

8. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ

14 - 17 Ekim 2003 Adana



PROGRAM VE ÖZETLER KİTABI



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Tıbbi Biyoloji Derneği

**8. ULUSAL
TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ**

14-17 Ekim 2003 Adana

PROGRAM VE ÖZETLER KİTABI

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Tıbbi Biyoloji Derneği**



8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi

14-17 Ekim 2003 ADANA

8. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ KONGRESİ

14-17 Ekim 2003

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

Kongre Onursal Başkanı

Prof. Dr. Yalçın KEKEÇ

Çukurova Üniversitesi Rektörü

Prof. Dr. Erbuğ KESKİN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Halil KASAP

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD Başkanı

Kongre Düzenleme Kurulu

Tıbbi Biyoloji Derneği

Prof. Dr. Ayşe BAŞARAN (Başkan)

Prof. Dr. Selma YILMAZER

Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ

Doç. Dr. İrfan DEĞİRMENCİ

MSc Matem TUNÇDEMİR

Yerel Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Halil KASAP (Başkan)

Prof. Dr. Mülkiye KASAP (Başkan Yrd.)

Doç. Dr. Osman DEMİRHAN (Başkan Yrd.)

Doç. Dr. Davut ALPTEKİN (Kongre Sekreteri)

Yrd. Doç. Dr. Ümit LÜLEYAP (Kongre Sekreteri)

Üyeler

Yrd. Doç. Dr. Dilara S. KARAHAN

Dr. Nilgün TANRIVERDİ

Uz. Ayfer PAZARBAŞI

Arş. Gör. A. İrfan GÜZEL

Arş. Gör. Deniz TAŞTEMİR

Bio. Erdal TUNÇ



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

İçinde bulunduğumuz bilgi çağında, teknolojik gelişmelerin yardımı ile bilgiye ulaşmak kolaylaşmış ancak bilimin çeşitli alanlarında olduğu gibi özellikle moleküler biyoloji ve genetik alanında, bilginin değişimi ve birikim hızı çok yüksek düzeylere ulaşmıştır. Bu olgu ile baş edebilmek için başta kongreler olmak üzere değişik bilimsel platformlarda bir araya gelerek bilgi birikimi ve deneyimlerimizi paylaşmak büyük önem kazanmaktadır. Bilgiye egemen olmak için bilgiyi üretmek yanında, onu kullanmak ve paylaşmak da bilimsel gelişme sürecinin önemli bir aşamasını oluşturmaktadır.

Bu nedenlerle katılımcı meslektaşlarımız ve Tıbbi Biyoloji Derneği'nin çabaları ile geleneksel hale getirilmiş olan ve ilki 1990 yılında düzenlenen Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongrelerinin sekizincisini Çukurova Üniversitesi'nde düzenlemekten büyük mutluluk duymaktayız. İki senede bir gerçekleştirilen kongrenin düzenlenmesi görevini Tıbbi Biyoloji Derneğinin isteği üzerine Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı olarak yaklaşık on ay önce üstlendik. Daha önce kongre hazırlayan meslektaşlarımızın karşılaştıkları çeşitli güçlükleri yaşayarak ancak büyük bir şevk ve özveri ile kongre hazırlıklarını tamamlamaya çalıştık.

Tıbbi Biyoloji Derneği ile birlikte düzenlediğimiz 8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresinin içeriği, kıymetli meslektaşlarımızın ilgi duyduğu, güncelliği ve önemini koruyan moleküler biyoloji, moleküler genetik, moleküler tanı, biyoteknoloji ve kanser biyolojisi konularından oluşmaktadır. Meslektaşlarımızın bu konulara gösterdiği ilgi ve başvurular değerlendirilerek kongre programında yer verilmiştir. Programımızda biri eğitimle ilgili olmak üzere 2 panel, ikisi yurtdışı katılımlı olan 11 konferans, 29 sözlü bildiri ve 82 poster bildirisi yer almaktadır. Ayrıca Ülkemizde Tıbbi Biyoloji'nin kurucularından olan merhum Prof. Dr. Altan Günalp anısına verilen ve 4. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi (1996) ile başlayarak geleneksel hale getirilen "Prof. Dr. Altan Günalp Araştırma Ödülü"ne başvuran 7 çalışma yer almaktadır.

Kongremizin gerçekleşmesinde konuşmacı ve oturum başkanı olarak görev yapan, emek ürünü araştırmalarını sunarak bilimsel katkıda bulunan, Prof Dr. Altan Günalp ödülü ve poster ödülü için araştırmalarını sunan ve ödül jürilerinde titizlikle görev yapan tüm bilim emekçilerine çok teşekkür ederim. Desteklerini esirgemeyen Çukurova Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Yalçın Kekeç'e, Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Erbuğ Keskin'e, sundukları müzik dinletisi ile kongremizin açılışına renk katan Çukurova Üniversitesi Devlet Konservatuarı elemanlarına, kongrenin tüm katılımcılarına, çalışma arkadaşlarıma, değerli katkıları ile kongremizi destekleyen kişi, kurum ve firmalara sonsuz şükranlarımı sunarım.

Adana'nın müstesna bir köşesinde yer alan Çukurova Üniversitesi'nde düzenlediğimiz bu kongrenin, bilimsel açıdan verimli ve paylaşımlı, sosyal açıdan ise eski dostlukların pekiştirildiği ve yeni dostlukların kurulduğu bir ortam oluşturmamı diliyorum. Gelecek kongrelerin daha katılımlı ve daha başarılı olması isteği ile saygı ve sevgilerimi sunarım.

Prof. Dr. Halil KASAP
Kongre Düzenleme Kurulu Başkanı



Kongre Düzenleme Kurulu 8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresine katkıda bulunan aşağıdaki kurum ve firmalara teşekkürlerini sunar.

ADANA TİCARET BORSASI

MEDİSA

ALTAY KİMYA

Dr. ZEYDANLI, HAYAT BİLİMLERİ

İMİR KİMYA

ÇETİN MEDİKAL

ECZACIBAŞI

GEN MED

BAHAR MEDİKAL

MERKEZ SAĞLIK

FİLİT İLAÇLAMA

GİRİŞ KIRTASIYE

NOBEL KİTABEVİ



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	4
KONGRE PROGRAMI	8-11

KONFERANSLAR

<i>Klonlama Teknolojisinin Tıp Alanındaki Uygulamaları</i>	15
Prof. Dr. Şükriye Ayter	
<i>Molecular Investgations in Families with Breast and Ovarian Cancer"</i>	16
Prof. Dr. Ursula Froster	
<i>Gen Tedavisinde Güncel Gelişmeler</i>	17-19
Doç. Dr. Salih Sanlıoğlu & Dr. Ahter D. Toraman Sanlıoğlu	
<i>Advances in Molecular Pathology of Lung Diseases"</i>	20
Prof. Dr. Qutayba Hamid	
<i>Tarama Elektron Mikroskobu ile Biyolojik Objeleri İnceleme Yöntemleri</i>	21
Prof. Dr. Nejat Topçuoğlu	
<i>Moleküler Tanı Yöntemleri</i>	23
Doç. Dr. Engin Yılmaz	
<i>MTHFR Geninin Türk Toplumunda Neden Olduğu Hastalıklar</i>	25
Prof. Dr. Ali Sazcı	
<i>Gelişimin Moleküler Biyolojisi</i>	26
Prof. Dr. Selma Yilmazer	
<i>Erkek İnfertilitesinin Genetik Yönü</i>	27
Prof. Dr. Nurettin Başaran	
<i>Koku Alma Epitelinin Biyolojisi ve Genetiği</i>	28
Prof. Dr. Adnan Menevşe	
<i>DNA Hasarı ve Onarımı</i>	30
Prof. Dr. Hasan Bağcı	



PANELLER

TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK LİSANS EĞİTİMİNİN ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ YERİ

Prof. Dr. Mülkiye Kasap	33
Prof. Dr. Ayşe Başaran	34
Prof. Dr. Turgay Budak	35
Prof. Dr. Sevda Menevşe	36
Prof. Dr. Mehmet Gürtekin,	37
Prof. Dr. Hüseyin Bağcı	40

KANSER BİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ

Prof. Dr. Meral Sakızlı	42
Prof. Dr. Neşe Atabey	42
Prof. Dr. Tayfun Özçelik	45

ALTAN GÜNALP ÖDÜLÜNE BAŞVURAN ÇALIŞMALAR

LACK OF ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM (BSMI) AND OSTEOMALACIA

Hakki Kahraman, Belgin Süsleyici Duman, Faruk Alagöl, Refik Tanakol, Selma Yilmazer

METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Ali Sazci, Emel Ergül, Yalçın Güzelhan, Güner Kaya, İhsan Kara

ADENOVİRÜS ARACILI TRAIL GENİ AKTARIMININ PROSTAT KARSİNOMANIN FARKLI EVRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ VE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TRAIL'A OLAN DİRENCİ KIRMAK İÇİN YENİ GEN TEDAVİ METOTLARININ GELİŞTİRİLMESİ

Ahter D. Şanlıoğlu, Türker Koksall, Mehmet Baykara, Güven Lüleci, Salih Sanlioglu

EXPRESSION STABILITY OF SIX HOUSEKEEPING GENES: A PROPOSAL FOR RESISTANCE GENE QUANTIFICATION STUDIES OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA BY REAL-TIME QUANTITATIVE RT-PCR

Hakan Savli, Aynur Karadenizli, Fetiye Kolayli, Sibel Gündes, Uğur Özbek and Haluk Vahaboğlu

THE EFFECTS OF ACARBOSE AND RUMEX PATIENTIA ON LIVER ULTRASTRUCTURE IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC TYPE II) RATS

DEĞİRMENCİ L., KALENDER S., USTUNER M.C., KALENDER Y., GÜNEŞ H.V., ÜNAL N., BAŞARAN A.

SPINA BIFIDA OCCULTA IN SIBLINGS

Mehmet Selçuki, Hasan Mirzai, Cüneyt Temiz, A.Şikrî Umur, İrfan Okudur, Deniz Selçuki, Seda Vatansever, Nuray Altıntaş

CHROMOSOME ABERRATIONS IN A SCHIZOPHRENIA POPULATION.....

Osman Demirhan, Deniz Taştemir

SÖZEL SUNUMLAR

POSTER SUNUMLARI

YAZAR DİZİNİ

**KONGRE PROGRAMI****14 Ekim 2003, Salı**

0900-1000

Kayıt

1000-1100

Açılış

1100-1200

Konferans (1)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ahmet Çolak

Klonlama Teknolojisinin Tıp Alanındaki Uygulamaları

Prof. Dr. Şükriye AYTER, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

1200- 1330

Öğle Yemeği

1330 - 1415

Konferans (2)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Hasan Bağcı

"Molecular Investigations in Families with Breast and Ovarian Cancer"

Prof. Dr. Ursula Froster, Leipzig Üniversitesi, Almanya

1415 - 1535

Sözlü Sunum (1-6)

1. Oturum - Başkanları: Prof. Dr. Melek Öztürk, Doç. Dr. İrfan Değirmenci

1. **Belgin SÜSLEYİCİ-DUMAN:** İSKEMİK KALP HASTALIKLARINDA APOLİPOPROTEİN B GENİ ECOR1 POLİMORFİZMİNİN ROLÜ
2. **Nurcan ATEŞ-ARAS:** GLUTATYON S-TRANSFERAZ GST M1, T1 VE P1 GEN POLİMORFİZMİ İLE KOLOREKTAL KANSER RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
3. **F. Belgin ATAÇ:** RENAL TRANSPLANTASYON SONRASINDA GELİŞEN ERİTROSİDOZDA RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ VE ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ GEN POLİMORFİZMLERİ
2. Oturum - Başkanlar: Prof. Dr. Tuncay Altuğ, Doç. Dr. Öztürk Özdemir
4. **D. YASAR:** MESANE KANSER GELİŞİMİNDE PTEN'İN PROGNOSTİK
5. **E. DİRİCE:** PTEN'İN GLEASON SKORU VE PSA'YA KIYASLA PROSTAT KANSERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİNİN BELİRLENMESİ
6. **Ş. GÜRAN:** AİLESEL MEME KANSERİ DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA BRCA I VE BRCA II GEN MUTASYONLARI İÇİN RİSK HESAPLAMASI VE MUTASYON ANALİZ SONUÇLARI

1535 - 1600

Kalve arası ve Poster tartışması

1600 - 1700

Konferans 3

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Nurettin Başaran

Gen Tedavisinde Güncel Gelişmeler

Doç. Dr. Salih Sanlıoğlu & Dr. Ahter D. Toraman,

Akdeniz Üniversitesi, Antalya

1700 - 1820

Sözlü Sunum (7-12)

3. Oturum - Başkanları: Prof. Dr. Neşe Atabey, Doç. Dr. Berrin Tunca

7. **F. KAYA-DAĞISTANLI:** APOPTOZUN BİRİNCİ TRİMESTER DÜŞÜKLERİNDEKİ ROLÜ
8. **Matem TUNÇDEMİR:** DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMA MODELİNDE KASPAZ-3 İNHİBİTÖRÜ'NÜN NOROPROTEKTİF ETKİLERİNİN İNCELENMESİ
9. **E. TAŞKIN:** EHRİCH ASCİTES TÜMÖRÜ İLE BALB-C FARELERDE OLUŞTURULMUŞ SOLİD TÜMÖR MODELİNDE CURCUMİN'İN APOPTOZ ÜZERİNE ETKİSİ
4. Oturum - Başkanları: Prof. Dr. Ecir Ali Çakmak, Doç. Dr. Ferda Perçin
10. **H. KURT:** SIÇANLARDA KARBON TETRAKLORİT'İN (CCl4) OLUŞTURDUĞU OKSİDATİF STRESİN KATEŞİN VE LİKOPEN İLE ÖNLENMESİ
11. **H. R. YILMAZ:** SIÇANLARDA SİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTEDE BAZI METABOLİK ENZİM AKTİVİTELERİ VE BUNLAR ÜZERİNE E VİTAMİNİNİN ETKİLERİ
12. **B. ÇİÇDEM:** KORONER ARTER HASTALIĞINDA HEMOSTATİK DEĞİŞİMLER

1930

Açılış Kokteyli

Çukurova Üniversitesi Sosyal Tesisleri



15 Ekim 2003, Çarşamba

900-0945

Konferans (4)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Selma Yılmaz

"Advances in Molecular Pathology of Lung Diseases"

Prof. Dr. Qutayba Hamid, McGill Üniversitesi, Kanada

0945 - 1025

Sözlü Sunum (13-15)

5. Oturum – Başkanları: Prof.Dr.Gülseren Bağcı, Doç.Dr. Mehmet Güven

13. F. B. ATAÇ: PAI-1 4G/5G POLİMORFİZMİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNE ETKİSİ

14. F.B. ATAÇ: OTOZOMAL RESESİF JÜVENİL PARKİNSONLU TÜRK HASTALARINDA PARK2 GENİ GEN DOZAJ ANALİZ SONUÇLARI

15. E. DURSUN: SPORADİK ALZHEİMER HASTALIĞINDA PRESENİLİN 1 GENİ İNTRONİK POLİMORFİZMİ

1025 – 1100

Kahve arası ve Poster tartışması

1100 - 1145

Konferans (5)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Mehmet Gürtekin

Tarama Elektron Mikroskobu ile Biyolojik Objeleri İnceleme Yöntemleri

Prof.Dr. Nejat Topçuoğlu, Ege Üniversitesi, İzmir

1145 - 1230

Konferans (6)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Sevda Menevşe

Moleküler Tanı Yöntemleri

Doç.Dr. Engin Yılmaz, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

1230- 1330

Öğle Yemeği

1330

Gezi

**16 Ekim 2003, Perşembe**

0900-0945

Konferans (7)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Turgay Budak

MTHFR Geninin Türk Toplumunda Neden Olduğu Hastalıklar

Prof. Dr. Ali Sazcı, Kocaeli Üniversitesi, İzmit

0945 - 1030

Sözlü Sunum (16-18)

6. Oturum - Başkanlar: Prof.Dr Ali Sazcı,Doç.Dr. İlhan Onaran

16. **M. DİKMEN:** AKUT STROKLU HASTALARDA, METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ (MTHFR) GENİ C677T VE A1298C POLİMORFİZMLERİ İLE PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ
17. **Ç. TÜRKÖĞLU:** KORONER KALP HASTALIĞINDA HOMOSİSTEİNEMİ İLE MTHFR GEN MUTASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI
18. **M. URHAN:** TİP 2 DİYABETTE NEFROPATİ İLE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ (CONVERTING) ENZİM (ACE) GENİ İNTERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ BAĞLANTI

1030 - 1100

Kahve arası ve Poster tartışması

1100 - 1145

Konferans (8)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ayşe Başaran

Gelişimin Moleküler Biyolojisi

Prof. Dr. Selma Yılmaz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

1145 - 1230

Sözlü Sunum (19-21)

7. Oturum - Başkanlar: Prof.Dr. Turgut Ulutin,Doç.Dr. M. Emin Erdal

19. **C. ÜSTÜNER:** HİPERTANSİYONLU HASTALARDA ANJİOTENSİN CON VERTİNG ENZİM (ACE) GEN POLİMORFİZM SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI
20. **Ö. GÜZELOĞLU-KAYIŞLI:** KRİTİ/SEREBRAL KAVERNOZ MALFORMAZ YON 1 PROTEİNİN ANJİ OGENEZİSDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI
21. **N. L. ŞATIROĞLU-TUFAN:** "CHORIOALLANTOIC MEMBRAN" MODELİ VE ANJİOGENEZ

1230- 1330

Öğle Yemeği

1330 - 1415

Konferans (9)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. İlhan Sezgin

Erkek İnfertilitesinin Genetik Yönü

Prof. Dr. Nurettin Başaran

1415 - 1530

Sözlü Sunum (22-24)

8.Oturum - Başkanlar: Prof. Dr. Hasan V. Güneş, Doç.Dr. Necat İmirzalıoğlu

22. **B.SÜSLEYİCİ-DUMAN:** TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA APOLİPOPROTEİN B Msp1 GENOTİPLERİNİN ÖNEMİ
23. **H. SAVLI:** 'QUANTİTATIVE REAL-TİME PCR' ANALİZLERİ 1999-2003 KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ - İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DEATE DENEYİMİ
24. **R. GÜNEŞAÇAR:** AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEFV GENİ 10. EKZON MAJÖR NOKTA MUTASYONLARI SIKLIĞININ İNCELENMESİNDE ARMS ve PCR-RFLP YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
25. **Ü. LÜLEYAP:** ÇUKUROVA BÖLGESİ FENİLKETONURİ (PKU) HASTALARINDA FENİLALANİN HİDROKSİLİZ (PAH) GEN MUTASYONLARININ SEKANS VE ARMS TEKNİĞİ İLE ANALİZİ



15³⁰ – 16⁰⁰

Kahve arası ve Poster tartışması

16⁰⁰ - 16³⁰

Konferans (10)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Prof. Dr. Nejat Topcuoğlu

Koku Alma Epitelinin Biyolojisi ve Genetiği

Prof. Dr. Adnan Menevşe, Gazi Üniversitesi, Ankara

16³⁰ – 17³⁰

Sözlü Sunum(25-28)

9.Oturum – Başkanlar: Doç. Dr. Tayfun Özçelik, Doç. Dr. Şefik Güran

26. D. GEZEN-AK: OSTEOMALASİLİ HASTALARDA VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ POLİMORFİZMİ

27. Ş. SEVİMLİ: GENETİK ÇALIŞMALARIN BİYOÇEŞİTLİLİK, DEMOKRASİ ve ETİK PRAMİDİNDEKİ KONUSU

28. A. ÜLGENALP: X - LINKED MÜSKÜLER DİSTROFİLİ HASTALARDA DİSTROFİN GENİ VE PROMOTERLERİNİN DELESYON ANALİZLERİ: 1997-2003 DEGETAM ÇALIŞMA SONUÇLARI.

29. Ş. B. ÖZDAŞ : YAŞLANMA, OKSİDATİF STRESS VE DNA FRAGMEN- TASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

17³⁰ - 18⁴⁵

Panel (1)

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Lisans Eğitiminin Çekirdek Eğitim Programındaki Yeri

Prof. Dr. Mülkiye Kasap (Moderatör), Çukurova Üniversitesi, Adana

Prof. Dr. Ayşe Başaran, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

Prof. Dr. Hüseyin Bağcı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Prof. Dr. Sevda Menevşe, Gazi Üniversitesi, Ankara

Prof. Dr. Mehmet Gürtekin, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Prof. Dr. Turgay Budak, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

20⁰⁰

Gala Yemeği Seyhan Oteli

17 Ekim 2003, Cuma

09⁰⁰ - 10¹⁵

Panel (2)

Kanser Biyolojisi ve Genetiği

Prof. Dr. Meral Sakızlı (Moderatör), Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Prof. Dr. Neşe Atabey, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Doç. Dr. Tayfun Özçelik, Bilkent Üniversitesi, Ankara

10¹⁵ - 10⁴⁵

Kahve arası ve Poster tartışması

10⁴⁵ – 11³⁰

Konferans (11)

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Hüseyin Bağcı

DNA Hasarı ve Onarımı

Prof. Dr. Hasan Bağcı, On Dokuz mayıs Üniversitesi, Samsun

11³⁰ - 12¹⁵

Kongrenin Değerlendirilmesi ve Kapanış

12¹⁵ - 13⁰⁰

Öğle Yemeği

13⁰⁰ - 14⁰⁰

Konferans

İLAÇ SANAYİNİN DURUMU VE SORUNLARI

Bülent ECZACIBAŞI



KONFERANSLAR



KLONLAMA TEKNOLOJİSİNİN TIP ALANINDAKİ UYGULAMALARI

Prof. Dr. Şükriye AYTER

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Çok eski yıllardan beri canlıların çoğaltılması ve ırkların ıslahı için temeli klonlamaya dayalı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu gün ise klonlama çalışmaları tarla ve çiftliklerden çıkıp laboratuvarlara taşınmıştır. Örneğin yıllardır bakteriler rutin olarak klonlanmakta ve biyoteknolojik ve tıbbi açıdan kıymetli proteinlerin üretilmesi için rekombinant DNA çalışmalarında kullanılmaktadır. Bunun yanında bilim adamları daha yüksek yapılı organizmaları, örneğin bal arılarını, meyva sineklerini hatta memelileri amaca yönelik ürün elde etmek üzere klonlama çalışmalarını sürdürmektedirler. Biyolojinin temel prensiplerinden biri mutasyonlar ve mayotik rekombinasyonlar sonucu oluşan çeşitliliktir ancak bu çeşitlilik canlılarla yapılan deney sistemlerindeki en önemli problemlerden biri olup standardizasyon ve kontrol sorunlarını da gündeme getirmektedir. Böylece araştırmalarda kullanılan organizmalar ne kadar benzer hatta özdeş olursa sonuçlar da o kadar güvenilir olacaktır. Laboratuvarındaki ilk klonlama çalışmaları bu nedenle başlamış ve daha sonra biyomedikal alanda çok önemli bir araç haline gelmiştir. Son yıllarda klonlama çalışmaları daha da gelişerek memeli hayvanların ve memeli hücrelerinin klonlanması şeklinde devam etmektedir.

1997 yılında fotoğrafları tüm gazete ve dergilerin kapağında yer alann Dolly isimli kuzunun fotoğrafı alışımlı kuzulardan hiç farklı olmadı halde Dolly'yi bu kadar ünlü yapan onun aile ağacı idi. Yani Dolly o tarihe kadar hiç bir memeli için söz konusu olmayan bir erişkinin (annesinin) kopyası idi ve babası yoktu. Dolly'nin oluşturulması günlük sansasyon oluşturacak bir çalışma değil insan sağlığına önemli katkıda bulunacak tedavi stratejilerinin oluşturulmasında ufukumuzu genişletecek bir gelişme olmuştur. Örneğin, Dolly'nin klonlanmasının hemen ardından sütünde tedavi amaçlı insan proteinleri (İnsülin, kan pıhtılaşma faktörleri v.b.) bulunan veya organ transplantasyonu amaçlı kullanılacak hayvanların klonlanması gündeme gelmiştir. Memeli hayvanların klonlanması ile birlikte insan klonlanması da söz konusu olabileceğinden bu gelişme etik ve yasal sorunları da beraberinde getirmiştir. Bugüne kadar yasal olarak klonlanmış insan ve ona ait hiç bir bilimsel yayın yoktur ancak bu konuda özel kurumların girişimlerini ve bu çalışmaları konu alan sansasyonel haberler mevcuttur. Bu tartışmalar ve hayvan klonlama çalışmaları devam ederken ortaya çıkan bir diğer konu ise çeşitli insan hastalıklarının tedavi edilmesinde çok kıymetli bir araç olan embriyonik kök hücrelerinin elde edilmesi, genetik manipülasyonu ve klonlanmasıdır ki burada da etik ve yasal sorunlar vardır. Embriyonik kök hücrelerinin kullanılmasında bilimsel problemler yanında çok fazla etik sorunlar ve yasal regülasyonların bulunması bu teknolojinin kullanılmasını kısıtlayıcı bir faktör iken erişkin kök hücrelerinin kullanımı da devreye girmiş ve bu konuda ki çalışmalara ivme kazandırmıştır. Çünkü, embriyonik kök hücreleri kadar olmasa da erişkin kök hücrelerinin de tıbbi uygulama alanları çok geniştir. Bu nedenle tedavi amaçlı klonlama dediğimiz zaman bilimsel birikimlerimiz ve hayal gücümüz eşliğinde uygulama alanları da o kadar yaygın olacaktır.



MOLECULAR INVESTIGATIONS IN FAMILIES WITH BREAST AND OVARIAN CANCER

Prof. Dr. Ursula FROSTER

Leipzig Üniversitesi, Almanya

GEN TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Doç. Dr. Salih SANLIOĞLU & Dr. Ahter D. Toraman SANLIOĞLU

Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Güncel Klinik Gen Tedavi Çalışmaları:(Sunum: Salih Sanlioglu)

Hücrelere tedavi maksatlı gen transfer işlemine gen tedavisi denmektedir. Gen tedavisi konvansiyonel tedavi metodlarına kıyasla hızla gelişen yenilikçi ve bütünleştirici bir tedavi metodudur. Günümüzde 2002 yılı itibarıyla 3496 hastayı kapsayan 636 tane klinik gen tedavi denemesi mevcuttur. Bu klinik çalışmaların 515 tanesi Amerika'da ve 103 tanesi Avrupa'da yürütülmektedir. Klinik protokollerden 403'ü kansere (%63), 78'i monogenik hastalıklara (%12), 41'i enfeksiyöz hastalıklara (%6) ve 51'i de vasküler hastalıklara karşı geliştirilmiştir. Klinik protokollerin 171'inde adenovirus tek başına gen tedavi vektörü olarak kullanılmaktadır (%27). Klinik gen tedavi çalışmalarından 420 tanesi Faz I, 73 tanesi Faz II ve 4 tanesi de Faz III aşamasındadır. Deneyisel gen tedavi çalışmaları klinik denemelerin temelini oluşturmaktadır. Aşağıda sepsis ve kanser gibi hastalıklara karşı kendi geliştirdiğimiz adenovirus aracılı deneyisel gen tedavi metodlarından örnekler sunuyoruz.

Karaciğerde Dominant Negative IKK β Mutantının Gen Sentezi, Endotoksik Şoku Takiben Hayatta Kalma Süresini Arttırır: (Sunum: Salih Sanlioglu)

Sepsis esnasında TNF α gibi proinflamasyon sitokinlerinin oldukça yoğun üretilmesi, pek çok organda fonksiyon bozukluklarına yol açarak ölümle sonuçlanır. Gram negatif enfeksiyonlarda sepsise neden olan en önemli etken madde olan lipopolisakkarid (LPS), NF κ B sinyal yolu aracılığıyla yüksek dozda TNF α üretimine neden olur. NF κ B'nin karaciğerde hepatoselüler üreme ve rejenerasyonda görev alan koruyucu anti-apoptotik yolları aktive ettiği savunulmuştur. Ancak proinflamasyon şartları altında karaciğer açısından NF κ B'nin öncelikli olarak koruyucu mu yoksa zararlı mı olduğu tartışmalıdır.¹ Bu çalışmada, IKK α (Ad.IKK α KM) veya IKK β (Ad.IKK β KA) dominant negatif mutantlarını sentezleyen rekombinant adenoviruslar kullanarak öldürücü endotoksin enjeksiyonunu takiben NF κ B aktivasyon mekanizması ve karaciğerdeki hepatoselüler etkileşimler araştırıldı. Karaciğerde ektopik IKK β KA sentezinin endotoksik şoka uğrayan deneklerin yaşama oranını önemli ölçüde arttırdığı tesbit edildi (p<0.0001). Halbuki, Ad.EGFP ya da Ad.IKK α KM virusları ile enfekte olmuş hayvanların hayatta kalma oranlarında, enfekte olmamış fakat LPS enjekte edilmiş deneklere kıyasla belirgin bir farklılık gözlemlenmedi. LPS enjeksiyonundan sonra hepatoselüler apoptozis, NF κ B aktivasyonu ve serum TNF α ve ALT seviyelerinin azalmasıyla hayatta kalma süresinin uzaması arasında bir korelasyon olduğu saptandı. Bulgularımız, endotoksik şok şartları altında NF κ B aktivasyonunun karaciğerde proapoptotik bir rol oynadığını göstererek, sepsisin önlenmesi için yeni tedavi stratejileri önermektedir.

Prostat Kanserlerinde Adenovirus Aracılı TRAIL Gen Tedavisinin Etkinliği: (Sunum: Ahter D. Sanlioglu)

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra erkeklerde en çok ölüme sebep olan ikinci kanserdir.² Son yıllarda prostat kanser taramasında ve erken teşhis konusundaki tüm çabalara rağmen, bir insanın yaşamı boyunca prostat kanserine yakalanma riskinin hala 5'te 1 olduğu bildirilmiştir. Deneyisel ve konvansiyonel kemoterapi uygulamalarını kapsayan yüzlerce klinik çalışmanın da prostat kanserli hastaların yaşam süresini uzatmakta yetersiz kaldığı artık bilinen bir gerçektir. Ayrıca, hastalığın ortaya çıkışından sorumlu olan moleküler mekanizma da henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat, prostat kanserinin erken dönemde teşhisinin tedavide oldukça önemli bir etken olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, prostat kanserinin erken evrede teşhisinin en gerçekçi tedavi şekli olduğu savunulmaktadır. Bu amaçla, farklı moleküler

tarama teknikleri kullanılmış, ancak tam etkili bir metod henüz bulunamamıştır. Sıklıkla kullanılan tarama testleri arasında, prostat spesifik antijen (PSA) gibi prostat kanserinde ekspresyonu artan belirteçler yer almaktadır. Günümüzde prostat spesifik antijenin, Gleason Skorlama Sistemi³ ve TNM derecelendirme yöntemi ile birlikte kullanıldığında prostat karsinomaların histolojik evrelerinin değerlendirilmesinde önemli bir indikatör olduğu bildirilmiştir.⁴ Çalışmamızda, prostat karsinom evrelerinin belirlenmesi ve gelişiminin izlenmesi için bu parametrelerin her üçü de birlikte kullanılmıştır.

Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptosis, stres yaratan şartlar altında hücrenin tercihli ölüm şekli olarak tanımlanır. Günümüzde kemoterapi ve radyoterapi, prostat kanserine karşı en yaygın olarak kullanılan tedavi şekilleri arasındadır. Bu iki tedavi metodunun da tümöre karşı etkisini gösterebilmesi, p53 tümör supresör proteininin varlığını gerektirir. Ancak insan tümörlerinin yarısından fazlasında, tümör oluşumu sırasında p53 geninde mutasyonlar ortaya çıkar. Sonuç olarak, p53 proteini olmayan tümörler, hem kemoterapi hem de radyoterapiye karşı direnç gösterir.⁵ Ancak ölüm ligantlarının apoptosisi p53'ten bağımsız olarak indüklediği gösterilmiştir.⁶ Bu nedenle, bu metodlar günümüzde uygulanan geleneksel tedavileri tamamlayıcı niteliktedir. Halen ölüm ligantları potansiyel açıdan kanser tedavi edici ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Tumor necrosis factor (TNF) ve FasL konusunda oldukça fazla çalışma yapılmış olmasına ve kanser hücrelerinde apoptosisi etkin bir şekilde indüklediklerinin gösterilmiş olmasına rağmen, sistemik toksisiteye neden olmalarından dolayı bunların kanser gen tedavisinde sistemik kullanımı önerilmemektedir. Yeni bir ölüm ligantı olan TRAIL'in keşfi ile, ölüm ligantlarının kanser gen tedavisinde kullanımında yeni bir dönem açılmıştır.⁷ TRAIL'in normal hücrelere zarar vermemesi, ancak kanser hücrelerinde apoptosisi seçici olarak indükleyebilmesi, TRAIL'in sistemik olarak denenebilmesi olasılığını gündeme getirmiştir.⁸ Ancak, normal hücrelerde TRAIL'a direnç mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ve bazı prostat kanser hücrelerinin TRAIL'a dirençli olduğu görülmüştür.⁹ Bunun yanında, mevcut çalışmaların çoğu in vitro olarak sınırlı sayıda hücre hattı ile gerçekleştirilmiştir ve daha geniş anlamda, hastalardan elde edilen primer hücre kültürleri üzerinde deneme yapılmamıştır.

Yukarıda bahsedilen tüm nedenlerden dolayı, TRAIL'in kanser gen tedavisinde kullanımı hala sınırlıdır ve farklı prostat tümör tipleri için etkinliği belirlenmemiştir. Sonuç olarak, bu projede dört farklı hedef belirlenmiştir. İlk hedef, prostat kanser hücrelerinde gözlenen TRAIL direncini kırmak için yeni metodlar geliştirmektir. İkinci hedef, hastalardan alınan örneklerle primer prostat hücre kültür bankasının oluşturulması ve bu hücrelerde TRAIL duyarlılığının tespit edilmesidir. Böylece TRAIL'in prostat karsinomun değişik evrelerindeki etkinliği belirlenebilecektir. Üçüncü hedef, gen tedavi yaklaşımına tamamlayıcı olarak, prostat kanser hücrelerinde TRAIL duyarlılığını indüklemek için kemoterapötik yaklaşımların denenmesidir. Son hedef, in vivo hayvan modellerini kullanarak yukarıda belirtilen bu stratejilerin etkinliğinin kanıtlanması olacaktır. Sonuçta, bu stratejilerin, TRAIL'in etkin olduğu prostat kanser tiplerinin spektrumunu genişleteceğini umuyoruz.

İleri-evre prostat kanser tipleri androjene duyarlılık bakımından androjen duyarlı ve duyarsız olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu nedenle, yaptığımız ön çalışmalar için; biri androjen duyarlı (LNCaP) diğeri androjen duyarsız (PC-3) olmak üzere iki farklı prostat karsinomlu hücre hattı seçildi. Prostat karsinomlu hücrelerin adenovirus transdüksiyon düzeyleri AdEGFP vektörü kullanılarak saptandı. Hücrelerin yaşam durumu Molecular Probe'un canlı/ölü hücresel canlılık deneyi kiti kullanılarak tesbit edildi. Daha sonra AdhTRAIL enfeksiyonunu takiben, ekzojen TRAIL indüksiyonunun hem apoptotik hem de anti-apoptotik yolları aktive edip etmediğini belirlemek için NF-kB ve caspase aktivasyon deneyleri yapıldı. Endojen NF-kB aktivitesi, prostat kanser hücrelerinin lusiferaz reporter geninin (Ad.NF-kBluc) önüne takılmış NF-kB regülatör bölgelerini taşıyan rekombinant bir adenovirüsle transdüksiyonuyla açığa çıkarıldı.¹⁰ Böylece, prostat kanser hücre hatlarının bazal NF-kB aktivitesinde TRAIL dirençliliğinden sorumlu olabilecek herhangi bir farklılık olup olmadığı saptandı. Daha önceki çalışmalarda, TNF aracılı apoptosisin



NF-kB aktivasyonu yoluyla da önlenilebileceği bildirilmiştir.¹¹ Bu yolla, adenovirüs aracılı IKK β (AdIKK β KA)^{10,12} veya I κ B α (AdI κ B α SR)¹³ gen aktarımı gibi NF-kB aktivitesini inhibe edici yaklaşımlar ile akciğer kanser hücreleri TNF'e duyarlı hale getirilmiştir. TRAIL'e dirençli olan bazı tümör hücrelerinde de doğal olarak NF-kB aktivitesi yüksek olduğundan, NF-kB sinyal yolunu bloke edici ajanların TRAIL dirençliliğinin ortadan kaldırılmasında etkili olabileceği düşünüldü. Benzer şekilde, NF-kB sinyal yolunu bloke edici vektörler (Ad.IKK β KA) ileri-evre prostat kanser hücrelerinde TRAIL direncinin kırılıp tedavi edici bir etki sağlanabilmesi amacıyla Ad5.hTRAIL vektörüyle birlikte verilerek prostat kanser hücrelerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmalarımızda, LNCaP hücrelerinde TRAIL ölümcül liganı (Ad5.hTRAIL) yada NFkB sinyal yolunu bloke edici genler taşıyan adenovirüslerin (Ad.IKK β KA) kendi başlarına verildiklerinde hiç bir etkilerinin olmadığı, yan hücrelerin bu ölümcül uyarımlara dirençli olduğu saptandı. Ancak, Ad.IKK_KA yoluyla hücreSEL NFkB sinyal yolu bloke edildiğinde ise prostat kanser hücrelerinin TRAIL'e duyarlı hale geldiği gözlemlendi. Bu bulgunun aksine, PC-3 hücrelerinde doğal TRAIL duyarlılığının olduğu ve NFkB bloke edicilerin ise kendi başlarına herhangi bir etkilerinin olmadığını belirlendi. Bu doğal duyarlılığa rağmen, PC-3 prostat karsinom hücrelerinde gözlemlenen TRAIL duyarlılığının NFkB bloke edici vektörlerle daha da artırılabilceği çalışmalarımızda tesbit edilmiştir.¹⁴ Şu anda hipotezlerimiz sınırlı sayıda prostat kanser hücre hatlarında başarıyla denenmiş olup, yakın bir gelecekte hastalardan alınan prostat kanser hücrelerinde de direkt olarak denenecektir. Çalışmalarımızın sonuçlarının, hücrelerin TRAIL'e dirençlilik mekanizmalarını açığa kavuşturacağını, böylelikle de TRAIL'in terapötik indeksinin genişletileceğini umuyoruz.

