jahr H., Zhdanov R., Bretzel R. The effect of cyclosporin A on the longevity of xenografted islet B cells and in its relation ship to hyperglycemia of the streptozotocin-induced diabetic mice. XVIII. Gevher Nesibe Tıp Günleri, III. Deneysel ve Klinik Araştırma Kongresi ve Workshop'u s: 35-37, 2000.
5. Aksoy M., Jahr H., Arslan A., Bretzel R. DADLE (D-Ala, D-Leu) Enkefalin Opioid Peptidin Adacık Nakli Sonrası Beta Adacık Hücrelerinin İşlevsel in-situ Uzun Ömürlülüğüne Etkisi. XXXVI. Ulusal Diabet Kongresi ve V. Uluslararası Katılımlı Obezite Sempozyumu. s: 74, 200



Çukurova Toplumunda APO B ve D4S95 VNTR Lokuslarının Genetik Karakteristikleri

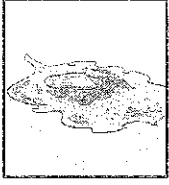
Gülen ATTİLA, Serap YALIN, Abdullah TULİ, Kıymet AKSOY

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

Genomda 10-100 baz çifti (bç) uzunluğunda ardışık olarak tekrarlayan, dağınık halde bulunan ve şifrelenemeyen diziler mevcuttur. Bu diziler önemli genetik markerlar olup genin subtelomerik bölgelerinde yerleşiktir, minisatelitler veya variable number of tandem repeats (VNTR) olarak adlandırılır. Apo B ve D4S95 lokusları heterozigositeleri yüksek olan VNTR lokuslarıdır. Bu nedenle kimliklendirme, adli tıp, kanser araştırmaları, linkage analizleri ve prenatal tanıda yaygın olarak kullanılır. Apo B 2.kromozomun uzun kolunda lokalize, AT dizilerinden zengin, bilinen 12 alleli olan bir lokustur. Heterozigositesi %75 olarak belirlenmiştir. D4S95 VNTR lokusu ise 4.kromozomun uzun kolunda lokalize olup toplam 14 alleli vardır. Bu çalışmada Çukurova toplumunun populasyon genetik karakteristiklerini belirlemek amacıyla Apo B ve D4S95 VNTR lokuslarının allel ve genotip frekansları amplifikasyon yöntemi ile çalışılmıştır. Örnekler akraba olmayan 100 bireyden sağlanmış ve Apo B lokusunda 10 allel saptanmıştır. En sık gözlenen alleller ise 691 (%40), 659 (%18) ve 550 (%15) baz çiftlik olanlardır. Allel heterozigotluğu ise %51'dir. D4S95 lokusunda allel sayısı 14 olarak belirlenmiş olup en sık gözlenen allel 947 (%38) baz çiftliktir. Allel heterozigotluğu ise %58 olarak saptanmıştır.

184. 185. 186
G A B
9 9 C

358
48 6
549



Türk Populasyonunda Otozomal Resesif Geçişli Nonsendromik İşitme Kaybı Ailelerinin Moleküler Genetik Analizi

**Burcu BALCI¹, Ersan KALAY², Songül AKSOY³, Levent SENNAROĞLU⁴,
Pervin DİNÇER¹**

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

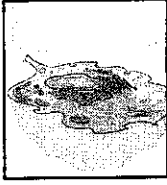
³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Odyoloji Ünitesi

⁴Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KBB Ünitesi

Prelingual nonsendromik işitme kayıpları özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen (1/2000) kalıtsal sensoriyel hatalardır. %85'i otozomal resesif (DFNB), %15'i otozomal dominant (DFNA), %1-3'ü ise X'e bağlı kalıtım gösterir. Otozomal resesif geçişli prelingual non-sendromik işitme kayıpları ülkemizde de oldukça sık (1/1000) görülmektedir. Bu nedenle toplumumuzda bu hastalıktan sorumlu olan lokusları saptamak çok büyük önem taşımaktadır. Bugüne kadar 22 tane DFNB lokusu tanımlanmış olup bunlardan 6 tanesinin geni bilinmektedir. (DFNB1-Cx26, DFNB2-MYOVIIA, DFNB3-MYOXV, DFNB4-PDS, DFNB9-OTOF, DFNB21-TECTA)

Çalışmamıza 7 geniş aile ile (3-4 jenerasyonlu, en az 3 hasta birey içeren) başlanmıştır. İlk adım olarak; DFNB lokuslarının %80'ini oluşturan DFNB1 lokusunda sorumlu olan Cx26 genindeki en sık görülen (%70) 35delG mutasyonu ailelerimizde test edilmiştir. SSCP ve sekans analizi sonucunda 2 ailede bu mutasyonun bulunduğu gösterilmiştir. Ailelerimizden biri bu mutasyonu heterozigot olarak taşımaktadır. Bu ailedeki 2. mutasyonun 184-186delGAG olduğu sekans analizleri sonucunda saptanmıştır. Diğer 5 ailemizin 4'ü DFNB1 lokusu yanında geni bilinen diğer 5 lokusa da bağlantı vermemiştir. 5. ailede hastalıktan sorumlu olan lokusun DFNB4 olduğu saptanmıştır. Geni bilinen 6 lokusa da bağlantı vermeyen 4 ailemizde sorumlu DFNB lokuslarını saptamak için genetik haritalama çalışmaları devam etmektedir.

Bu proje Hacettepe Üniversitesi 99.01.101.014 no'lu Araştırma Fonu ve CNRS/ÜBİTAK ortak proje fonu tarafından desteklenmektedir.



Fetal Kayıplı 351 Çiftte Sitogenetik Bulgular

*Figen CELEP¹, Ahmet KARAGÜZEL¹, Nilüfer ŞAHİN¹, Ersan KALAY¹,
Tülay KÖSEAHMET¹, Fatmagül YENİSEY¹*

¹KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Fetal kayıpların nedenlerinden biri de kromozomal anomalilerdir. Kromozomların, gelişen bantlama teknikleriyle detaylı olarak incelenmesi, prenatal karyotipteki sayısal ve yapısal anomalilerin tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Fetal kayıplı ailelerde dengeli kromozom anomalisi taşıyıcılarının saptanması, prenatal tanı ile sağlıklı çocuk sahibi olma olanağını sağlamaktadır. Bu çalışmada fetal kayıpları olan 351 çiftte kromozom analizi uygulanmış, yapısal ve sayısal kromozom anomalileri belirlenmeye çalışılmıştır. Kromozom anomalileri majör ve polimorfizm olarak iki grupta incelendi. Olguların 87.2' si normal karyotipe sahipken, %3' ünde majör yapısal anomaliler ve %9.8' inde ise polimorfizm saptanmıştır. Kromozom anomalisi taşıyan çiftlerin gebelik sayısı 201 olduğundan üreme kaybı oranının %89.5 olduğu saptanmıştır.



Zirai Micadelede Kullanılan Pestisitlerin Sitogenetik Etkileri

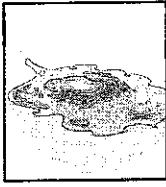
Mustafa SOYÖZ¹, Nurten ÖZÇELİK¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Isparta

Tarım ile uğraşan ve pestiside maruz kalan insanlarla bu bileşiklere maruz kalmayan bireyler arasında yapılan çalışmalar, maruz kalan insanlarda, yapısal ve sayısal kromozom aberasyonları (KA) ile kardeş kromatid değişiminin (KKD) yüksek oranlarda tekrarlandığını göstermektedir. Dithiocarbamatlar (ziram, zineb, thiram), organik fosfatlar (trichlorphon, phosmet, diazinon) ve karbamatlar (pirimicarb) ile yapılan çalışmalarda, bu maddelerin KA ve KKD'ne neden oldukları bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada pestiside maruz kalan 64 bireyden alınan örneklerde 9748 metafaz incelenmiş, 15 adet disentrik ve halka kromozom tespit edilmiştir, kontrol grubunda ise hiçbir yeni oluşuma rastlanmamıştır. 5-12 sene süreyle pestiside maruz kalan bireylerin akrosentrik kromozomları arasındaki birleşmeler, translokasyonlar ve ayrılmalarda değerlendirilmiş; bu bireylerde D-G, 24.90; G-G, 18.10, kontrol grubunda ise D-G, 17.40; G-G, 10.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca pestisitten akut zehirlenme geçiren hastaların periferik lenfosit kültürlerinde, kromozomların sitogenetik analizi sonucunda bütün örneklerde KA ve KKD bakımından sonuçlar dikkate değer bulunmuştur.