Referanslar:

1. Sanlioglu S, Doerschug K, Flaherty DM, Wilson RL, Yarovinsky T, Monick MM, et al. First-generation adenovirus vectors shorten survival time in a murine model of sepsis. *J Immunol* 2002;169(11):6539-6545.
2. Yeung F, Chung LW. Molecular basis of co-targeting prostate tumor and stroma. *J Cell Biochem Suppl* 2002;Suppl(38):65-72.
3. Koksai IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2000;37(6):670-674.
4. Xess A, Singh M, Raghwendra KH, Sharma HP, Shahi SK. Prostate specific antigen as tumor marker: relationship with histologic grading. *Indian J Pathol Microbiol* 2001;44(3):261-264.
5. Obata A, Eura M, Sasaki J, Saya H, Chikamatsu K, Tada M, et al. Clinical significance of p53 functional loss in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Cancer* 2000;89(2):187-193.
6. Ehlert JE, Kubbutat MH. Apoptosis and its relevance in cancer therapy. *Onkologie* 2001;24(5):433-440.
7. Nagane M, Huang HJ, Caveness WK. The potential of TRAIL for cancer chemotherapy. *Apoptosis* 2001;6(3):191-197.
8. Griffith TS, Lynch DH. TRAIL: a molecule with multiple receptors and control mechanisms. *Curr Opin Immunol* 1998;10(5):559-563.
9. Nesterov A, Lu X, Johnson M, Miller GJ, Ivashchenko Y, Kraft AS. Elevated AKT activity protects the prostate cancer cell line LNCaP from TRAIL-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276(14):10767-10774.
10. Sanlioglu S, Williams CM, Samavati L, Butler NS, Wang G, McCray PB, Jr., et al. Lipopolysaccharide induces Rac1-dependent reactive oxygen species formation and coordinates tumor necrosis factor-alpha secretion through IKK regulation of NF-kappa B. *J Biol Chem* 2001;276(32):30188-30198.
11. Beg AA, Baltimore D. An essential role for NF-kappaB in preventing TNF-alpha-induced cell death. *Science* 1996;274(5288):782-784.
12. Sanlioglu S, Luleci G, Thomas KW. Simultaneous inhibition of Rac1 and IKK pathways sensitizes lung cancer cells to TNFalpha-mediated apoptosis. *Cancer Gene Ther* 2001;8(11):897-905.
13. Sanlioglu S, Engelhardt JF. Cellular redox state alters recombinant adeno-associated virus transduction through tyrosine phosphatase pathways. *Gene Ther* 1999;6(8):1427-1437.
14. Sanlioglu AD, Koksai T, Baykara M, Luleci G, Karacay B, Sanlioglu S. Current progress in adenovirus mediated gene therapy for patients with prostate carcinoma. *Gene Ther Mol Biol* 2003;7:113-133.

8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi



14-17 Ekim 2003 ADANA

ADVANCES IN MOLECULAR PATHOLOGY OF LUNG DISEASES

Prof. Dr. Qutayba HAMID

Mcgill Üniversitesi, Quebec, Kanada

TARAMA ELEKTRON MİKROSKOBU İLE BİYOLOJİK OBJELERİ İNCELEME YÖNTEMLERİ

Prof.Dr. Nejat TOPCUOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Bulunuşundan bu yana daha çok metaller, plastik maddeler ve kurutma işlemi gerektirmeyen sert biyolojik maddeler üzerinde kullanılan Tarama Elektron Mikroskop (SEM), daha sonraları yumuşak biyolojik objelerinde SEM'ta incelenmesine olanak veren preparasyon tekniklerinin bulunmasıyla geniş bir kullanma alanı bulmuştur.

Genel olarak SEM için preparasyonda şu sıra izlenmektedir: 1-Fiksasyon, 2-Dehidratasyon, 3-Kurutma, 4-Kaplama, 5-SEM'ta gözlem ve resim çekilmesi.

Tarama Elektron Mikroskop (SEM), bilhassa objelerin dış yüzeyleri ve üç boyutlu yapıları hakkında ilginç sonuçların ortaya çıkmasına yardım etmiş ve bu sahada çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

A-FİKSASYON: SEM için preparasyon tekniğinde obje önce fikse edilmektedir.

Bunun için, Fizik ve Kimyasal Yöntemler Kullanılmaktadır.

I-Fizik Yöntem : Bu, böcek (Lavra v.b.) ve bitkilere uygulanır. Ayrıca bazı yumuşak dokularda da kullanılır. Değişik fizik yöntemler arasında dondurma yöntemi çok kullanılmaktadır.

a)Dondurma yöntemi : Bu yöntem elektron mikroskopunda özel gereçler yardımı ile objeyi doldurup direkt gözlem için kullanılır. Avantajı, dokuları canlı haldeki durumlarına yakın şartlar altında gözleme olanağı vermesidir. Fakat buz oluşumuna bağlı artefaktlar nedeniyle materyelin ancak küçük büyültmelerde incelenebilmesi, bu yöntemin dezavantajıdır.

b)Dondurma-Kurutma yöntemi : Bu yöntem materyeli donarken kurutma işleminden oluşmaktadır. Her ne kadar bu yöntem iyi bir yöntem gözü ile bakılmaktaysa da, pratik kullanılması için daha fazla incelemelere gerek vardır.

II-Kimyasal Yöntem : Bu yöntemde, hücredeki protein ve lipidleri fikse etmede ve dehidratasyonda kimyasal maddeler kullanılır. Genel olarak kullanılan fiksatifler iki tiptir :

OsO₄, KMnO₄ gibi bazında oksidasyon bulunan metalik fiksatifler.

Glutaraldehit, Formaldehit gibi bazında redüksiyon reaksiyonu bulunan fiksatifler.

SEM ta biyolojik yumuşak dokulardan en iyi görüntülerin elde edilmesinde birinci sorun, canlı materyelin fiksasyonu ve dehidratasyonudur. 1962-63 yıllarında Sabatini, Bensch ve Barnet çok geniş bir araştırma ile çeşitli aldehitleri, çeşitli bileşimler içinde test yaparak, sonunda pH.7,2 olarak tamponlanmış Glutaraldehitin optimal fiksasyon solüsyonu olduğunu ortaya koymuşlardır Ayrıca canlı hayvanların kan damarları içine fiksativi enjekte etmek suretiyle hayvan dokularını perfüzyon fiksasyonu yöntemi ile fikse etme de uygulanmıştır. Perfüzyon fiksasyonu, fiksatifin ortamdaki en küçük kan damarına kadar sokulabildiği ve fiksasyon sürecinin bir kaç dakikaya kadar kısalabilmesi nedeniyle en çok önerilen fiksasyon yöntemidir. Ayrıca bu fiksasyon, canlıda incelenen organın tabiatına uygun bir görüntü ortaya koymaktadır. Yazık ki, bu yöntem yalnız hayvan deneylerinde veya operasyonla uzaklaştırılmış organlarda uygulanabilmektedir. İnsan tıbbında araştırmalar çıkarılmış biyopsi materyeli üzerinde yapılmaktadır. Burada glutaraldehidin dokuya girişi sürati sınırlı olduğundan, mümkün olduğu kadar küçük parçaların fiksasyonu gereklidir Dokuları fikse ederken, fiksatifin pH.'sı ve ozmik basıncı ile fiksasyon ısısı ve süresi konusunda da dikkatli olmak gerekir. pH.'yı değiştirmek için çoğunlukla fosfat tamponu, kakodilat tamponu, veronal asetat tamponu kullanılır. Osmotik basıncın ayarlanması için de en çok sukroz kullanılır

**B-PARÇALARIN SUYUNUN ALINMASI (DEHİDRATASYON)**

Objeler yüksek vakum altına konularak inceleneceği için suyunu tamamen alınmış olması gereklidir. Suyunu alma işi % 30 dan % 100 e kadar yükselen alkol veya aseton serileriyle yapılır.

C- PARÇALARIN KURUTULMASI

SEM'ta gözlenecek suyu alınmış preparatlar mutlaka kurutulmalıdır. Bunun için basit bir yöntem havada kurutmadır.

a)Havada kurutma: Bu sırada yüzey gerilim kuvvetleri yüzeyel yapıda büyük değişikliklerin oluşmasına neden olurlar. Bunun için havada kurutmadan önce objeler yüzey gerilim kuvvetleri düşük eriyiklerden geçirilip öyle havada kurutma yapılır. Bunlara örnek olarak: Aseton 24 dyn / cm, ethanol 23 dyn / cm, eter 17 dyn / cm. Verilebilir (3,4,18). Bu işlemde, deri mukoza ve küretaj materyeli gibi çok ince objelerin buruşması ve kıvrılması gibi artefaktlar meydana gelebilir.

b)Kritik nokta kurutma(KNK): Objelerin yüzeyel yapılarının çok iyi korunabildiği ve hiç yüzeyel bozulma olmadan objelerin kurutulmasını sağlayan diğer bir yöntemdir. Bu yöntemin uygulanışı özel olarak yapılmış gereçlerle olur. Bu yöntemin prensibi 1951 yılında Anderson tarafından ortaya konmuştur. Bu yöntemde objedeki nemin yerini önce etil alkol veya amilasetat ve daha sonra da sıvı CO₂ almaktadır. Kapalı bir sistemde sıvı CO₂, kritik basıncı olan 73 at. ve kritik sıcaklığı olan 310C m biraz üstünde bir basınç ve ısıya getirilir. Kritik noktada sıvı CO₂ basınç altında herhangi bir faz sınırı olmadan sıvı halden gaz haline geçer. Objedeki sıvı CO₂ in tamamı gaz haline geçip dışa atılınca obje yüzeyinde herhangi bir değişim olmadan kurutulmuş olur. Bildirilere göre bu yöntem materyelin daha çabuk hazırlanmasını sağlar ve buz kristalizasyonunun artefaktlara yol açtığı dondurma-kurutma yönteminden çok daha iyi sonuçlar verir.

c) Hexamethydisilazane (HMDS) kullanılarak kurutma:

% 100 Etil alkol ile(EA) dehidratasyondan sonra;1:1 ; 1:2 EA-HMDS'den geçirilip, parçalar % 100 HMDS içine alınır ve daha sonra havada kurutulur. Böcekler gibi objelerde KNK yerine kullanılabileceği bildirilmiştir. Yumuşak dokularla ilgili olarak araştırmalar sürmektedir.

D- HERHANGİ BİR İŞLEM GEREKTİRMEYEN OBJELER :

Kemik, diş, tırnak, saç kıl gibi sert objeler, kutiküler tabakalı sert böcek yüzeyleri ve bitki yaprakları, yalnızca bu yüzeylerden toz ve mucusu uzaklaştırmak suretiyle incelenebilir.

E- OBJEYİ OBJE TAŞIYICISINA YERLEŞTİRME :

Objeleri tarama elektron mikroskopta inceleyebilmek için preparasyonu tamamlanmış objelerin özel obje tutucularına yerleştirmeleri gerekir.. Çoğunlukla biyolojik objeler direkt olarak obje tutucusuna yerleştirilemez.

Objeyi tutucuya fikse etmede, Leit C, Durafix, kollodyon ve gümüşlü yapıştırıcıların hepsi başarı ile kullanılmıştır. Bunlardan Leit C ve gümüşlü yapıştırıcı (Silver paste), eğer örnek tabii olarak geçirici ise özellikle çok kullanışlıdır. Durafix genellikle daha büyük ve ağır örnekler (Taş parçaları gibi) için kullanılır. Daha az tutucu olan kollodyon, toz ve ufak partiküller için yeterli yapışkanlığı sağlar. Bilhassa hücre örneklerinin bir lamel üzerine yayılarak platforma yapıştırılması daha uygun olmaktadır. Zira cam, platformun pürüzlü yüzeyinden çok daha düzgün bir yüzey sağlar.

Parçada elektron bombardımanı altında iyi bir görüntüyü güçleştiren termik ve elektrostatik bir birikim meydana gelir. Akımın objede birikimini engellemek için, obje ile platform arasında bir alçak rezistans sızına yolu sağlamak gerekir. Bu genellikle her ikisinin de vakımda bir buharlaşmış metal tabakası ile kaplamakla elde edilir. Kaplama için en çok kullanılan metaller, altın, karbon, altın-palladium, platin-palladium karışımlarıdır.

F- SEM'TA İNCELEME VE GÖRÜNTÜLEME:

Objeler SEM'ta değişik büyütme oranlarında incelendikten sonra, film üzerine, Polaroid filme ve yeni teknoloji SEM'larda digital olarak bilgisayarda kaydedilip fotoğraf haline getirilmektedir.



MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

Doç.Dr. Engin YILMAZ

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

İnsan Genom Projesi (HUGO) çalışmaları sonucunda, insan genomunu içinde yaklaşık 33.000 kadar gene sahip olduğumuz saptanmış ve bunların büyük bir çoğunluğunun özellikleri belirlenmiştir. Bu genlerde meydana gelen nükleotid değişiklikleri mutasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu mutasyonların fenotipe yansması sonucunda çeşitli kalıtsal hastalıklar ortaya çıkabilmektedir.

İnsan genomunda en sık rastlanan gen mutasyonları, tek baz çifti değişimleri (nokta mutasyonları) ve delesyonlardır. İnserisyonlar, duplikasyonlar, inversiyonlar ve yeni düzenlenimler ise, diğer mutasyonları oluşturmaktadır.

Kalıtsal hastalıklarda mutasyon oranı geniş bir dağılım göstermektedir. DNA teknolojisindeki ilerlemeler hassas, ucuz ve kısa sürede sonuç veren yeni metodların gelişmesine ve kalıtsal hastalıklara neden olan mutasyonların tanımlanmasına imkan tanımaktadır.

Moleküler genetik testlerin kullanım amaçlarını 6 ana başlık altında toplanabilir.

1. Klinik tanının desteklenmesinde,
2. Aile içindeki taşıyıcıların belirlenmesinde,
3. Toplum içindeki taşıyıcıların belirlenmesinde,
4. Doğum öncesi tanıda,
5. Preseptomatik tanıda,
6. Tedavide,

Tanı amaçlı DNA testleri, fenotipi etkileyen mutasyonların direkt olarak belirlenmesini hedeflemektedir. Ancak ilgilenilen gen klonlanmamış veya tüm mutasyonları saptanmamış ise, mutasyon analizi imkansızdır. Bu durumda hastalık geninin aile içindeki kalıtımının takip edilmesi gerekmektedir. Bu işlem için, gen ile birlikte aktarılan bir DNA polimorfizminin marker olarak kullanılması yeterli olmaktadır.

Kalıtsal hastalıkların tanısı için kullanılan DNA analizleri iki ana başlık altında toplanmaktadır.

1. Direkt tanı yöntemleri
2. İndirekt tanı yöntemleri

Direkt tanı yöntemlerinde, mutasyonun tanımlanabilmesi için, mutasyonu taşıyan gen bölgesinin in-vitro olarak amplifikasyonu gereklidir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) olarak adlandırılan bir dizi reaksiyonla gerçekleşen DNA amplifikasyonunun temeli, DNA replikasyon mekanizmasına dayanmaktadır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Kary Mullis' in buluşu olan ve kendisine Nobel ödülü kazandıran PCR, nükleik asitlerin in-vitro olarak çoğaltılmasını sağlayan bir yöntemdir. Hücre içinde gerçekleşen doğal DNA replikasyonu PCR ile bir tüp içinde taklit edilir.

PCR ile DNA' nın çoğaltılabilmesi için tepkime karışımında şu maddeler yer almalıdır. Çoğaltılacak olan kalıp DNA, bu DNA' da çoğaltılması planlanan bölgenin iki ucundaki DNA dizisini özgül olarak tanıyıp bağlanacak olan primerler, bu primerlere bağlanıp onların 3' ucuna nükleotidleri ekleyerek sentez yapacak olan DNA polimeraz enzimi, sentezde kullanılacak olan deoksiniükleotid trifosfatlar (dNTPs), DNA polimerazın çalışabilmesi için tampon görevi yapacak olan maddeler, tuzlar ve Mg gibi +2 değerlikli iyonlar PCR, üç değişik sıcaklıkta çalışan basamakların bir döngü halinde yaklaşık 25-30 kez tekrarlanması ile gerçekleşir. Sonuca tek bir DNA fragmenti 2n kadar çoğaltılır (n=döngü sayısı)

İlgili DNA bölgesi PCR ile çoğaltıldıktan sonra bu bölgedeki mutasyonlar birkaç değişik metod ile direkt olarak analiz edilebilir.



1. PCR ürünlerinin agaroz veya poliakrilamid jel ile analizi
2. PCR/RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism),
3. ASO (Allele Specific Oligonucleotid), veya Dot Blot analizi
4. ARMS (Amplification Refractory Mutation System)
5. DNA dizi analizi

İndirekt tanı yöntemlerinde ise, kalıtsal hastalıkların tanısında mutasyon tesbiti yerine, gen içinde veya gene çok yakın bir bölgede bulunan ve o DNA segmenti ile bir sonraki kuşaklara aktarılan polimorfik bölgeler marker olarak kullanılmaktadır. Bu polimorfik bölgeler, her hangi bir restriksiyon endonükleaz enziminin kesim bölgesi (RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism), genomdaki 50-100 bazlık tekrar dizileri (VNTR: Variable Number of Tandem Repeat) veya yine genomda bulunan CA tekrarları olarak adlandırılan 2 ila 4 nükleotid tekrar dizileridir.

İndirekt analizlerde polimorfik markerların aile içindeki kalıtımı ile mutant alleller tesbit edildiği için, hasta birey ile birlikte tüm aile bireylerinin de analiz edilmesi gerekmektedir. İndirekt analizlerde, aile içindeki kalıtımın mutant allellerin tesbitinde rekombinasyon olasılığı düşük olan, intragenik (gen içi) polimorfik markerların, kullanılmaları tercih edilmektedir. Yine PCR ile çoğaltılan ilgili DNA bölgesindeki polimorfik markerların aile içindeki kalıtları gösterilerek normal ve mutant alleller saptanabilmektedir. İndirekt DNA analizlerinde kullanılmak üzere her zaman yeterli sayıda polimorfik markerların bulunamaması, bazı polimorfik markerların non informatif olması araştırmacıları ilgilendikleri kalıtsal hastalık için yeni mutasyonları araştırmaya yönlendirmektedir.

Yeni Mutasyonların Saptanması:

PCR ile çoğaltılan ilgili gen bölgesi, SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) veya DGGE (Denature Gradient Gel Electrophoresis) gibi öntarama metodlarının birisi ile analiz edildikten sonra, DNA dizi analizi ile incelenerek yeni mutasyonlar saptanabilmektedir.

DNA teknolojisinin hızla ilerlemesi tüm metodların otomatize ve kompütürize olmasını sağlamıştır. Bununla beraber, kompleks genetik hastalıkların araştırılması, ilaç geliştirme ve toksikoloji çalışmaları, gen ifadesindeki değişikliklerin saptanması, patojen analiz çalışmaları, gen ifadesindeki değişikliklerin saptanması gibi bir çok alanda yaygın olarak kullanılmaya başlayan microarray (DNA chip) teknolojisi ile bugün bir çok kalıtsal hastalığa özgül mutasyonlar, çok hızlı bir şekilde analiz edilebilmektedir.

Kaynaklar:

1. Nollau P., Wagener C. 1997. Methods for detection of point mutations: performance and quality assessment. International Federation of Clinical Chemistry 9(4):162-170.
2. Jones DB., Harris S. 1997 Optimization of the polymerase chain reaction Br. J. Biomedical Science.54:166-173
3. Sheffield V.C., Beck J.S. 1993 The sensitivity of single strand cormation polymorphsim analysis for the detection of single base substitutions. Genomics 16:324-332
4. Newton CR, Graham Aheptinstall LE, et.al. 1989 Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). Nucleic. Acids Res. 17:2503-2516.
5. Cotton RG. Current methods of mutation detection. 1993. Mutat Res. 285:125-144
6. David JL. Elizabeth AW. 2000. Genomics, gene expreeion and DNA arrays. Nature. 405:827-836



MTHFR GENİNİN TÜRK TOPLUMUNDA NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR

Prof. Dr. Ali SAZCI

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik
ABD, Derince, 41900, Kocaeli.*

Metilenetetrahidrofolate reduktaz (EC.1.5.1.20) enzimi 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşmesini sağlamaktadır. 5-metiltetrahidrofolat, plasmada bulunan en önemli folattır ve homosisteinin metionine dönüşmesini sağlamaktadır. Ayrıca MTHFR enzimatik aktivitesi, S-adenosilmetionin sentezi ve DNA metilasyonu için çok önemlidir. Bunlara ilaveten, DNA sentezi için uridilat ve timidilat sentezlerinin yapılması ve DNA onarımında MTHFR'nin rol oynadığı bilinmektedir. Timidilat sentezindeki yetersizlikler, uridilatın yanlış olarak DNA katılmasını sağlamaktadır, bunun sonucunda da çift zincirli DNA kırıkları ve diğer kromozomal hasarlar oluşmaktadır. Bu nedenle, sitosolda bol miktarda 5,10-metilenetetrahidrofolat birikmesi olmaktadır, bu durum DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentezini arttırmaktadır ve bu yolla DNA hasarını önlemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar MTHFR geninin polimorfik bir gen olduğunu ortaya koymuştur. Bu güne kadar iki kodonun polimorfik yapıları çalışılmış ve hastalıklar yönünden önemli bulgular elde edilmiştir. MTHFR geninin 677 nükleotidinde bulunan C nin T ye dönüşmesi alanin amino asitinin valine dönüşmesine neden olmaktadır. Bu da enzim aktivitesinin % 50 oranında düşmesine neden olmaktadır. Enzim termolabil bir durum almaktadır. Bu nedenle MTHFR 677TT genotipi kolon kanser riskini iki katı azalmaktadır. Aküt limfotik lökemia riskini dört katı azaltmaktadır. Endometrial kanser riskini üç katı arttırmaktadır. Servikal intraepitel neoplasia riskini üç katı arttırmaktadır.

Ayrıca MTHFRnin 677TT genotipinin bir çok neurovasküler, aterosikloresis ve trombo-sise neden olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanlarda MTHFR 1298CC genotipinin de bir çok hastalıklara neden olduğu gösterilmektedir. Bu nükleotidteki A nin C ye değişimi glutamin amino asitinin alanin amino asidine dönüşümünü sağlamaktadır.

Biz MTHFR geninin üzerine yaptığımız çalışmalarda bu genin hem 677TT ve hemde 1298CC genotiplerinin ve ilgili allelerinin birçok nörovasküler, aterosklerosis, trombo-sis ve meme ve kolon kanserlerinde önemli derecede rol oynadığını gösterdik. Bunların bazıları; migren tipleri, şizofreni, vasküler demans, strok, depresyon, Alzheimer hastalığı. Bu bulgular 8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresinde ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

GELİŞİMİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Prof. Dr. Selma YILMAZER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Gelişim, tek bir hücre; döllenmiş yumurta ile başlar ve sonuçta birbirinden farklı çok sayıda hücre, doku ve organdan oluşan tam bir organizma meydana gelir. Başlangıçtaki tek bir hücrenin bir takım hücre bölünmeleri sonunda nasıl olupta birbirinden farklı özelliklere sahip hücrelere dönüştüğünü açıklayabilmek asırlardır araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Güçlü moleküler yöntemlerin gelişmesi, erken gelişimi etkileyen mutasyonların analizi ve genlerin belirlenmesini mümkün kıldı. Gelişimi düzenleyen genler genellikle erken gelişim sırasında ölüme veya anormal yapıların oluşmasına neden olan mutasyonların araştırılması ile bulundu. Gelişim genetiğindeki bu ilerlemeler evölüsyon sürecinde birbirinden uzak olan çeşitli organizmalarda, birbirine benzer genlerin iş gördüğünü ortaya çıkardı. Gelişim genetiğindeki bu son bilgilerin çoğu çeşitli hayvan türlerini temsil eden az sayıda canlı çeşidi üzerinde yapılan yoğun çalışmalar sonunda elde edildi. Böyle model organizmalarda yapılan çalışmalar; maternal etkili genler, segmentasyon genleri ve homeotik genler olmak üzere üç grup geni ortaya çıkardı. Her bir gruptaki genler embriyonun giderek daha kısıtlı bir bölgesinin özelliklerini belirlemek üzere ardışık olarak etki gösterdiği bulundu.

Gelişimi düzenleyen genlerin çoğunun transkripsiyon düzenleyicileri olduğu ve bunların, çeşitli kinazlar, sitoskelet elemanları, sinyal proteinleri ve transmembran reseptörleri şifreleyen genleri içeren bir takım hedef genler üzerine etki ettikleri anlaşıldı.

Gelişim sırasında hücre göçünü kolaylaştıran mekanizmalar, hücre adezyonundaki programlı değişiklikler ve sinyal moleküllerini kapsamaktadır. Apoptozun embriyonik gelişim sırasında organ şekillerinin oluşmasında oynadığı rol ve apoptoz genleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Yakın zamanlarda gelişime katılan bu hücresel mekanizmaları açıklayan yeni bulgular konuya önemli katkılar sağlamaktadır ve bu konuşmanın kapsamına alınmıştır. Ayrıca söz konusu molekülleri şifreleyen genler ile çeşitli gelişim anomalileri arasındaki ilişkiler üzerinde durulacaktır.

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN GENETİK YÖNÜ

Prof. Dr. Nurettin BAŞARAN

Dünyadaki tüm evliliklerin 7 tanesinden 1 tanesinde infertilite ve subfertilite görülmektedir. İstekleri dışında çocuk sahibi olamayan eşlerin yarısındaki neden ise erkek infertilitesidir. Erkek infertilitesi etiyolojisinde pek çok faktör olmasına karşın bunların önemli bir bölümünü genetik hastalıklar oluşturmaktadır.

Son 20 yıllık süreç içerisinde, rekombinant DNA teknolojisindeki çok hızlı gelişmeler, erkek infertilitesini de içine alan pek çok biyolojik olayı aydınlatmaya olanak sağlamıştır. Çoğu genetik defektin, normal seksüel gelişme sürecini keserek erkek infertilitesine neden olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, artifisiyel reproduktif teknoloji'deki (ART) hızlı gelişme, erkek infertilitesi nedeniyle çocuk sahibi olamayan eşlere de yeni ufuklar açmıştır. Özellikle 1990 ların başından itibaren uygulanmaya başlayan (ICSI) (intracytoplasmic sperm infection), ağır bir androlojik sorun nedeniyle erkek infertilitesi olanlara önemli olanaklar sağlamıştır. Fakat ICSI tekniğinin, kendisinin teknik olarak güvenilir olmasına karşın, bazı durumlarda epididimis yada testis'den alınan spermatozoa, genetik hastalıkların sonraki kuşağa aktarılmasında etkili bir mekanizma olarak işlemektedir. Yani, daha önce erkek infertilitesi nedeniyle çocuk sahibi olamayan eşler, ICSI sayesinde çocuk sahibi olma olanağına kavuşurken, erkek

infertilitesi genetik faktörlerden kaynaklanan ailelerde, genetik hastalıklar yada genetik kökenli infertilite de otozomal dominant, otozomal resesif, X kromozomal ve Y kromozomal özellikler olarak sonraki kuşaklara aktarılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) erkek infertilitesinin tüm nedenlerini içine alan 16 tanı kriteri belirlemiştir. Fakat bu Konferan'sın amacı yalnızca erkek infertilitesindeki genetik etkenlerden bilinenleri sunmak olduğu için, WHO tarafından önerilen sınıflandırmaya değinilmeyecektir. Ayrıca bu Konferans'da, erkeğin erken seksüel gelişmesiyle ilişkisi olan genler ile bu genlerdeki defektleri (ters cinsiyet, cinsiyet belirsizliği ve/veya infertilite nedeni), infertilitenin monogenik ve kromozomal nedenlerini ortaya koymaya çalışılacaktır. Bazı durumlarda genetik faktörler yalnızca infertiliteye neden olurken diğer bazı durumlarda infertiliteyle birlikte ilave minör ya da majör defektler de bulunabilmektedirler. O nedenle, hormonal defektlerden monogenik defektlere ve Y kromozomu mikrodelsiyonlarından erkek infertilitesi ile ilgili diğer genlere kadar geniş bir yelpazeden örnekler verilecektir. Ayrıca 1185 erkek olgu üzerinde yapılan bir araştırmanın, erkek infertilitesi ile sitogenetik bulgular arasındaki ilişkisi üzerinde de durulacaktır.

KOKU ALMA EPİTELİNİN BİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ

Prof. Dr. Adnan MENEVŞE

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Duyu sistemlerimiz çok çeşitli çevre sinyallerini oldukça hassas ve özgül biçimde algılamamızı sağlamaktadır. Örneğin koku alma duyumuz binlerce farklı bileşiği birbirlerinden ayırabilmektedir. Günümüz insanının koku alma duyusu artık estetik bir duyu olarak düşünceleri, hatıraları uyaran bir sistem olarak görülmektedir. Oysa diğer organizmalar besini bulma, eş ve düşmanlarını tanımada önemli bir araç olarak kullanmakta ve böylece yaşamları çoğunlukla koku alma duyusuna bağlı kalmaktadır. Tüm ökaryotlar, çevrelerindeki koku bilgisini algılamak üzere bir mekanizma evrimleştirmişlerdir. Bu bilgi daha sonra beyine iletilerek dış dünyanın bir iç yansıması oluşturulmak üzere işleminden geçirilmekte, uyarı özellikleri nöral bir şifreye dönüştürülerek karmaşık duyu bilgisinin ayırımı gerçekleştirilmektedir.

Türüne bağlı olmak üzere bir vertebrata canlısının burun boşluğunda yer alan koku mukozası, bu duyunun en önemli yapısıdır. Çünkü bu duyu, kimyasal koku molekülleri ile biyolojik reseptör etkileşimlerini mukozada algılamaktadır. $2 \times 10^6 - 2 \times 10^8$ reseptör hücresinin yer aldığı periferik koku mukozası, koku alma epiteli ve mukus tabakasından oluşmaktadır. Koku alma sisteminin diğer kısımları, primer sinirlerin sekonder sinirlerle sinaps yaptığı koku soğanlarını ve sonra bunlarla etkileşen beyin koku merkezlerini içermektedir. Sistemin yapı ve işlevi ile ilgili bilgiler, çoğunlukla koku mukozasından gelmektedir.

Koku alma epitelinde yer alan reseptör hücreler bipolar konumlu gerçek sinir hücreleridir. Dendritlerinin epitel doku üzerinde yer alan mukus tabakası içine uzanmış 5-20 silleri vardır. Hücre aksonu ise, beyindeki koku soğanlarında 100-200 glomerulustan biri ile bağlanarak santral sinir sistemindeki sinirlerle sinapsları oluşturmaktadır.

Koku alma duyusu birçok disiplinin ilgilendiği bir araştırma konusu olmuştur. Sistem kimyasal koku molekülleri ile biyolojik koku reseptörlerinin etkileşimini içerdiğinden, kimya, fizyoloji, biyokimya, sitoloji, nöroloji ve genetik alanlarında yapılan yoğun çalışmalara sahne olmuştur. Kokular nasıl algılanmakta ve ve farklı kokular arasında nasıl ayırım yapılmaktadır sorunları, moleküler düzeyde araştırılmış, koku reseptörlerinin yapısı ve bunları şifreleyen genler açıklanmaya başlanmıştır.

Koku algılanmasındaki ilk basamak, koku epitelindeki nöron sili yüzeyinde yerleşik reseptör proteini ile koku molekülü arasındaki etkileşimdir. Hücre plazma zarındaki koku reseptörleri 7-trans-membranlı olup, vertebrata gen familyasının en büyük olanlarından biridir. Balıklarda 100, fare ve insanda 1000'den fazla olduğu saptanan genler, koku alma epitelindeki nöronlarda ifadenlenmektedir. Bu genlerce şifrelenen koku reseptör proteinleri, G-protein-bağlaşık reseptörlerdir. Tek-hücre PCR 'nı da içeren



çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, koku epitelindeki her nöron koku reseptör geninin sadece bir alelini ifadelemektedir. Özel bir koku reseptörüne bağlanan bir sınıf koku molekülü, hangi hücrenin hangi koku sınıfına yanıt vereceğini belirlemektedir. Aynı koku reseptörlerini ifadeleyen nöronların akson uzantılarıyla taşınan koku bilgisinin koku soğanlarındaki açılımına ilişkin mekanizmalar ise henüz bilinmemektedir. Ancak, koku reseptörünün seçimi, sadece her nöronun fonksiyonel etkinliğini (hangi hücrelerin hangi koku moleküllerine yanıt vermesiyle tanımlanır) sağlamakla kalmaz, koku soğanındaki sinaptik bağlantılarının da örneklenmesi için önemlidir. Yeni koku genlerinin sürekli eklenmesi, koku molekülü bağlanma bölgesi değişikliğinin seçimi ile bağlaşıklık olan gen duplikasyonlarına dayanmaktadır. Ancak yeni koku moleküllerinin algılanması, sadece yeni koku reseptörlerinin meydana getirilmesiyle çözümlenmemektedir; koku nöronlarındaki farklı seri hücreler, bu genlerin ifadelenmelerindeki düzenlemeler, örneğin transkripsiyonel faktörlerin etkinliği de dikkate alınmaktadır.

Koku alma nöronları, hangi koku reseptörünün sentezlenmesinin seçimini sürdürürken, yaşam boyu sürekli yenilenirler. Diğer çoklu-gen ailelerine benzer şekilde (Hox ve β -globin genleri) koku reseptör genleri de insan genomunda kümelenmiş ve evrim sürecinde çok iyi korunmuştur. Memeli koku genleri, intron içermeyen ve dizi benzerlikleri olan, yaklaşık 1 kb ve tek ekzonlu genlerdir. Koku reseptörleri çok farklı koku molekülleri ile etkileşimlerine uyumlu olmak üzere, dizilerin 3. 4. ve 5. trans-membran bölgeleri en çok değişken kesimlerdir. Bu bölümlerin koku molekülleriyle etkileştikleri bölgeler olduğu bilinmektedir. İnsanlar koku alma duyularını diğer vertebratalılara göre daha az kullanırlar. Bu bakımdan işlevsel koku alma kapsamını sürdürmede seçici baskı azalmıştır. Böylece insanda 1000 den fazla genlik koku alma repertuarının %70'ı yalancı gen konumunda kalmıştır. Farelerde ise sadece %5'i yalancı genidir. Fish tekniği analizlerine göre insan koku reseptör genleri, genomda çeşitli kromozomlarda kümelenerek 25'den fazla bölgeye dağılmıştır.

Moleküler düzeyde koku moleküllerinin algılanmasındaki süreçler nedir ? Koku molekülünün reseptör hücre zarında yerleşik koku reseptörü ile bağlanması üzerine başlayan sinyal iletim mekanizması, aksiyon potansiyelin oluşmasına yol açmaktadır. Koku molekülü-bağlı reseptör, başlangıçta GDP-bağlı biçimde bulunan bir G proteinini aktive etmektedir. Aktive olmuş bu G proteini GDP'yi bırakırken, GTP ile bağlanarak beraber olduğu β vey altbirimlerinden ayrılmaktadır. Daha sonra proteinin α alt birimi yine zarda yerleşik adenilat siklaz enzimini aktive ederek, hücre içinde cAMP düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Bu kez düzeyi artmış cAMP de Ca ve diğer katyonların hücre içine akışına izin vermektedir. Kanaldan katyonların geçiş ile nöron zarı depolarize olurken aksiyon potansiyel gelişmektedir. Bu ve diğer sinir hücrelerinden gelişen aksiyon potansiyellerinin birleşimi özgül bir koku molekülünün algılanmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak koku alma sistemi, moleküler tanıma, sinyal iletimi nöronal bilginin işlenmesi ve çoklu gen ailesinin evrimi olgularının anlaşılmasında çok önemli bir modeli oluşturmaktadır.



DNA HASARI VE ONARIMI

Prof. Dr. Hasan BAĞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD – SAMSUN

Tipik olarak, DNA polimerazlar yeni sentezlenen her 4.000 – 20.000 bazda bir hata ile yanlış eşleşmiş nükleotid çiftleri oluştururlar (1). Bu sıklıkta bir hata in vivo koşullar için kabul edilemez ve DNA polimerazların çoğu yanlış eşleşmiş nükleotid çiftlerini uzaklaştırmak için 3' ekzonükleazlara sahiptirler. Diğer taraftan, memeli hücrelerinin her biri günde yaklaşık olarak 9.000 bazını hidrolitik depürinasyon (pürin bazı kaybı) nedeniyle kaybetmektedir (2). Benzer sayıda DNA hasarı hücre-içi oksidasyon ve metilasyonlar nedeniyle oluşmaktadır (3). Yukarıda örneklendiği gibi DNA hasarları spontan olarak (kendiliğinden) oluşabildiği gibi, radyasyon ve kimyasal bileşikler gibi çevresel etmenler nedeniyle de oluşmaktadır. DNA hasarları bazsız bölgeler (abazik bölgeler), tek ve çift zincir kırıkları, zincir-içi ve zincirler-arası çapraz bağlanmalar ve çok sayıda farklı baz, deoksiriboz ve fosfat modifikasyonlarını içermekte olup bunların onarımından sorumlu olan DNA onarım yolları beş sisteme ayrılmaktadır: (a) doğrudan onarım, (b) baz eksizyon (kesip-çıkarma) onarımı, (c) nükleotid eksizyon onarımı, (d) 'mismatch' (yanlış eşleşmiş baz çiftleri) onarımı, ve çift-zincir kırık onarımı.

Bu konferansta, önemli DNA hasarlarının oluşum nedenleri ve hasar onarımından sorumlu olan sistemler modeller üzerinde tanıtılacaktır.

Kaynaklar

1. Osheroft, W.P., et al. 1999. J. Biol. Chem., 274, 3642-3650.
2. Nakamura, J. , et al. 1998. Cancer Res., 58, 222-225.
3. Lindahl, T. 1993. Nature, 362, 709-715.



PANELLER

**TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK
LİSANS EĞİTİMİNİN ÇEKİRDEK EĞİTİM
PROGRAMINDAKİ YERİ**

Moderatör : Prof. Dr. Mülkiye KASAP





TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK LİSANS EĞİTİMİNİN ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ YERİ

Prof.Dr. Mülkiye KASAP

Çukurova Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı , ADANA

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de tıp eğitiminde görülen olumsuzlukların aşılması için müfredatların gözden geçirilmesi ve gerekli değişim ve gelişimlerin yapılması gündeme gelmiştir. Birçok Tıp Fakültesinde uygulanmaya başlayan çekirdek eğitim programları (ÇEP), tıp eğitiminde mutlaka verilmesi gereken bilgileri içerecek konularla (ulusal ÇEP), fakültelerin kendi özel konularını (kurumsal ÇEP) da kapsayacak şekilde düzenlenmektedir. Bu anlamda Tıbbi Biyoloji ve Genetik dersinin programlarının da yeniden düzenlenmesi kaçınılmazdır. Bazı Tıbbi Biyoloji kongrelerinde ele aldığımız gibi bu kongrede de ders programlarının kapsamının, konu içeriklerinin ve fakültelerin çekirdek eğitim programına uyumu için yapılan program değişikliklerinin tartışılması hedeflenmiştir.

Panelde geçmişten bu güne kadar Tıbbi Biyoloji Anabilim Dallarının ve ders programlarının geçirdiği değişiklikler, uluslararası düzeyde Tıbbi Biyoloji Eğitimi, çekirdek eğitim programında ve probleme dayalı öğretimde Tıbbi Biyolojinin yeri ve Tıbbi Biyoloji ders programlarının niceliği, niteliği ve kapsamı irdelenecektir. Bu kısa konuşmaların arkasından Tıbbi Biyoloji açısından çok önemli olduğunu düşündüğümüz ve tüm kongre üyelerinin katılacağı bir tartışma platformunun gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.