Fare dalak hücre kültüründe, insektisitlerin KA ve KKD'ne olan etkileri incelenmiş, Gardona, pestisitlerin 0.25, 0.50, 1.0 ve 2.0 mg/ml ve Dursban, 0.50, 1.0, 2.0, 4.0 mg/ml oranlarının hepsinin kromozom aberasyonlarına yol açtıklarını tespit etmişlerdir.

Pestisitler uygulandığı hedefin yanında diğer canlı organizmalara da zarar vermektedir, ancak tarım ürünlerinin telef olmasını önlemek için kullanılan en geçerli mücadele silahıdır. Bu nedenle, doğru kullanım ile, hedef organizmalar dışındaki diğer canlılar üzerindeki etkileri en az noktaya indirilmeye çalışılmalıdır.



G6PD Yetmezlikli Eritrositlerin Morfolojileri

Nazan KESKİN¹, Sabire KARAÇALI², Hüseyin BAĞCI³

¹Pamukkale Üniversitesi Fen-Edb. Fakültesi Biyoloji Bölümü, Denizli

²Ege Üniversitesi Fen Fak. Biyoloji Böl. Moleküler Biyoloji ABD, İzmir

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, Denizli

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi (G6PD), Pentoz Fosfat Yolunun (PFY) ilk basamağındaki düzenleyici enzimdir. PFY'da oluşan NikotinAmidDinukleotit-FosfatHidrojen, eritrositlerin oksidatif hasara karşı korunması için gereklidir. G6PD enzimi fonksiyonu azalmış, yeterince oksidatif hasardan korunamayan eritrositlerde, hemoglobinin bozulması, hücre zarı sitoiskeleti ile yüzey glikoproteinlerinde değişiklikler meydana gelir. Eritrositlerin bikonkav disk şekillerinin bozulmasına yol açan bu değişikliklerle birlikte olası yüzey değişiklikleri eritrositlerin makrofajlarca kolaylıkla tanınmalarına ve dolaşımdan erken uzaklaştırılarak aneminin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlenen hemizigot, homozigot, heterozigot bireylerin eritrositleri ışık mikroskobu (IM) Scanning Elektron Mikroskobu (SEM) ve Transsmision Elektron Mikroskobu (TEM) ile incelenmiştir. Hücre ve hemoglobin dağılışındaki morfolojik değişiklikler IM ile belirlenmiştir. G6PD yetmezlikli mutant bireylerde; hemoglobinin kenara çekilmesiyle normal eritrositlerden farklı görünüşte, büyük boşluklu çok sayıda hücre oluşmuştur. Mutantlar arasında bu görüntüler bakımından önemli bir fark dikkati çekmemektedir. SEM sonuçları, IM bulgularını destekler. Ek olarak mutantlarda eritrosit yüzey çentiklerinin sayısı artar. Bu sonuçlar, G6PD yetmezliğindeki anemiden sorumlu tutulan, teklif edilen değişikliklerle uyumludur.



İmmünojenik Polimer-Antijen Konjugatları : Sentez Yöntemleri Tıpta Uygulamaları

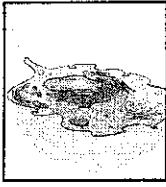
Zeynep MUSTAFAEVA, Mehmet Mustafaev

*TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Araştırma Enstitüsü,
Pk.21 41470 Kocaeli*

Sıcaklığa duyarlı Poly (N-isopropylacrylamid-acrilik acid) Poly (NIPAAm/AA) polimerlerinin proteinlerle suda çözünebilen kovalent konjugatları sentezlenmiş, fiziko-kimyasal ve immünojenik özellikleri araştırılmıştır. HPLC, elektroforez, viskozimetre ve flüoresans spektroskopisi ile yapılan çalışmaların gösterdiği sonuçlara göre, BSA'nın Poly (NIPAAm/AA)'a bağlanma tarzı, ağırlık konsantrasyon oranı olan (r)'ye bağlıdır. r değerinin $r \leq 1$ olduğu durumlarda, serbest Poly (NIPAAm-AA) molekülleri konjugatla birlikte bulunur ve değerinin 1'e yaklaşması ile serbest polimer miktarı gözlenemeyecek kadar az olur. Bu orana bağlı olarak 2 tip konjugat yapısı oluşmaktadır; $r < 1$ 'de konjugat yapısındaki protein molekülleri polimer zinciri tarafından yoğun bir şekilde bir kabuk gibi çevrelenmiştir ve pratik olarak su ortamından izole edilmiştir. $r > 1$ 'de oluşan konjugat partikülleri protein moleküllerinin pratik olarak solüsyona dahil edilebildiği daha serbest (friable) bir forma sahiptirler.

Elektrostatik kompleks oluşum kovalent bağlanma için itici bir güç olarak önerilmektedir. BSA'nın polimer ile konjugasyonu yüksek konsantrasyonlu çözeltilerde sıcaklığa bağımlı faz oluşturma özelliği, düşük konsantrasyonlu sulu çözeltilerde ise "coil- globule" geçişleri göstermektedir. CP-BSA kovalent konjugatlarının immünojenik özellikleri incelenmiş ve sıcaklığa bağımlı çözünürlükleri-immünojenik değişimleri analiz edilmiştir. Konjugatların termal olarak çökelti veren konsantrasyonlarında deney farelerinin immünizasyonu BSA'ya karşı yüksek spesifik immün cevabı oluşturduğu belirlenmiştir.

Bu tip modellenmiş immünojenik sistemlerin aşı teknolojisinde uygulanması düşünülmektedir.



İzmir'in Hayvancılığının Yaygın Olduğu Bir Bölgesinde Çocuklarda *Cryptosporidium* spp. Yaygınlığının Belirlenmesi ve Saptanan *Cryptosporidium*'ların Nested PCR Tekniği ve Restriksiyon Enzimleri Kullanılarak Tip Tayinlerinin Yapılması

Meral Türk¹, Gülden Sönmez¹, Hande Dağcı¹, Bayram Pektaş¹, Alper Sönmez¹, A. Yüksel Gürüz¹, Ahmet Üner¹.

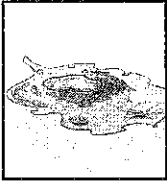
¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Bu çalışma İzmir ilinin güney doğusunda, Aydın ili sınırında yer alan ve kırsal yerleşim özelliği taşıyan Beydağ ilçesi ilk öğretim çağı çocuklarında *Cryptosporidium* spp. yaygınlığının ve bulaş kaynaklarının belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya Beydağ Atatürk İlköğretim Okulu öğrencileri alınmıştır. Bu okul öğrencilerinin 706'sından alınan dışkılar E.Ü.Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirilerek ritchie konsantrasyon, modifiye asit-fast ve fenol-auramine boyama yöntemlerinden yararlanılarak *Cryptosporidium* spp. yönünden incelenmiştir. İncelemeler sonucunda 706 öğrencinin 4'ünde (%0.57) *Cryptosporidium* spp. ookistleri saptanmıştır. İncelemeler sırasında *Cryptosporidium* spp. ookistleri saptanan 4 çocuğun ishali olduğu ve evlerinde hayvan besledikleri dikati çekmiştir.