DÜNDEN BUGÜNE TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALININ DURUMU

Prof. Dr. Ayşe BAŞARAN

Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Biyoloji A.B.D. ESKİŞEHİR

1960'ların sonuna kadar Tıp öğrencileri bugünkü Tıbbi Biyoloji ve Genetik dersini Fen Fakültesine giderek FKB'de Botanik ve Zooloji dersleri olarak okumaktaydılar. 1969 yılından itibaren ise, benim bildiğim kadarıyla, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve bu fakültenin desteklediği Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde, bugünkü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Dersi "Medikal Biyoloji" adı altında okutulmaya başlandı. Genetik ise, bu ders Medikal Biyoloji iken de, Diyarbakır Tıp Fakültesinde ayrı bir ders olarak okutulmaktaydı.

Yakın zamana kadar Biyoistatistik Bilim Dalı da Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalına bağlı idi. Belki halen bu şekilde olan fakültelerimiz vardır.

Medikal Biyoloji dersinin programı ilk defa, sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Bedia BOZKURT'un, Tıbbi Genetiğin programı ise Prof. Dr. Bekir Sıtkı ŞAYLI başkanlığında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapıldı. Aynı program, bu kurucu fakültenin koordinatörlüğünde, benim de görevli olduğum Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde uygulandı. Daha sonraları bu ders, Tıbbi Biyoloji, Tıbbi Biyoloji ve Genetik [(beraber veya tamamen birbirinden ayrı) (ders, sınav ve sınav sonuçları yönünden)] adı altında okutulmaya devam etti. Medikal Biyoloji veya Tıbbi Biyoloji Dersi içeriği (Genetik hariç), çok genel hatları ile;

Biyolojinin tanımı ve Evrenin oluşumu

Hücre (tüm yönleriyle)

Karşılaştırmalı olarak canlılarda çoğalma ve üreme

Bitkisel ve Hayvansal Dokular

Tıbbi yönden önemli protozoa ve metazoa örnekleri ve bunların sınıflandırılması

Tıbbi yönden önemli bitkiler, bunların sınıflandırılması ve bazı örneklerin tıpta kullanılması

Organ sistemlerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi

Gelişim mekanizması gibi konulardır.

Uygulanan bu programın birçok Tıp Fakültesinde çok farklı olduğunu, geçen yıla kadar I. Sınıf Koordinatörü olduğum yıllarda, bugünkü 'Çekirdek Eğitime' ön hazırlık yapılırken üniversitelerden istediğimiz programlardan anlamış bulunmaktayım. Nitekim bu programın bazı Tıp Fakültelerinde sadece Botanik, sadece Zooloji, bazılarında ise sadece bitki ve hayvan hücresinin genel hatlarıyla okutulduğunu tespit ettik.

Gelişen teknolojiye ayak uydurabilmek ve Tıp Fakültesi öğrencilerinin ihtiyacı olan bilgileri verebilmek amacıyla, durmadan program değişikliği yapılan bu son yıllarda, biz de buna uygun olarak programımızı, hücreyi özellikle moleküler düzeyde incelemeye yönelik olarak öğrencilerimize sunmaya gayret ettik.

Fakültemizde bu yıl uygulanacak olan 'Çekirdek Eğitim Programında Tıbbi Biyoloji Dersi Programı' gerek 1. sınıfta (Genetik, Biyokimya, v.b) gerekse 2. ve 3. sınıfta (Mikrobiyoloji, Histoloji, v.b) anlatılan konular dikkate alınıp tekrarlarından kaçınılarak hazırlandı. Bu arada daha önce 2. sınıfta anlatılan Anatomi, Histoloji, Mikrobiyoloji ve Fizyolojinin bazı konuları 1. sınıfa çekildi.

Sonuç olarak, bizden istenilenler doğrultusunda, hücreyi tüm yönleriyle (sitolojik yapısı, fiziksel ve kimyasal yapısı, hücre çoğalması, hücrede haberleşme v.b gibi) inceleyen bir teorik program ve teoriğe paralel olarak laboratuvar programı hazırladık. Bu ders yılında bu program uygulanmaya başlanacaktır. Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda ihtiyaca göre, fakültemizin değişik sınıflarında verilmek üzere Genetiği ilgilendiren programlarını yaptılar.

8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi



14-17 Ekim 2003 ADANA

Prof. Dr. Turgay BUDAK

Dicle Üniversitesi, Diyarbakır



TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK LİSANS EĞİTİMİNİN KONULARI

Prof. Dr. Sevda MENEVŞE

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Ulusal Çekirdek Eğitim Programına ilişkin olarak yeniden düzenlenmiş olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Lisans Eğitimimiz, 4 ana Ders Kurulu şeklinde dönem I öğrencilerine verilmektedir. İlk hücrenin oluşumu ile başlayan 1. ders kurulumuz hücrenin evrimi, ökaryotlara geçiş, canlıda enerji dönüşümleri, plazma zar yapısı, zarda enerji dönüşümleri, karbondioksit ve azot fiksasyonları ile sürmektedir.

İkinci ders kurulumuz ise hücre organelleri, hücre döngüsü ve denetimi, hücre bölünmeleri ile sürmekte ve insan genetiğine geçiş yapılmaktadır. İnsan genetiğinde Mendel Genetiği, genetik kavramlar, kromozom organizasyonu, kalıtım tipleri, otozomal ve gonozomal kromozom anomalileri, X-kromozom tembelleşmesi ve popülasyon genetiği gibi konulara önem verilmektedir.

Moleküler konularımızda ise ayrıntılı olarak kalıtım molekülü olarak DNA, genotip-fenotip ilişkileri, biyokimyasal genetik; DNA, RNA ve Protein sentezleri; Genetik Şifre, Genetik Kontrol mekanizmaları, gelişimsel genetik anlatılmaktadır.

Dördüncü ders kurulumuz ise son iki yıl içinde tümüyle yenilenerek güncel konularla zenginleştirilmiştir. Ders kurulunda, insan genom organizasyonu, organizmalar içi ve arası gen aktarımları, insan genetik varyasyonlarının saptanması, mutasyonlar, DNA onarım mekanizmaları; Kanseri Moleküler Genetiği, insan hastalıklarında genlerin tanımlanması, Rekombinant DNA teknolojisi, gen terapisi ile hücre bazlı klonlama, insan genom projesi gibi en yeni konular işlenmektedir.

Tıbbi Genetikteki kromozomal ve moleküler tanı yöntemlerine daha ayrıntılı olarak ayrıca 3. sınıf derslerimizde girilmektedir.



TIBBİ BİYOLOJİ VE TEMEL GENETİĞİN MEZUNİYET ÖNCESİNDEKİ AMAÇ VE HEDEFLERİ

*Prof. Dr. Mehmet GÜRTEKİN
İstanbul Üniversitesi, İstanbul*

GİRİŞ

Çekirdek Eğitim Programı çerçevesine göre İÜ. İst. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı eğitim programı irdelenmiştir. Anabilim Dalımız, Temel Tıp Bilimleri bünyesinde I. sınıf öğrencilerimize kış yarıyılında "Tıbbi Biyoloji", yaz yarıyılında ise "Temel Genetik" dersini vermektedir. Şubat 2002' de Adana' da yapılan Türkiye'deki Tıp Fakülteleri için Ulusal Çekirdek Eğitim Programı Oluşturma Çalışmaları sonucu oluşturulan raporda öncelikle Tıp Fakültelerinin mezuniyet öncesi eğitimdeki amaç ve hedefleri ile çekirdek müfredatı belirleme ilkeleri saptanmıştır. Anabilim dalımızın mezuniyet öncesi eğitimindeki amaç ve hedefleri, Çekirdek Eğitim Programında kullanılan başlıklarla örtüşecek şekilde hazırlanmıştır.

AMAÇ

Oluşturulan raporun 1, 4 ve 5. maddeleri Tıbbi Biyoloji ve Temel Genetikle örtüştüğü için bu maddeler seçilmiştir.

1- Bilgi, beceri ve tutumlarla donanma

Çekirdek eğitim programına geçiş döneminde, öğrenci eğitiminde İstanbul Tıp Fakültesi klasik eğitim sistemini uygulamaktadır. Lisans programında yer alan derslerin konuları yıllar içerisinde, "ürün" olarak gördüğümüz öğrencilerimizin yetişmesinde temel oluşturacak bilgileri içermesine özen gösterilerek sürekli yenilenmeye çalışılmıştır. Ders konularındaki bu iyileştirmeler yapılırken, konularımızın büyük oranda diğer Tıp Fakültelerindeki Tıbbi Biyoloji Anabilim Dallarının müfredat programına uymasına da çalışılmaktadır. Aynı şekilde kurumumuz dışında ders verdiğimiz fakülte ve kurum içinde teorik ve uygulamalı çalışma konuları, o kurumdaki öğrencinin yetişmesine yönelik olacak şekilde düzenlenmektedir. Bu bağlamda öğrencilerimize klinik bilgilerle bütünleşecek temel konular seçilmiş ve verilen bilgilerin bir kısmı beceri olarak kullanılmaktadır.

2- Araştırmacılık ve sorgulayıcılık kazanma

Tıbbi Biyoloji ve Temel Genetik derslerinin amacı özetle, yetiştirdiğimiz hekimin ülkemizdeki sağlık sorunlarını çözebilmesi için, eğitimi süresince edineceği bilgilere temel oluşturacak bilgileri kazanmasını sağlamaktır. Özellikle bilgiler aktarılırken, öğrencilerimize kendilerine verdiğimiz bilgilerin sorgulanması, yeri geldiğinde "neden, nasıl" gibi soruların sorulması ve bu bilgilerin daha sonra kazanılacak bilgilerle bütünleştirilmesi gerekliliği vurgulanmakta ve uygulanmaktadır. Konuların akışı sırasında öğrencilerimize araştırma ve sorgulamayı geliştirmek için bireysel veya grup halinde "ödev" vererek bir sonraki derste izlemeyi hedeflemekteyiz.

3- Öğrencinin kendisini sürekli olarak geliştirmesi

Her iki yarıyılıda verdiğimiz derslerde aktarabildiğimiz bilginin temel bir bilgi olduğu vurgulanmaktadır. Bilginin çok azına ulaşabildiğimizi, sürekli olarak kendimizi (öğretim üyesi-öğrenci) geliştirmemiz gerektiği bilinci derslerimizde aktarılmaktadır.

HEDEFLER

A-Bilinmesi, Kavranması, İrdelenmesi ve Uygulanması Hedeflenen Bilgiler :

Raporun 1, 3, 5 ve 14. maddeleri seçilmiştir.

1-Vücutun ve organ sistemlerinin normal yapı ve işlevini kavrama.

Tıbbi Biyoloji ve Temel Genetik derslerinde verilen bilgilerin, öğrenci tarafından, Tıp eğitimi süresince ve mezun olduktan sonra da kullanabilmesi hedeflenmiştir. Organizmanın bütününde bir birim olan hücrenin öğrenilmesi, daha sonra kazanılacak bilgilerin sağlam bir zemine yüklenmesi ve organizmanın sistemlerinin nasıl çalıştığını daha iyi kavranmasını sağlayacaktır.



Kazandırılan bilgiler, tıp eğitiminden bağımsız- ilintisiz bir bilgi olmayıp, müfredat programındaki bir diğer konu veya bir başka bilim dalı ile örtüşen bilgiler şeklindedir.

2-Hastalıkların nedenlerini kavrama.

Bazı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan mekanizmaların öğretilmesi ana hedeflerdendir. Örneklerle açmak gerekirse; Hücre iskeleti yapısı ile ilişkili olarak siliar fonksiyon bozuklukları ve aktin yapısının kanser üzerine etkileri açıklanmaktadır. Lizozomal enzimlerin neden olduğu immün hastalıklar ve lizozomal enzimlerin kalıtsal olarak eksikliği sonucu ortaya çıkan hastalıklar (Metakromatik lökdistrofi ve Gaucher hastalıkları gibi) nedenleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır. İmmünogenetikte "doğal bağışıklık" ile de sıkı bir ilişkisi olan ve otozomal resesif olarak kalıtılan "kistik fibrosis" hastalığının oluşum mekanizması anlatılmaktadır. Bir diğer örnek ise, Anöploidinin oluş nedenleri (kromozom ayrılama ve anafazda gecikme) anlatılmakta, bunun sonucu olarak da trizomik ve monozomik bireylerin oluştuğu öğretilmektedir. ABO sisteminde alt grup farklılığının nedenleri ve organ naklindeki önemi verilmekte, Kompleman sisteminde kompleman proteinlerinin üretilmemesi veya yetersizliğinde oluşan hastalıklardan bahsedilmektedir. Öğrencilerimize hastalığın oluşmasındaki temel mekanizmalar anlatılmakta, hastalık ve tedavisi ile ilgili edinilecek bilgilerin daha sonra temel bilginin üzerine örülmesi hedeflenmektedir.

3-İnsan sağlığını bozan etmenleri tanımlama.

Mutasyon ve mutajen etkenler konusunda öğrencilerimize insan sağlığını bozan etmenler konusunda bilgi verilmekte, laboratuvar ortamında kullandığımız radyoaktif ve kimyasal maddeler ve diğer etmenler ile nasıl çalışılacağı ve korunulması gerektiği anlatılmaktadır.

4-Kişileri hastalık ya da sakatlanma riskiyle karşı karşıya bırakabilecek etmenleri saptama ve bu risklerle risk altındaki bireyleri önceden ya da hastalığın erken evresinde belirleme ve gerekli önlemleri alma. Kalıtsal olarak aktarılan hastalıklar hakkında risk altındaki bireylerin bilgilendirilmesi, onların "genetik danışmanlık" merkezine yönlendirilmesi, akraba evliliği ile otozomal resesif olarak kalıtılan hastalıklarda yeni doğanda hastalığın taşıyıcılık veya hasta olma riskinin arttığı gibi bilgiler verilmektedir. Ayrıca, çalışma ortamımızda kan ve kan ürünleri ile çalışmanın riskleri, kanın dökülmesi gibi durumlarda bu kirliliğin uluslar arası standartlara uygun olarak giderilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. Radyoaktif maddelerle çalışma kuralları, radyoaktif atıkların ilgili kuruma teslimi, sık kullanılan mutajen maddeler (toluen, etanol, formaldehit ve diğerleri) ile çalışma ve olumsuz etkilerinden korunma konusunda bilgi verilmektedir.

B- Kazandırılması Hedeflenen Devinimsel Beceriler :

Rapordaki 3. madde seçilmiştir.

1- Mikroskop kullanımı, karyotip ve pedigrî çalışmaları uygulamalı çalışmalarımızdan bazılarıdır. Bu çalışmaların sonunda öğrencinin preparat hazırlayarak veya hazır preparat ile her zaman ışık mikroskopta çalışabilmesi, karyotip yaparak sayısal ve yapısal kromozom anomalilerini belirlemesi ve pedigrî ile de bir hastalığın veya bir özelliğin yeni kuşaklara hangi kalıtım kalıbı ile aktarıldığını gösterebilmesi ve bunu bir beceri olarak kullanması hedeflenmektedir.

C- Kazandırılması Hedeflenen Mesleki Tutumlar :

Rapordaki 1, 10 ve 11. maddeler seçilmiştir.

1- Hastalıkların tanısında Elektron mikroskop, Polimerase Chain Reaction (PCR), Florescence In Situ Hibridisation (FISH) gibi teknikler hakkında bilgi verilmektedir. Günümüzdeki bu teknikler ile bir hastalığın tanısında veya tanıdan sonraki klinik uygulama için bu tekniklerden yararlanılması gerekliliği hakkında öğrencilerimiz bilgilendirilmektedir. Örneğin, Temel Genetik dersinin İmmünogenetik bölümünde, bazı immün sistem hastalıkları, organ ve doku transplantasyonu için doku tipi tayininin yapılması sırasında serolojik ve moleküler düzeydeki çalışmalar hakkında bilgi aktarılmaktadır.

2- Konularımızı aktarırken, yeri geldiğinde, bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yakından takip edilmesi ve daha hızlı, doğruluk derecesi daha fazla olan cihazlarla çalışılmasının önemi aktarılmaktadır.

3- Bireyin ve toplumun sağlığını korumak için gelecekte de öğrencinin sürekli kendisini yenilemesi ve elde edilen bilgiye ulaşmanın önemi, bir konu olarak değil de özellikle tıpdaki ilerlemeler hakkında bilgi verirken üzerinde durulan önemli bir öğretilerdir.



TUTUM VE DAVRANIŞ HEDEFLERİ

Rapordaki 1, 4, 5. maddeler seçilmiştir.

1-Tıbbi Biyoloji ve Temel Genetik derslerinde öğrencilere temel oluşturacak bilgi aktarılırken, bu temel bilgilere klinik bilgilerin ilavesi ve kazandığı mesleki tutumla mezuniyet sonrasında hekim olarak ana görevlerinin insan yaşamını ve sağlığını korumanın önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca, mezuniyet öncesinden başlayarak, yakın çevresine doğru bilginin yaygınlaşmasını ve toplumun aydınlanması için bazı bilgileri (infertilite de erkeğin de sorumlu olabileceği, bebeğin cinsiyetinin erkeğin spermiumu ile belirlendiği, mutajenlerin olumsuz etkileri, otozomal resesif kalıtım ile akraba evliliği riski vb.) aktarmayı bir "davranış" haline getirmeleri önemle istenmektedir.

2- Derslere öğrencinin katılımını sağlamak için sıklıkla "neden", "nasıl" gibi sorular sormaları, her bilgiyi olduğu gibi kabul etmeyip irdelemeleri istenmekte ve uygulanmaktadır.

3- Bilginin son teknolojik ilerlemelerle hızla yenilediği, eski bir bilginin değişebileceği (İnsan Genom Projesi ile insandaki gen sayısında olduğu gibi) bu nedenle bilimsel ilerlemeleri yakından izlemenin önemi örneklerle anlatılmaktadır.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI DERS PROGRAMI

Tıbbi Biyoloji ve Temel Genetik dersi ve uygulamalı çalışmaları Çekirdek Eğitim Programına göre değerlendirilmiştir. Çekirdek Eğitim Programı ile örtüşen konular ve uygulamalı çalışmalar ile diğerleri başlıklar halinde aşağıda verilmiştir:

Ders konularımızın eğitim programındaki amaç ve hedefleri, bu konuda başvurulacak bir kaynak olan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Araştırma ve Uygulama Merkezi (TEAUM) tarafından 2001 yılında yayınlanan kitapta daha detaylı olarak verilmiştir.

TIBBİ BİYOLOJİ DERS KONULARI

Yaşamın Başlangıcı, Evrim Teorileri, Hücrenin Yapısı, Hücre Farklılaşması ve Hücre Tipleri, Hücre Membranı, Hücre Yüzey Farklılaşmaları, Hücre Membranında Transport, Hücre Sinyali, Sitozol, Hücre İskeleti, Düz Yüzlü Endoplazmik Retikulum, Granüler Endoplazmik Retikulum, Mitokondri, Nükleus ve Nükleolus, Kromozom Yapılanması, İmmünolojiye Giriş, İmmünolojide Temel Prensipler, İmmün Sistem Hücreleri, İmmün Sistem Organları, İmmünoglobulinler, Doğal ve Edinsel Bağışıklık, Kompleman sistemi.

TEMEL GENETİK DERS KONULARI

Nükleik Asitler, DNA Yapısı ve Transkripsiyon, RNA Yapısı ve Transkripsiyon, Genetik Şifre, Protein Sentezi, Protein Yapılanması ve Enzimler, Hücre Siklusu, Mitoz Bölünmede Sinyal Mekanizmaları, Mitoz Bölünmede Kromozom Hareketleri, Mayoz Bölünme, Gelişim Biyolojisine Giriş, Spermatogenez, Oogenez, Fertilizasyon, Genetiğe Giriş, Genetik Genel Kavramlar, Mendel Genetiği ve Kalıtım Biyolojisi, Otozomal Kalıtım ve Gonozomal Kalıtım, Mitokondriyal kalıtım, Polimorfizm, Kan Grupları, Bağlantı ve Kromozom Haritaları, Yapısal Mutasyonlar, Gen Mutasyonları, Sayısal Mutasyonlar, Mutajen Etkenler, İmmünojenetiğe Giriş.

TIBBİ BİYOLOJİ UYGULAMALI ÇALIŞMA KONULARI

1-a) Laboratuvarda kullanılan malzemelerin tanıtılması, b) Mikroskop kullanma tekniği, c) Soğan zarı hücresi, d) İnsan dil epitel hücresi, e) Protozoonlar 2-a) Plazmoliz-Deplazmoliz, b) Hemoliz 3- Kan hücrelerinin incelenmesi 4- İnsan metafaz figürleri ile karyotip 5- Enzimler: a) Katalaz enzimi, b) Diastaz enzimi

TEMEL GENETİK UYGULAMALI ÇALIŞMA KONULARI

1-Mitoz bölünme: a)Bitki hücrelerinde mitoz bölünme, b)İnsan lenfositlerinde mitoz bölünme 2- Mayoz bölünme 3- Üreme hücrelerinin incelenmesi 4- Soyağacı (Pedigri) 5- Lenfosit izolasyonu, Kan Cross-Match ve Barr cisimciği

8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi



14-17 Ekim 2003 ADANA

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI

Pamukkale Üniversitesi, Denizli

8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi



14-17 Ekim 2003 ADANA

KANSER BİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ

Moderatör: Prof. Dr. Meral SAKIZLI



ONKOLOJİYE MOLEKÜLER YAKLAŞIM

Prof. Dr. Neşe Atabey

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve

Genetik Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir

Son yirmi yılda karsinogenez sürecindeki gerek genetik, gerek epigenetik gerekse çevresel değişikliklerin kompleks moleküler mekanizmaların anlaşılmasına yönelik son derece hızlı gelişmeler gerçekleşmiştir. Ancak bütün bilinenlere karşın hala pek çok bilinmeyen olduğu açıktır. İnsan genom projesinin tamamlanmasından sonraki "post genomik" dönemde karsinogenez mekanizmalarının anlaşılmasına ek olarak, kanser etiyolojisi, tanı ve tedavisinde hızlı gelişmelerin olması beklenmektedir.

Bu bağlamda önümüzdeki yirmi yıllık süreçte kanser genetiği ve moleküler biyolojisi çalışmalarından beklentiler:-Kansere yol açan genetik ve çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi

-Yüksek hastalık riskine sahip bireylerin belirlenmesi

-Pre-malign ve malign hastalıkların erken tanısı

-Kanserin genetik temele göre sınıflandırılması

-Kanserden korunma

-Tedavi ; olarak listelenebilir.

Bu konuşmada ilk olarak karsinogenez sürecinde rol oynayan genetik ve epigenetik değişikliklerin özetlenmesi, kanser hücrelerinin mikroçevredeki değişikliklere yanıt mekanizmasının gözden geçirilmesi ve günümüzde kullanılmakta olan veya deneme sürecinde olan moleküler terapötiklerin bu mekanizmaları hangi noktalarda bloklayarak sağaltımı hedeflediklerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Birkaç istisna dışında kanserler tek bir somatik hücreden köken alır ve ilerlerler. Neoplastik klonu oluşturan hücrelerde, gen aktivitelerinde değişikliğe yol açan çok sayıdaki genetik ve epigenetik değişiklik sonrasında, seleksiyonu sağlayan fenotipik değişiklikler ortaya çıkar. Bir tümör hücresinde onlarca farklı gende sayısal ve yapısal aberasyon ve yüzlerce hatta binlerce gende ekspresyon değişiklikleri olabilir. Kalıtsal veya edinsel mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilen bu genetik değişiklikler bazı genlerde fonksiyon kazancı "Onkogen /Protoonkogen aktivasyonu -Dominant etki", bazı genlerde ise fonksiyon kaybı "Tümör süpresör gen kaybı /Inaktivasyonu -Resesif etki" yoluyla karsinogenez sürecini tetiklerler. Bugüne kadar kanser hücrelerinde hücre döngüsü regülasyonunu, programlı hücre ölümünü DNA onarımını, hatta epigenetik olayları düzenleyen genlerde çok sayıda edinsel veya kalıtsal defekt tanımlanmıştır. Knudson'un "iki vuruş" hipotezi ve bu hipotezin retinoblastomdaki moleküler doğrulanması sonrasında genetik yatkınlık ve genetik risk kavramları tartışılmaya başlanmıştır.

Genetik risk faktörleri; risk allelini taşıyanlarda hastalık insidansının %100 e kadar artabildiği yüksek penetranslı genleri (familial retinoblastoma, adenomatöz polipozis..gibi) ve hastalık riskinin az veya orta derecede artmasına neden olan düşük penetranslı genleri içerir. Yüksek penetranslı gen mutasyonları ile ilgili genetik sendromlar total kanserlerin yaklaşık %5 ini oluştur. Düşük penetranslı alleli-allelere taşıyan bireylerde genel popülasyona *Bazı kanser tiplerinin gelişme şansı daha yüksek veya daha düşük,

*Bazı karsinojenik elementlere, farklı koruyucu veya tedavi edici ajanlara duyarlılık daha az veya daha çok olabilir.

Karsinojen metabolize eden, DNA onarımında rol oynayan, bazı metabolizma enzimlerini ve sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler bu grupta sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu gibi genlerin relatif riskleri düşük bile olsa popülasyondaki etkilerinin anlamlı düzeyde yüksek olabileceğinin göstermesi ile kanser biyolojisi ve genetiği alanında çalışmalar duyarlılık genleri üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır.



Ancak yüksek penetranslı bir gende kalıtsal germ-line mutasyon taşıyan kişilerde bile hastalığın başlangıç yaşı ve progresyonun çok farklı olabildiğinin gözlenmesi sonrasında, karsinogenez sürecinin spesifik bir genin yapı ve/veya fonksiyon değişikliklerine ek olarak, diğer genlerdeki ve çevresel faktörlerdeki değişikliklerden etkilendiği düşüncesi önem kazanmaya başlamıştır.

Epigenetik terimi kelime anlamı olarak "klasik genetik dışında" anlamına gelir , gelişim (development) ve hücre proliferasyonu potansiyelindeki kalıcı değişiklikleri tanımlar. Bu kalıcı değişiklikler kısa süreli kalıtlılabilirler, ancak DNA daki mutasyonlarla ilintili değildir, DNA da veya DNA ya bağlanan proteinlerdeki postsentetik modifikasyonları kapsar. Epigenetik alanında çalışan araştırmacılar genelde epigenetik olayları düzenleyen iki moleküler mekanizmaya odaklanmışlardır:

- DNA metilasyonu
- Histon modifikasyonları

Epigenetik mekanizmalar gelişim ve diferansiasyon için kesinlikle gereklidir, ayrıca random değişikliklere ve çevresel etkenlere karşı genomun gen ekspresyonu değişiklikleri yoluyla adaptasyonunu sağlarlar. Genomdaki epigenetik modifikasyonların çevresel uyaranlara karşı adaptif yanıtları düzenlediği gözönüne alındığında, tümör hücrelerinde epigenetik değişikliklerin saptanması kaçınılmazdır. Nitekim kanser hücrelerinde de kromozomal instabilite, onkogen aktivasyonu, tümör supresör genlerin sesizleştirilmesi ve DNA onarım sisteminin inaktivasyonuna neden olan çok sayıda epigenetik değişiklik tanımlanmıştır.

Bu değişikliklere yol açan mekanizmaların araştırılması ürecinde tümörlerin mikroçevresindeki oksijenlenme değişikliklerinden yola çıkarak hipoksi ile karsinogenez süreci arasındaki ilişkiler araştırılmaya başlanmıştır. Uzun süreli hipoksinin genomik instabiliteyi, genomik heterojeniteyi artırmakta ve apoptoza dirençli farklı tümör varyantlarına seçici baskı uygulanmasına yol açtığı belirlenmiştir. Hipoksi ayrıca gen ekspresyonu değişiklikleri yaparak epigenetik yolla da etkili olmaktadır. Son birkaç yılda yapılan araştırmalara göre hipoksi, hipoksiyi algılayan ve hipoksi tarafından uyarılan transkripsiyon faktörleri (HIF) aracılığıyla gen transkripsiyonlarını değiştirmekte, bu değişiklikler sonrasında non spesifik stres yanıtı olarak, anaerob metabolizma, anjiogenez, doku yeniden modellenmesi ve hücre-hücre bağlantı değişiklikleri oluşmakta ve bu değişiklikler metastaz ile ilintili süreci tetiklemektedir.

Bu veriler sonrasında kanser tedavisinde moleküler hedeflerin belirlenmesini amaçlayan araştırmalar yeni bir yön kazandı. Araştırmacılar diğer moleküler tedavi modalitelerinin başarısını olumsuz etkileyen kanser tipi , mutasyon tipi gibi değişkenlerden bağımsız, konak kökenli bir hedef olarak hipoksi tarafından uyarılan angiogeneze odaklandılar. Hangi moleküler hedefe yönelik olursa olsun, moleküler kanser tedavisinde kullanılmakta olan molekülleri öncelikle iki büyük grupta inceleyebiliriz:

1-Hücre içine kolayca penetre olabilen ve hücre içindeki birçok farklı işlevi kontrol eden molekülleri hedefleyerek onlara sıkıca bağlanan küçük moleküller (Örn:Gleevec(Imatinib mesylate -ST1571) bcr/abf füzyon proteini, c-kit'i ve PDGFR nün tirozin kinaz aktivitesini bloklayarak hücre proliferasyonunu engellemektedir).2-Hücresinin dışında kalan ve hücre yüzeyindeki spesifik bir hedefi bloklayan moleküller (Örn: Herceptin Her2/Neu ya spesifik bir monoklonal antikordur ve bu reseptörü yüzeyinde eksprese eden hücrelere bağlanarak , hücre hasarına neden olmaktadır).

Bu molekülleri neoplastik hücredeki hedeflerine göre gruplandırarak olursak:

Aktive onkogenleri veya inaktif tümör supresör genleri hedefleyen moleküller

Apoptozun uyarılması veya anti-apoptotik genlerin inhibisyonunu hedefleyen moleküller Neoplastik hücrenin senesense girmesini sağlayan moleküller

Tümör hücresinde geleneksel kanser tedavisi sonrasında gerçekleşen DNA Onarımının engellenmesini hedefleyen moleküller

Anjiogenez'in engellenmesini hedefleyen moleküller

Radyoterapi ve/veya kemoterapi direncine neden olan moleküler mekanizmaların inhibisyonunu hedefleyen moleküller



Kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerinin azaltılması amaçlı geliştirilen ve bu tedavi sonrasında normal hücre ölümüne neden olan moleküler basamakların bloklanması ile normal hücre sağkalımının artırılması için geliştirilmiş moleküller

Gen tedavisi ile radyosensitizasyonun veya kemosensitizasyonun artırılması

Bütün bunlardan anlaşılabilceği gibi kanser oluşumu ve progresyonunda pek çok genetik, epigenetik ve çevresel etmen rol almaktadır. Bu etmenlerin herbirinin karsinogenez sürecindeki rollerinin tanımlanması yoluyla, kanser tanısında, tedavisinde ve kanserden korunmada spesifik moleküler hedeflerin belirlenmesi çalışmaları sürmektedir. Son yirmi yılda geline nokta gözönüne alındığında, elde edilen tüm verilerin koordinasyonunu sağlayan yeni istatistiksel ve komputasyonel uygulamalar ile hastalığın moleküler temelini tam olarak anlaşılması; buna paralel olarak da bireye özgü kanser risklerinin hesaplanması, tümör davranışının ve tedavisinin belirlenmesi sanıldan çok kısa bir sürede rutin kullanıma girmesini bekleyebiliriz.

Kaynaklar

Acker T, Plate KH. A role for hypoxia and HIFs in tumor physiology. J Mol Med, 80,:562,2002.

Atabey N, ve ark. Potent Blockade of Hepatocyte Growth Factor-Stimulated Cell Motility, Matrix Invasion and Branching Morphogenesis by Antagonists of Grb2 -SH2 Domain Interaction . Journal of Biological Chemistry,;276 (17):14308, 2001

Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer, Nature Genetics, supp 33:238,2003

Christofori G. Changing neighbours, changing behaviour: cell adhesion molecule-mediated signaling during tumor progression, EMBO J,22:2318,2003-08-26

Evan GI, Vousden KH. Proliferation cell cycle and apoptosis in cancer, Nature,; 411:342,2001.

Hein DW. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2:the role of aromatic amine metabolism and carcinogenesis, Mutation Research, 505-507:65,2002.

Hoeijmakers JHJ. Genome Maintenance for preventing cancer, Nature, 411:366,2001

Guppy M. The hypoxic core : a possible answer to the cancer paradox. Biochem. Biophy.Res.Com., 299:676, 2002.

Jaenish R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals, Nature Genetics, supp 33:245,2003

Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumor-host interface, Nature, 411:375,2001

Matter A. Tumor angiogenesis as a therapeutic target, DDT, 6(19):1005,2001

Pennacchietti S ve ark. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene, Cancer Cell, 3:347,2003.

Ponder BAJ. Cancer Genetics Nature, 411:336,2001

Semenza GL, Expression of HIF1:Mechanism and consequences, Biochem. Pharmacol, 59:47,2000.

Wild CP, Law GR, Roman E. Molecular epidemiology and cancer: promising areas for future research in the post genomic era, Mutation Res,499:3,2002

Semenza GL. Signal transduction to HIF-1, Biochem Pharmacol, 64:993,2002

Zhu H, Bunn HF. How do cells sense oxygen, Science, 292,449,2001



DNA MİKROARRAY/DNA MİKRODİZİLİMİ: KANSER BİYOLOJİSİ VE GENETİĞİNDE KULLANIM ALANLARI

Doç. Dr. Tayfun ÖZÇELİK
Bilkent Üniversitesi, Ankara
tozcelik@fen.bilkent.edu.tr

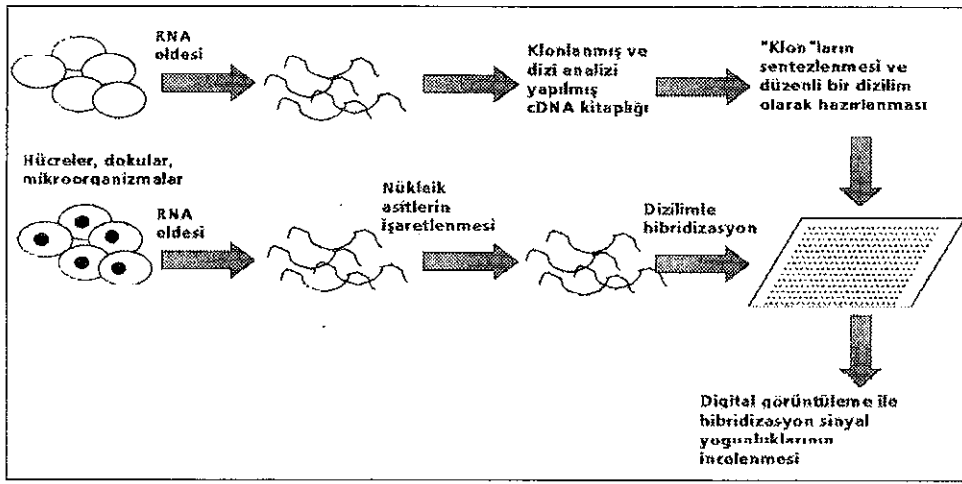
Gen ifade profillerinin incelendiği "cDNA mikrodizilimi" son yıllarda tıp ve kanser araştırmalarında önemli bir yer edinmiş olan yeni bir teknolojidir. Bu teknolojinin en önemli özelliği tek bir deney ile binlerce farklı genin ifade profillerinin bir arada incelenmesini mümkün kılmasıdır. Özünde bir cam lam veya naylon zar üzerine kısa ve RNA sentezinde kullanılan yüzlerce/binlerce DNA hedef dizilimlerinin (3' expressed sequence tags) yerleştirilmesi ve incelenen cDNA'nın floresan/radyoaktif işaretlemenin ardından yerleştirilmiş DNA ile bir araya getirilerek işleme alınması bulunmaktadır.

DNA mikrodizilimi teknolojisinin gelişmesi İnsan Genom Projesi ile yakın bir paralellik göstermiştir. Aslında, genom projeleri geniş çaplı genom araştırmalarının başarı ile yürütülebilmesinde ve genlerin işlevlerinin, çeşitli düzenleme mekanizmalarının tanımlanmasında hızlandırıcı olmuş, bunun da ötesinde yeni bir çalışma alanı olan "işlevsel genomik" disiplininin doğmasına öncülük etmiştir. Buna bağlı olarak, farklı gen ifadelerinin araştırılması için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Günümüzde, dünyada birçok laboratuvar cDNA mikrodizilim sistemini kurmuş ve bu tekniğin binlerce genin mRNA profillerini incelemekte çok faydalı olduğunu göstermiştir.

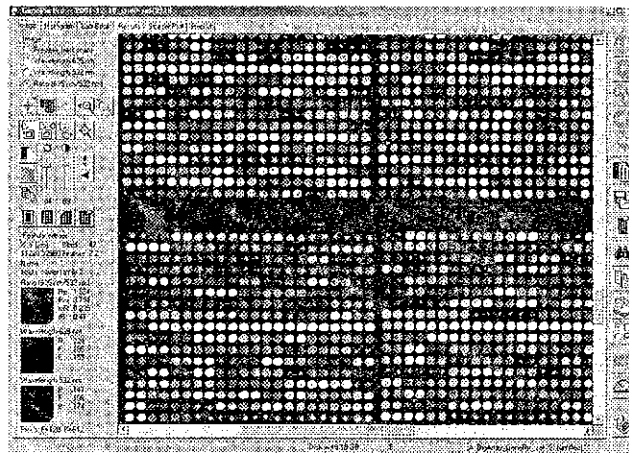
cDNA mikrodizilimlerinin yaygın kullanımında akademi-endüstri işbirliği önemli bir yer tutmaktadır. Her yeni teknolojiye olduğu gibi ilgili donanım sistemlerinin, analitik yazılım programlarının, biyolojik kaynakların, istatistiksel ve biyokimyasal metodların geliştirilmesine ve standartlaştırılmasına gerek duyulmuştur. Pek çok araştırma laboratuvarında ciddi zorluklarla karşılaşmış olsa da, gerekli malzemelerin güvenli bir şekilde kullanılması ile çeşitli dokular arasındaki gen ifade profillerindeki değişiklikler saptanmıştır. Model sistemlerde bilinen değişikliklerin gözlenmesi ve yeni bulunan değişikliklerin doğrulanması ile bu sistemin performansı değerlendirilmektedir. Bu çabanın esas amacı, bütün insan genlerinin mRNA ifadelerinin aynı anda incelenmesi ve çıkan sonuçların biyokimyasal ve hücre biyoloji ile kıyaslanmasını sağlamaktır.

Birkaç farklı mikrodizilim sistemi bulunmakla beraber hepsinin ortak bir temeli vardır. Mikrodizilimler üç ana gruba ayrılır: Zar üzerine sentezlenen cDNA mikrodizilimleri, cam üzerine sentezlenen cDNA mikrodizilimleri, ve oligonükleotid mikrodizilimleri / DNA çipleri. cDNA mikrodizilimi deneyleri birkaç bölüme ayrılır (Şekil 1). İlk olarak özgün ve farklı DNA hibridizasyon hedeflerini içeren (ki bu hedeflerin her biri tek bir geni temsil eder), yüksek yoğunluktaki noktalama işlemi bir mikrodizilim halinde cam bir destek üzerine yapılır. Binlerce DNA noktasını içeren birçok dizilim sentezlenerek sonraki deneylerde kullanılabilir. Ardından, her deney için floresan işaretli cDNA işaretleyicileri hazırlanır. Bu aşama iki ayrı hücre toplumunun mRNA eldesi ile başlar. Daha sonra, her bir mRNA'nın farklı floresan boyalar kullanılarak ayrı ayrı ters yazılımı gerçekleştirilir. İki farklı işaretleyici birleştirilerek aynı anda cDNA hedefleri ile bir araya getirilir. Daha sonra, bir lazer tarayıcısı kullanılarak ortaya çıkan floresan ışımalar tespit edilir. Eğer iki örnekten birinde herhangi bir genin mRNA düzeyi yüksekse, daha fazla cDNA söz konusu gen ile etkileşime girer ve o örneğin işaretlenmesinde kullanılan floresan boya üstün geldiği için daha fazla ışıma sinyali alınır. Belirli bir noktada iki işaretli örneğin floresan yoğunluklarının oranı tarayıcı ile belirlenir (Şekil 2). Ortaya çıkan sonuç bir veri tabanına aktararak incelenir. Bu aşamada biyoinformatik yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır. Elde edilen verilerin incelenmesi ve birçok farklı deneyin karşılaştırılması için biyoinformatik yazılımların kullanımı mutlaka gereklidir.

Mikrodizilim teknolojisi, moleküler biyolojinin hala yeni ama son derece güçlü bir araştırma alanıdır. Hematolojide multipl miyelom, monoklonal gammopati, kronik ve akut lösemiler, lenfomalar gibi farklı malign hastalıkların moleküler sınıflamasında kullanılmaya başlamıştır. Gen ifade profillerinin araştırılmasının yanında DNA mikrodizilimleri mutasyon taraması, genotipleme, genlerin ve klonların haritalanması ve kromozom mikrodelsiyonlarının incelenmesinde kullanılmaktadır. Önümüzdeki yıllarda gen ifade profili incelemesinin hematolojik hastalıkların tanısı, hastalık alt gruplarının belirlenmesi, tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılması beklenmektedir.



Şekil 1. Mikrodizilim Teknolojisi ile Gen İfade Profili İncelenmesi Aşamalarının Şematik Gösterimi



Şekil 2. GenePix 4000 tarayıcısından (Axon) elde edilen cDNA mikrodizilim görüntüsü. Kırmızı noktalar ilgili gene ait test cDNA sinyalinin referans cDNA sinyalinden yüksek, yeşil noktalar düşük, sarı noktalar ise eşit olduğunu göstermektedir



Referanslar

1. Collins F.S., Patrinos A., Jordan E., Chakravarti A., Gesteland R., Walter L. (1998) New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science*. 282: 682-689.
2. Adams M.D., Kelley J.M., Gocayne J.D., Dubnick M., Polymeropoulos M.H., Xiao H., Merrill C.R., Wu A., Olde B., Moreno R.F., et al. (1991) Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project. *Science*. 252: 1651-1656.
3. DeRisi J., Penland J., Brown P.O., Bittner M.L., Meltzer P.S., Ray M., Chen Y., Su Y.A., Trent J.M. (1996) Use of cDNA microarray to analyze gene expression patterns in human cancer. *Nat. Genet.* 14: 457-460.
4. Hubank M., Schatz D.G. (1994) Identifying differences in mRNA expression by representational difference analysis of cDNA. *Nucleic Acids Research*. 22: 5640-5648.
5. Liang P., Pardee A.B. (1992) Differential display of eukaryotic mRNA by means of the polymerase chain reaction. *Science*. 257: 967-971.
6. Lockhart D.J., Dong H., Byrne M.C., Follettie M.T., Gallo M.V., Chee M.S., Mittmann M., Wang C., Kobayashi M., Horton H., Brown E.L. (1996) Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nature Biotechnology*. 14: 1675-1680.
7. Schena M., Shalon D., Davis R.W., Brown P.O. (1995) Quantitative monitoring of gene expression patterns with a cDNA microarray. *Science*. 270: 467-470.
8. Velculescu V.E., Zhang L., Vogelstein B., Kinzler K.W. (1995) Serial analysis of gene expression. *Science*. 270: 484-487.
9. Cox J.M. (2001) Applications of nylon membrane arrays to gene expression analysis. *J. Immunol. Methods*. 250: 3-13.
10. Hegde P., Qi R., Abernathy K. et al. (2000) A concise guide to cDNA microarray analysis. *Biotechniques*. 29: 548-556.
11. van Hal N.L., Vorst O., van Houwelingen A.M. et al. (2000) The application of DNA microarrays in gene expression analysis. *J. Biotechnol.* 78: 271-280.
12. Lipshutz R.J., Fodor S.P., Gengevas T.R. et al. (1999) High-density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet.* 21: 20-24.



**ALTAN GÜNALP
ÖDÜLÜNE BAŞVURAN
ÇALIŞMALAR**



ÖS- 1

LACK OF ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM (BSM1) AND OSTEOMALACIA

HAKKI KAHRAMAN¹, BELGİN SÜSLEYİCİ DUMAN²,
FARUK ALAGÖL¹, REFIK TANAKOL¹, SELMA YILMAZER²

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal
Medicine, Division of Endocrinoloji, Metabolism and Nutrition, Istanbul/Turkey.

²Istanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of
Medical Biology, Istanbul/Turkey.

ABSTRACT

Background: Vitamin D receptor gene polymorphism has been reported to be a determinant of bone formation and intestinal calcium absorption.

Objective: To assess the role of vitamin D receptor gene polymorphism in the pathogenesis of osteomalacia.

Design and Methods: In this study, we have investigated Bsm I polymorphisms in the gene encoding the 1,25 dihydroxyvitamin D receptor in 38 patients with osteomalacia and 31 healthy controls along with serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone and 25 hydroxyvitamin D levels.

Results: VDR allelic variants were BB 31.6 %, Bb 44.7 %, bb 23.7 % and BB 19.4 %, Bb 61.3 %, bb 19.4 % in osteomalacia and controls respectively. Although heterozygotes (Bb) were more frequent than other genotypes in both groups, BB genotype was found to be more prevalent than controls. There was no statistical relation between VDR genotypes and osteomalacia.

Conclusion: It is concluded that in this small group of patients there was no relationship between VDR allelic polymorphisms and osteomalacia.



ÖS- 2

METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

ALI SAZCI¹, EMEL ERGÜL¹, YALÇIN GÜZELHAN², GÜNER KAYA², İHSAN KARA²

¹Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, University of Kocaeli, Kocaeli, 41900 Turkey.

²Department of Neuroscience, Institute for Medical Research, University of Istanbul, 34280, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

To investigate the role of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, we analyzed the genotypes of MTHFR677 and MTHFR1298 of 130 schizophrenic patients and 226 controls, using a PCR-RFLP method. The MTHFR T677 allele was significantly distributed ($\chi^2=7.900$; $P=0.019$), between schizophrenic cases and healthy controls. The T677T genotype was overrepresented in the schizophrenic patients ($OR=2.504$; $95\%CI=1.276-4.915$; $\chi^2=7.477$; $P=0.006$). The T677T/A1298A, and C677T/C1298C compound genotypes were greater in the schizophrenic patients ($OR=3.157$; $95\%CI=1.522-6.545$; $\chi^2=10.336$; $P=0.001$ and $OR=1.744$; $95\%CI=0.108-28.121$; $\chi^2=0.158$; $P=0.691$, respectively). The MTHFR T677 allele and T677T and T677T/A1298A genotypes are genetic risk factors for schizophrenia.



ÖS- 3

ADENOVİRÜS ARACILI TRAIL GENİ AKTARIMININ PROSTAT KARSİNOMANIN FARKLI EVRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ VE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TRAIL'A OLAN DİRENCİ KIRMAK İÇİN YENİ GEN TEDAVİ METOTLARININ GELİŞTİRİLMESİ

AHTER D. ŞANLIOĞLU^{1,3}, TURKER KOKSAL^{2,3}, MEHMET BAYKARA^{2,3}
GÜVEN LÜLECİ^{1,3}, SALİH SANLIOĞLU^{1,3}

¹Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.B.D., ²Üroloji Bölümü, ³İnsan Gen Tedavi Ünitesi,
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya, Turkey, 07070;

ÖZET

Prostat karsinoma, akciğer kanserinden sonra erkeklerde en fazla ölüme sebep olan ikinci kanser türüdür, ve dünyada en sık teşhis edilen erkek kanseridir. Ölüm ligandı TRAIL'in prostat kanser hücre hatlarında apoptosisi indüklediği, in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Ancak sınırlı sayıda hücre hattında çalışma yapılmış olduğundan, TRAIL'in kanser gen tedavisinde kullanılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması ve TRAIL'in farklı prostat tümörü tipleri üzerindeki etkisinin gösterilmesi gerekmektedir. Bunun yanında, çalışılan bazı hücre hatlarında TRAIL'a karşı gözlenen direnç, TRAIL kullanılarak gerçekleştirilmesi düşünülen gen tedavi yaklaşımları için önemli bir engeldir. Çalışmamızda tüm bunlar göz önüne alınarak, prostat kanseri hücrelerinde TRAIL'a karşı gözlenen direnci kırmak için yeni gen tedavi yaklaşımları araştırılacaktır. Bu aşamadan sonra, farklı evrelerde prostat kanseri olan hastalardan primer hücre kültürleri elde edilecek ve bu hücrelerin TRAIL'a duyarlılıkları belirlenecektir. Daha sonra, TRAIL'in prostat kanserinin farklı evreleri için etkinliği açığa çıkarılacaktır. Ön çalışmamızın sonuçlarını göz önüne aldığımızda, ileri evre prostat kanserli (IPK) hastalarda, tümör oluşumu sırasında PTEN ekspresyon kaybı gerçekleşmesinden dolayı TRAIL'a direnç göstereceğini, Benign Prostat Hyperplazili (BPH) ve organa sınırlı prostat karsinomali (SPK) hastalarda ise değişken tarzda direnç görülebileceğini beklemekteyiz. Bu projede sunulan kemoterapötik ajanlarla bütünleştirilen yeni gen tedavi yaklaşımlarımızın, prostat karsinomali hastalarda gözlenen TRAIL direncini kırmakta çok etkili olacağı inancındayız. Ayrıca farelerde yapılacak olan deneylerinde geliştirmiş olduğumuz gen tedavi metotlarının in vivo olarak etkinlik derecesini belirlemekte yararlı olacağını düşünüyoruz.



ÖS- 4

EXPRESSION STABILITY OF SIX HOUSEKEEPING GENES: A PROPOSAL FOR RESISTANCE GENE QUANTIFICATION STUDIES OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA BY REAL-TIME QUANTITATIVE RT-PCR

HAKAN SAVLI,¹ AYNUR KARADENİZLİ,² FETİYE KOLAYLI,²
SİBEL GÜNDEŞ,³ UĞUR ÖZBEK⁴ AND HALUK VAHABOĞLU³

¹Tıbbi Biyoloji AD, ²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD and

³Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kocaeli Üniversitesi,

Tip Fakültesi, Söğütözü Çiftliği, 41900 Kocaeli, Turkey

⁴Genetik AD, DETAE, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Constantly expressed genes are used as internal controls in relative quantification studies. Suitable internal controls for such studies have not yet been defined for *Pseudomonas aeruginosa*. In this study, the genes *ampC*, *fabD*, *proC*, *pbp-2*, *rpoD* and *rpo S* of *P. aeruginosa* were compared in terms of expression stability by real-time quantitative RT-PCR. A total of 23 strains with diverse resistance phenotypes were studied. Stability of expression among the housekeeping genes was assessed on the basis of correlation coefficients, with the best-correlated pair accepted as being the most stable one. Eventually, *proC* and *rpoD* formed the most stable pair ($r = 0.958$; $P < 0.001$). Next, in four ciprofloxacin-selected *nfxC*-like mutants, levels of *oprD*, *oprM* and *oprN* mRNA were compared with those of their wild-type counterparts. The comparison was made after correcting the raw values by the geometric mean of the internal control genes *proC* and *rpoD*. The level of *oprN* mRNA was significantly up-regulated, while the *oprD* gene was down-regulated (although this difference was statistically insignificant), in the mutants. This expression pattern was consistent with that of the expected expression profile of *nfxC*-type mutants; this experiment therefore lends further support to the use of *proC* and *rpoD* genes simultaneously as internal controls for such studies.



ÖS- 5

THE EFFECTS OF ACARBOSE AND RUMEX PATIENTIA ON LIVER ULTRASTRUCTURE IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC (TYPE II) RATS

DEĞİRMENCİ İ.,¹ KALENDER S.,² USTUNER M.C.,¹ KALENDER Y.,²
GÜNEŞ H.V.,¹ ÜNAL N.,³ BAŞARAN A.¹

¹Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Osmangazi University,
Eskişehir, Turkey.

²Faculty of Education, Department of Biology, Gazi (University Ankara,
Turkey.

³Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Osmangazi University,
Eskişehir, Turkey.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of acarbose and Rumex patientia on liver ultra-structure in streptozotocin (STZ)-induced diabetic (type II) rats. Forty-two-day-old neonatal Wistar albino rats were used. They were divided into six groups. STZ was injected into groups 4, 5 and 6 on postnatal day 2. Groups 1 and 5 received water, groups 2 and 6 received 2°C decoction of R. patientia grain and groups 3 and 4 received 40 mg acarbose/100 g feed. During experimental period blood glucose levels were checked periodically and HbA1c levels were measured from cardiac blood at the end of the experiment. In addition, liver tissue was examined by electron microscopy. Our results showed that glucose and HbA1c levels, which are increased by STZ, were decreased by acarbose and R. patientia. In group 5 most of the mitochondria of hepatocytes were swollen and some hepatocytes contained lipid granules in their cytoplasm. In group 4 no pathological changes were observed in hepatocytes but some lysosomes were found in their cytoplasm. In group 6 mitochondrial changes were minimal compared with those in group 5 and no lipid granules were observed in hepatocytes.



ÖS- 6

SPINA BIFIDA OCCULTA IN SIBLINGS

MEHMET SELÇUKİ¹, HASAN MİRZAI¹, CÜNEYT TEMİZİ¹, A.ŞÜKRÜ UMURİ¹,
İRFAN OKUDURİ¹, DENİZ SELÇUKİ², SEDA VATANSEVER³, NURAY ALTINTAŞ⁴

¹University of Celal Bayar, School of Medicine, Dept. of Neurosurgery

²University of Celal Bayar, School of Medicine, Dept. of Neurology

³University of Celal Bayar, School of Medicine, Dept. Histology, Embryology

⁴University of Celal Bayar, School of Medicine, Dept. of Medical Genetic

ABSTRACT

Two siblings (brother and sister) were diagnosed as spina bifida occulta because of hypertrichosis on their low-backs. Magnetic resonance imaging (MRI) studies revealed low conus medullaris and thick filum terminale in brother while it was reported to be normal in sister. While somatosensorial evoked potentials (SEP) showed lumbar conduction blockade in brother it was normal in sister.

Questionnaire for bladder dysfunction revealed no abnormality in both of the siblings. Although urodynamic studies are essential in diagnosing of tethered cord, as the patients and the parents did not want to let us to perform urodynamic studies, we were unable to investigate bladder functions. Surgical intervention was performed in both of the siblings and detethering of conus medullaris were achieved by sectioning fila terminalia. While normal thickness filum terminale was observed during operation in sister, thick, fatty and fibrotic filum terminale was present in brother.

Histopathological examination revealed fat and hyaline in brother's filum terminale that is in accordance with its macroscopic appearance. Despite the normal macroscopic appearance, histopathological examination revealed pathological microscopic appearance as increased collagen fibres, wide capillaries and some scattered areas of hyaline in sister.

Post-operative periods were uneventful. Both of the siblings had no complaints at the time of check-up, 6 months after the operation.

In this paper, we wanted to emphasise and discuss familial aspect of the neural tube closure defects and the importance of timing of surgical intervention as a prophylactic measure for future threat of tethered cord.



ÖS-7

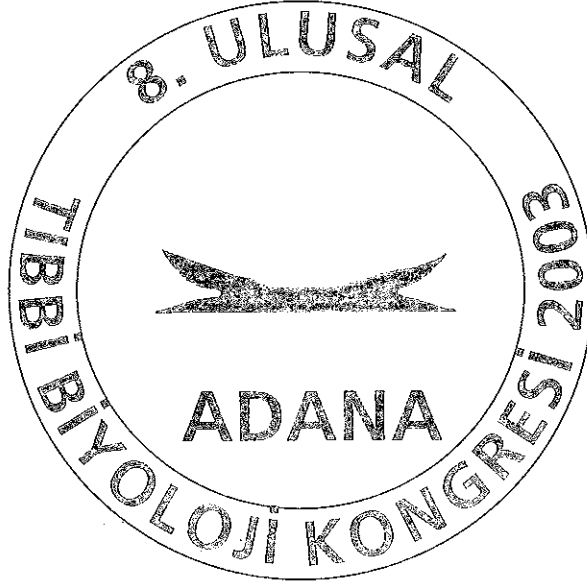
CHROMOSOME ABERRATIONS IN A SCHIZOPHRENIA POPULATION

OSMAN DEMİRHAN¹, DENİZ TAŞTEMİR¹

¹Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics,
Çukurova University, 01330, Balcalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Cytogenetic abnormalities with schizophrenia may provide a valuable clue to the identification of target loci and successful search for major genes. We have performed chromosomal examinations by using the GTG banding technique on 134 schizophrenics. In 43 patients (32%), random numerical and structural aberrations were detected. Structural aberrations predominated and usually consisted of deletions and inversion of various chromosomes. Numerical changes were present in one or two cells in 14 cases including trizomy 21, marker and acentric chromosomes and 47,XXY. The seven cases with pericentric inversion and enlargement of the heterochromatin region of chromosome 9 (inv(9); 9qh+) were observed in the study. The incidence (5.2%) of inv(9) and 9qh+ in our schizophrenic patients were found higher than the general population, suggesting that a susceptibility locus for schizophrenia may be located at pericentromeric region of chromosome 9. Our study have detected lq21, 7q23, inv(9), 9qh+, 11q23, 21q22, 22q11-13 and Xp11-q13 suggested that these chromosomal lesions are prevalent in schizophrenics. The reason for this might be that these anomalies increase risk for schizophrenia in a relatively nonspecific way, such as contributing to disruption of normal embryogenesis of the nervous system.



SÖZLÜ SUNUMLAR



SS-1

İSKEMİK KALP HASTALARINDA APOLİPOPROTEİN B GENİ ECORİ POLİMORFİZMİNİN ROLÜ

SÜSLEYİCİ DUMAN B.¹, TÜRKOĞLU Ç.², VERTİİ A.¹, AKPINAR B.³, GÜDEN M.³, DAK E.¹, ÇAĞATAY P.⁴, GÜNAY D.⁵, BÜYÜKDEVRİM A. S.⁶

¹ Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

² Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,

³ Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

⁴ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı,

⁵ Florence Nightingale Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı,

⁶ Florence Nightingale Hastanesi Diyabet ve Metabolizma Bölümü, İstanbul

Lipid metabolizmasında önemli rol oynayan Apo B gen varyasyonlarının ateroskleroz gelişimini etkilediği bilinmektedir. Apo B geninin EcoRI polimorfizmi ekson 29'daki kodlama bölgesi içinde bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, Apo B geni EcoRI polimorfizminin ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olup olmadığının ve lipid parametreleri üzerindeki etkilerinin saptanmasıdır. Çalışma grubumuz invaziv ve noninvaziv tanı yöntemleriyle teşhis edilen 86 aterosklerotik hasta (65 erkek ve 21 kadın) ve 47 sağlıklı (13 erkek ve 34 kadın) kişiden oluşturuldu. EcoRI genotipleme, genomik DNA örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ve EcoRI restriksiyon izotipleme yöntemleri ile belirlendi. Genotip frekansları EcoRI kesim bölgesi varlığı için homozigot (+/+), EcoRI kesim bölgesi yokluğu için homozigot (-/-) ve heterozigotlar (+/-) için aterosklerotik grupta, sırasıyla, %71.8, %2.4, ve %25.9; sağlıklı kişilerde ise %74.5, %2.1, %23.4 olarak saptandı. Serum trigliseridi ($p<0.001$) ve total-kolesterolü ($p<0.01$) ile plazma glikoz ($p<0.001$) düzeylerinin aterosklerotik grupta sağlıklı gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı. Aterosklerotik grupta Apo B geni EcoRI (+/+) genotipinin (+/-) genotipine kıyasla daha yüksek LDL-kolesterol ($p<0.01$) ve total-kolesterol ($p=0.05$) düzeylerine neden olduğu bulundu. Koroner kalp hastalık risk faktörleri EcoRI genotipleri ile birlikte lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde, EcoRI polimorfizmlerinin hastalık için bir risk faktörü olmadığı, yüksek HDL-kolesterol düzeylerinin hastalığa karşı koruyucu ($p<0.01$), yüksek glikoz düzeylerinin ise ($p<0.01$) arttırıcı etkileri tespit edildi. Bu çalışma, EcoRI polimorfizminin total-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri üzerine istatistiksel anlamlı etkilerinin bulunduğunu göstermektedir.



SS-2

GLUTATYON S-TRANSFERAZ GST M1, T1 VE P1 GEN POLİMORFİZMİ İLE KOLOREKTAL KANSER RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ATEŞ ARAS N.¹, TAMER L.², ATEŞ C.³, ERCAN B.², ELİPEK T.³,
ÖCAL K.⁴, ÇAMDEVİREN H.⁵

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

⁵Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Glutasyon S-transferaz enzimleri (GST), kanserojenik potansiyele sahip birçok endojen ve ekzojen kimyasallara karşı hücre savunmasının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Çalışmamızda, kolorektal kanser olma riski ile GSTM1, GSTT1, GSTP1 gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. 138 kolorektal kanserli hasta ile 204 sağlıklı ve akraba olmayan kontrol bireylerinden kan alındı. GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 polimorfizmleri real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Light-Cycler cihazında yapıldı. GSTM1 null genotipinin kolorektal kanser olma riskini arttırdığı belirlendi (OR=1.69, 95% CI: 1.08-2.66). Ayrıca GSTT1 null genotipine sahip bireyler 1.7 kat daha fazla kolorektal kanser olma riskine sahip olmaktadır (95% CI: 1.53-2.75). GSTP1 gen polimorfizmi ile kolorektal kanser gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. GSTT1 null genotiplerinin sigara içen bireylerde riski arttırdığı belirlendi (OR= 2.15, 95% CI: 1.04-4.44). Gen kombinasyonlarından, yüksek risk taşıyan GSTM1 null, GSTT1 null ve GSTP1 valin alleli taşıyan heterozigot veya homozigot bireylerde risk büyük bir oranda artış göstermektedir (OR= 4.00, 95% CI: 1.41-11.32). Çalışmamız, GST gen polimorfizmlerinin kolorektal kanserinin gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, GSTM1, GSTT1, GSTP, polimorfizm

Bu çalışmanın bir bölümü TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje No: SBAG-AYD-374).



SS-3

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASINDA GELİŞEN ERİTROSİTOZDA RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ ve ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ GEN POLİMORFİZMLERİ

*ATAÇ F.B.¹, MİCOZKADIOĞLU H.², VERDİ H.¹, ÇOLAK T.², AKÇAY A.²,
SEZER S.², ARAT Z.², ÖZDEMİR F.N.², ŞAHİN F.İ.¹, HABERAL M.³*

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD.

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.

Renal transplantasyon uygulanan hastalarda transplantasyon sonrası görülen eritrositoz (pe) sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisidir. Pe tedavisinde ace ve anjiyotensin 2 reseptör inhibitörleri kullanılmaktadır. Fenotipte rol oynayan genetik faktörlerin araştırılması amacıyla 30'u kadın toplam 96 yetişkin renal transplantasyon hastasında anjiyotensin 1 konverting enzim (ace) 1/d, anjiyotensinojen agt m235t, anjiyotensin reseptör tip 1 at1 1166a/c, anjiyotensin reseptör tip 2 at2 3123c/a ve endotel nitrik oksit sentaz ec-nos intron 4 vntr gen polimorfizmleri çalışılmıştır. Çalışmamızın pe grubunu renal transplantasyonun birinci yılının sonunda hemoglobin düzeyi > 15 g/dl olan hastalar, kontrol grubunu ise söz konusu komplikasyonun gelişmediği hastalar oluşturmuştur. Araştırma sonucunda yalnızca ace dd genotipi ile pe gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.04).



SS-4

MESANE KANSER GELİŞİMİNDE PTEN'İN PROGNOSTİK DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

YASAR D,^{1,2} KOKSAL İT,^{2,3} DİRİCE E,^{1,2} BERKER-KARAUZUM S,^{1,2}

CİFTÇİOĞLU A,⁴ OZES ON,¹ BAYKARA M,^{2,3} LULECİ G,^{1,2} ve ŞANLIOĞLU S,^{1,2}

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Gen Tedavi Ünitesi

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Bölümü

⁴ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü

Amaç : Çalışmamızda, PTEN tümör baskılayıcı genin mesane kanser gelişimindeki prognostik markır değeri araştırıldı.

Materyal Metod : Çalışmamızda 31 hastadan Trans Uretral Rezeksiyon (TUR) ve sistektomi operasyonlarıyla temin edilen 31 mesane tümörü ve 9 normal mesane örneği kullanılmıştır. Mesane kanserli hastaların klinik evreleri TNM sistemine göre, derecesinde WHO sınıflandırmasına göre yapılmıştır. Mesane dokusundaki PTEN ekspresyon düzeyi Western Blot yöntemiyle tayin edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışılan 31 tümörden 30 tanesi değişici epitel hücreli mesane tümörü, 1 tanesinde adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir. Bu olgulardan yalnızca 4 tanesinde PTEN ekspresyonunda azalma saptanmıştır. Ekspresyonda azalma saptanan bu tümörlerin 2 tanesi non-invaziv (pTa ve pT1) ve diğer ikisinde invaziv (pT2) tümörlerdir. Böylece, mesane kanserli hastaların yalnızca % 12'sinde PTEN seviyesinde bir azalma belirlenmiştir. Neticede, mesane tümörlerinin patolojik evreleri ve histolojik dereceleri ile PTEN ekspresyonu arasında bir korelasyon saptanamamıştır.

Tartışma Sonuçlarımıza göre, mesane kanser progresyonunun belirlenmesinde PTEN ekspresyon düzeyi tesbitinin prognostik olarak bir değeri belirlenememiştir.



SS-5

PTEN'İN GLEASON SKORU VE PSA'YA KIYASLA PROSTAT KANSERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

*DİRİCE E,^{1,2} KOKSAL İT,^{2,3} YASAR D,^{1,2} SANLIOĞLU A.D,^{1,2} CİFTÇİOĞLU A,⁴
GULKESEN KH,⁵, OZES ON,¹ BAYKARA M,^{2,3}, LULECİ G,^{1,2} ve SANLIOĞLU S,^{1,2}*

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Gen Tedavi Ünitesi

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Bölümü

⁴ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü

⁵ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Bölümü

Amaç : Çalışmamızda, prostattaki tümör süpressör PTEN protein miktarının serum PSA ve Gleason Skoru ile beraber kullanıldığında prostat kanser progresyonunu daha iyi belirleyip belirliyemeyeceği araştırıldı.

Materyal ve Metod : Çalışmaya Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) olan 43, Organa Sınırlı Prostat Kanseri (OSPka) olan 15 ve İleri Evre Prostat Kanseri (İEPKa) olan 18 hasta dahil edildi. Örnekler prostat kanser tanısı konan hastalardan radikal prostatektomi, TUR (Transurethral Resection) ya da TRUS (Transrectal Ultrasonography) biyopsi ile temin edilerek biyomarker ekspresyonu yönünden değerlendirildi. Klinik evreleme TNM sınıflandırma sistemine göre belirlenirken, dereceside Gleason Skor sistemi ile tayin edildi. Primer dokuda PTEN ekspresyon seviyesi Western Blot tekniğiyle, hastadaki serum PSA düzeyide konvensiyonel yöntemlerle belirlendi. Bu markerların birbirinden bağımsız olarak prostat kanser progresyonunu belirleyip belirleyemeyeceğinin tayininde multivariate analiz kullanıldı.

Sonuçlar : İEPKa hastalarda daha yüksek Gleson Skor değeri ve serum PSA seviyesi belirlendi. Buna ilaveten İEPKa olan hastalarda, BPH ve OSPka olan hastalar ile karşılaştırıldığında, daha düşük PTEN ekspresyonu olduğu gözlemlendi. Hormon dirençli (HDi) ve Hormon Duyarlı (HDu) İEPKa olgularında; serum PSA, Gleason Skor değeri ve PTEN ekspresyonu bakımından istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Serum PSA seviyesi, OSPka ve İEPKa hastalarda BPH' sı olan hastalar ile kıyaslandığında önemli derecede artış gösterdi.

Tartışma : Tümörün iyi huylu yada ötü huylu olup olmadığının tahmininde hem PTENin hemde PSAnın birbirlerinden bağımsız bir markır olarak kullanılabileceği tesbit edilmiştir. İlave olarak, PTEN' den sınırlı prostat kanser progresyonunun belirlenmesinde bağımsız bir marker olarak yararlanılabileceği tesbit edilmiştir.



SS-6

AİLESEL MEME KANSERİ DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA BRCA I VE BRCA II GEN MUTASYONLARI İÇİN RİSK HESAPLAMASI VE MUTASYON ANALİZ SONUÇLARI

GÜRAN, Ş¹, YENEN, MC², DEDE, M², ÖZET A³

¹ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

³ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

Günümüzde meme kanseri kadınlarda gözlenen kanserler içinde ilk sıradadır. Olguların %5-10 unda kalıtsal olmasına karşın günümüzde kalıtsal olgularda sadece BRCA I ve BRCA II genlerine ait mutasyonların rolü tanımlanmaktadır. Her iki genin büyük bir bölgeyi içermesi ve mutasyonların belli gen bölgelerinde toplanması değil tüm gene yayılan hereditör mutasyonların bulunması bu konuda çalışan genetikçiler için sorun oluşturmaktadır. Kliniklerden meme kanseri ön tanısı ile refere edilen 48 olguda aile ağacı çıkarılmış ve daha önce ailesel meme kanseri tanısı konmuş olgulardaki moleküler bulgulara dayanan istatistik hesaplara bağlı risk analizi çıkarılmıştır. Ailelerin %93 ünde ailelerde bir risk tespit edilmemiştir. İki aile Li-Fraumeni sendromu yönünden değerlendirilmiştir. Risk tespit edilen ve klinik olarak ailesel meme kanseri tanısına daha yakın olgularda en sık mutasyon tanımlandığı bildirilen BRCA I genine ait 9, BRCA II genine ait 5 bölge multiplex PCR yöntemi ile taranmış ve bu ailelerde hereditör bir mutasyon gözlenmemiştir. Li-Fraumeni sendromu yönünden değerlendirilen iki ailenin birinde mutasyon tanımlanmamış, bir ailede codon 292' de hereditör p53 mutasyonu gözlenmiştir. Sonuçlar ailesel meme kanseri düşünülen olgularda elimizdeki yöntemler ile sonuca gitmenin zorluğunu göstermektedir. Ailesel meme kanserinin etyolojisinde etkili olan faktörler için daha yeni çalışmalara, rutin uygulamalar için daha kolay yöntemlere belki de gelişen mikroçip teknolojisinin uygulamaya konmasına ihtiyaç vardır.

SS-7

APOPTOZUN BİRİNCİ TRİMESTER DÜŞÜKLERİNDEKİ ROLÜ

KAYA DAĞISTANLI F.¹, AKYÜZ GÖLGEÇİ F.², BEŞE T.², KÖSEBAY D.²,
ÖZTÜRK M.¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Gebeliğin birinci trimesterinde (6-8 gebelik haftası) koryon villus ve desiduada apoptozisin oluştuğu ve plasental şekillenme mekanizmasında önemli rolü olduğu tespit edilmiştir. Spontan düşüklerde ise koryon villus ve desiduada apoptozisin olduğu ve bunun normal birinci trimester gebeliktekilere göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, birinci trimester düşüklerinde apoptoz ve p53'ün olası rolünü araştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada birinci trimesterde olan 35 düşük olgusu değerlendirildi. Bu olguların 18'i missed, 17'si ise inkomplet düşüğü içermektedir. Kontrol grubu 6-8 gebelik haftasındaki 14 istemli küretaj olgusundan oluşturuldu. Çalışmaya koryon villus ve desiduada içeren toplam 49 materyal dahil edildi. Alınan materyaller formalin ile tespit edildikten sonra parafine gömüldü. P53 ekspresyonunu gösterebilmek için immünohistokimya yöntemi, apoptotik hücreleri işaretlemek için ise in situ DNA uç işaretleme yöntemi kullanıldı.

İn situ DNA uç işaretleme yöntemi ile elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde , düşük grubuna ait koryon villuslarda işaretli apoptotik hücre sayısının kontrol grubundakinden anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p < 0.05$). Gruplara ait işaretli apoptotik hücre sayıları kıyaslandığında, kontrol grubu (26.2 ± 23.9) ile missed düşükler (55.7 ± 15.3) ve inkomplet (33.4 ± 25.9) ile missed düşükler (55.7 ± 15.3) arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). p53 ekspresyonu ile düşükler arasında bir ilişki saptanmadı. Bununla beraber düşük gruplarında anlamlı olarak gözlenen apoptoz ile p53 ekspresyonu arasında ise bir ilişki saptanmadı.

Düşüklerdeki koryon villuslarda tespit edilen apoptoz artışını uyaran mekanizmanın p53'ten farklı bir mekanizma olabileceği sonucuna varıldı.



SS-8

DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMA MODELİNDE KASPАЗ-3 İNHİBİTÖRÜ'NÜN NOROPROTEKTİF ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

TUNÇDEMİR M.¹, ÜNLÜ Y.A.², KAYA DAĞISTANLI F.¹, ÇOLAK A.², ÖZTÜRK M.¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Sinir sisteminde iskemi, nörodejenerasyon, inflamatuvar hastalıklar ve travmatik yaralanmalar ile ortaya çıkan hastalıklarda nöronal hücre ölümünün bir şekli olan apoptoz gözlenir. Kaspazlar apoptozun ortaya çıkışında önemli intraselüler proteazlardır. Kaspaz-3 aktivasyonunun insan spinal kord yaralanmalarında apoptoz oluşumuna katıldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada sıçan medulla spinalisinde deneysel travma sonucu apoptoz ve kaspaz 3 inhibitörü olan z.devd.fmk'nın olası koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada 26 adet dişi Wistar tipi albino sıçandan 3 grup oluşturuldu. (1) Kontrol grup. (2) Laminektomi'yi takiben ağırlık düşürme tekniği ile spinal kord travması oluşturulan grup. (3) Laminektomi ve spinal kord travması sonrası Z.DEVD.FMK uygulanan tedavi grubu. Sıçanlara torakal 8,9,10 total laminektomi yapıldıktan sonra katlar anotomisine uygun olarak kapatıldı. Tüm gruplardaki sıçanlardan 4. ve 24. saatte alınan spinal kord örnekleri formolde fikse edilip parafine gömüldü. Doku kesitlerine Hematoksilen+Eosin (H+E), Kresylecht Violet (KV) boyaması ve apoptotik hücreleri özgün olarak işaretlemek için TUNEL yöntemi kullanıldı. H+E ve KV ile boyanan kesitlerde nekrotik ve apoptotik hücre sayımı ayrıca TUNEL yöntemi ile boyanan kesitlerde apoptotik hücre sayım işlemi yapıldı

Kontrol gurubuna ait doku örneklerinde TUNEL ile apoptotik hücrelere rastlanılmadı. Travma gurubunda gri cevherde yaygın hemoraji, nekroz ve motor nöronlarda ileri derecede dejenerasyon gözlemlendi. Apoptotik hücreler çoğunlukla lezyon merkezini çevreleyen dokunun çevresindeki motor nöronlar, oligodendrositler ve diğer glial hücrelerde gözlemlendi. Apoptotik hücre sayısının, travma grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde artmış, tedavi gurubunda ise travma gurubu ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde azalmış olduğu saptandı. Tedavi gurubunda dokuda yer yer hemorajik sahalar görüldü.

Uygulanan deneysel travma modeli ile spinal kordda belirgin olarak apoptotik ölümün tetiklendiği, kaspaz 3 inhibitörü Z.DEVD.FMK'nın travma sonrası doku hasarını azalttığı ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığı sonucuna varıldı.

SS-9

EHRLICH ASCİTES TUMÖRÜ İLE BALB-C FARELERDE OLUŞTURULMUŞ SOLİD TUMÖR MODELİNDE CURCUMİN'İN APOPTOZ ÜZERİNE ETKİSİ

TASKIN E ¹., KUŞCU B ²., ALTUĞ T ¹., ÖZTÜRK M ³., DOĞRUMAN H ¹.,
ONAR F.D ⁴., FIRAT ²., GÜRTEKİN M ⁵.

¹İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

⁵İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Son yıllarda apoptotik etkisi olduğu düşünülerek çalışmalarda kullanılan maddelerden biri de curcumin'dir. Curcuminin değişik mekanizmalarla apoptozu indüklediği ileri sürülmektedir. Çalışmada kullanılan 54 adet dişi Balb-c soyu fare 3 gruba ayrıldı. Oluşturulan deney gruplarına 100 mg/kg/gün dozda curcumin gün aşırı gavaj yolu ile uygulandı. Her deney grubu için birer kontrol grubu oluşturuldu. Curcumin serum fizyolojikle hazırlanmış %9'luk etil alkol çözeltisiyle çözüldükten sonra gavaj yoluyla hayvanlara verildi. %9'luk etil alkol çözeltisi de aynı miktarda yine gavaj yoluyla kontrol gruplarına verildi. Üç gruba da 3x10⁶ EAT hücresi serum fizyolojikle sulandırılarak, hayvanlara subkutan olarak yerleştirildi. Grup 1'in deney grubuna, 20 gün curcumin yüklemesi yapıldı. 20. günün sonunda EAT tümörü pasajı yapıldı. 13 gün daha curcumin uygulamaya devam edildi ve 13. günde sakrifikasyon gerçekleşti. Grup 2'nin deney grubuna tümör pasajı yapıp, sakrifikasyondan 48 saat önce curcumin verildi. 13. günde sakrifiye edildi. Grup 3'ün deney grubuna tümör pasajı yapıldı ve aynı zamanda curcumin verilmeye başlandı. 13. güne kadar kadar curcumin uygulandı. Çıkarılan tümörler üzerinde uzun ve kısa çap ölçümleri, apoptozu göstermek için in situ DNA uç işaretleme tekniği, Hematoksilen-Eosin boyası ve Elektronmikroskop teknikleri uygulandı.

In situ DNA uç işaretleme tekniğinde elde edilen apoptotik hücre sayısı sonuçlarının bağımsız iki örneklem t testi ile yapılan istatistiki değerlendirilmesinde Grup 1'in deneyli ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05). Bu bulgumuz aynı grupların Hematoksilen-Eosin boyasındaki bulgularla paralellik gösterdi.

Grup 1'in deney ve kontrol grupları en uzun süre alkol alan hayvanlardı. Bu nedenle apoptoz yüksekliği etanolün kendisinin apoptotik etkisi bulunmasına bağlandı.