Dışkılar daha sonra İngiltere'nin Swansea şehrinde bulunan PHLS (Public Health Laboratory Service) *Cryptosporidium* Referans Ünitesine gönderilmiştir. Dışkılar orada da modifiye asit-fast ve fenol auramine yöntemlerinden yararlanılarak tekrar incelenmiş ve laboratuvarımızdaki inceleme sonuçları doğrulanmıştır. Pozitif bulunan 4 dışkı örneğine sırasıyla ookist toplatılması, DNA ekstraksiyonu, DNA'nın nested PCR ile çoğaltılması, restriksiyon enzimleri (BstEII, HaeII ve XmnI enzimleri) ile kesilmesi, jelde yürütülmesi ve bantların görüntülenmesi işlemleri uygulanmıştır. Bu işlemler sonucunda pozitif bulunan dışkılardaki türün *Cryptosporidium parvum* tip II ve infeksiyonun bulaş kaynağının hayvanlar olduğu belirlenmiştir.

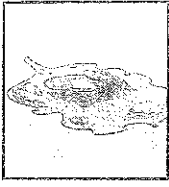
Bu sonuçlar, araştırmanın gerçekleştirildiği İzmir ili Beydağ ilçesinde cryptosporidiosisin potansiyel bir tehlike olduğunu göstermiştir. İçme sularının temizliğine, besin hijyenine önem verilmediği ve hayvancılık sağlıklı koşullarda yapılmadığı takdirde cryptosporidiosis'e bağlı salgınlara çıkabileceğini ortaya koymuştur.