Grup 2 de her iki teknik ile, deneyli grupta kontrol grubuna göre daha fazla apoptotik hücre saptandı (p<0.001). Grup 2 ile kontrol grubu arasındaki fark Hematoksilen-Eosin boya tekniğinde yine in situ DNA uç işaretleme tekniğindeki gibi ileri düzeyde anlamlıydı (p<0.001).

Grup 3'de kontrol grubuna göre daha fazla apoptotik hücrenin işaretlendiği görüldü. Grup 3 ile kontrol grubu arasındaki fark in situ DNA uç işaretleme tekniğinde p<0.05 iken, Hematoksilen-Eosin tekniğinde ileri derecede anlamlı olarak saptandı (p<0.001). Elektronmikroskopik olarak EAT hücrelerinde diğer yöntemlerle saptanan bulgular desteklendi.

Sonuç olarak curcuminin apoptotik etkileri saptanmıştır. Bu konuda literatürdeki çelişkilerin kullanılan tümör tiplerinin oldukça heterojen biyolojik özelliklere sahip olmalarından kaynaklandığı sonucuna varıldı. Bu nedenle araştırmaların sonuçlarının kullanılan tümör çeşidine, verilen curcumin dozuna ve uygulama yöntemine göre standardize edilmesi sonuçların daha iyi yorumlanmasına neden olacaktır.



SS-10

SIÇANLARDA KARBON TETRAKLORİTİN (CCl₄) OLUŞTURDUĞU OKSİDATİF STRESİN KATEŞİN VE LİKOPEN İLE ÖNLENMESİ

KURT H.¹, BAŞARAN A.¹, DEĞİRMENCİ İ.¹, ÜSTÜNER C.¹, COŞAN D.¹, ARAL E.², ŞAHİN F.³, ALTUĞ T.⁴, GÜNEŞ H.V.¹

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

³ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁴ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı

Bu çalışmada deneysel olarak, sıçanlarda oksidatif stres oluşturan kimyasal madde CCl₄'e karşı, antioksidan özellikleri bilinen kateşin ve likopenin ne derece koruyucu etkileri olduğu araştırıldı. Çalışmada 48 adet 3 aylık Sprague Dawley erkek sıçan kullanıldı. Eşit sayıda tutulan 6 gruptan V.gruba kateşin 50 mg/kg/gün (i.g) ve VI.gruba da likopen 5 mg/kg/gün (i.g) olarak 10 günlük ön uygulama ile verildi. İkinci 10 günlük uygulamada, kontrol gruba (I.grup) 0.2 ml/kg/gün sıvı yağ (i.p), (i.g), II.gruba 0.2 ml/kg CCl₄ (i.p) , III.gruba kateşin 50 mg/kg/gün (i.g), IV.gruba likopen 5 mg/kg/gün (i.g), daha önce ön uygulama yapılan V.gruba kateşin+CCl₄ ve VI. gruba da likopen+ CCl₄ belirtilen doz günde 2 defa olmak üzere uygulandı. Son uygulamadan sonraki 24. saatte tüm hayvanlardan eter anestezisi altında uygun teknikler kullanılarak kan ve karaciğer örnekleri alındı. Alınan örneklerde MDA düzeyi, katalaz, GPx ve SOD aktivitesi tayin edildi. Histolojik çalışmalar için alınan doku örnekleri %10 nötral formalinde tespit edildi. Rutin takip yöntemiyle hazırlanan kesitler H&E ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

Yapılan çalışma sonunda kateşin ve likopenin tek başlarına, beklenildiği gibi, kontrolle benzer değerler verdikleri görüldü. CCl₄ verilen gruba ise CCl₄ metabolizmasına bağlı olarak oluşan serbest radikallerin lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA düzeyini artırdığı, böylece oksidatif hasarın olduğu tespit edildi. Bu hasarın kateşin ve likopence aktiviteleri artırılan ve serbest radikal süpürücüleri olarak kabul edilen katalaz, GPx ve SOD tarafından düzeltilerek kontrol değere yaklaştığı görüldü. Bu olayda kateşin ve likopenin etki derecesi birbirine oldukça yakındı.

Sonuç olarak yapılan histolojik tetkiklerde kimyasal sonuçlarımızı destekler niteliktedir



SS-11

SIÇANLARDA SİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTEDE BAZI METABOLİK ENZİM KTİVİTELERİ VE BUNLAR ÜZERİNE E VİTAMİNİNİN ETKİLERİ

YILMAZ H.R.¹, GÜLEÇ M.², SÖĞÜT S.³, KOTUK M.⁴, AĞLAMIŞ S⁵, AKYOL Ö.²

*¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik
Anabilim Dalı, Isparta*

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Biyokimya, ⁴Göğüs Hastalıkları ve

⁵Farmakoloji Anabilim Dalları, Malatya

³ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay

Sisplatin insanlarda baş, boyun, akciğer, testis, ovaryum gibi bir çok solid tümörde etkili bir antitümör ilaç olarak kullanılmaktadır. Tedavi esnasında serbest oksijen radikalleri üreterek nefrotoksisteye neden olabilmekte, sonuçta doz kısıtlamasına gidilmektedir. e vitamini (e-vit) serbest radikal süpürücü bir antioksidandır. Bu çalışmada sıçanlarda sisplatine bağlı akut renal yetmezlik modelinde e vitamininin koruyucu etkileri araştırıldı. Sıçanlar 3 gruba ayrıldı; grup-i (n=7), serum fizyolojik her gün 1x1 (günde bir kez) verildi. Grup-ii (n=8), 4. gün tek doz 7 mg/kg sisplatin intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Grup-iii (n=9), sisplatin+e-vit, deney süresince her gün i.p. olarak e-vit 10 mg/kg dozda 1x1 ve 4. günde 7 mg/kg sisplatin tek doz halinde i.p. olarak verildi. Sisplatin verilisinden 7 gün sonra sıçanların böbrekleri genel anestezi altında alındı. Doku homojenize edildi ve süpernatant elde edildi. Süpernatandan hekzokinaz (HK), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), laktat dehidrogenaz (LDH) ve malat dehidrogenaz (MDH) aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi. Tek doz olarak verilen sisplatin, sıçanlarda böbrekte çalışılan tüm enzimlerin aktivitelerini arttırdı. MDH dışındaki tüm enzim aktivitelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sisplatin grubu ile sisplatin+E-vit grubu karşılaştırıldığında, sisplatin+E-vit grubunda HK, G6PD aktivitelerinde artış ve MDH aktivitelerindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı idi. LDH aktivitesinde anlamlı bir değişme gözlenmedi.



SS-12

KORONER ARTER HASTALIĞINDA HEMOSTATİK DEĞİŞİMLER

Ç.B. GÜREL*, T. ULUTİN*, N. DOMANIÇ**, H. SÖNMEZ***, S. SÜER***,
H. EKMEKÇİ***, E. KÖKOĞLU***, P. AKIN**, V.A. VURAL**

* İ.Ü. C.T.F. Tıbbi Biyoloji A.B.D.

** İ.Ü. C.T.F. Kardiyoloji A.B.D.

*** İ.Ü. C.T.F. Biyokimya A.B.D.

Endotel hücreleri, trombositler, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistemin hemostatik sürece katkısı iyi bilinmektedir. Bu sürecin aktivasyonu esnasında hemostatik değişimi gösteren pek çok moleküler belirtecin arttığı da gösterilmiştir. Biz bu çalışmada serum lipoprotein (a) ve plasma trombosit faktör 4, Beta tromboglobulin, trombin-antitrombin kompleksi, fibrinopeptit A, D-Dimer, doku plasminojen aktivatörü ve plasminojen aktivatör inhibitörü, fibronektin düzeyleriyle, TAFI düzeylerini koroner arter hastalarında inceledik. Kardiyoloji bölümünden elde edilen perifer kan hasta örnekleri incelendi. Bu hastalar anjiyografik olarak incelenmiş hastalardı. Çalışma 58 hasta ve 76 kontrolde gerçekleştirildi. Söz konusu hemostatik sistem belirteçlerinin hemen hepsi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgular koroner arter hastalarının kontrole göre koagülabilitede artış, fibrinolitik sistemde artış tarzında belirtiler gösterdiğinin ve anılan moleküler belirteçlerin klinik önemi olduğunu bize vurgulamıştır.

SS-13

PAI-1 4G/5G POLİMORFİZMİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNE ETKİSİ

ATAÇ F.B. ¹, KINIK S. ², VERDİ H. ¹, ÇETİNTAŞ S. ², ŞAHİN F.İ. ¹, ÖZBEK N. ²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ab.D.

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Ab.D.

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) doku tipi plazminojen aktivatörünü inhibe eden bir proteindir. PAI-1'in, fibrinolizise olan etkilerinin yanısıra diğer bazı metabolik olaylara da etkisi gösterilmiştir. İnsan yağ dokusunun PAI-1 yapımında rol oynadığı ve obezlerde plazma PAI-1 miktarının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, erişkinlerde plazma PAI-1 seviyesi ile onu kodlayan genin promotor bölgesindeki 4G/5G polimorfizmi arasında ilişki olduğu saptanmış, 4G polimorfizminin PAI-1 miktarını arttırdığı ileri sürülmüştür. Obez çocuklarda da plazma PAI-1 miktarının arttığı gözlenmiş olmakla birlikte, bu artışın 4G/5G polimorfizmi ile ilişkisi konusunda yeterli bilgi yoktur. Çalışmamızda, yaş ortalaması 10 ± 3.3 yıl olan 27'si kız, 16'sı erkek 43 eksojen obeziteli çocukta PAI-1 4G/5G polimorfizmi araştırıldı. Ayrıca, kontrol grubu olarak 16 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Obez çocuklarda 4G/4G genotip frekansı %82 (35/43), 4G/5G genotip frekansı %9 (4/43), 5G/5G frekansı ise %9 (4/43) bulundu. Kontrol grubunda ise 4G/4G genotip frekansı %44 (7/16), 4G/5G genotip frekansı %37 (6/16), 5G/5G frekansı ise %19 (3/16) idi. Obez ve kontrol grubundaki çocuklar karşılaştırıldığında, obez grupta 4G/4G genotip frekansının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Çalışmamız, obezitede PAI-1 polimorfizminin önemini yansıtan ve obezite etiyolojisinde bu genin 4G allelinin sorumlu olabileceğini düşündüren bir ön çalışmadır. Obez ve kontrol gruplarındaki denek sayılarının artırılması daha güvenilir sonuçlara varılmasını sağlayacaktır.



SS-14

OTOZOMAL RESESİF JÜVENİL PARKINSONLU TÜRK HASTALARINDA PARK2 GENİ CEN DOZAJ ANALİZ SONUÇLARI:

ATAÇ F.B.¹, ELİBOL B.², HATTORİ N.³

¹ *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD*

² *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

³ *Juntendo Üniversitesi Nöroloji Bölümü, Tokyo-Japonya*

Ubiquitin-proteazom yolunda görevli olan parkin proteini, 6q25.2-27'de haritalanmış PARK2 (Parkin) geni tarafından kodlanmaktadır. 12 eksondan oluşan bu gendeki mutasyonlar Otozomal Resesif Jüvenil Parkinson Hastalığının (ARJP) fenotipine neden olmaktadır. Türk ARJP hastalarının fenotipik olarak Japonlara çok benzemesine karşın, tekli ekzonik delesyonlar ve daha sık görülen nokta mutasyonlar bakımından genotipik olarak farklılık gösterdiği daha önce tarafımızdan rapor edilmiştir. Bu çalışmada ise daha önce homozigot ekzonik delesyon ve nokta mutasyon tanımlayamadığımız 10 Türk ARJP ailesinden toplam 16 hastanın 12 ekzonu için Taqman Probe Sistemini kullanarak parkin geni gen dozaj analizi gerçekleştirilmiştir. 5 ailede ekson 2, 3, 4, 5, 7, 8'de heterozigot ekzonik delesyon ve duplikasyonların varlığı tespit edilmiştir. Bu bulgu ışığında, parkin geni mutasyon taramasına gen dozaj analizinin dahil edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır. Mutasyon tespit edilemeyen diğer 5 ailede ise, ARJP fenotipine neden olduğu kısa bir süre önce bildirilen PARK6 ve PARK7 genlerindeki mutasyonların varlığının araştırılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.



SS-15

SPORADİK ALZHEIMER HASTALIĞINDA PRESENİLİN 1 GENİ İNTRONİK POLİMORFİZMİ

DURSUN E¹, GEZEN AK D¹, EKER E², ERTAN T², ENGİN F², YILMAZER S¹

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Geropsikiyatri Bilim Dalı

Presenilin 1 (ps-1) geninde görülen mutasyonların erken alzheimer ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ps-1 geni intron 8 polimorfizmi ile geç başlayan alzheimer hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Çalışma alzheimer tanısı konan 35 hasta ve herhangi bir nörodejeneratif hastalığı bulunmayan yaşça paralellik gösteren 22 sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı (ortalama yaşları sırasıyla 74,2±7,1 ve 72,8±5,8). Hastaların klinik teşhisleri istanbul üniversitesi cerrahpaşa tıp fakültesi geropsikiyatri bilim dalı tarafından dsm-iv (diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition) kriterlerine göre konuldu. Ps-1 geni intron 8 polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu (pzt) ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (rflp) teknikleri kullanılarak araştırıldı.

Ps-1'in genetik analizinden sonra, alzheimer hastalarında 1/1 genotipi %28, 1/2 genotipi %69, 2/2 genotipi %3 olarak, ve sağlıklı kontrollerde 1/1 genotipi %27, 1/2 genotipi %68, 2/2 genotipi %5 olarak belirlendi. Hastalar ve kontroller 1/1, 1/2, ve 2/2 genotipleri için ki-kare testine göre karşılaştırıldıklarında allel ve genotip dağılımlarının anlamlı bir fark göstermediği görüldü (sırasıyla; p=0,87, p=0,94). Sonuçlarımıza göre geç alzheimer hastalarında 1/1 genotipinin hastalık riskini arttırıcı etkisi saptanamamıştır.

Çalışmamızda PS-1 intronik polimorfizmi ile geç Alzheimer hastalığı arasında herhangi bir ilişki belirlenememiştir.



SS-16

AKUT STROKLU HASTALARDA, METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ (MTHFR) GENİ C677T VE A1298C POLİMORFİZMLERİ İLE PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ

*DİKMEN M.¹, GÜNEŞ H V.¹, GÜCÜYENER D.², DEĞİRMENCİ İ.¹, ÖZDEMİR G.²,
BAŞARAN A.¹*

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Metilentetrahidrofolat redüktaz (mthfr) enzimini kodlayan gendeki bazı polimorfik mutasyonlar homosistein düzeyinin artışına neden olmaktadır. Artan plazma homosistein konsantrasyonu da stroke oluşumuna neden olan vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çalışma, akut stroke hastalarında c677t ve a1298c polimorfizm genotip sıklıklarını belirlemek ve bu genotipler ile plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yapıldı.

Bu amaçla, osmangazi üniversitesi, tıp fakültesi, nöroloji anabilim dalı servisine akut stroke tanısı ile yatan 203 hasta ve kontrol amacı ile 55 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 258 örnek kullanıldı. Tüm araştırma grubu bireylerinin periferik kan örneklerinden dna ekstraksiyonu yapılarak, pcr, rflp, elektroforez yöntemleri uygulanarak, mthfr enzimini kodlayan genin c677t ve a1298c polimorfizm genotipleri tayin edildi. Yine bu kan örneklerinde plazma total homosistein düzeyleri belirlendi.

Bu çalışmada, akut stroke hastaları ile kontrol grubu arasında c677t ve a1298c genotipleri ile 677 t-c ve 1298 a-c allel sıklıkları bakımından önemli bir farklılık bulunamadı. Ancak plazma total homosistein artışının, en fazla tüm stroke hasta grubu ile küçük damar hasta alt grubu 677tt ve 1298aa genotiplerinde olduğu belirlendi. Yine damar hastalığı sıklığının tüm stroke hasta grubu 677tt genotipinde artmış olduğu görüldü. Stroke hasta grubunda, c677t ve a1298c genotipleri birlikte değerlendirildiğinde, özellikle ttaa genotipinde, homosistein düzeyinin önemli derecede artmış olduğu belirlendi. Tüm bunlara ilaveten, tüm stroke hasta grubunda öyküsünde hipertansiyon, önceden stroke geçirme, kalp, damar ve böbrek hastalığı sıklığı ile yaş, erkek cinsiyet, akut dönemdeki sistolik-diastolik kan basınç değerleri, kreatinin, vitamin b12, homosistein ve glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. Özellikle bunlardan, stroke oluşumunda önemli bir rol oynayan homosistein düzeyine, yaş ve sistolik kan basıncının pozitif, hdl-c değerinin negatif etkisi olduğu belirlendi. Erkek cinsiyetin homosistein düzeyine etkisinin, kadınlara oranla 2,4 kat daha fazla olduğu bulundu.

* Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.



SS-17

KORONER KALP HASTALIĞINDA HOMOSİSTEİNEMİ İLE MTHFR GEN MUTASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DAK E.¹, TÜRKOĞLU Ç.², SÜSLEYİCİ DUMAN B.¹, AKPINAR B.³, VERTİİ A.¹, ÇAĞATAY P.⁴, GÜDEN M.³, GÜNAY D.⁵, BÜYÜKDEVİRİM A.S.⁶

¹ Kadir Has Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

² Kadir Has Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

³ Kadir Has Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

⁴ İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı,

⁵ Florence Nightingale Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı,

⁶ Florence Nightingale Hastanesi, Diyabet ve Metabolizma Bölümü, İstanbul

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimdir. Kanda artan homosistein vasküler endotelde ciddi hasara yol açarak aterotrombotik hastalıklara, bunlar da morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Çalışmanın amacı, koroner kalp hastalarında etiyolojik risk faktörü olarak MTHFR C677T, C677C ve T677T genotiplerinin beden kitle indeksi (BKİ), sistolik/diyastolik kan basıncı, glisemiye ve serum lipidlerine etkilerini, ayrıca koroner kalp hastalığı için risk faktörü oluşturup oluşturmadığını tespit etmektir. Çalışma grubumuz, tedavi gören 86 aterosklerozlu hasta ve 47 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. MTHFR genotipleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon uzunluk parça polimorfizmi (RFLP) yöntemlerinin uygulanması ile belirlendi. MTHFR genotipleri aterosklerozlu ve kontrol gruplarında sırasıyla HinFI kesim bölgesi her iki allelde bulunan (T/T) kişiler için %2.3 ve %2.1, her iki allelde bulunmayanlar için (C/C) %19.8 ve %48.9 ve heterozigotlar da (C/T) %77.9 ve %48.9 olarak bulundu. MTHFR genotiplerinin sistolik/diyastolik kan basıncı, homosistein, total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Genotipi C/C olan aterosklerozlu hastaların C/T genotipindekilere kıyasla daha yüksek glisemi ($p<0.001$), ve daha düşük BKİ ($p<0.05$) değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi ile risk faktörlerinin hastalık oluşumuna katkıları araştırıldığında, MTHFR polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olmadığı, yüksek HDL-kolesterol düzeylerinin koruyucu ($p<0.01$), yüksek glisemi ($p<0.05$) ve yüksek homosistein ($p=0.056$) düzeylerinin ise artırıcı etkileri saptandı. Bu bilgilerin ışığında MTHFR polimorfizmlerinin aterotrombotik risk faktörleri ile ilişkisi tartışıldı.



SS-18

TİP 2 DİYABETTE NEFROPATİ İLE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ (CONVERTING) ENZİM (ACE) GENİ İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ BAĞLANTI*

DEĞİRMENCİ İ.¹, KEBAPÇI N.², BAŞARAN A.¹, EFE B.², GÜNEŞ H.V.¹, AKALIN A.², KURT H.¹, URHAN M.³

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ace) geni insersiyon/delesyon (i/d) polimorfizminin delesyon (d) aleli diabetes mellitusta böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte gözlenmektedir. Ancak bu durum toplumdan topluma farklılıklar göstermektedir. Bu amaçla, biz de diyabetik nefropati ve retinopati ile ace gen polimorfizmleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek düşüncesiyle bu çalışmayı planladık. Bunun için, 143 tip 2 diyabet hastası (43 mikroalbuminüri ve 96 mikroalbuminüri olmayan) ve 133 normal kontrollerden alınan kandan elde edilen dna'da ace geni insersiyon/delesyon (i/d) polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu (pcr) ile tanımlandı. Genotip dağılımı ile spektrofotometrik olarak ölçülen serum ace aktivitesi değerleri arasındaki ilişki kontrol grubu ve tip 2 diyabetli grup arasındaki bağlantı istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Bu çalışma sonunda; diyabetli hastalarla sağlıklı kişiler arasında ACE I/D polimorfizmi ile alel sıklığı yönünden önemli bir farklılığı olmadığı, D alel sıklığının hastalarda % 55.2, kontrollerde % 50.4; I alel sıklığının hastalarda % 44.8, kontrollerde % 49.6 olduğu belirlendi. DD genotipi sıklığı hastalarda % 28.4 iken, kontrollerde % 21.1 olarak belirlendi. ACE aktivitesinin DD genotipine sahip homozigot hastalarda (DD= 65,49 U/L), heterozigot (ID= 41,43 U/L) ve homozigot I (II= 35,78 U/L) hastalardan önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Sadece DD genotipinde, diyabet süresi ile nefropatiyi işaret eden sistolik kan basıncı ve albuminürinin pozitif, kreatinin klirensinin negatif ilişkisi gözlenmiştir. Nefropati gibi bir mikroanjiyopatik komplikasyon olan retinopatinin de DD genotipinde diyabet süresi ile ilişkisi diğer genotiplere göre daha belirgindir. Nöropatinin ACE gen polimorfizmi ile bağlantısı ise, II genotipi olanların nöropatiden daha iyi korunduğu izlenimini vermektedir.

Sonuç olarak ACE geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi ile diyabetik nefropati ve retinopati arasında önemli bir ilişki olmadığı, nöropati ile bir ilişkinin olduğu, ancak DD genotipi ile albuminüri, retinopati ve sistolik tansiyon arasında diyabet süresine bağlı olarak pozitif korelasyon olduğu ortaya kondu.



SS-19

HİPERTANSİYONLU HASTALARDA ANGIOTENSİN CONVERTİNG ENZİM (ACE) GEN POLİMORFİZM SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI*

GÜNEŞ H.V.¹, ATA N.², DEĞİRMENCİ İ.¹, BAŞARAN A.¹, TİMURALP B.²,
DİKMEN M.¹, ÜSTÜNER C.¹, KUDAİBERDİEVA G.²

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Multifaktoriyal bir hastalık olan hipertansiyonda genetik faktörler çok önemli rol oynar. Bu çalışmamız, anjiyotensin-converting enzim (ACE) aktivitesi ile ACE gen polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi olup olmadığını vurgulamak için gerçekleştirildi. Bunun için, polimeraz chain reaksiyonu (PCR) ile tanımlanan ACE geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin alelik dağılımı, spektrofotometrik olarak ölçülen ACE aktivitesi ve ekokardiyografik olarak belirlenen kalp morfoloji ve fonksiyonları arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak; hipertansiyonlu hastalarla sağlıklı kişiler arasında ACE I/D polimorfizmi ile alel sıklığı yönünden önemli bir farklılığın olmadığı, D alel sıklığının hastalarda % 51.7, kontrollerde % 51.9; I alel sıklığının hastalarda % 48.3, kontrollerde % 48.1 olduğu belirlendi. ACE aktivitesinin D aleline sahip homozigot hastalarda (DD= 59.93 U/L), heterozigot (ID= 39.49 U/L) ve homozigot I (II= 40.28 U/L) hastalardan önemli düzeyde yüksek olduğu, buna ilave olarak, ACE aktivitesinin ACE inhibitörü kullanan ID ve özellikle II genotipli hastalarda DD genotiplilere ve ACE inhibitörü kullanmayanlara göre önemli düzeyde düşük olduğu bulundu. Keza sol atriyum çapı (LA)'nın homozigot I aleline sahip hastalarda diğerlerine göre oldukça genişlemiş olduğu tespit edildi.

* Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.



SS-20

KRIT1/SEREBRAL KAVERNOZ MALFORMAZYON 1 PROTEİNİN ANJİOGENEZİSDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

GÜZELOĞLU KAYIŞLI Ö.^{1,2,3}, LÜLECİ G.¹, LIFTON RP.², GÜNEL M.³

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD

Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Genetik ABD ve ³Nörovasküler Cerrahi ABD

Serebral kavernozy malformasyonlar (skm), merkezi sinir sistemindeki kapillerde ortaya çıkan kalıtsal ve sporadik formda ortaya çıkabilen vasküler bozukluklardır. Hastalığa özgül lezyonlar histopatolojik olarak incelendiğinde, genişlemiş, birbirleri ile hücre-hücre ilişkisi bozulmuş endotelial hücrelerin kapiller benzeri sinuzoidler oluşturduğu gözlenir. Lezyonlarda gözlenen en ilginç özellik sinuzoidlerin etrafında normal beyin parenkim dokusunun bulunmamasıdır. Yapılan moleküler genetik çalışmalar, krit1 genindeki mutasyonların skm'ların oluşumundan sorumlu olduğunu göstermiş, fakat şu ana kadar krit1 proteininin hücresel fonksiyonu ve kavernomların oluşumundaki rolünü açıklayan bir bilgi bildirilmemiştir.

Bu araştırmada, KRIT1 proteininin hücresel fonksiyonunu ve vasküler yapıların oluşumundaki rolünü anlamak amacıyla, in vitro ve in vivo anjiogenik modellerde, KRIT1'in ekspresyon düzeyi araştırıldı. In vitro model sistem olarak post-konfült endotelial hücreler ve 3 boyutlu kültür sistemleri kullanılırken, gebeliğin farklı dönemlerinden alınan plasenta dokuları in vivo model sistem olarak kullanıldı. KRIT1'in in vitro modellerde kapiller benzeri yapıların oluşumu sırasında eksprese olduğu gözlenirken, in vivo olgunlaşmamış plasental villuslarda vaskulojenik ve anjiogenik alanlarda ekspresyon gösterdiği, plasenta olgunlaşmasına bağlı olarak olgun damarlarda ise ekspresyonun azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı görüldü. Sonuç olarak, KRIT1 anjiogenezin erken dönemlerinde endotelial hücrelerde eksprese edilmekte ve ekspresyonu kapiller yapıların oluşumuna bağlı olarak artış göstermektedir. Böylece KRIT1 proteini, endotelial hücre-hücre veya endotelial hücre-ekstrasellüler matriks ilişkisiyle kapiller yapıların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır.



SS-21

"CHORIOALLANTOIC MEMBRAN" MODELİ VE ANJIOGENEZ

ŞATIROĞLU-TUFAN N.L. ¹ ve TUFAN A.Ç. ²

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Denizli.

Anjiogenez'in rol oynadığı hastalıkların oluşum mekanizmalarının aydınlatılarak, uygun korunma ve/veya tedavi girişimleri geliştirilmesinde önemli aşamalardan birisini deneysel modeller ile yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tavuk yumurtası "chorioallantoic membran" (CAM) modelinde, patolojisinde anjiogenez'in rol oynadığı hastalıkların çeşitli parametreler doğrultusunda deneysel olarak karşılaştırmalı incelenebilirliğini göstermektir.

Yumurta açığında, kabuksuz tavuk embriyosu kültürü (YAKTEK) model sisteminin devamı olarak uyguladığımız CAM modelinde, fertilizasyonu takiben 48 saat 37.5 Co'de ve nemlendirilmiş ortamda, in ovo inkübe edilen tavuk yumurtaları, steril şartlarda uygun teknik ile kırılarak yumurta içeriği, yolk sac bütünlüğüne zarar verilmeksizin, önceden hazırlanmış ve UV altında sterilize edilmiş yapay kültür ortamlarına aktarılmakta, ve bu kültür ortamları yine 37.5 Co'de ve nemlendirilmiş inkübatörde saklanmaktadır. Ex ovo inkübasyonun 72. saatinde embrioyu çevreleyen CAM üzerinde test edilecek anjiogenez'i stimüle/inhibe edici uygulama yapılmakta veya anjiogenez kapasitesi test edilecek steril doku parçası (1-2 gr) CAM üzerine damardan yoksun bir bölgeye yerleştirilmekte ve en az iki gün süre ile takip edilmektedir. Laboratuvarımızda % 80'nin üzerinde hayatiyet ve % 20'nin altında kontaminasyon başarıları ile ulaşılan toplam 120 saatlik ex ovo inkübasyon sonunda, oluşumu stimüle/inhibe edilen damar yapıları sayısı, rölatif anjiogenez indeksi (birim alan içerisinde damar yapıları tarafından kaplanan % alan), anjiogenez aktivitesinin tespit edildiği alan ve buna bağlı birim zaman başına düşen gelişim hızı gibi çeşitli parametreler hesaplanabilmekte ve istatistiksel olarak kontrol grubu ile karşılaştırılabilmektedir.

Sonuç olarak, CAM modelinin, embriyonik vasküler gelişimi, laktasyon, inflamasyon, yara iyileşmesi, diabetik retinopati, otoimmün vaskülitler yanı sıra primer ve metastatik tümör gelişimi gibi geniş bir spektruma sahip ve anjiogenez'in rol aldığı olaylar ve/veya hastalıklar ile ilgili deneysel çalışmalarda önemli yere sahip olabileceği düşünülmektedir.



SS-22

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA APOLİPOPROTEİN B MspI GENOTİPLERİNİN ÖNEMİ

SÜSLEYİCİ DUMAN B.¹, ÖZTÜRK M.², YILMAZER S.², HATEMİ H.³

¹ Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Apolipoprotein B (Apo B), LDL'nin protein yapıtaşıdır ve LDL reseptörü için ligand görevi yapar. Değişik popülasyonlarda Apo B gen polimorfizmlerinin serum lipid varyasyonları ile ilişkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda, tip II diyabetik ve sağlıklı kişilerde, ApoB geninin MspI polimorfizmlerinin sıklıklarının belirlenmesi ve serum lipidleri (Apo E, Apo B, Apo A1, trigliserid, kolesterol, Lp(a), glikoz) ile arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlandı. Çalışma grubumuz İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğine başvuran Tip II diyabet tanısı konmuş 111 hasta ve rutin sağlık kontrolüne gelen 94 sağlıklı kişiden oluşmaktadır. Periferik kanlardan izole edilen genomik DNA'lerden Apo B geninin MspI polimorfik bölgesi uygun primer setleri kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. PZR amplifikasyon ürünleri restriksiyon enzimi ile kesildikten sonra %1,5 agaroz jelde yürütülerek genotipler belirlendi. Genotip frekansları MspI kesim bölgesi varlığı için homozigot (+/+), kesim bölgesi yokluğu için homozigot (-/-) ve heterozigotlar (+/-) için diyabetik grupta, sırasıyla, %36, %26.1, ve %37.8; kontrollerde ise %25.5, %27.7, %46.8 olarak saptandı. ApoB'nin MspI genotiplerinin dağılımları, kontrol ve diyabetik gruplarda cinsiyet açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı. Tip II diyabetik kişilerde ApoB-MspI polimorfizminin genel özellikler ve lipid parametreleri üzerine etkileri incelendiğinde genotiplerin (M+/M+, M+/M-, M-/M-) hem diyabetiklerde hemde kontrol grubunda total kolesterol ($p<0.05$), glikoz ($p<0.01$) ve BMI ($p<0.05$) üzerine etkili olduğu saptandı. Bu değerler M+/M+ genotipinde en yüksek M-/M- genotipinde ise en düşük seviyelerde tespit edildi. Sonuç olarak, Türk toplumunda Tip II diyabetiklerde Apo B geni MspI (+/+) genotipinin yüksek serum kolesterol düzeylerine neden olduğu gösterildi.



SS-23

**‘QUANTITATIVE REAL-TIME PCR’ ANALİZLERİ
1999-2003 KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ -
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DEATE DENEYİMİ.**

*HAKAN SAVLI¹, SEMA SIRMA², ÖZDEN HATIRNAZ², HALUK VAHABOĞLU³, U
GUR OZBEK²*

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi, Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

³ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

1999-2003 yılları arasında çok merkezli- çokuluslu çalışmalarda Q-RT-PCR (Quantitative Real-Time PCR) analizleri gerçekleştirdik. Bu deneyler boyunca insan genomunda gibi DEK, AF4, FLI1 gibi onkogenler, IL1b, BCL2, BAX, MCL1, DAPK1, MYC, WT1, BAD gibi apoptozis ilişkili genler, sıçan genomunda iNOS ve nNOS gibi genler ve prokaryot genomunda Pseudomonas Aureginosa'ya ampC, , pbp2, fabD, oprD, oprM, , oprN, proC, rpoD housekeeping genlerini çalıştık. Deneylerimizin ortak noktası Syber Green boya formatı ve LightCycler-(ROCHE) teknolojisi kullanılarak göreceli gen sayımı uygulanmasıydı. Elde ettiğimiz deneyimlerin ortak sonuçları şöyledir. 1) Q-RT-PCR duyarlılığı yüksek bir teknolojidir. Buna ait izlenimimiz ‘cDNA array’ teknolojisiyle gerçekleştirdiğimiz çalışmalarımızın konfirmasyonu sırasında elde edilmiştir. 2) Kullanılan total RNA'nın yapısal bütünlüğü ve miktarı Kantitatif Real Time PCR işleminin sonuçlarını çok etkilemektedir. Bu nedenle, anlatım analizlerinde sık kullanılan ve DNA bulaşıklığını gidermeye yönelik ‘DnaseI’ enzim inkübasyonlarından kaçınmak gerekir. 3) Kantifikasyon analizlerinin sağlıklı yapılabilmesi için, (niceliğe ait alt ve üst sınırların belirlenmesine yarayan) dış standartlar çok sağlıklı düzenlenmelidir 4) Reaksiyon içeriğini hazırlarken soğuk ortamda hızlı çalışmak dimer oluşumunu önlemek için; kapillerlere yükleme yaparken öncelikle primerleri yükleyip daha sonra ‘master mix’ içinde cDNA'yı eşit porsiyonlarda dağıtmak da farklı örnekler arasında dengeli cDNA konsantrasyonu dağılımını sağlamak için önemlidir.



SS-24

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEFV GENİ 10. EKZON MAJÖR NOKTA MUTASYONLARI SIKLIĞININ İNCELENMESİNDE ARMS ve PCR-RFLP YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

GÜNEŞAÇAR R.^{1,2}, KASAP H.², ERKEN E.¹,

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, abdominal ağrı, artrit ve plörit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Hastalık Akdeniz havzası popülasyonlarında oldukça sık görülmektedir. Son yıllarda AAA hastalığından sorumlu olan gen (MEFV geni) klonlanmış ve günümüze kadar 29 MEFV gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar içinde en sık görülenler 10. ekzon majör nokta mutasyonları olan M694V, M694I, M680I ve V726A mutasyonlarının MEFV allellerinin %85'inde bulunduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada Çukurova Yöresinde yaşayan ve aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan 50 AAA hastasında MEFV geni 10. ekzon majör nokta mutasyonları olan M694V, M694I, M680I ve V726A mutasyonlarının sıklığı ARMS ve PCR-RFLP yöntemleriyle incelendi ve mutasyonların belirlenmesinde kullanılan bu iki yöntem güvenilirlik, zaman ve ekonomik açıdan karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan 50 hastanın bağımsız allellerinin %75'inde mutasyon bulundu ve hastalarımızın 12 farklı genotipe sahip oldukları gözlemlendi. Hastaların 31'inde (%62) her iki allelde de mutasyon saptandı. Aynı mutasyon yönünden homozigot mutant hasta sayısı 13 (%26), mutasyonların farklı kombinasyonlarını bir arada bulunduran (birleşik heterozigot) hasta sayısı 18 (%36), biri mutant diğeri bilinmeyen heterozigot hasta sayısı ise 13 (%26) olarak belirlendi. Altı hastada (%12) ise incelediğimiz mutasyonlardan herhangi biri saptanamadı. En sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V %43, M680I %20, V726A %9 ve M694I %3 olarak belirlendi. Mutasyonların araştırılmasında kullanılan ARMS ve PCR-RFLP yöntemlerinin her ikisinin de güvenilir oldukları, bununla birlikte ARMS yönteminin PCR-RFLP'ye göre daha hızlı, pratik ve ekonomik olduğu belirlendi.



SS-25

**ÇUKUROVA BÖLGESİ FENİLKETONURİ
(PKU) HASTALARINDA FENİLALANİN HİDROKSİLİZ
(PAH) GEN MUTASYONLARININ SEKANS VE
ARMS TEKNİĞİ İLE ANALİZİ*.**

*LÜLEYAP Ü¹, BRAUTİGAM S², GÜZEL Aİ¹, DEMİRHİNDİ H³, MÜNGAN N⁴,
ALPTEKİN D¹, ÖZER G⁴, KASAP H¹, KASAP M¹, FROSTER UG²*

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD 01330 Balcalı-ADANA

² Leipzig Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnsan Genetiği Enstitüsü, ALMANYA

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD 01330 Balcalı-ADANA

*⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma ve Endokrinoloji BD
Balcalı-ADANA*

Türk popülasyonunda 1/4600 gibi görülme sıklığı yüksek olan Fenilketonuri (PKU, OMIM* 261600; Mc Kusick. 1986) hastalığı, Fenilalanin hidroksilaz (PAH) gen mutasyonları bakımından Türk popülasyonuna ait akraba olmayan 23 (46 allel) PKU hastasında araştırılmıştır. Denature edici yüksek performans likit kromatografi (DHPLC) tekniği ile eksonların ön mutasyon taraması yapıldıktan sonra, mutasyon şüphesi saptanan örneklerin direkt sekans tekniği ile analizleri yapılmıştır. Sekans analizi sonuçlarına göre; %58.7 (27/46) görülme sıklığı ile IVS10-11gÆa splicing mutasyonu, %15.2 (7/46) oranında R261Q mutasyonu ve %4.3 (2/46) oranında sırasıyla; E178G, R243X, R243Q, P281L, Y386C ve R408W mutasyonları tespit edilmiştir. Ayrıca IVS10-11gÆa ve P281L gibi tek baz değişikliğine dayanan mutasyonların sekans ve diğer moleküler tekniklere göre nispeten ucuz ve teknik donanım gerektirmeyen Amplification Refractory Mutation System (ARMS) tekniğine dayanan ve tarafımızdan dizayn edilen yeni primerler ile de %100 doğrulukla tespit edilebileceği saptanmıştır.

* Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TF 2001 M5 nolu projenin bir parçasıdır



SS-26

OSTEOMALASİLİ HASTALARDA VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ POLİMORFİZMİ

GEZEN AK D.¹, KAHRAMAN H²., E. DURSUN¹, SÜSLEYİCİ DUMAN B.³,
ALAGÖL F⁴., YILMAZER S¹.