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

DİZİN

A	BALCAN Erdal233	COŞAN Didem
ACAR Arzu265	BALCI Burcu277, 167	186, 207, 208, 214, 215,
ACAR Hasan269, 270, 268	BALTA Nihal172, 143	COŞAN Rüya238, 239
AÇIKALIN Ergin186	BARLAN Işıl169	COŞKUN Tamer H.184
AÇIKBAŞ İbrahim	BARLAS İ. Ömer221	COŞKUN Turgay175, 191
.....143, 172, 263	BAŞAK A. Nazlı239	COUCKE P J223
AKAR Nejat239	BAŞARAN Ayşe186,	COYLE E:223
AKARSU A. Nurten229	208, 214, 165, 185, 215, 216, 40	Ç
AKBAŞ Etem189	BAŞARAN Mert171	ÇAĞATAY Penbe180, 253
AKBÜBER Cihangir245	BAŞARAN Müjde169	ÇAKIR Funda245
AKIŞ Neşe228	BAYAZIT Yıldırım219, 220	ÇAKMAK Ecir Ali266
AKOĞLU Tevfik154, 32	BAYKAN Mahmut187	ÇALLI Neşe245
AKSOY Kıymet141, 16, 276	BAYRAK Aysegül244	ÇAM F. Sırtı227
AKSOY Melda267, 274	BAYRAK İbrahim182, 259	ÇARİN Mahmut
AKSOY Songül277	BAYRAM Gürel Çiğdem202	234, 235, 170, 171, 68
AKSU Aslan143, 153, 172	BELCE Ahmet259	ÇATALOLUK Osman194
AKSUNGUR Fehime157	BERMEK Engin1	ÇEFLE Kıvanç244, 260
AKTAN Melih260	BEŞBAŞ N.167	ÇELİK Ayla189
ALAGÖL Faruk180, 253	BEYAN Cengiz183	ÇELİK Şükrü209
ALGÜNEŞ Çetin240	BİLGİN Hülya235	ÇIRAKOĞLU Beyazıt 169, 236
ALPTEKİN Davut225	BİLGİNOĞLU Onur239	ÇOLAK Ahmet232, 230
ALTINÖZ Meriç182	BİLİR Ayhan182	ÇOŞAN Rüya143, 172
ALTUĞ Tuncay182, 259	BİLMEN Süreyya143, 172	D
ALVER Gökür250	BİLSEL A. Serpil157	DAĞCI Hande282
ANAK Sema235	BİR Ferda251	DAĞISTANLI Fatma Kaya
ANLAR Banu237	BİRİCİK Anıl169	166, 205, 243
ARAL Erineç215	BOLKENT Sema161, 254	DARENDELİLER Zeynep182
ARAS Nurcan246	BOURN David258	DAYANGAÇ Didem191
ARAT Sezen236	BOZCUK Ali Nihat39	DEĞİRMENCİ İrfan
ARIKOĞLU Hilal187	BOZÇALI Evin182	165, 186, 208, 215, 216, 214
ARINÇ Emel190	BOZKURT Gökay240	DEMİR Ayşe23
ARSLAN Ahmet187, 274	BOZKÜRK Müfide268	DEMİR Ramazan89, 94
ARSLAN H. Bige267	BÖKESÖY Işık122	DEMİRBAŞ Fatih229
ATAÇ F. Belgin177, 178	BRETZEL Reinhart274	DEMİRHAN Osman223
ATTİLA Gülen276	BUDAK Songül225	DEMİRTAŞ Halil173, 222
AYGÜN Kaya Selvi171	BUDAK Turgay133, 246	DERİCİ Ebru189
AYNACIOĞLU A. Şükrü	BUHLER Donald R.190	DEVECİ Remziye233
.....273, 82	BULUT H. Eray230	DIETRICH N. L.223
AYSUN Sabiha237	C	DİK Bilal187
AYTER Şükriye237, 15	CAMP G Van223	DİKMEN Miriş
B	CAN Alp176	186, 208, 214, 215
BADUR Selim73	CAN İ.264	DİLMEÇ Fuat224
BAĞATIR Gülçin244, 260	CANATAN Duran	DİNÇER Pervin277
BAĞCI Gülseren158, 46	143, 172, 238, 239	DİRİCAN Ahmet254
BAĞCI Hasan13, 199	CANER Müge236	DÖNMEZ Hamiyet173, 222
BAĞCI Hüseyin	CARLSEN Svein261	DURANOĞLU Yaşar158
.....143, 172, 263, 262, 265, 280	CELEP Figen278	DURKAN Nazmi242
BAĞRIAÇIK Nazif159	CENGİZ B.264	DURMAZ Rıza59
BAHÇE Muhterem112, 183	CENGİZ Müjgan207, 212	DUVARCI Yeliz170
BAHTİYAR Gökşen259	CENGİZ Nilgün199	E
BAKKALOĞLU A.167	CENGİZ Salih207	EKMEKÇİ Abdullah
BAL Filiz257	CENKER Ali269	250, 252, 251
BAL Kadir254	CİNBİŞ Mine237	EKMEKÇİ, C. Gökhan240