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

²*19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

³*Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı*

⁴*İstanbul Üniv.İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı*

Vitamin D Reseptör (VDR) geni polimorfizmlerinin, kemik mineral yoğunluğunun ve kalsiyum metabolizmasının belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda VDR gen polimorfizmlerinin osteomalasi patogenezi ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nde izlenen, klinik ve laboratuvar bulguları ile osteomalasi tanısı konulan 24 hasta (yaş ortalamaları 45,16±13,99) ve herhangi bir kemik hastalığı bulunmayan cinsiyet ve yaş bakımından hasta grubuyla uygunluk gösteren 25 sağlıklı birey (yaş ortalamaları 41,08±13,35) üzerinde gerçekleştirildi. Osteomalasi ve sağlıklı bireylerin kan örneklerinde, serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), 25 OHD, alkalen fosfataz (ALP) ve paratiroid hormon (PTH) ölçümleri yapıldı. VDR geni intron 8 ve ekson 9 polimorfizmleri ile osteomalasi arasındaki ilişkiyi belirlemek için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) teknikleri kullanıldı. VDR geninin genetik analizinde Apa I ve Taq I enzimleri kullanıldı.

Osteomalasi grubunda, AA genotipi %50 , Aa genotipi %45,8, aa genotipi %4,2 ve TT genotipi %33,3 , Tt genotipi %62,5 , tt genotipi %4,2 ; kontrol grubunda, AA genotipi %28 , Aa genotipi %56 , aa genotipi %16 ve TT genotipi %36 , Tt genotipi %52, tt genotipi %12 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları AA, Aa, aa ve TT, Tt, tt genotipleri için karşılaştırıldıklarında genotip dağılımlarının ki-kare testine göre anlamlı bir fark göstermediği görüldü (sırasıyla; p=0,18, p=0,55). Biyokimyasal veriler ile VDR gen polimorfizmleri arasında iki yönlü varyans analizine göre anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda osteomalasi ile VDR gen polimorfizmleri arasında herhangi bir ilişki belirlenememiştir.



SS-27

GENETİK ÇALIŞMALARIN BİYOÇEŞİTLİLİK, DEMOKRASİ ve ETİK PRAMİDİNDEKİ KONUMU

Şükran SEVİMLİ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji ve Tıp Tarihi Bölümü

Yüzyılın en önemli tartışmalarından birini oluşturan genetik üzerine çalışmaların sonuçları ile ilgili beklentilerin çok yönlülüğü demokrasi ve etik sorunları da beraberinde getirmektedir.

Şüphesiz insan organizmasının işlevini ve genlerin yapılarını açığa kavuşturmak bilimin gelişiminde çok önemli bir adımdır. 1909 yılında Johansen tarafından ifade edilen gen terimi ve genle ilgili olarak yapılmaya başlanan çalışmalar 20.yüzyıl süresince ilk adımlarla ilgili önemli çabalar sarf edilmiştir. Özellikle İnsan Genom Projesinin 2001 yılında tamamlanması bu alandaki çalışmaların baş döndürücü hızda olacağının ip uçlarını vermiştir.

Bu gelişmelerin farkında olan bilim insanları ve aydınlar genetik teknolojisi ile ilgili büyük umutlarının yanı sıra aynı derecede korkularını da ifade etmektedirler. Çünkü bilim, teknoloji birlikteliği iki farklı açılımın oluşmasına neden olmuştur. İlki, bu birliktelik insan yaşamını kolaylaştırmış, ulaşılmazları ayağına getirmiş, maddi anlamda gelişmeye katkıda bulunmuştur. İkincisi ise, bir kazanç olmaktan öte bir kayba sebebiyet vermiştir; insanda etik ve estetik değerlerin yerine kar zarar ilişkisinin önemszenmesinde büyük katkılarda bulunmuştur. Maddi çıkarların her türlü gereksiniminin üstünde yer almasına; insan doğasına aykırı düşünme yetisi geliştirmesine; kendine yabancılaşmasına neden olmaktadır. Bu ilişkide mühendisliğin daha güçlü bir rol oynaması dengenin bilim aleyhine bozulmasına olanak hazırlamıştır. Doğanın diyalektiğine uygun olarak bu gelişme aynı zamanda etik,estetik kaygılarla ilgili gelişmeye ket vura- cağı kaygısını gündeme taşımaktadır. Söz konusu kaygılar iki ayrı biçimde ifade edilmektedir. Genetik mühendisliğindeki gelişmelere olumlu yaklaşanların gerekçeleri ile karşı çıkanların gerekçeleri arasındaki ciddi farklılık vardır.

Çalışmamızda mevcut olan dengenin değişmesinde önemli katkıda bulunacağı öngörülen genetik mühendisliğindeki çalışmalar demokrasi ve etik kavramlarını biyoçeşitlilik göz önüne alınarak tartışılacaktır.



SS-28

X-LINKED MÜSKÜLER DİSTROFİLİ HASTALARDA DİSTROFİN GENİ VE PROMOTERLERİNİN DELESYON ANALİZLERİ: 1997-2003 DEGETAM ÇALIŞMA SONUÇLARI

ÜLGENALP A.¹, GİRAY Ö.¹, BORA E.¹, ERÇAL D.¹

*¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Genetik BD
DEGETAM, İZMİR*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Bilim Dalı'nda çeşitli genetik hastalık gruplarında (Duchenne/Becker kas distrofisi, spinal musküler atrofi, kistik fibrozis, akondroplazi...) moleküler genetik tekniklere dayalı tanı, taşıyıcı tanısı ve prenatal tanı hizmeti verilmektedir. Duchenne/Becker kas distrofileri klinik moleküler genetik tanı amaçlı çalışmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. 2300 kb.'lık, 79 ekzona sahip distrofin genindeki mutasyonların neden olduğu bu hastalıklarda genotip-fenotip korelasyonlarını kurabilmek özellikle genin 5' ucundaki değişimler için çok kolay değildir. Çok sayıda distrofin gen mutasyonları bildirilmesine rağmen literatürde promoter bölge delesyonlarının sayısı oldukça azdır ve distrofin gen promoterlerinin fonksiyonları tamamen açıklanabilmiş değildir. Bu sunum ile delesyon belirlenen olguların genotipik özelliklerinin yanısıra distrofin geni promoter bölgelerinde delesyon saptadığımız olgularında tartışmak istedik.



SS-29

YAŞLANMA, OKSİDATİF STRESS VE DNA FRAGMENTASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

ŞULE BEYHAN ÖZDAŞ¹, ALPER DÖVENTAŞ², ÖNCÜ KOÇ¹,
İLHAN ONARAN¹, VECDET TEZCAN², GÖNÜL SULTUYBEK¹,

¹İ.Ü. CTF Tıbbi Biyoloji ABD

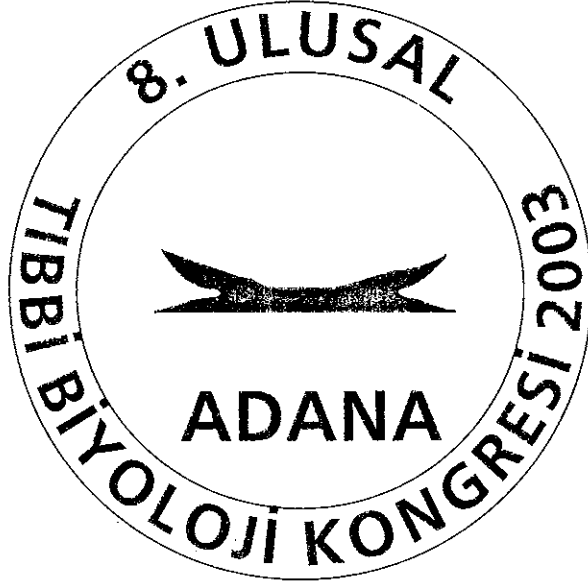
²İ.Ü. CTF İç Hastalıkları ABD

Bilindiği gibi yaşlanma sürecinde artan oksidatif stress ile birlikte reaktif oksijen türlerinde de bir artış olmaktadır. Oluşan reaktif oksijen türleri genotoksik etkileri sonucu DNA kırıklarına neden olurlar. DNA kırıkları da poly(ADP-Ribose) polimeraz (PARP1) enziminin katalizlediği poly(ADP) ribozilasyon ile onarılırlar.

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız oksidatif stress sonucu oluşan DNA hasarının poly(ADP) ribozilasyon, Comet ve ELİSA yöntemi ile karşılaştırmalı olarak gösterilerek yaşlanma ile DNA fragmentasyonu arasındaki ilişkiyi göstermektir. DNA fragmentasyonu oluşumunu iki farklı metodla göstermeyi amaçladık. Hücresel DNA fragmentasyonu ELİSA kiti ile fotometrik olarak hücre lizatlarında BrdU ile işaretli DNA fragmentlerinin miktarı gösterildi. İkinci olarak Comet yönteminde agoroza gömülen hücreler elektrik ortamına maruz bırakıldı ve mevcut fragmentlerin büyüklüklerine göre sıralanması esasına dayalı olarak fragmentasyonun düzeyine bakıldı. Elektroforez sonucu büyüklüklerine göre sıralanan DNA fragmentleri kuyruklu yıldız tarzında dağılmaktalar. Hücrelerdeki comet miktarının farklı kategorilere ayrılarak değerlendirilebilmeleri için X (Kuyruk ve baş uzunluğu)/Y (Baş uzunluğu) oranı hesaplandı. ADP ribozilasyon miktarının tayini için ise RİA metodu kullanıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, DNA fragmentasyonunun ELİSA metodu ile değerlendirilmesi sonucu Yaşlı gruptaki fragmentasyonun Genç gruba göre anlamlı olarak arttığını gözlemledik ($p < 0.004$). Kümen (CumOOH) ile indüklenen oksidatif stresin DNA fragmentasyonu ve ADP ribozilasyona etkilerine baktığımızda Genç ve Yaşlı grup arasında Kümen'nin DNA fragmentasyonuna ve ADP Ribozilasyona etkisinin olmadığını gördük. Çalışmamızın diğer kolunda Comet yöntemi ile DNA fragmentasyonuna baktığımızda, Genç ve Yaşlı grup arasında anlamlı fark olduğunu gördük ($p < 0.05$).

Tüm bu sonuçlar bize göstermiştir ki, yaşlanma ile artan oksidatif stress sonucu DNA fragmentasyonunda ve buna bağlı olarak poly(ADP-Riboz) polimeraz 1 (PARP-1) enzimi ile katalizlenen ADP ribozilasyonda anlamlı bir artış vardır.



POSTER SUNUMLARI



PS- 1

ERKEN YAŞ KORONER ARTER HASTALIĞI İLE ENDOTELİYAL NİTRİK OKSİD SENTAZ GENİ POLİMORFİZMİNİN (GLU²⁹⁸→ASP) İLİŞKİSİ

KARA N.¹, YEŞİLDAĞ O.², GÜNEŞ S.¹, BAĞCI, H.¹, YİĞİT S.¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı

Endotelyumdan sentezlenen nitrik oksid (NO), vasküler tonüsün düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Son yıllarda koroner spazmin patogeneğinde olası bir genetik faktör olan endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) geninin 7. ekzonunda bir missense Glu298Asp (298 G→T) varyantı rapor edilmiştir. Endotelyum kökenli NO aynı zamanda platelet agregasyonu, lökosit adhezyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu baskılamasıyla da damarları koruyucu etkiye sahiptir.

Bu çalışmada eNOS genindeki Glu298Asp varyantı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmamızda 55 yaşın altındaki 65 koroner arter hastası ve 73 sağlıklı kontrol DNA'ları polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon fragment-length polimorfizmiyle analiz edilmiştir.

Koroner hasta grubu ile kontrol grubu arasında Glu298Asp varyantı karşılaştırıldığında homozigot Asp298 için OR=1.1 (%95 CI, 0.3-3.7) olasılık oranı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Bir populasyon çalışması olan bu çalışma devam etmektedir.



PS- 2

PROHİBİTİN GENİ 3' TRANSLE EDİLMEMEYEN BÖLGEDEKİ C→T POLİMORFİZMİ İLE ERKEN YAŞ MEME KANSERİ İLİŞKİSİ

BALCI N.¹, KARA N.¹, ULUSOY A.N.²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Hücre döngü kontrolünün ve DNA tamirinin bozulması, meme kanserini de içeren kanserlerin sebebidir. Prohibitin proteini, retinoblastoma tümör supresör protein ile birleşerek hücrel transkripsiyon faktörü olan E2F'nin fonksiyonu sırasında transkripsiyonu baskılar. Hücre döngüsü sırasında G1 safhasından S safhasına geçiş engel olarak hücre proliferasyonunu bloke eder. Prohibitin transkriptinin antiproliferatif aktivitesi bu genin 3' transle edilmeyen bölgesinde (UTR) lokalizedir. Bu bölge içindeki C→T değişimi antiproliferatif etkisi olmayan bir varyant oluşturması nedeniyle meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda 50 yaş ve altındaki meme kanserli kadın hastalar ile bu polimorfizm arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için şu ana kadar 25 meme kanserli hasta ve 14 sağlıklı kontrol DNA'ları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon fragment length polimorfizmiyle (RFLP) analiz edilmiştir.

Meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubu arasında T varyantı karşılaştırıldığında heterozigot CT ve homozigot resesif TT için OR=0,520 (%95 CI, 0,150-1,804) olasılık oranı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Bir populasyon çalışması olan bu çalışma devam etmektedir. Yüksek lisans tezi olarak yürütülen bu çalışmada, çalışılan hasta ve sağlıklı kontrol sayısı artırılarak sonuçlar tekrar değerlendirilecektir.



PS- 3

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÖĞRENCİLERİ ile İDARİ ve AKADEMİK PERSONELİNDE HIV1'E YATKINLIK FREKANSININ SAPTANMASI

BAĞCI H, KARA N, GUNEŞ S

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı - Samsun

İnsan kemokin reseptörü 5 (CCR5) geninin 32 baz çiftilik bir delesyonunu taşıyan mutant bir aleli, CCR5delta32, fonksiyon görmeyen bir reseptör kodlar. CCR5delta32 aleli için homozigot olan bireyler HIV1 enfeksiyonlarına karşı dirençlidirler; astıma yakalanma riskleri azdır; renal transplantasyon hastalarının yaşam süreleri artmaktadır ve CCR5delta32 alelinin romatoid artrit ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıkların seyrinde olumlu bir etkisi vardır. Buna karşın, CCR5delta32 aleli hepatit C virüsüne karşı yatkınlık sağlamaktadır. CCR5, HIV1 suşu için önemli bir ko-represördür ve hastalığın progresyonunu yavaşlatır. CCR5delta32 aleli için, Avrupalı beyazların % 16'sının heterozigot, % 1'inin homozigot oldukları rapor edilmiştir. Fakat Afrikalı siyahlarda ve Japonlarda bu alele rastlanmamıştır. Kuzey Amerikalı beyazlarda heterozigotluk yüzdesi 21.7 ve Afrikalı-Amerikalılarda 5.8, Kuzey Amerikalı Hispaniklerde 6.9 ve Asyalı Amerikalılarda 0.6'dır. Bir çok ülkede CCR5delta32 alelinin frekansı saptanmış bulunmaktadır. Ülkemizde konuyla ilgili ilk çalışma (Frederick Libert ve ark., 1998) Ankara'da 104 kişi üzerinde yapılmış ve delta32 frekansı 0.063 olarak bulunmuştur.

Bölgemizdeki delta32 aleli sıklığının saptanabilmesi için bu proje başlatıldı. Projenin amacı, delta32 alelinin sıklığını saptayarak toplumumuzun yüzde kaçının HIV1 enfeksiyonu riski altında olduğunu bulmaktır. Çalışmamızda 394 kişiden kan alınarak DNA'ları saflaştırıldı. CCR5 genotiplemesi PCR tekniğiyle yapıldı. 42 kişinin delta32 aleli için heterozigot ve 352 kişinin de normal alel için homozigot oldukları bulundu. Bu sonuç delta32 alelinin Türk toplumundaki sıklığının 0.053 olduğunu göstermektedir. Frederick Libert ve arkadaşlarınca daha önce yapılan çalışmada delta32 frekansı 0.063 olarak bulunmuştu. İki sonuç arasındaki fark delta32 sıklığındaki bölgesel farktan yada denek sayıları farkından kaynaklanıyor olabilir. Bulunan değer Avrupalı toplumlarında görülen değerlerin (0.040-0.163) alt sınırına yakın oluşu Asya kökenli oluşumuzla izah edilebilir.

Sonuç ve Öneri: Türk toplumunda, HIV1 enfeksiyonuna karşı direnç sağlayan homozigot delta32 durumuna iki çalışmada da (104 + 394 = 498 kişide) rastlanmamış olması toplumumuzun HIV1'e karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. Önerimiz halkımızın bu duyarlılığı iyi algılayarak HIV enfeksiyona karşı korunmaya özen göstermesidir.



PS- 4

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALARINDA VİTAMİN D RESEPTÖRÜ GENİ TaqI GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

GÜNEŞ S.¹, BİLEN C.Y.², KARA N.¹, AŞÇI R.², BAĞCI H.¹, YILMAZ A.F.²

¹O.M.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

²O.M.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

Üriner sistem taş hastalığı ürolojik hastalıklar içinde sıklık bakımından üçüncü sırayı almaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar vitamin D reseptörü (VDR) geni varyantlarının kalsiyum emilim ve atılımını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle VDR Taq I gen polimorfizminin üriner sistem taş hastalığı ile ilişkisi çalışılmıştır. Normal ve üriner sistem taş hastalığı tanısı konulmuş olgular incelenerek VDR geni TaqI polimorfizmi ile yatkınlık ve prognoz arasında bir ilişkinin var olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. Çalışmamızda 50 üriner sistem taş hastası ve 67 sağlıklı birey kullanılmıştır. Vitamin D reseptörü geni TaqI polimorfizmini saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), restriksiyon fragmanı gen polimorfizmi (RFLP) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda VDR TaqI tt alleleri taşımanın üriner sistem taş hastalığı riskini 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir (OR: 2.02, %95 CI: 0.601-6.781). Sonuç olarak bulgularımız vitamin D reseptörü TaqI gen polimorfizminin yatkınlık ve prognozda etkili olabileceği izlenimi elde edilmiştir.



PS- 5

SAMSUN İLİ VE ÇEVRESİNDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İÇİN BAŞVURAN HASTALARDA MEFV GENİ MUTASYONLARININ SAPTANMASI

YİĞİT S¹., BAĞCI H¹., CENGİZ K².

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) karın ağrısı ile tekrarlayan ateş, peritonitis, pleuritis ve artirit ile karakterize resesif kalıtmı bir hastalıktır. Birçok farklı ülkede rapor edilmesine karşın klinik tablonun ağırlığı ve görülme sıklığı Araplar, Yahudiler, Ermeniler ve Türkler'in dahil olduğu Akdeniz popülasyonunda daha yüksektir. Hastalığın en tehlikeli komplikasyonu ilerleyen dönemlerde amiloidoz ve böbrek yetmezliğine yol açmasıdır. AAA'ne kromozomal lokalizasyonu 16p13 olan ve 3.7 kilobazlık bir transkript kodlayan MEFV genindeki mutasyonların yol açtığı saptanmıştır. Bu gen immün cevabın kontrolünde ve granülositlerin farklılaşmasında görevli olan 781 amino asit içeren Pyrin (diğer adı Marenostin) adlı proteini kodlar. Genin farklı bölgelerindeki mutasyonlar hastalığın çeşitli formlarda oluşmasına yol açmaktadır. Mutasyonlar hem homozigotluk hem de bileşik heterozigotluk durumunda hastalığın ortaya çıkmasına yol açar.

Biz çalışmamızda Samsun bölgesinde AAA tanısı için başvuran tüm yaş gruplarındaki hastalarda MEFV geninde en yaygın olarak gözlenen dört mutasyon noktasını polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle saptamayı amaçladık. Şu ana kadar 38 hasta ve 10 kontrol DNA'sı analiz edildi. 38 hastadaki 76 allelde M680I için 16 mutasyon, V726A için 8 mutasyon, E148Q için 3 mutasyon saptandı. Kontrol olarak değerlendirilen 10 kişide (20 alel) 1 mutasyon (M680I) gözlemlendi. Doktora tez konusu olarak yürütülen bu çalışmada mutasyon noktaları belirlendikten sonra hastalık-genotip ilişkisi değerlendirilecektir. Çalışmamız hasta, kontrol ve gerektiğinde bakılan mutasyon noktası sayısı artırılarak devam ettirilecektir.

PS- 6

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA SERUM AMİLOİD A1, SERUM AMİLOİD VE APOLİPOPROTEİN E GENLERİNİN HASTALIKLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

B. TEKİN, T. ULUTİN, N. BUYRU

İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Ailevi Akdeiz Ateşi (AAA); periton, sinovya ve plevrayı tutarak ateşli serozal inflamasyon yapan ve tekrarlayan ataklarla seyreden otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla Akdeniz etnik kökenine sahip Yahudi, Arap, Türk ve Ermenilerde görülür. AAA'ne neden olduğu düşünülen gen (MEFV) 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer almakta olup günümüzde MEFV geninde 29 farklı mutasyon bildirilmiştir. Hastalığın pek çok klinik tablosu olmasına karşın, en önemli ve hayatı tehdit eden, prognozu belirleyen komplikasyonu Sekonder Amiloidoz gelişimidir. AAA'de amiloidoz gelişiminin patogenezi bilinmemekle birlikte hastalığın farklı bir fenotipik özelliği olup, ekspresyonu etnik farklılık göstermektedir. AAA'nde amiloidoz gelişimi MEFV geni mutasyonlarına bağlanmaya çalışılsa da, Apolipoprotein E ve Amiloid A proteini gibi ilave faktörlerin amiloidoz gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda, Amiloid A'nın serumdaki öncülleri Serum Amiloid A1 ve A2'yi sentezleyen (SAA1 ve SAA2) ve Apolipoprotein E'yi sentezleyen (APOE) genlerine ait polimorfizmler, PZR-SSCP ve PZR-RFLP teknikleri ile 83 hasta ve 50 kontrolden oluşan gruplarımızda araştırılmıştır.

Hasta grubunda 22 hastada SAA1 α / α (%26,506) genotipi ve SAA1 α alleli için heterozigotluğunda dahil edildiği 61 hastada diğer SAA1 genotipleri; kontrol grubunda ise 7 kişide SAA1 α / α (%14) genotipi ve SAA1 α alleli için heterozigotluğunda dahil edildiği 43 kişide diğer SAA1 genotipleri tespit edildi. Hasta ve kontrol grup arasında hem SAA1 α / α genotipi açısından diğer genotipler ile ($p=0,091$) ve SAA1 α alleli açısından diğer SAA1 allelleri ile ($p=0,728$) anlamlı fark bulunamadı.

Hasta grubunda 6 hastada SAA2 α / α (%7,229) ve SAA2 α alleli için heterozigotluğunda dahil olduğu 77 hastada diğer SAA2 genotipleri; kontrol grubunda ise 11 kişide SAA2 α / α (%22) ve SAA2 α alleli için heterozigotluğunda dahil olduğu 39 kişide diğer SAA2 genotipleri tespit edildi. Hasta ve kontrol grup arasında SAA2 α / α genotipi açısından diğer SAA2 genotipleri ile anlamlı bir fark bulundu ($p=0,013$).

Hasta grubunda 8 hastada APOE4 allelinin heterozigot olarak bulunduğu; kontrol grubunda ise 1 kişide APOE4 alleli homozigot (%2), 6 kişide ise heterozigot olarak tespit edildi. APOE4 allelinin varlığı ya da yokluğu açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.



PS- 7

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER; FMF) AİLELERİNDE MOLEKÜLER TANI

¹EROĞLU S., ¹ERASLAN S., ¹E. KESİM B., ¹LALELİ Y.

¹Düzen Laboratuvarlar Grubu, Moleküler Genetik Bölümü

Ailesel akdeniz ateşi (FMF) periton, plevra ve sinovya ağrı, tekrarlayan ateş atakları, özellikle böbrek yetmezliğine yol açan ve diğer birçok organda da etkisini gösteren amiloidoz oluşumu ile karakterize edilen, otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Akdeniz kuşağında olan populasyonlarda sıklıkla görülür.

Hastalığa neden olan mutasyonlar, 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olan (16p13.3) ve 10 eksondan oluşan, pyrin (marenostrin; MEFV) geni üzerindedir. MEFV geni üzerinde, günümüze kadar mutasyon databazlarına bildirilmiş 26 mutasyon bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, Türk toplumunda en sık görülen mutasyonların M694V, V726A ve M680I olduğunu göstermiştir.

Çalışmamız kapsamında, laboratuvarımıza FMF test isteği ile gönderilen 210 aileden toplam 266 kişide, polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayalı restriksiyon enzim analizi (REA) kullanılarak M694V, V726A ve M680I mutasyonlarına yönelik inceleme yapıldı. İstatistik değerlendirmeler, klinik ve aile bilgileri tam olup, birbiri ile akrabalık durumu göstermeyen 123 vakada incelenen 246 allelden elde edilen sonuçlara göre yapıldı. Buna göre M694V, V726A ve M680I mutasyon frekansları sırası ile %41.5, %10.6 ve %11.4 olarak belirlendi. Sonuçlarımız, daha önce Türk toplumunda aynı mutasyonlar için verilen frekanslar ile paralellik göstermektedir.



PS- 8

MANİSA YÖRESİNDE OTOZOMAL RESESİF GEÇİŞLİ NONSENDROMİK İŞİTME KAYBI AİLELERİNİN MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİ

N.ALTINTAŞ¹, E.KALAY², S.ÖRENAY¹, A.V.YÜCETÜRK³, A.KARAGÜZEL²,

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Manisa

*²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD,
Trabzon*

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ABD, Manisa

Non-sendromik otozomal resesif konjenital işitme kayıplarının büyük kısmından Connexin 26(GJB2) mutasyonları sorumludur.Connexin 26 mutasyonları kulaktaki gap junctionlarını bozarak potasyum iyon döngüsünü engeller.Connexin 26 geninde 70 farklı mutasyon arasında 35 delG mutasyonları %70 civarında görülür.35delG mutasyonu her iki ucunda timin bulunan ardışık 6 guaninden birinin delesyonu sonucu olduğu için gösterilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır.

Bu çalışmada Connexin 26 mutasyonlarının Manisa ilinde sağırılık üzerine etkisini belirlemek için non-sendromik otozomal işitme kayıplı ve aralarında akrabalık ilişkisi olan geniş bir aile tarandı.Bu ailelerden 7 bireyde 35 delG mutasyonu C-ARMS (ile gösterildi.6 bireyde homozigot 35delG ve 1 bireyde 35delG mutasyonu heterozigot olarak saptandı.



PS-9

BEYİN TRAVMASI VE KAFA YARALANMASI GEÇİREN HASTALARDA APOLİPOPROTEİN E GEN POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

BAYKARA O., ULUTİN T., BUYRU N.

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Teknolojik ilerlemelerin istenmeyen sonuçlarından biri de travma oranlarındaki artıştır. Bunların arasında kafa travmaları morbidite ve mortalite açısından daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Travma sonrası vücutta oluşan cevaplar arasında en önemlilerinden biri merkezi sinir sisteminde görevli olan Apolipoprotein E (ApoE)'nin yer aldığı cevaptır. ApoE kolesterol ve lipid taşınmasında ve membran onarımında görevli olup, karaciğerde ve beyinde sentezlenmektedir. ApoE proteini Apo E geni tarafından kodlanan, 34 kD'luk, 299 amino asit içeren glikozillenmiş bir proteindir. ApoE geni 19. kromozomun uzun kolunda lokalize olmuştur ve 4 ekzon ile 3 intron içermektedir. E2, E3, E4 olmak üzere üç farklı alleli ve bunların kodladığı proteinin 112 ve 158. pozisyonlarındaki farklı amino asit dizilişlerinden ötürü proteinin üç ayrı izoformu bulunur.

Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda, Apo E gen polimorfizmlerinin ve özellikle E4 allelinin kafa travmasındaki rolü, travma sonrası dönemdeki etkileri, beynin nöronal ve gliyal iyileşmesinde oynadığı rol, motor, kognitif ve hafıza problemleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır. Bizim çalışmamızın amacı, kafa travması geçirmiş hastalarda Apo E gen polimorfizmlerinin incelenmesi ve klinik sonuçlarla karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla, 77 kafa travması geçirmiş hasta ve 70 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda her üç allele ait primer dizileriyle PZR-RFLP yöntemleri kullanılarak polimorfizmler incelenmiştir. Çalışmamızın sonucunda, kontrol grubu ile kafa travmalı bireyler arasında E4 allelinin klinik sonuçlarla ilişkisinin bulunmadığı ortaya çıkmıştır.



PS-10

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA FV LEIDEN (G1691A) VE PROTROMBİN G20210A MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

ALTINIŞIK J*, ULUTİN T*, SOMAY G**, BUYRU N*.

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

** Haydarpaşa Numune Hastanesi, 1. Nöroloji Polikliniği

Protrombin G20210A ve Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonları, venöz trombo embolizm riskini arttıran iki önemli kalıtsal faktördür. Beyaz ırkta, FV Leiden mutasyon sıklığı, sağlıklı bireylerde %5, trombozlu hastalarda %20 iken, Protrombin G20210A mutasyonunun genel popülasyonda sıklığı %2-2.3, trombozlu bireylerde %6-6.2'dir. Bu iki mutasyonun arteriyel vasküler hastalıklar için rolü tam bilinmemektedir.

Bu iki mutasyonun, arteriyel hastalıklardaki rolünü araştırmak amacıyla serebrovasküler hastalıklı 49 bireyde (17 hematoma, 29 infarkt, 3 hemoraji) FV Leiden ve Protrombin G20210A mutasyon analizleri yapıldı. Her iki gende de mutasyon bölgelerini içeren diziler PZR yöntemiyle amplifiye edildi, ve PZR ürünleri mutasyon varlığını saptamak amacıyla HindIII restriksiyon enzimi ile kesime tabi tutuldu. 20 sağlıklı birey, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Sağ MCA infarktlı, sol hemiplejili bir hastada homozigot FV Leiden mutasyonu (AA) bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda mutasyona rastlanmadı. Protrombin G20210A mutasyonu açısından hasta ve kontrol grubunda mutasyona rastlanmadı.



PS-11

PREEKLAMPSİ, EKLAMPSİ VE HELLP SENDROMU RİSKİ İLE GLUTATYON S-TRANSFERAZ T1 POLİMORFİZMİ

PERÇİN S¹., ÇETİN M²., SEZER H³., PINARBAŞI E¹., PERÇİN E.F.¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı

³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Preeklamps, eklamps ve HELLP sendromu günümüzde hala anne ve bebek ölümleriyle sonuçlanan bir gebelik dönemi komplikasyonudur. 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon, ödem ve proteinüri'nin başlamasıyla karakterizedir. Etiyolojileri hakkında bazı varsayımlar olmakla birlikte, henüz cevap bulamamış pek çok soru sebebiyle hala araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Lipid peroksidleri ve serbest oksijen radikalleri ile detoksifiye enzimler arasındaki dengenin bozulmasının; preeklamps patofizyolojisinde önemli yeri olan endotel hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Geniş kapsamlı bir projenin parçası olan bu araştırmada; bir biyotransformasyon enzimi olan Glutasyon S-Transferaz T1 (GSTT1) genindeki çeşitliliğin preeklamps, eklamps ve HELLP sendromu yatkınlığına etkisinin olup olmadığı incelendi. Araştırma, Preeklamps (n= 45), eklamps (n=17), HELLP sendromu (n= 20) tanısı konan toplam 99 hasta ve 45 kontrol grubu üzerinde yapıldı. GSTT1 gen delesyonu polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak değerlendirildi. GSTT1 genindeki 480 bp'lik delesyona sahip bireyler negatif, delesyonu olmayanlar ise pozitif olarak değerlendirildi. Reaksiyon içi standart olarak kullanılan b globin gen (248bp) ürününün görülmediği bireyler değerlendirilmeye alınmadı. Sonuçların c2 yöntemi ile analizinde; hasta ve kontrol grupları arasında GSTT1 gen delesyonu bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi (p>0.05). Araştırma sonunda hasta grubunun 300 ve kontrol grubunun 150 bireye tamamlanması hedeflenmektedir.

PS-12

DAMİNOZİT UYGULANAN SIÇANLARIN BÖBREK, DALAK, KALP, KARACİĞER VE BEYİNLERİNDE BAZI ENZİM DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

İSMİHAN GÖZE¹, İZZET YELKOVAN², SEVTAP BAKIR³, AHMET ÇOLAK²
ZİYNET ÇINAR⁴

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu .SİVAS

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ab.D.SİVAS

³ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ab.D. SİVAS

⁴ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ab.D. SİVAS

Amaç: Özellikle elmalarda verim artırmak için kullanılan bir pestisit olan daminozit'in (Alar; suksinik asit, mono (2,2 dimetilhidrazid) total protein ve dokulardaki enzim parametreleri üzerindeki olası değişimlerin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Deneylerde Cumhuriyet Üniversitesi Deney hayvanları merkezinden sağlanan 4 haftalık 130 - 150 gr. ağırlığında 6 adet sıçan (*Rattus Norvegicus* var.albino) kullanıldı. Sıçanlara 15 gün süreyle 10 *g/ g / gün (yaklaşık 150 *g/ rat) dozunda danminozit intraperitoneal enjeksiyon ile uygulandı. Denekler 15. gün bitiminde servikal dislokasyonla öldürüldü. Böbrek, dalak , beyin, karaciğer ve kalplerinden hazırlanan homojenatlarda total protein (TP) ile alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamik transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), aspartat amino transferaz (AST) ve glutatyon -s- transferaz (GST) enzim aktiviteleri ölçüldü.. GST aktivitesi spektrofotometrik yöntemle çalışıldı diğer tüm enzim aktiviteleri ise Ciba Corning Express Plus otoanalizörde ölçüldü. Elde edilen sonuçlar, kontrol grubu sıçanların enzim aktivite sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Denek ve kontrol gruplarının enzim aktivite değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında, böbrekle karaciğerde tüm enzim gruplarında, gruplar arası farklılık anlamsız olarak bulunurken ($p>0,05$) . dalakta T.P değeri hariç tüm gruplarda fark anlamsız bulundu ($p>0,05$). Kalpte GST değeri ($u=36$; $p<0,05$) Beyinde ise GST ($U=36$; $p<0,05$) ve GGT ($u=32$; $p<0,05$) , enzim aktiviteleri yönünden gruplar arası fark istatistiksel yönden anlamlı ($p<0,05$) bulunurken diğer gruplarda anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç: karsinojenik etkilerinin olup olmadığı halen tartışılan daminozit, araştırmamızda sadece kalpte GGTve GST , beyin de ise GST aktivitesinde artışa neden olmuştur. Belki verilen daminozit dozu ve süresin kısa olması nedeni ile hedef dokuları olan karaciğer ve böbrekte enzim aktivasyonunda değişim tesbit edilememiştir. Araştırma doz ve süre alternatifleri değiştirilerek sürdürülebilir.



PS-13

3-METİLKOLANTREN İLE İNDÜKLENİP METİL-Dİ-BÜTİLFENON İLE GELİŞTİRİLEN RAT AKCİĞER DOKUSUNDA P53 GENİ EKSON-5 MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

A.ÇOLAK,İ.SEZGİN,E.F.PERÇİN ve S.AKYILDIZ

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyo.ve Genetik ABD,SİVAS

Kontrol grubu da dahil olmak üzere araştırmada toplam 52 adet erkek Wistar ratı kullanılmış ve bunlardan üç gruba kanser oluşturmak amacıyla değişik dozlarda 3-MC(metilkolantren) ve BHT(bütilllenmiş hidroksitoluen) uygulanmıştır. Birinci grupta(D1) 15 rata 6 kez 3-MC 40mgr/kg/hafta dozda i.p.ile,ikinci grupta(D2) 15 rata tek doz 40mgr/kg 3-MC ve ardından 6 kez BHT 200mgr/kg/hafta doz yine i.p. yolla verilmiştir. Üçüncü grupta(D3) 12 rata sadece 6 kez BHT 200mgr/kg/hafta doz uygulanmıştır. Kontrol grubundaki(K) 10 rata ise mısır yağı 6 kez 100 ul enjekte edilmiştir. 26 hafta sonra incelenen deneklerde p53 ekson-5 mutasyon taraması için akciğer örneklerinden DNA izole edilmiş,uygun primerlerle PCR tekniğiyle çoğaltılan ürünlerde SSCP analizi yapılarak,agaroz jel elektroforezinde değerlendirilmiştir.

Deneklerde akciğer tümörü oluşturulmamasına karşın, D1 grubunda enjeksiyon bölgesi yakınında %55.55 oranında sarkomların geliştiği saptanmış ve %11.11 oranında da p53 ekson-5 mutasyonu bulunmuştur. D2 grubunda ise %42.85 oranında p53 ekson-5 mutasyonları belirlenmiş olmasına karşın,D3 grubunda tümör bulgusuna ve mutasyona rastlanmamıştır.



PS-14

RAT AKCİĞER DOKUSUNDA, 3-METİLKOLANTREN VE BÜTİL HİDROKSİTOLUENE BAĞLI Kİ-RAS ONKOGEN SSCP PROFİLLERİ

FIKRIYE POLAT¹, ÖZTÜRK ÖZDEMİR²

*¹Cumhuriyet Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanları
Eğitimi Bölümü,*

²Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı 58140-SİVAS

Bu çalışmada, kanser indükleyici ajan olarak polisiklik aromatik hidrokarbonlardan 3-Metilkolantren (MCA) ve promote edici madde olarak antioksidan Bütil Hidroksitoluen (BHT) kullanılmıştır. Ratlara intraperitoneal olarak tek doz MCA (40mg/kg) ve ardından altı hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere BHT (200mg/kg) enjeksiyonu yapılmıştır. Son BHT enjeksiyonundan 26 hafta sonra 14 rat servikal dislokasyon yolu ile öldürülerek akciğer dokuları alınmıştır. Yapılan histopatolojik incelemede makroskobik ve mikroskobik düzeyde tümör oluşumu saptanamayan dokulardan genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Kullanılan ajanların akciğer dokusunda Ki-ras onkogen, ekson 2'de mutasyona neden olup olmadığının ortaya konması amacıyla, kontrol ve deney grubu dokular PCR-SSCP-DNA dizi analizi yöntemleriyle incelenmiş ve ajanların 3 dokuda mutasyona neden oldukları saptanmıştır.



PS-15

CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT) HASTALARINDA POLİMORFİK KISA ARDIŞIK TEKRAR (STR) LOKUSLARI İLE PMP22 GENİNİN DÜPLİKASYON ANALİZİ*

KOÇ A. F.¹, GÜZEL A. İ.², LÜLEYAP H. Ü.², SARICA Y.¹, KASAP H.², BOZDEMİR H.¹,
ZORLUDEMİR S.³

¹Ç. Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

²Ç. Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

³Ç. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Charcot-Marie-Tooth (CMT) kalıtsal periferel nöropatilerin heterojen bir grubu olup en sık görülen formu CMT1'dir. CMT1 vakalarının %70-90'ını oluşturan CMT1A çoğunlukla kromozom 17q12 bölgesindeki yaklaşık 1.4 Mb'lık düplikasyon sonucu ortaya çıkar. Bu bölgede yer alan periferel miyelin protein 22 (PMP22) kopya sayısına çok hassas olduğundan, gen dozaj etkisi hastalığın temel nedenidir. Hastalığın tanısı amacıyla bu bölgedeki düplikasyonun belirlenebilmesine yönelik değişik yöntemler (RFLP, FISH, mikrosatellit analizi vb) kullanılmıştır. Bu stratejilerdeki bazı olumsuzluklar nedeniyle, bir grup araştırmacı tarafından yapılan bir çalışmada bu bölgede yer alan üç adet kısa ardışık tekrar (STR) lokuslarının (4A, 9A ve 9B) düplikasyonun belirlenmesinde informatif olduğu 130 CMT1A hastası üzerinde yapılan çalışmayla tespit edilmiştir.