VI. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ 2-5 Kasım-2000 DENİZLİ

ÖZDEMİR Öztürk	230, 231, 232	SÖNMEZ Gülay	170	U	
ÖZDEŞ İbrahim	262	SÖNMEZ Gülden	282	UÇAR, Ali	244
ÖZEN Mustafa	192, 193	SÖYLEMEZ Fatma	189	UÇAR, Fahri	209, 210
ÖZER Ayşe	169, 236, 157	SÖZEN Eran	112	UÇUR Ali	260, 183
ÖZER Hüseyin	224	SPENCER David M.	193	ULUTİN Turgut	201, 202, 203, 204, 212, 33
ÖZERKAN Filiz	227	STRACHAN Tom	258	USLU Ezel	259
ÖZGÜÇ Meral	167, 168	SULTUYBEK Gönül	204	UYAR Ruhi	215
ÖZKÖK Elif	207	SUVAY Serpil	183	Ü	
ÖZKUR Mehtap	273	SÜLEYMANOVA Dilara ..	226	ÜLKÜER M. Kurtuluş	181
ÖZMETİN Çetin	266	SÜMER Fatma	210	ÜLKÜER Üner	181
ÖZTAŞ Sıtkı	85	SÜNGÜ Selma	231	ÜNAL B.	264
ÖZTÜR Şükrü	244	SÜSLEYİCİ Belgin	159, 166, 179, 180, 253	ÜNERAhmet	282
ÖZTÜRK Güler	252	ŞAHİN Feride İffet	247, 160, 248, 249, 251, 252	ÜSTEK Düran	260
ÖZTÜRK Mehmet	117	ŞAHİN Nilüfer	229, 278	ÜSTEK Dursun	244
ÖZTÜRK Melek	159, 179, 180, 253, 254, 161, 166, 205, 243	ŞAMLI Hale	112	ÜSTÜNER M. Cengiz	165, 214, 215, 186, 208, 216
ÖZTÜRK Şükrü	260	ŞEN Alaattin	190	V	
ÖZTÜRK Züleyha	211	ŞENGÜL Mustafa	245	VATANSEVER H. Seda	105
P		ŞENTÜRK Hayriye	171, 235	VİSVİKİS Sophia	179
PAKSOY Yahya	187	ŞİMŞEK İnci	247	VURAL Tümer	75
PALANDÜZ Şükrü	244, 260	ŞİMŞEK Solmaz	245	W	
PANTE Nelly	272	T		WEBER Birgit	175
PEKÇELEN Yüksel	260	TAN Erdal	160, 248, 249	WEIGE Nancy L.	193
PEKTAŞ Bayram	282	TANAKOL Refik	180, 253	WILLEMS P J	223
PERÇİN Ferda	231	TAŞÇILAR Öge	251	Y	
PİŞKİN A. Kevser	29	TAŞTAN Hakkı	239	YAKIN Kayahan	112
PODTELEJNIKOV Alexandre	272	TAŞTEKİN Güngör	267	YALÇIN Atilla	183
POLAT Fikriye	232	TEKELİOĞLU Meral	176	YALIN Serap	276
R		TEKELİOĞLU Yavuz	210	YALMAN Nevin	235
REARDON W	223	TEKES Selahaddin	258	YANG Yea-Huey	190
ROLLENHAGEN Christiane	272	TEKŞEN Fulya	271	YANIK Filiz	213
ROOTS İvar	273	TERZİOĞLU Mügen	175	YELEK Ferah	242
S		TERZİOĞLU Orhan	227	YENİSEY Fatmagül	278
SAĞLAM Yaman	213	TETİK Erkan	157	YILDIRIM M. Selman	268, 269, 270
SAK Serpil Dizbay	250	THOMPSON Timothy J.	193	YILMAZ Engin	167, 168
SARAYMEN Recep	222	TINAZ Cemal	247	YILMAZ M. Bertan	226
SAYHAN Nur	202	TOKATLI Aysegül	175	YILMAZ Mustafa	220, 221
SEMİZ Olcay	176	TOLLETT Jeffrey J.	193	YILMAZ Şükriye	202
SENNAROĞLU Levent	277	TOMATIR A. Gaye	211, 245	YILMAZER, Selma	159, 161, 179, 180, 253, 254
SERAKINCI Nedime	260	TOPÇUOĞLU Nejat	31	YURTSEV Hayat	168
SEVEN Mehmet	212	TOZKIR Hilmi	170	YÜCEL İclal	158
SEYHUN Yalçın	170	TREMBATH R.	223	YÜKSEL Adnan	212
SEZER Siren	178	TRUEMAN Lisa	258	YÜKSEL Şengül	217, 218
SEZGİN İlhan	232, 231	TULI Abdullah	276	YÜREKLİ Muhittin	217, 218
SIEST Gerard	159, 179	TUNCA Yusuf	183	Z	
SMITH RJH	223	TUNÇDEMİR Matern	166, 205, 243	ZAFER Emre	250
SOLAK Mustafa	206, 279	TURAN Yusuf	206	ZHANG Jialin	177
SOYSAL Demet	241	TURHAN A. Bülent	187, 267	ZHDANOV Renat	274
SÖNMEZ Alper	282	TÜKENMEZ Faruk	169		
		TÜRK Meral	282		