Bu çalışmada Ç. Ü. Nöroloji Anabilim Dalında CMT (HSMN) tanısı konan hastaların aynı STR lokusları CMT1A için PCR amplifikasyonu yapılarak %8'lik poliakrilamid jelde elektroforezi yapılmış ve 17q12 bölgesindeki düplikasyonun hastalığın moleküler tanısındaki kullanılabilirliği tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: CMT1A, PMP22 geni, düplikasyon, STR lokusu

* Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TF 2002 BAP 102 nolu projenin bir parçasıdır



PS-16

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİLİ 28 HASTANIN MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİ

GÜZEL A. İ.¹, KOÇ A. F.², HERGÜNER Ö.³, KASAP H.¹, SARICA Y.²,
LÜLEYAP H.Ü.¹, ALTINBAŞAK Ş.³

¹Ç. Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Ç. Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

³Ç. Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı

Spinal Müsküler Atrofi (SMA) omurilikteki motor nöronların kaybı ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Uluslar arası SMA konsorsiyumu kriterlerine göre 4 tipe ayrılan klasik SMA hastalığından, kromozom 5q13'de yerleşmiş olan ve birkaç nükleotidlik farklarla ikişer kopyası bulunan üç ayrı genin (SMN, NAIP ve p44) sorumlu olduğu genetik analizlerle tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bütün tiplerin yaklaşık %95'inde SMN1 geni ekzon 7 delesyonu belirlenmiştir. SMA'nın nadir olarak gözlenen ve otozomal dominant ve X'e bağlı geçiş gösteren tipleri de vardır.

Bu çalışmada Ç. Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji ve Pediatrik Nöroloji Anabilim Dallarından SMA tanısı ile gönderilen ve akraba olmayan 28 hasta'nın moleküler analizi yer almaktadır. Hastaların kan örneklerinden izole edilen genomik DNA'nın kalıp olarak kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile SMN geni ekzon 7 ve 8 bölgeleri çoğaltılmış, Dra I ve Dde I restriksiyon enzimleri ile kesilerek de SMN1 geni (telomerik kopya) ekzon 7 ve 8 kaybı açısından analiz edilmiştir. Çalışmalarımızın sonucuna göre 28 hastadan 19'unda (%68) ekzon 7 ve 8 kaybı tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: SMA, SMN1 geni, SMN2 geni



PS-17

PRADER-WILLİ SENDROMU TANISI KONAN HASTALARDA SNRPN GENİ EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ*

KASAP H¹, GÜZEL Aİ¹, ÖZER G² VE SÜLEYMANOVA-KARAHAN D¹

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Pediyatrik Metabolizma-Endokrinoloji Bilim Dalı

Prader-Willi Sendromu (PWS) şişmanlık ve ileri derecede kas tonüsü azalması yanında pek çok klinik bulgusu ve sıklığı 1/25 000 olan bir hastalıktır. PWS 4 Mb'lık 15q11-q13 gen bölgesinin babadan gelen kopyasında delesyona uğraması veya maternal uniparental dizomi (UPD) olması durumunda anneden gelen genlerin sessiz kalması (imprint gen kalıtımı) ile ortaya çıkan genetik bir bozukluktur. PWS'ye neden olan genetik bozuklukların %75'i paternal delesyon, %22'si maternal UPD, %3'ü de imprint merkezindeki mikrolelesyonlar ve paternal translokasyonlardan ileri gelir. Delesyon bölgesinde imprinting olayını regüle eden SNRPN geni bulunur ve PWS hastalarındaki mikrolelesyon ve translokasyon da bu geni içermektedir. Imprinting, bu bölgenin yumurta veya sperminden gelişine göre farklı şekilde metilasyona uğramasından ileri gelmektedir. Bu bölgedeki mutasyonlar da gen ekspresyonu engelleyerek imprinting sistemine katkıda bulunmaktadır.

PWS'nin moleküler tanısında delesyon ve translokasyonlar için FISH, UPD için mikrosatellit analizi, DNA metilasyon analizi, imprinting mutasyon analizi ve yapısal gen mutasyon analizi yapılmaktadır. DNA'nın bu bölgesindeki her türlü lezyon SNRPN ekspresyonunu engellediğinden PWS ortaya çıkmaktadır. SNRPN ekspresyonunu test etmeye özgün olan RT-PCR yöntemi ile PWS hastalarının %98'ine tanı konabilmektedir. Çalışmamızda klinik * Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TF 2003 D2 nolu projenin bir parçasıdır olarak PWS bulguları olan yedi hasta incelenmiş ancak SNRPN gen delesyonu bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Prader-Willi Sendromu, SNRPN geni, UPD

* Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF 2000 M16 nolu proje ile desteklenmiştir.



PS-18

MELANOMA HÜCRE HATLARI İLE İNBRED FARELERDE DERİ ALTI TÜMÖRLERİNİN OLUŞTURULMASI*

GÜZEL A. İ.¹, KASAP H.¹, TUNCER İ.², KASAP M.¹, ÖZGÜKEN K.³, ÖZCAN N.⁴

Ç. Ü. Tıp Fakültesi ¹Tıbbi Biyoloji ve Genetik, ²Patoloji, ³Fizyoloji Anabilim Dalları

⁴Ç. Ü. Ziraat Fakültesi Zotekni Bölümü, Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı

Fare ve insan arasındaki, genetik, gelişimsel, fizyolojik ve patolojik benzerlikler günümüz moleküler genetik uygulamaları ile bütünleştirildiğinde, laboratuvar faresi insan hastalıkları araştırmalarında temel bir model olarak yerini almaktadır. N-ethyl-N-nitrosourea (ENU), clorambucil (CHL), aflatoksin gibi birtakım kimyasal ajanlar, iyonize radyasyon ve insersiyonel mutageneze neden olan virüslerle (MMTV, DBA/2, GR ve TBLV gibi) indüklemeye yoluyla farelerde değişik kanser modelleri oluşturulabilmekte ve tümör oluşumuna neden olan hücresel transformasyonlar incelenebilmektedir. Ayrıca spontan olarak veya indüklemeye yoluyla gelişen tümörlerin solid veya asit formlarının transplantasyonu, immün yetmezliği olan farelere (atimik, nude) insan tümörlerinin xenograftı ve bilinen tümör hücre hatlarının aynı genetik özelliklerdeki (syngeneic, inbred) farelere enjeksiyonu ile de tümör modelleri geliştirilebilmektedir. Her modelin avantaj ve dezavantajları olduğundan yapılacak çalışmaya uygun olan tümör modelinin seçilmesi önemlidir. Deney grubundaki fareler arasında hücre kinetiği ve histolojisi açısından heterojenlik göstermemesi ve tümör kitlesinin enjeksiyonun yapıldığı yerde kısa zamanda (7-15 gün) gelişerek izleme ve ölçüm kolaylığı sağlaması bakımından tümör hücre hatlarının kullanılması en avantajlı olanıdır.

Doktora tezi olarak planlanan, DNA aşılı kullanarak anti-tümöral etkiyi araştıracağımız bu çalışmanın birinci aşamasında, laboratuvarımızda mevcut olan C57BL6/J fare ırkından kök almış B16-F0 ve B-16V melanoma hücre hatları ile balb/c ve C57BL6/J fare ırklarında deri altı tümörü oluşturulmuştur. Tümörlerin gelişim şekli ve bir ay sonunda ulaştıkları büyüklüklerin yaklaşık olarak aynı olduğu gözlenmiştir. B16-F0 ile her iki fare ırkında tümör gelişirken, B-16V ile başlangıçta her iki ırkda da tümör gelişmeye başladığı ancak balb/c'de kitlenin 13. günde kaybolduğu, C57BL6/J'de ise gelişmeye devam ettiği gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre B-16V'nin daha özgün olduğu düşünüldüğü deney gruplarının C57BL6/J ırkı farelerden oluşturulmasına karar verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Deri altı tümörü, B16-F0 hücre hattı, B-16V hücre hattı, balb/c, C57BL6/J

* Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TF 2003 D2 nolu projenin bir parçasıdır.



PS-19

OVARYUM VE ENDOMETRİYUM KANSERLERİNDE SIK RASTLANAN P53 GENİ EKZON 7 MUTASYONLARINI TARANMASI*

PAZARBAŞI A¹, KASAP M¹, VARDAR MA², ALTINTAŞ A², GÜZEL Aİ¹, ALPTEKİN D¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İnsan kanserlerinin yaklaşık %50 sinden p53 mutasyonları sorumlu olduğundan malign insan kanserlerinin çoğunda p53 geni moleküler değişimlerin hedefi olmaktadır. Bu nedenle p53 tümör süpresör geninin nokta mutasyonları insan kanserlerinde şimdiye kadar tanımlanmış en yaygın moleküler değişimdir. Tüm kanser tipleri gibi, jinekolojik kanserlere de hücrelerin çoğalma, farklılaşma ve ölümlerini düzenleyen genlerde (onkogenler, tümör süpresör genler, apoptoz genleri gibi) oluşan değişiklikler neden olmaktadır. Dolayısıyla p53 ün fonksiyon kaybı veya inaktivasyonu hücre proliferasyonunun kontrolü bozulacak, hücreler DNA hasarı olsa bile canlı kalacak ve kontrolsüz çoğalmayı sürdürecektir.

Toplam olarak 11 ekzon ve 393 tripletten oluşan p53 geninde nokta mutasyonlarının sıkça görüldüğü sıcak noktalar; 129-146, 171-179, 234-260 ve 270-287. tripletler arasında yoğunlaşmaktadır. Bu tripletler 5 ve 8. ekzonlar arasındaki bölgeyi içermektedir. Ovaryum ve endometriyum kanserlerinde görülen nokta mutasyonları daha sık olarak 7. ekzonda (%46) ve özellikle 236 (%5.4), 238 (%5.4), 244 (%8.1), 248 (%19) ve 259 (%8.1) tripletlerinde yoğunlaşmaktadır.

Çalışmamızda Ç.Ü. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.Dalına başvuran 23 hastanın ovaryum ve endometriyum karsinomlu dokusundan DNA lar izole edilerek p53 geninin ovaryum ve endometriyal kanserlerde en sık mutasyona uğrayan 7. ekzonu PCR'la çoğaltıldı. Bu ekzonun en sık mutasyona uğrayan 5 tripleti nokta mutasyonları bakımından RFLP (Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi) yöntemi ile tarandı. p53 mutasyonlarını belirlemek amacıyla BspLU11I, MaeIII, Itai, MspI ve HinfI enzimleri kullanılarak RFLP analizi uygulandı.

12 endometriyum ve 11 ovaryum kanseri olgusunun BspLU11I enzimiyle kesimi sonucunda yani kodon 236 da 1; Itai enzimiyle kesimi sonucunda yani kodon 244 te 5 olguda heterozigotluk görüldü. MaeIII, MspI ve HinfI enzimleriyle kesim sonucunda yani kodon 238, 248 ve 259 da tüm olgularımızda herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Ovaryum gurubunda kodon 236 daki mutasyon, 11 olguda 1 yani %9 oranında bulundu. Kodon 244 teki mutasyon ise 11 olguda 5 yani % 45 oranında görüldü. Ovaryum gurubunda kodon 238, 248 ve 259 da; Endometriyum gurubunda ise çalışılan 5 kodonda da mutasyon saptanmadı.

*Ç. Ü. Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE 2002 D10 nolu proje olarak desteklenmiştir



PS-20

HEPARİNİN İN VİTRO ORTAMDA DERİ FİBROBLAST HÜCRELERİNİN ÇOĞALMASINA OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

YILMAZ B., GÜNDÜZ C., BİRAY Ç., TOPÇUOĞLU N.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Heparin, D-S-glukuronik asit-1,4-alfa-S-NacGlc tekrar bölgelerini içeren bir glikozaminoglikandır. Negatif yüklü bir polisakkarid olup çok çeşitli protein ve moleküllere bağlanır ve onların aktivitelerini etkiler. İyi bilinen antikoagulant etkisinin yanı sıra, çeşitli hücre tiplerinde anti-proliferatif aktivitesi de ispatlanmıştır. Kuvvetli antiviral etkisinin yanı sıra antienflamatuvar etkisi ve yara iyileşmesine yönelik özellikleri de gösterilmiştir.

Heparinin anti-proliferatif etkisi; c-fos ve c-myc gibi proto-onkogenlerin ekspresyonunun inhibisyonu ve protein kinaz C ye bağımlı sinyal iletim yolundaki değişimler ile oluşmaktadır

Fibroblast doku hasarını tamir etmek için ekstrasellüler matriks ve kollagen depolanmasından sorumlu olan bağ doku hücreleridir.

Çalışmamızda; deri fibroblast hücrelerinde, in vitro ortamda, farklı konsantrasyonlardaki (1/2–1/1024) standard heparinin (5000 IU/ml) çoğalmaya olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Primer kültür olarak deri fibroblast hücreleri kullanılmış, DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) içine %10 luk Fetal Bovin Serum, penicillin/streptomycin, L-Glutamin eklenmiştir.

Sitotoksitenin değerlendirilmesinde MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide] testi kullanılmıştır.

Standard heparinin yüksek konsantrasyonları [1/2–1/64, (2500–78 IU/ml)]; hem hücre kültürünün morfolojik incelenmesi ile hem de MTT testi ile sitotoksik olduğu saptanmıştır. Düşük konsantrasyonlarda [1/128–1/1024, (39–5 IU/ml)] ise heparinin proliferasyon yönünde etki gösterdiği hem morfolojik hem de MTT testi ile saptanmıştır. Heparin konsantrasyonu ile proliferasyon arasındaki ilişki % 90 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$, $r = 0,9498$). Bu sonuçlar ilgili literatürler ışığı altında tartışılmıştır.



PS-21

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALINDA REAL-TIME ONLINE PCR / RT-PCR YÖNTEMLERİ KULLANILARAK YAPILAN MUTASYON, GENOTİPLEME VE KANTİTASYON ANALİZ SONUÇLARI

*BALIM Z., KOSOVA B., YILMAZ B., SAPMAZ G., KARAMIZRAK T.,
KANDEMİR N., KÜTÜKÇÜLER A., TOPÇUOĞLU N.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı*

Anabilim Dalımızda, klinik açıdan önemli bazı kalıtsal hastalıkların, polimorfizmlerin ve onkolojik tanıyı destekleyici kromozom yapılarındaki yeni düzenlenmelerinin moleküler analizleri Ocak 2001 tarihinden itibaren çalışılmaya başlanmıştır.

Moleküler analizler, kısa zamanda çok sayıda olguyu çalışma imkanı veren ve güvenilirliği yüksek olan real-time online PCR / RT-PCR yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir.

Temmuz 2003'e kadar yapılan 3052 adet analiz sonucu aşağıda kısaca özetlenmiştir:

I-Kalitatif

FaktörV Leiden (G1691A): 971 normal, 118 heterozigot, 8 homozigot; Prothrombin (G20210A, C20221T): 504 normal, 21 heterozigot G20210A, 3 heterozigot C20221T; MTHFR (C677T): 39 C/C, 9 T/T, 31 C/T; ApoB (C9774T, G9775A): 144 normal; ApoE (codon 112 ve 158): 5 E2/E2, 385 E3/E3, 4 E4/E4, 47 E2/E3, 6 E2/E4, 95 E3/E4; ACE (intron 16): 167 I/D, 116 D/D, 56 I/I; Anjiotensinojen (M235T): 16 M/M, 42 M/T, 17 T/T; Kistik Fibroz (F508del, F508C, I507del): 97 normal, 4 heterozigot F508del, 1 homozigot F508del; Hemochromatosis (H63D, C282Y): 1 normal

II-Kantitatif

hTERT mRNA: 14 negatif, 117 pozitif (0.4-685.5); t(9;22): 7 negatif, 2 pozitif (0.016-0.033); t(8;21): 2 negatif; inv(16): 2 negatif; t(14;18): 1 negatif



PS-22

KİSTİK FİBROZİS HASTALARINDAKİ MUTASYONLARIN MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE SAPTANMASI

YILMAZ B.¹, KOSOVA B.¹, BALIM Z.¹, TOPÇUOĞLU N.¹, ÖZKINAY F.²,
ÖZKINAY C.², GÜNDÜZ C.¹, ÇOĞULU Ö.²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kistik fibrozis (CF), çocuk ve erişkinlerde görülen kronik solunum yolu obstruksiyonu ve enfeksiyonu ve malabsorbsiyonla seyreden, kronik bir multisistem hastalığıdır.

Kistik fibrozis geninin 508. pozisyonunda, tek bir fenilalanin amino asidinin kaybıyla sonuçlanan delesyon, CF hastalarının yaklaşık % 70'inde tanımlanmıştır ve F508Δ olarak adlandırılmıştır. Kistik fibrozis hastaların % 50'sinde homozigot F508Δ mutasyonu vardır.

Kistik fibrozis tanısı alan 51 hastanın (102 CF alleli) F508Δ, F508C ve I507Δ için genotipleri çıkartıldı ve F508Δ mutasyon sıklığı % 5.8 olarak saptandı. Mutasyonların belirlenmesinde LightCycler cihazına dayalı fluoresans ile işaretli oligonukleotid prob-lar kullanılarak yöntem standardize edildi.



PS-23

PROTHROMBIN GENİNDE YENİ BULUNMUŞ 'C20221T' MUTASYONU

*KOSOVA B.¹, BALIM Z.¹, BEZZINA WETTINGER S.², KARAMIZRAK T.¹,
TOPÇUOĞLU N.¹*

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Laboratory of Molecular Genetics, University of Malta, Msida-MALTA

Prothrombin proteini, hemostaz ve tromboz olaylarında önemli görevleri olan thrombinin (Faktör II) prekürsörüdür. Prothrombin geni; 11. kromozomun p11-q12 bölgesine yerleşim göstermekte, 21 kb büyüklüğünde ve 14 eksondan oluşmaktadır. İlk defa 1996 yılında tanımlanan, prothrombin geninin 3'-untranslated region'unda (UTR) meydana gelen bir mutasyonun (G20210A) plazma prothrombin konsantrasyonunu artırdığı ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde yüksek tromboz riski oluşturduğu saptanmıştır. Normal populasyonda mutasyonun görülme sıklığı % 2, derin ven trombozlu hastalarda ise % 6'dır. 2001 yılında ise Wylenzek ve ark. tarafından, Libya / Suriye kökenli bir ailede yeni bir prothrombin gen mutasyonu (C20221T) saptanmış, ve bunun thromboembolik bir risk oluşturabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda; yeni saptanmış C20221T prothrombin mutasyonu, 28 yaşındaki Ağrı kökenli trombositozlu ve Budd-Chiari Sendromlu bir olguda ve onun iki sağlıklı kardeşinde, real-time online PCR ve DNA dizi analiziyle, heterozigot olarak saptanmıştır.

C20221T prothrombin mutasyonunu taşıdığı saptanan olgu sayısının az olması nedeniyle bu mutasyonunun klinik önemi hakkında yorum yapılmasının erken olduğuna inanmaktayız.

Bu yeni mutasyon, G20210A mutasyonuna oldukça yakın bir bölgede olduğu halde konvansyonel PCR-RFLP yöntemleriyle tanısı atlanmış olabileceğini ve prothrombin geninde sık görülen başka mutasyonların da olabileceğini düşünmekteyiz.



PS-24

TİP I DİYABETLİ HASTALARDA NEFROPATİ İLE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) GENİ İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ*

DEĞİRMENCİ İ.¹, KEBAPÇI N.², BAŞARAN A.¹, EFE B.², GÜNEŞ H.V.¹, AKALIN A.², KURT H.¹, URHAN M.³, DEMİRÜSTÜ C.⁴

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

⁴ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin delesyon (D) aleli diabetes mellitusta böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte gözlenmektedir. Ancak bu durum toplumdan topluma farklılıklar göstermektedir. Bu amaçla, biz de diyabetik nefropati ile ACE gen polimorfizimleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla bu çalışmayı planladık. Bunun için, 44 tip 1 diyabetli ile 133 sağlıklı kontrol olgusundan alınan kandan elde edilen DNA'da ACE geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanımlandı. Genotip dağılımı ile spektrofotometrik olarak ölçülen serum ACE aktivitesi değerleri arasındaki ilişki ve mikroanjyopati, retinopati, hipertansiyon ve nöropati arasındaki bağlantı istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Bu çalışma sonunda; diyabetli hastalarla sağlıklı kişiler arasında ACE I/D polimorfizmi ile alel sıklığı yönünden önemli bir farklılığın olmadığı, D alel sıklığının hastalarda % 54.5, kontrollerde % 50.4; I alel sıklığının hastalarda % 45.5, kontrollerde % 49.6 olduğu belirlendi. DD genotipi sıklığı hastalarda % 29.5 iken kontrollerde % 21.1 olarak belirlendi. DD genotipine sahip homozigot hastalarda ACE aktivitesinin (DD= 48.08 U/L), heterozigot (ID= 43.27 U/L) ve homozigot I (II= 35.78 U/L) hastalardan önemli olmasa da yüksek olduğu belirlendi. DD genotipine sahip tip 1 diyabetli hastaların nefropatiye varış süresi 21.75 yıl iken, II genotipine sahip hastaların 44.30 yıl bulundu.

Sonuç olarak ACE geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi ile diyabetik mikroanjyopati ve retinopati arasında önemli bir ilişki olmadığı, ancak DD genotipine sahip tip 1 diyabetik hastaların mikroanjyopatiye varış süresinin, II genotipine sahip hastalara göre daha kısa olduğunu söyleyebiliriz.

* Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.



PS-25

GOSSYPOLÜN HEP2 HÜCRE SOYU ÜZERİNE OLAN APOPTOTİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KONAÇ E.¹, YURTÇU E.¹, ERGÜN M.A.¹, EKMEKCİ A.¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Gossypol erkeklerde kontrasepsiyon amacıyla kullanılan bir polifenolik aldehittir. Ayrıca, kanser hücre soylarında antiproliferatif etkileri yanında meme, over, adenokortikal ve kolon karsinoma hücre soylarında inhibitör etkileri, in vitro olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, insan laryngeal karsinoma hücre soylarından Hep2 kullanılmıştır. Gossypol farklı konsantrasyonlarda (25-150 mM) Hep2 hücre soyuna eklenerek apoptotik etkisi incelenmiştir. Gossypol'un 100 mM konsantrasyonlarda HL-60 ve insan lenfositleri üzerinde apoptosisi indüklediği ve bunun bir sonucu olarak da DNA fragmentasyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Çalışmamızda Hep2 hücre soyları değişik konsantrasyonlarda gossypol'e maruz bırakılarak, değişen ilaç konsantrasyonu ve apoptosis arasındaki ilişki, hücre morfolojisi ve DNA fragmentasyonu açılarından belirlenmiştir.



PS-26

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUKTA APOLİPOPROTEİN E GENOTİPLEMESİ

YİRMİBEŞ KARAOĞUZ M.¹, ÖNEN İ.¹, İNCE D.¹, ÖZSOYLAR G.², COŞAR B.²,
MENEVŞE S.¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ² Psikiyatri
Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Genetik heterojen hastalıklardan olan bipolar affektif bozuklukluğa, lokus heterojenitesi, allelik heterojenite, dinamik mutasyonlar, genomik damgalama, antisipasyon, trinükleotid tekrar artışları ve mitokondriyel kalıtım gibi pekçok genetik bileşen eşlik etmektedir. Son derece karmaşık olan bu hastalık, günümüzde etyolojisinde birden fazla genin rol aldığı hastalıkları ifade eden "oligogenik hastalık" kavramı ile değerlendirilmektedir.

Apolipoprotein E geni (Apo E), son yıllarda başta Alzheimer hastalığı olmak üzere, özellikle erken yaşta başlayan bipolar bozukluk gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıkların etyolojisinde aday gen olup olamayacağı açısından ilgi uyandırmaktadır. Halen devam eden bu çalışmada, bipolar affektif bozukluk tanısı almış hastalarda apolipoprotein E genotiplerinin belirlenmesi ve toplumdaki sağlıklı bireylerle sonuçlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Hasta grubuna 24-70 yaş arasında, hastalık başlangıç yaşı olarak da en erken 18, en geç 54 olan her iki cinsiyetten 21 olgu alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olarak da her iki cinsiyetten 20-49 yaşları arasındaki 32 birey seçilmiştir.

Hasta grubunda 17 olguda E3/E3 homozigot, 4 olguda E3/E4 heterozigot alel polimorfizmi belirlenirken, sağlıklı kontrol grubunda E3/E3 homozigot bireyler 18 iken, E2/E2 homozigot birey 1, E3/E4 ve E2/E3 heterozigotlar sırasıyla 5 ve 8 birey olarak belirlenmiştir.

Sınırlı sayıda olguyu kapsayan ilk sonuçlarımız doğrultusunda, bipolar bozukluk ile sağlıklı kontrol grubu arasında Apo E gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark görülmesi de, çalışmanın devam eden aşamalarında olgu sayısının artmasına paralel gen sıklığı hakkında daha doğru sonuçların elde edilmesi planlanmaktadır.



PS-27

TÜRK TOPLUMUNDAKİ AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA IL-6 GENİNİN 174 G>C VE 572 G>C POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

*DERYA KAN¹, AYCAN F. ERKAN², ATİYE ÇENGEL², M. ALİ ERGÜN¹,
SEVDA MENEVŞE¹*

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Beşevler/Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Beşevler/Ankara

IL-6, lenfositler, monositler, endotel hücreleri ve adipöz dokudan salgılanan inflam atuar bir sitokindir. Bir akut faz reaktanı olan IL-6'nın, gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. 7.kromozomda bulunan IL-6 geninin promotor bölgesindeki 174. pozisyonda GG alleli bulunması daha yüksek bazal IL-6 düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte 572. pozisyonda CC alleli taşıyan bireylerde de, GG alleli bulunduranlara göre koroner arter bypass operasyonu sonrasında IL-6 düzeylerinin %65 oranında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, 50 hasta ve 50 kontrol de IL-6 genindeki bu polimorfizmlerinin Türk toplumundaki dağılımı ve bu polimorfizmlerin miyokard infarktüsü ile bağlantılı olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuç olarak, gen polimorfizmleri literatür ile uyumlu bulunmuştur.

PS-28

P53 GENİ POLİMORFİZMİNİN ÇEŞİTLİ KANSER TIPLERİNİN OLMA SIKLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

*İĞCİ Y Z.¹, BÜYÜKBERBER N.¹, ARSLAN A.¹, YIKILMAZ M.¹, GÖRÜCÜ Ş.¹,
BARLAS Ö.¹, ÇAKMAK E A.¹, GÖĞEBAKAN B.¹*

¹ Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziantep

Kanser bugün için ölümcül olan çevre koşullarının ve alışkanlıklarının da tetikleyici rol oynadığı sonradan edinilen çokgen kalıtmı bir hastalıktır. Kanser ve tip-2 şeker hastalığı gibi çokgen kalıtmı hastalıkların klinik olarak fenotipleri tanımlanabildiği, deneysel olarak istenilen kanser tipleri deney hayvanlarında geliştirilebildiği halde gelişmiş kanserli dokunun geriye döndürülebilmesi kansere yol açan gen(ler)in tanımlanması çözülemediğinden tekrar normal sağlıklı hücre ve dokulara dönüştürmek mümkün olamamaktadır. Bu çözüldüğünde kanserin tedavisi ve tedavi seyrinin etkili olarak takibi de mümkündür. p53 baskılayıcı geni 17. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Hastalığın son evrelerinde p53 geninde mutasyonlar artmakta, neticede hastalık önüne geçilemez şekilde ilerlemektedir. Hastalığın ileri evrelerinde birincil sorumlu gendeki mutasyonla birlikte kanserin tipine göre p53 genindeki mutasyonlar da %50'lere kadar çıkabilmektedir. Bu çalışmada farklı evrelerde olan ilk kanser teşhisi almış hastalarda p53 geni üzerindeki mutasyonların sıklığının tayin edilmesi amaçlanmıştır. p53 mutasyonuna göre ilk aşamada kanserli hastaları mutasyon olumlu ve mutasyon olumsuz olarak sınıflandırma ve bu sınıflandırma çerçevesinde hastaların kanser biyolojisini tanımlamasına yönelik bir moleküler analiz yönteminin mümkün olup olmayacağını araştırmak üzere bu çalışma yapılmıştır. Kanser teşhisi konulan 31 hastadan alınan kan örneklerinden fenol-kloroform yöntemiyle DNA örnekleri elde edildi. GC'ce zengin bu DNA örneklerinin p53 ekzonlarının PZR reaksiyonu başarılı olmamıştır. Elde edilen DNA'lar tekrar saflaştırılmış, 12 DNA örneğinde PZR reaksiyonu başarılı olmuş ve bu örneklerden osteosarkomlu bir hastanın 6. ekzonunda mutasyona rastlanılmıştır. DNA elde etme yöntemi değiştirilerek, kanser teşhisi konulan 26 kişilik ikinci hasta grubundan temin edilen kan örneklerinden tuz çöktürme ve etanol yıkama yöntemiyle DNA örnekleri elde edilmiştir. Bu DNA örneklerinde 9 ekzon çalışılmış ve leymiyosarkomlu bir hastada 5. ekzonda transversiyonel, metastatik adenokarsinomlu bir hastada 9. ekzonda ekleme ve kötü huylu mezenşim kanserinde 9. ekzonda çıkarma tipi bir mutasyona rastlanılmıştır. Sonuç olarak, karşılaşılan mutasyon sıklığının güvenilirliğini bu çalışmada teyit etmek mümkün değildir. Ancak bu çalışmadan a) tuz çöktürme yönteminde muhtemelen GC'ce zengin bölgelerde DNA ikincil yapı etkisi sebebi ile p53 mutasyon oranı düşük bulunmuş olabileceği, b) mutasyon taramasının kafi olmadığı, PZR ürünlerinin mutasyonla uyumlu restriksiyon enzim kesim düzeninin çalışılması ile teyit edilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Mutasyon sıklığının tesbiti yanı sıra mutasyonun hücrelerde birikiminin, p53 gen bölgesinde 17. kromozomun heterozigot ve/veya homozigot oluşunun, iki allelde mutasyon tipinin aynı veya farklı oluşunun ve her bir çekirdekteki kromozom 17 ve p53 geni kopya sayısının da tayin edilmesi ile p53 mutasyonunun hastalığın seyrindeki ilişkisinin ortaya konulmasında yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

PS-29

HAMİLELİKTE SERUM ARGİNAZ SEVİYELERİ VE BU SEVİYELERLE ARGİNAZ GEN ÇOKYAPILILIĞI (POLYMORPHISM) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

*İĞCİ Y Z.¹, MERAM İ.², ARSLAN A.¹, GÖĞEBAKAN B.¹, AHİ S.²,
BOZKURT A. İ.³, ÖZÇİRPİCİ B.⁴, OĞUZKAN S.¹, CANTÜRK M.¹*

¹ Tıbbi Biyoloji ve Genetik, ² Biyokimya, ³ Halk Sağlığı ABD (Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli), ⁴ Halk Sağlığı Anabilim Dalları, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep

Hamilelik sırasında hızlı fetal gelişim daha fazla metabolik faaliyet gerektirir. Bu metabolik faaliyetlerden birisi protein ve aminoasit üretimi, kullanımı ve tüketimi ile ilgili azot metabolizmasıdır. Azot metabolizması enzim-metabolit etkileşimi, enerji üretimi ve tüketimi açısından hücresel bazda kendine has bir modeldir. Azot metabolizmasında anahtar rol üstlenen enzimlerden birisi de arginazdır. Arginazın iki alt tipi vardır. Bunlardan ARG1 daha çok karaciğerde ve çok az miktarda tükürük bezi dokusunda ve eritrositlerde bulunur. ARG1 6q23 üzerinde yerleşiktir. ARG2 ise böbrek ve diğer dokuların mitokondrilerinde bulunur. ARG2 14q24 üzerinde yerleşiktir. ARG1 ve ARG2 enzim genleri 8 ekzon içerirler. ARG1 enzimi hücre sitoplazmasında argininden ornitin ve ürenin sentezini katalizleyen enzimdir. ARG1 enzimi daha çok toksik azotun üre döngüsü yoluyla vücuttan atılması ve ornitinden poliaminlerin sentezi ile ilgili olup, transkripsiyon ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. ARG2 enziminin daha çok ornitin, glutamat ve prolinin biyosentezinde rol oynadığı sanılmaktadır. Serum arginaz enzim aktivitesinin ornitin geri dönüşüm düzenleyici reaksiyonu ile 6 misli azalmasından serum arginaz enziminin karaciğer tipi ARG1 olduğu saptanmıştır. Gebelik sırasında alınan 881 kan serum örnekleri arginaz aktivitesi bakımından tarandı. Serum arginaz aktivitesi bakımından örnekler yüksek arginaz aktivitesi (n=524), ara arginaz aktivitesi (n=115) ve düşük arginaz aktivitesi (n=242) olarak bulunmuştur. Yüksek, ara, ve düşük arginaz aktivite düzeyli fenotipleri tanımlamaya yönelik arginaz 1 ve 2 genlerinin gen çokyapılılığının analizi için ARG1 ve ARG2 gen bölgelerinin primer dizinleri tasarlanıp sentezletirildi. Farklı arginaz düzeylerine sahip hamile kadın DNA'larından 4 yüksek, 4 ara ve 4 düşük seviyeli örnek rastgele seçilerek arginaz gen çokyapılılığı bakımından tarandı. Yapılan SSCP analizi neticesinde serum arginaz düzeyi ile ilişkilendirilebilecek bir çokyapılılığa rastlanmamıştır. Arginaz gen bölgelerinin çokyapılılığı üzerine çalışmalarımız devam etmekte olup şimdiye kadar yapılan genomik analizler serum arginaz düzeyini tanımlamamaktadır. Serumdaki farklı fenotiplerin oluşunu daha çok hamilelik sırasında sentezlenen hormonlar, özellikle kortikosteroidler ve glukagonların farklı enzim işlevi olan fenotiplerin oluşmasında rolleri olduğu sanılmaktadır.



PS-30

KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ HASTALARINDA BCR-ABL FÜZYON TRANSKRİPTLERİNİN BELİRLENMESİNDE İKİ FARKLI PCR YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

SAYINALP N¹, ÜNER A², HASÇELİK G³, ÖZDEMİR TUNCAY M, DÜNDAR SV¹.

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Ünitesi

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Patoloji Laboratuvarı

Kronik myeloproliferatif hastalıklardan, Kronik Myelositer Lösemi hastalığının tanısında ve izleminde Philadelphia Kromozomunun (BCR-ABL füzyon geni, t(9;22)) saptanması çok önemlidir. Bu amaçla pekçok moleküler testler kullanılmaktadır. Bu çalışmada BCR-ABL transkriptlerinin belirlenmesinde son yıllarda kullanılmaya başlanan relatif kantitatif real-time PCR yöntemi ile konvansiyonel PCR sonuçları karşılaştırıldı. RT-PCR yöntemi olarak LightCycler sistemi (Roche Diagnostics) kullanıldı. Çalışmaya myeloproliferatif hastalık şüphesi ile Philadelphia Kromozomunu çalışılması istenen veya KML tanısı ile izlenen 17 hasta alındı. Bu hastalar her iki yöntem ile analiz edildiklerinde 6 hastada BCR-ABL pozitif, 11 olguda negatif olarak değerlendirildi. Her iki yöntem arasında tam korelasyon saptandı. Ayrıca LightCycler Realtime PCR sistemi ile elde edilen BCR-ABL/G6PDH oranının, bu hastaların tedaviye cevabını izlemede kullanılabileceği düşünüldü. Sonuç olarak kantitatif real-time PCR, konvansiyonel PCR gibi tanıda ve ayrıca tedaviye yanıtı izlemede kullanılabilen hızlı ve hassas bir metoddur.



PS-31

MEME KANSERLİ HASTALARDA HER2/NEU GEN AMPLİKASYONUNUN REAL-TIME PCR YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

AKIŞIK E.Z.¹, SAİP P.², DALAY N.¹

¹ İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji Anabilim Dalı

HER2/neu (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2) veya c-erbB2, 17. kromozomda lokalize bir protoonkogendir ve 185 kDa'luk bir transmembran protein (p185) kodlar. p185 hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen sinyal iletim yolunda görevlidir. HER reseptör ailesi normal meme büyümesi ve gelişiminin düzenlenmesinde rol oynar ve aşırı ekspresyonu meme kanseriyle ilişkilidir. Değişik epitel tümörlerinde HER2 geninin amplifikasyonu ya da HER2 proteini aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Reseptörün aşırı ekspresyonu normal kontrol mekanizmasını bozarak ve agresif tümör hücrelerinin oluşumuna yol açmaktadır. HER2 gen amplifikasyonu HER2 proteinlerinin hücre yüzeyinde 10-100 kat aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır. HER2 amplifikasyonu genel olarak, değişik tedavi şemalarında (hormon tedavisi ve kemoterapi) görülen direnç ile ilişkili bulunduğundan tedavide yol gösterici olabilmektedir.

Çalışmamızda meme kanseri tanısı almış 30 hastanın periferik kanında kemoterapi öncesi HER2/neu gen amplifikasyonu real-time PCR yöntemiyle kantitatif olarak değerlendirilmiş ve 2 (%6.6) hastada aşırı amplifikasyon saptanmıştır. Çalışmamız kapsamlı bir projenin ilk yarısını oluşturmaktadır. İkinci yarısında ise kemoterapi tedavisini almış aynı hasta grubunda HER2/neu gen amplifikasyonu gene real-time PCR yöntemiyle incelenecek ve tedavi öncesi ve sonrası amplifikasyon durumu değerlendirilecektir.



PS-32

TÜRK MEME KANSERLİ HASTALARDA XRCC1 GEN POLİMORFİZMİ VE KANSER RİSKİ İLE İLİŞKİSİ

DELİGEZER U. , AKIŞIK E.E. , DALAY N.

İ.Ü Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul

XRCC1 (X-ray repair cross-complementing group 1) geninin nükleotid eksizyon tamirinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Genin kodladığı protein DNA ligaz III, DNA polimeraz b ve poli(ADP riboz)polimeraz ile etkileşir. Gende üç genetik polimorfizm bildirilmiştir (Arg194Trp, Arg280His, Arg399Gln). Bunlardan sonuncusunun DNA tamir kapasitesinde değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilirken, diğerleri hakkında bilgi mevcut değildir. XRCC1 gen polimorfizmlerinin farklı kanser türlerinde hastalığa yatkınlıktaki rolü konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Meme kanserinde yapılan az sayıdaki çalışmanın sonuçları da riskin etnik gruplar arasında farklı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, XRCC1 genindeki iki polimorfizmin (Arg194Trp ve Arg399Gln), meme kanseri riski ile ilişkisi 151 meme kanseri hastası ve 133 sağlıklı kontrol içeren "case-control" çalışmasında incelenmiş, söz konusu polimorfizmler ile meme kanseri riski arasında bir ilişki saptanmamıştır



PS-33

MEME KANSERLİ HASTALARIN PERİFERİK KANLARINDA hTERT GENİNİN KANTİTATİF ANALİZİ

ÖZGÜVEN Ö¹., SAİP P²., DALAY N¹.

¹*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji A.B.D.*

²*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji A.B.D.*

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen meme kanserli kadınların üçte biri hastalığa bağlı nedenlerden kaybedilmektedir. Bu yüzden meme kanserinden sorumlu etkenlerin saptanması ve mikrometastazların belirlenmesi için yeni markerlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Telomerler, kromozomların ucunda bulunan, tekrarlanan DNA (TTAGGG) dizileridir. Bu diziler ökaryotik kromozomların sürekliliği için gereklidir. Telomeraz, telomeraz ters transkriptaz (hTERT) ile telomeraz RNA'sından (hTR) oluşan ribonükleoprotein niteliğinde bir enzimdir. Bu enzim her hücre bölünmesinden sonra kromozomların ucuna telomerik tekrarları ekler. Meme kanserinin de dahil olduğu birçok kanser hücresinde yüksek telomeraz aktivitesi gözlenmesi, telomerazın hücre sel ölümsüzlük ve karsinogenez ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda telomerazın katalitik bileşeni olan hTERT mRNA ekspresyonunun dolaşımdaki meme tümör hücrelerinin belirlenmesi açısından yararlı olup olmadığı araştırılmıştır. Meme kanserli 31 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası periferik kanında hTERT mRNA ekspresyonunun kantitatif analizi gerçek zamanlı floresans RT-PCR yöntemi ile yapıldı. Referans gen olarak porfobilinojen deaminaz (PBGD) geni kullanıldı. Örneklerin hTERT ekspresyon düzeyleri, referans gen PBGD ekspresyon düzeylerine bölünerek normalize edildi. İstatistiksel analiz Student-t testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı kişinin periferik kanında hTERT mRNA ekspresyon düzeylerine bakıldı. hTERT ekspresyon düzeylerinin hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermediği ($t=-1.72$, $p=0.093$) ve tedaviye bağlı olarak da anlamlı bir değişiklik izlenmediği belirlendi ($t=-0.259$, $p=0.797$). İlk bulgularımız, periferik kanda hTERT mRNA ekspresyon düzeylerinin araştırılmasının hastalarda tümör hücrelerinin hematogen yayılımını belirlemek amacıyla yol gösterici nitelik taşımadığına işaret etmekle birlikte kesin değerlendirme yapabilmek için daha geniş hasta sayısına ulaşmak üzere çalışma devam etmektedir.



PS-34

BRCA2 KODON 784 POLİMORFİZMİNİN OVER KANSER RİSKİ VE PROGNOZUNDAKİ ÖNEMİ

YAZICI H.¹, DEMOKAN S.¹, BUYRU F.², ÇAMLICA H.³, DALAY N.¹

¹Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD,

²İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,

³Onkoloji Enstitüsü Kanser Epidemiyolojisi ve Biyoistatistik BD,
İstanbul Üniversitesi / İstanbul.

Kalıtsal meme ve over kanserlerinin %5-15'inden BRCA1 ve BRCA2 genlerinin sorumlu olduğu bilinmekle beraber geri kalan %85-95'den sorumlu olan genler hakkında henüz bir bilgi yoktur. Bu iki gendeki mutasyonlardan başka diğer bir çok farklı metabolik yolda etkili olan bir çok gen ya da gene bu iki gende meydana gelen polimorfik ya da epigenetik değişiklikler meme ve over kanser etyolojisinde önemli olabilir. Kalıtsal meme ve over kanserinde rol oynayan BRCA2 geninin 784. kodonunda bulunan bir polimorfizmin meme kanserli kadınlarda meme kanser riskini arttırdığı ve prognozu etkilediği bildirilmiştir. Çalışmamızda daha önceden BRCA1/2 mutasyonu açısından araştırılmış ve bu iki gene ait mutasyon taşımadığı anlaşılmış over kanserli hasta grubunda BRCA2 kodon 784 polimorfizminin etkisi araştırılmıştır. BRCA1/2 mutasyonu taşımayan over kanserli 80 hastada ve 100 sağlıklı kontrolde BRCA2 kodon 784 polimorfizmi, bu bölgeyi içine alan DNA fragmentinde özel restriksiyon kesim bölgesi varlığının olup olmadığına bakılarak incelenmiştir. Bulguların nükleer grad, klinik evre, aile hikayesi, menopoz durumu, ilaç direnci, progresyon süresi, genel sağkalım, FFTP, menarşdan menopoza kadar geçen süre, doğum kontrol hapı kullanımı, v.b. birçok klinik parametre ile ilişkisi araştırılmıştır.

Anahtar Kelime: BRCA2 Kodon 784 polimorfizmi, Over kanseri.



PS-35

TÜRK TOPLUMUNDA ASTIM HASTALARINDA ACE GEN POLİMORFİZM SIKLIĞI

*AVŞAR M.¹, ERYÜKSEL E.², BİRCAN R.¹, ŞAHİN S. S.¹, CEYHAN B.²,
BİRAKOĞLU B.¹*

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD

Astım, etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı prognozu değişken yaygın bir hastalıktır. ACE, TNF-a, IgE reseptör genleri gibi birkaç aday genin astım patogeneğinde rol oynadığı literatürde bildirilmektedir. ACE, AT II'nin metabolizmasında, bradakininlerin ve taşıkininlerin inaktivasyonunda önemli rol oynar. İn vitro çalışmalarda akciğer endotel hücrelerinde ifadesi gösterilmiş olan ACE gen polimorfizmlerinin solunum yolu düz kaslarının proliferasyonunda ve kontraksiyonunda artışa neden olarak astım patogeneğinde katkısı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışma Türk toplumunda bir grup astım hastasında ve sağlıklı bireylerde ACE gen polimorfizm sıklığının saptanması ve hastalığın erken tanısına ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesi amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla 83 astımlı hastaya ve 16 sağlıklı bireye ait DNA örneklerinde ACE gen polimorfizmleri PZR yöntemi ile incelenmiştir. 83 hastanın 33'ünde (%39,75) DD genotipi, 32'sinde (39,25) ID genotipi, 18'inde ise (%21) II genotipi tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ait bireylerin ise 5'inde (%31) DD genotipi, 7'sine (%44) ID genotipi ve 4'ünde (%25) II genotipi saptanmıştır.

Elde edilen bu veriler ışığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Astım patogeneğinde genetik faktörlerin rolünün aydınlatılması amacıyla diğer aday genler üzerinde araştırılmaların sürdürülmesi gerekmektedir.



PS-36

**TÜRK TOPLUMUNDA ASTIM BRONŞİALESİ OLAN
BİREYLERDE YÜKSEK AFFİNİTE IgE RESEPTÖRÜ
BETA ALTÜNİTESİ (FceRI-b)I181L ve V183L
POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞI – İLK BULGULAR**

*BİRCAN R.¹, AVŞAR M.¹, YILDIRIM F.², ŞAHİN S. S.¹, CEYHAN B.²,
ÇIRAKOĞLU B.¹*

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD

Astım, değişken solunum yolu engeli sonuçlanan çeşitli çevresel uyarılara solunum yolu aşırı duyarlılığı ile karakterize iltihabi bir akciğer hastalığı olarak düşünülür. Atopi, aşırı IgE sentezi ile karakterizedir. IgE üretimi ile ilgili immunogenetik bilginin artmasına rağmen, atopik ve atopik olmayan bireylerde primer genetik farklılık hala açıklanamamıştır. Atopiye eğilime neden olan muhtemel aday genler interlökin -4, g-interferon ve reseptörleri, yüksek affiniteli ve düşük affiniteli IgE reseptörleri (FceRI ve FceRII) ve IgE ağır zincirinin Fc parçasını kodlayan genleri içermektedir.

FceRI reseptöründe meydana gelen I181L ve V183L polimorfizmlerinin fonksiyonel olarak anlamlılığı henüz izah edilememiştir. Ancak literatürde bu gen polimorfizmlerinin atopiye eğilime neden olduklarına dair bilgiler bulunmaktadır. Bu nedenle yapılan bu çalışmada, Türk toplumunda bir grup astımlı ve sağlıklı bireyde I183L ve V183L polimorfizmlerinin sıklıklarını belirlenmesi ve artan IgE cevabına olası katkılarının araştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya katılan 83 astımlı birey ile 16 sağlıklı bireyde ilgili gen polimorfizmleri ARMS ve SSCP yöntemleri ile incelenmiştir. Her iki grupta I181L ve V183L polimorfizmleri tespit edilememiştir. Sonuç olarak 11q13'de yer alan FceRI geninin atopi ile bağlantısının tespit edildiği göz önüne alınırsa bu gen üzerinde olası tek nükleotid yerdeğişimlerinin (SNP) etkin olabilecekleri düşünülebilir.



PS-37

PARKİNSON HASTALIĞINDA SEROTONİN TRANSPORTER (SERT) GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI*

ÖZKAYA M.¹, DOĞU O.², SEVİM S.², ÇAMDEVİREN H.³, KALEAĞASI H.²,
ERDAL ME.¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Parkinson Hastalığı (PD), en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Serotoninin geri alınımından sorumlu SERT genine ait polimorfizmlerin çok sayıda nörolojik ve psikiyatrik hastalığın etiyolojisinde yer alabileceği bildirilmektedir. SERT geni kromozom 17q11.1-q12' ye haritalanmıştır ve iki temel polimorfizme sahiptir. Birincisi, SERT geni intron 2'de bulunan 15-18 bp'lik bir bölgenin farklı sayılarda tekrar etmesine bağlı VNTR polimorfizmi, diğeri promotor bölgede 20-22 bp'lik ikili tekrardan oluşan 44 bp'lik insersiyon/delesyon (5-HTTLPR) polimorfizmidir. Bu çalışmada, SERT'e ait polimorfizmler ile PD arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. 76 hasta ve 54 kontrol bireye ait DNA'lardan SERT geni polimorfizmlerinin allelleri PCR yöntemiyle belirlendi. SERT geni intron 2 VNTR polimorfizmine göre 12/12, 12/10, 10/10 genotiplerinin hastalardaki dağılımı sırası ile % 56.6, % 35.5, % 7.9, kontrol bireylerinde ise; % 40.7, % 46.3, % 13 olarak belirlendi. 5-HTTLPR polimorfizmine göre L/L, L/S ve S/S genotiplerinin hastalardaki dağılımı sırası ile % 27.6, % 51.3, % 21.1, kontrol gruplarındaki dağılımı ise, % 33.4, % 50, % 16.6 olarak saptandı. SERT geni polimorfizmine ait genotip dağılımı hasta ve kontrol bireyleri arasında kısmen farklılık göstermesine karşın, bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PD etiyolojisinde rol alabilecek çeşitli risk faktörleri ve SERT polimorfizmleriyle beraber diğer nörotransmitter genlerine ait polimorfizmlerlerin kombine bir şekilde PD üzerine etkileri araştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

* Bu araştırma, Araş. Gör. Mahmut ÖZKAYA'nın Yüksek Lisans Tezinin bir bölümü olup, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (BAP SBE TBG (MÖ) 2002 YL).



PS-38

KATARAKTLI HASTALARDA GLUTATYON S-TRANSFERAZ GST M1, T1 VE P1 GEN POLİMORFİZMİ

ATEŞ ARAS N.¹, YILDIRIM Ö.², TAMER L.³, ÖZ Ö.², ERCAN B.³, KARAKAŞ S.¹,
DERİCİ E.¹, ÇAMDEVİREN H.⁴, ATİK U.³

¹ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

² Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

³ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

⁴ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Katarakt multifaktöriyel bir hastalık olup genetik risk faktörleri ve etiyolojisi bilinmemektedir. Göz lensindeki oksidatif hasarın katarakt gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Glutasyon S-transferaz (GST) enzimleri, dokuların oksidatif hasardan korunması ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda rol oynayan önemli enzimlerdendir. Çalışmamızda, glutasyon S-transferaz (GST) GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 gen polimorfizmlerinin katarakt olma yatkınlığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. 130 katarakt hastası ile 159 sağlıklı ve akraba olmayan kontrol bireylerinden kan alındı. GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 polimorfizmleri real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Light-Cycler cihazında yapıldı. GSTM1 null genotipinin katarakt olma riskini arttırdığı belirlendi (OR=1.84, 95% CI:1.13-2.99). Ancak GSTT1 ve GSTP1 gen polimorfizmleri ile katarakt olma riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca, GSTM1 null genotipine sahip olup sigara içen bireylerin katarakt olma riski bakımından en yüksek risk grubunu oluşturduğunu belirledik (OR=2.50, 95% CI: 1.28-4.86). Ayrıca GSTM1, GSTT1, GSTP1 gen kombinasyonları ile hastalık arasındaki ilişki araştırıldığında GSTM1 null, GSTT1 pozitif ve GSTP1 valin alleli taşıyan heterozigot veya homozigot bireylerde riskin arttığını belirledik (OR= 2.91, 95% CI:1.31-6.44). Bu çalışma, GSTM1 null genotipine sahip bireylerde, katarakt gelişmesine yatkınlık olabileceğini göstermektedir.



PS-39

BURSA YÖRESİNDE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANISI KONULAN HASTALARDA MEFV GENİ M680I, M694V, V726A, E148Q, M694I VE K695R MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

*TUNCA B¹, ÇEÇENER G¹, DÖNMEZ O², VATAN Ö³, GÜLLÜLÜ M⁴, DİLEK K⁴,
EGELİ Ü¹, BİLALOĞLU R³*

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı.

*³Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim
Dalı Genetik Bilim Dalı*

*⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve
Romatoloji Bilim Dalı*

Ailesel akdeniz ateşi (FMF) otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren, tekrarlayan ateş, karın ve eklem ağrıları, ciltte döküntü gibi klinik bulgular ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, en sıklıkla Ermeni, Arap, Türk ve Yahudi toplumlarında görülmektedir. Hastalığın oluşumunda 16p13.3'de lokalize olan MEFV geninin kodladığı pyrin proteinindeki amino asit değişimleri rol oynamaktadır. Çalışmamızda klinik olarak FMF tanısı almış 50 vaka (24 çocuk ve 26 yetişkin)'nın periferik kan lenfositlerinde MEFV geni M680I, M694V, V726A, E148Q, M694I ve K695R mutasyonları Pronto TM FMF kitleri kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmamızın sonucunda 50 vakanın 35'inde (%70) mutasyon belirlendi. Bizim değerlendirdiğimiz mutasyon noktalarının görülme oranı; çocuk vakalarda % 75 , yetişkin vakalarda ise % 65.38 olarak bulundu. Ayrıca 21 vakamızda (%42) bir noktada, 13 vakamızda (% 26) iki noktada , 1 vakamızda da (% 2) üç noktadan birden mutasyon gözlemlendi.

Sonuç olarak, klinik tanısının konmasında güçlükler olan FMF'in günümüzde yaygınlaşan moleküler teknikler ile tanısının kesinleştirilmesinin çok daha doğru ve uygun olduğu düşünüldü.



PS-40

FAKTÖR V LEIDEN, PROTROMBİN G20210A ve MTHFR C677T MUTASYONLARININ NÖROLOJİK HASTALIKLARDA ARAŞTIRILMASI

ÇEÇENER G¹, TUNCA B¹, BEKAR M², VATAN Ö³, KARLI N², EGELİ Ü¹,
OĞUL E², BİLALOĞLU R³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı.

³Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji/Genetik Anabilim Dalı

Proteolitik inaktivasyonu ile pıhtılaşmada görev alan Faktör V genindeki G1691A mutasyonu tromboembolik hastalıkların oluşumunda rol oynamaktadır. Serin proteaz prokürsörü olarak hemostasis ve tromboz metabolizmasına katılan protrombin genindeki G2021A mutasyonu, plazma protrombininin artışına neden olarak tromboz riskini arttırmaktadır. Benzer şekilde serum homosistein düzeyini ayarlayan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki C677T mutasyonu da, serebrovaskular, periferik vaskular ve koroner kalp hastalıklarının oluşumunda rol oynayan plazma homosistein seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu gen mutasyonlarının etkilerinden yola çıkarak bizde çalışmamızda farklı tip stroke sendromları gibi nörolojik hastalıklarda onların etkilerinin ne şekilde olacağını araştırmayı planladık. Bu amaçla, 37 hastanın (14 Erkek ve 23 Kadın) periferik kanında Faktör V Leiden (G1691A), Protrombin (G20210A) ve MTHFR (C677T) mutasyonlarını değerlendirildi. Bunun sonucunda 9 hastada (%24,32) Faktör V, 8 hastada (%21.6) Protrombin ve 11 hastada da (%29.73) MTHFR geninde mutasyon belirlendi. Çalışmamızda değerlendirilen hastalardan birinde her üç bölgede birden mutasyon saptanırken, iki hastada Faktör V ve Protrombin, bir hastada Faktör V ve MTHFR, bir hastada da Protrombin ve MTHFR geninde birlikte mutasyonlar saptandı. Değerlendirilen üç mutasyon noktasından en az birinde mutasyon olan hastalar ele alındığında, 37 hastanın 22'sinde (%59.46) mutasyon olduğu gözlemlendi. Bulgularımız ışığında, trombotik risk faktörleri olarak kabul edilen Faktör V, Protrombin ve MTHFR mutasyonlarının değerlendirilmesi şeklinde yapılacak daha geniş serilerdeki çalışmaların, bu tip nörolojik hastalıklara genetik yatkınlığın belirlenmesinde faydalı olacağı düşünüldü.



PS-41

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE MİKOPLAZMA sp. ENFEKSİYONU ROL OYNAR MI?

PEHLİVAN M¹, ITIRLI G², ONAY H³, BULUT H², KOYUNCUOĞLU M⁴,
PEHLİVAN S^{2,3}.

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı

³Ege Üniversitesi Genetik Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

AMAÇ; Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ile Mikoplazma infeksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD; Mikoplazma türüne spesifik 16S ve 23S rDNA genleri arasında yer alan spacer bölgelere göre düzenlenmiş primerler (Pr), PCR'in standardizasyonu ve pozitif kontrolü için Mikoplazma Detection Kiti ile Mikoplazmanın bulunduğu HL-60 hücre hattı kullanılmıştır. Mikoplazma DNA'sı taşıyıcı sistem olarak glikojenin kullandığı yöntemle izole edilerek toplam 7 Pr'in kullanıldığı (dış 4 adet, iç 3 adet) nested PCR ile çoğaltılmış ve %3 agaroz jelde analiz edilmiştir.

SONUÇLAR; KHAK tanısı alan hastalara ait bloklardan izole edilen 27 DNA örneğinin 6'sında (%22.2) Mikoplazma DNA'sının bulunduğu belirlenmiştir (p=0.033). Kontrol grubu olarak çalışılan 40 DNA'da ise sadece 2 (%5) örnekte Mikoplazma DNA'sı saptanmıştır (p=0.000).

TARTIŞMA; KHAK'li hastalarda anlamlı oranda saptanan Mikoplazma DNA'sı nedeniyle Mikoplazma'nın neden olduğu çok aşamalı onkogenез mekanizmasının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Çünkü protein sentezinde görevli ve GTPaz superailisi üyesi olan EF1-a'nın homoloğu (EF-Tu) Mikoplazma'da vardır. Primer fonksiyonu uygun kodon-antikodon ilişkilerinin kinetiğini proof reading mekanizması ile sağlamak olan bu genin artan ekspresyonu hatalı protein sentezini (Translasyonel infidelity) tetiklemekte ve hücreyi transformasyona yönlendirebilmektedir.

Sonuç olarak, KHAK ile Mikoplazma ilişkisi literatürde ilk kez araştırılmış olup elde edilen sonuçların daha geniş hasta grubunda DNA Microarray teknolojisi kullanılarak, hem DNA hem RNA hem de protein düzeyinde araştırılması ile Mikoplazma sp.'nin kanser oluşumundaki rolünün ortaya çıkarılabilmesi planlanmıştır.



PS-42

RENAL ALLOGRAFTLARDA GÖRÜLEN ERKEN İTERSTİSYEL FİBROZİS RİSKİNDE ACE I/D GEN POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ

ATAÇ F.B.¹, ÖZDEMİR B.², VERDİ H.¹, ÖZDEMİR F.N.³, MİCOZKADIOĞLU H.³,
ŞAHİN F.İ.¹, HABERAL M.⁴

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

Transplant fibrozisinin etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kronik siklosporin (CsA) kullanımını da içeren çeşitli etkenlerin etyopatogeneizde rol oynadığı bildirilmiştir. Konuyla ilgili son araştırmalar transplant fibrozisinin etyopatogeneizinde genetik faktörlerin de önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda Anjiyotensin 1 Konverting Enzim I/D (ACE I/D) gen polimorfizminin erken dönem renal interstisyel fibrozis (İF) gelişmesinde bir risk faktörü olup olmadığını araştırmak amacıyla 1999-2001 döneminde Üniversitemiz hastanelerinde böbrek nakli yapılan ve konvansiyonel immünsupresan kullanan 75 hasta dahil edilmiştir. Hastalar transplantasyon sonrasında İF geliştiğinin saptandığı zamana göre iki gruba ayrılmıştır. İF'in transplantasyonu izleyen ilk 12 ayda geliştiği hastalar birinci grup, daha sonra gelişen hastalar ise ikinci grubu oluşturmuştur. Rejeksiyon ve İF yönünden toplam 210 takip biyopsisi ile değerlendirilen 75 hastanın periferik kandan elde edilen genomik DNA örneklerinde ACE I/D polimorfizmi çalışılmıştır. Birinci ve ikinci gruplar arasında ACE genotipleri açısından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Birinci grupta DD (22.5 ± 3.0 ay) genotipine sahip olan hastalarda erken dönem İF gelişiminin ID (34.9 ± 5.6 ay) ve II (60.6 ± 11.3 ay) genotiplerine sahip hastalara göre daha erken dönemde oluştuğu saptanmıştır ($p < 0.001$). İstatistiksel olarak anlamlı olan söz konusu bu bulgu DD genotipinin renal allograftta erken dönemde oluşan İF'e genetik yatkınlık faktörü olabileceğini düşündürmektedir.



PS-43

SİKLOSPORİN-A VE TAKROLİMUS' LU KOMBİNASYONLARIN LENFOSİT PROLİFERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

HAYRİYE Ş¹, ÇİFTÇİ, SELVİ A. KAYA¹, MEHMET GÜRTEKİN¹, FİLİZ AYDIN¹,
MAHMUT ÇARİN¹

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

Transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi, nakledilen doku veya organın alıcıda uzun süre yaşaması için önemlidir. Siklosporin-A (Cyc-A), Metilprednizolon (MeP) ve Azatioprin (Aza) immünsupresif tedavide en sık kullanılan ajanlardır. Graft rejeksiyonu önlemek ve daha iyi graft sürvi elde etmek için son yıllarda bilinen immünsupresif ajanların yanı sıra Takrolimus (FK506), Mikofenolat Mofetil (MMF), Sirolimus (SRL) gibi yeni immünsupresifler de geliştirilmiştir. Bu immünsupresif ajanlar klinikte çeşitli kombinasyonlarda uygulanmaktadır.

Çalışmamızda immünsupresif ajanların etkinliklerini görmek amacıyla, transplantasyona hazırlık aşamasında olan 30 hasta ve verici çiftine standart Karışık Lenfosit Kültür (standart Mixed Lymphocyte Culture = sMLC) testi uygulanmıştır. sMLC testine paralel olarak, hazırlanan seride kültürü yapılan lenfositlerin üzerine fitohemaglutinin (PHA) eklenerek stimüle edildi. Ayrıca PHA ile stimüle edilerek hazırlanan farklı serilerin lenfositleri üzerine de , immünsupresif ajanlar; Cyc-A+Aza+MeP, Cyc-A+MMF+MeP, FK506+Aza+MeP ve FK506+MMF+MeP kombinasyonları eklenerek lenfosit proliferasyonu üzerindeki inhibisyon etkileri karşılaştırılmıştır.

sMLC' ye paralel olarak yaptığımız PHA ile stimüle edilen kuyulardaki proliferasyon değerlerinde artışlar gözlemlendi. Bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Dört farklı kombinasyonun testteki inhibisyon etkileri karşılaştırıldığında; en düşük inhibisyon etkisinin Cyc-A+Aza+Mep olduğu görüldü. Bu kombinasyonun Cyc-A+MMF+Mep ile arasındaki fark (AA ve AV yönünde) anlamlı değilken ($p=0,206$ ve $p=0,156$); FK506+Aza+Mep ve FK506+MMF+Mep ile karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu ($p<0,05$) tespit edildi. İn vitro ortamda en yüksek inhibisyon etkinin FK506+MMF+Mep olduğu saptandı. Bu kombinasyonun FK506+Aza+Mep ile arasındaki farkın (AA ve AV yönünde) anlamlı olmadığı ($p=0,217$ ve $p=0,217$); Cyc-A+Aza+MeP ve Cyc-A+MMF+Mep ile karşılaştırıldığında da farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$) belirlendi

PS-44

KARIŞIK LENFOSİT KÜLTÜR TESTİNDE S TİMULASYON İNDEKS DEĞERLERİ VE HLA ANTİJENLERİNİN DAĞILIMI

HAYRİYE Ş. ÇİFTÇİ¹, FATMA S. OĞUZ¹, TULAY K. AYNA¹, FİLİZ AYDIN¹,
MEHMET GÜRTEKİN¹, MAHMUT ÇARİN¹

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı¹

Kemik iliği transplantasyonu (KİT), hematolojik sistem ve immün yetmezlik hastalıklarının tedavisi amacıyla yapılmaktadır. Nakledilen doku veya organın kabul ya da red edilmesi ise HLA (Human Leukocyte Antigens) antijenleri olarak bilinen Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin kontrolü altındadır. Bu nedenle, Graft rejeksiyonu veya Graft Versus Host Disease (GVHD) ile birlikte olan sorunları en aza

	I. Aşama	II. Aşama
DR1	0,681	0,654
DR3	0,626	0,652
DR4	0,714	0,693
DR7	0,719	0,685
DR8	0,795	0,683
DR9	0,784	0,784
DR10	0,714	0,615
DR11	0,695	0,650
DR12	0,750	0,664
DR13	0,686	0,606
DR14	0,705	0,576
DR15	0,626	0,546
DR16	0,688	0,631

Tablo: DR antijenlerinin I. ve II. Aşamadaki SI değerleri

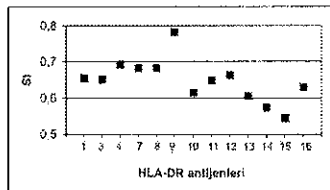
indirmek ve hastaya en uygun vericinin seçimi için bu bölgelerin uygunluğu aranmaktadır. Bu amaçla yapılan doku tiplendirme çalışmalarında; ilk aşamada, Sınıf I antijenleri (HLA-ABC) serolojik olarak belirlenmektedir. Uygun alıcı / verici çiftlerin HLA-DR antijenlerini kodlayan gen lokusu Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'a dayalı teknikler ve antijenlere bağlı oluşan proliferasyon oranı standart Karışık Lenfosit Kültür (Mixed Lymphocyte Culture = sMLC) testi ile saptanmaktadır. sMLC sonucunda saptanan yüksek Stimülasyon İndeksi (SI) ve Relatif Respons İndeksi (RRI) değerleri yüksekliği verici ile alıcı arasındaki uyumsuzluğu göstermektedir.

Çalışmamıza KİT yapılması düşünülen HLA antijenleri uyumlu bulunan 181 hasta ve verici çifti alınmış ve One-way sMLC testi iki aşamalı olarak uygulanmıştır. sMLC test sonucu negatif olup, Stimülasyon İndeksi (SI) değeri 0 ile 1 arasında bulunan hastaların HLA-DR antijenlerinin dağılımları incelenmiştir.

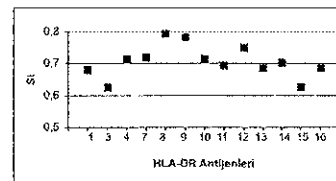
Yapılan çalışmada, I. Aşama HLA-DR antijenlerinin SI=0,626 ile SI=0,795 arasında, II. aşama da ise HLA-DR antijenlerinin SI=0,546 ile 0,784 arasında dağıldıkları gözlenmiştir (Tablo),

(Grafik 1 ve Grafik 2).

Özellikle HLA-DR grubu antijenlerinin hücre proliferasyonu üzerine uyarıcı etkisi SI değerlerinin yüksekliği ile çalışmamızda da saptanmıştır. Bu özellikli HLA-DR antijenlerini taşıyanların Kemik iliği nakli sonrası ortaya çıkabilecek GVHD açısından dikkatle izlenmesinin gerekli olacağı kanısındayız.



Grafik 1: I. AŞAMA



Grafik 2: II. AŞAMA



PS-45

TRİPLOİDİ (69,XXX)

ALİ SAZCI¹, GÜRLER AKPINAR¹, EMEL ERGÜL¹, KENAN ÇETİN¹
ÖZLEM KARLI², GÜLCAN TÜRKER¹, MUHARREM ÜNLÜ³

¹Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD

²Pediyatri ABD

³Radyoloji ABD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Derince, 41900, Kocaeli

Bir kromozomal bozukluk olan triploidi, üç tam haploid genomdan oluşmaktadır, ve hamileliklerin %2'sini içermektedir. Çoğu, düşük olarak karşımıza çıkmaktadır ve spontan abortusların % 20'sini oluşturmaktadır. Çok sık olmamakla birlikte, 28 haftalık doğumlara rastlanmaktadır. Triploidilerde, canlı doğum oranı 1/ 50.000'dir. Triploidinin oluşum mekanizmalarında üç farklı mekanizma bulunmaktadır: birincisi, spermatogenezde I. veya II. mayoz da oluşan nondisjunction sonucu, paternal orijinli ekstra bir haploid kromozom setli (diandry), ikincisi, aynı şekilde oogenesiste, I. veya II. mayoz da oluşan nondisjunction sonucu, maternal orijinli ekstra bir haploid kromozom setli (digyny), üçüncüsü, yumurtanın çift sperm tarafından aynı anda döllenmesi sonucu oluşan triploidi (dispermy).

Hastanemizde kayotipi 69,XXX olan, 1440 gram ağırlığında, 32 haftalık baş çevresi 44 cm olan triploid çocuk sezeryanla doğurtulmuştur. Anne 22 yaşında ve üçüncü hamileliği idi. Baba 19 yaşında esrar kullanan ve anti sosyal bir kişiliğe sahipti. Her ikisi de çingene kökenliydi. Geçimlerini çöp bidonlarında elde ettikleri gelirlerle ve hurdacılıkla sağlıyorlardı. Evli olmayan ikilinin, birlikte bir abortus, iki yaşında sağlıklı bir kızları ve bir de triploid kız çocukları bulunmaktaydı. Triploid kız çocuğunun solunumla ve vücudunu belirli pozisyonda tutamama sorunu vardı: musküler hipotonia, geniş ve öne doğru bir baş, omphalocele, üçüncü ve dördüncü parmaklarda syndactyly, kısa boyun, dysplastic calvaria ve geniş fontanel yapı, ellerde simian crease, pulmonary hipoplasia, düşük kulak yapılanması gibi özellikleri ilgi çekiciydi. Sol kulağın hemen önünde bir çıkıntı vardı. Gözler birbirinden oldukça uzakta bulunuyorlardı.

MRI incelemesinde: corpus callosum agenesis, posterior interhemispheric fissure düzensizlik, cerebral sulcus'ta minimal interdigitasyon bulunmaktaydı.

Abdominal USG'de; VSD'li kalp problemleri, bilateral renal hipoplasi. Transfrontal USG'de; corpus callosum posterior bulunmamaktaydı. anneyi emme özelliği gelişmemişti. Bunlara ilaveten, APOE, AT1, MTHFR polymorphismelerini dört aile fertinde de çalıştık. Tüm aile APOE3/3 genotipine sahipti. Triploid kız çocuğu ve baba MTHFR A1298A genotipine sahipti, anne ve kız kardeşi ise MTHFR A1298C genotipine sahipti. Tüm aile fertleri MTHFR C677C genotipine sahipti. Baba ve triploid kız çocuğu AT1 AC genotipine sahipti, anne ve kız kardeşi AT1 AA genotipine sahipti.



PS-46

BİPOLAR AFFEKTİF HASTALIKLI KİŞİLERDE GÖZLENEN KROMOZOMAL DEĞİŞİKLİKLER

DEMİRHAN O.¹, TAŞTEMİR D.¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Sitogenetik anormallikler, hastalık genlerinin yerlerinin daha doğru bir şekilde bulunmasına yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle kromozomal bulgular bipolar bozukluğu olan hastaların rutin araştırmaları arasında yer almalıdır. Bu çalışmada, 50 bipolar hastada GTG bandlama tekniği kullanılarak kromozomal incelemeler yapılmıştır. Yapısal bozukluklar daha sık gözlenmekte, bunlar çeşitli kromozomlarda gözlenen delesyon ve parsiyel trizomiler şeklindedirler. Sayısal değişimler ise; trizomi 21, monozomi X, 47,XXY, marker ve asentrik kromozomlar şeklinde olup, 9 vakada saptanmıştır. Bununla birlikte 1q31, 4q+, 7q33, 8p21, 9qh+, 13q+ ve 22q13 bölgelerindeki lezyonların da bipolar bozuklukla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hasta popülasyonumuzda cinsiyet kromozomu değişiklik frekansı (%6), yeni doğanlarla karşılaştırıldığında önemli bir artış göstermektedir. Bu bölgelerin bipolar hastaların genomundaki sıcak bölgeler olabileceği düşünülmektedir. Bu kromozomal anomalilerin saptanması, ileriki çalışmalarda hastalıkla ilgili esas genlerin saptanmasına yardımcı olacaktır.



PS-47

ŞİZOFRENİK HASTALARDA KROMOZOMAL FRAJİL BÖLGELERİN İNCELENMESİ

DEMİRHAN O.¹, TAŞTEMİR D.¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Şizofreni, yaygın olarak gözlenen kompleks bir mental bozukluktur. Henüz spesifik bir genetik mekanizma belirlenmemesine rağmen, sitogenetik ve moleküler çalışmalar genetik faktörlerin hastalığın etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamızda folata duyarlı frajil bölgelerin frekansı, şizofrenik hastalar ile normal bireyler arasında karşılaştırılmıştır. Hastalarda frajil bölgelerin ekspresyon oranının kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bunlardan; 3p14, 5q31, 7q22, 3p25, 1q32, 11q23, 1p21, 1q21, 6q21, 7q32, 12q24, 10q21, 2q31, 16q22, Xq26, ve 6p21'in hastalarda en sık eksprese olan bölgeler olduğu ve hastaların %1.5'inde frajil X sendromunun gözleendiği saptanmıştır. Erkek hastaların kadınlara göre daha yüksek bir frajiliteye (2 katı) sahip olduğu fakat yaşın frajilite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Sonuçlarımızda hasta grubunda yüksek oranda genetik kararsızlığın bulunduğu saptanmış ve şizofreni ile frajil bölgeler arasındaki potansiyel ilişki tartışılmıştır.



PS-48

KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HASTALAR VE DONÖRLERİNDE HLA DRB1* VE HLA DQB1* ALELLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DUVARCI YELİZ, KEKİK ÇİĞDEM, SAVRAN OĞUZ FATMA,

GÜRTEKİN MEHMET, ÇARİN MAHMUT

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Kemik iliği transplantasyonu (KİT), alıcı ile major HLA sistemi uygun bir vericinin kemik iliğinin alıcıya intravenöz olarak verilmesidir. Yüksek doza yönelik kemo-radyoterapi sonrası KİT, çeşitli hematolojik, neoplastik ve konjenital hastalıklar için tedavi olmuştur. Graftın çoğu, HLA'ları uygun kardeş donörden elde edilen allojenik grafttır. Hastaların sadece %30'u uygun kardeş donöre sahiptir. Son birkaç yıldır akraba olmayanlardan HLA-uyumlu donör kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi yönteminin mortalite ve morbiditesine rağmen allojenik KİT, %20-90 arasında survi sağlar. Allojenik KİT, donör ve alıcının HLA antijenlerine ihtiyaç duyar. HLA antijenleri, 6. Kromozomun p21 pozisyonunda olan genlerce kodlanan hücre yüzey glikoproteinleridir. Sınıf I genleri A, B, C antijenlerini kodlarken, Sınıf II genleri de DR, DQ ve DP antijenlerini kodlarlar. HLA uyumlu akraba olmayan donör, hastaların %30'u için bulunabilir. Akraba olmayanlardan graft alanlarda mortalite ve morbidite daha yüksektir. Akut GvHD, kronik GvHD, enfeksiyon insidansı artar. Biz çalışmamızda HLA tam uyumlu kardeş donörden KİT'e hazırlanan vakalarda HLA DRB1* alellerinin alt gruplarını ve HLA DQB1* alellerini inceledik. Bu amaçla PCR-SSP 'düşük ve yüksek rezolüsyon' yöntemini uyguladık. HLA A,-B,-DRB1* tam uyumlu 21 alıcı/verici çiftin HLA DRB1* alellerinin alt gruplarında uyumlu olarak bulmamıza rağmen 4 çiftin HLA DQB1* bölgesinde farklılık saptadık. Çalışmamızın sonuçları tabloda gösterilmektedir. Bu farklılıklara rağmen alıcı / verici lenfositlerinin birlikte kültüre edildiği MLC (karışık lenfosit kültürü) test sonucunda stimülasyon indeks değerleri 0-1 arasında saptandığı için negatif olarak değerlendirildi. Sonuç olarak HLA tam uyumlu kardeş donörlerden nakil yapılırken HLA A, B, DR alellerinin uyumunun yeterli olduğunu, DRB1* alt grup ve DQB1* alellerine daha çok akraba olmayan donörlerden yapılan nakillerde tiplendirilmesinin önemli olacağı kanısındayız.



PS-49

ŞİZOFRENİ TANISI KONMUŞ HASTALARDA DERMATOGLİFİK ANALİZLERLE İLGİLİ ÖN ÇALIŞMA

*N.ALTINTAŞ¹, N.KUTLU², A. ESEN³, F.S.ÇAM¹, E.TATLISUMAK⁴, M.AŞÇI¹,
S.ÖRENAY¹, H.KOÇAK¹*

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Manisa

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Manisa

⁴Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi ABD, Manisa

Dermatoglifik analizler hastalığın tanısını koymada yardımcı tanı yöntemi olmakla birlikte , etiyolojiye yönelik araştırmalarda önemli bir yeri bulunmaktadır.

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde Şizofreni tanısı konmuş hastaların dermatoglifik özelliklerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.Çalışmada 50 şizofren (25 erkek,25 kadın) hastaların parmak ucu örnekleri ve çizgi sayıları mürekkepleme metodu ile alınmıştır.

Parmak ucu örnekleri 5 grupta değerlendirilmiş,her iki cinste de kontrol grubuna göre, şizofren hastalarda ulnar ve düğüm örneklerinde artma saptanmıştır.



PS- 50

2001-2003 YILLARI ARASI PERİFERİK KAN, KORDOSENTEZ VE KEMİK İLİĞİ SİTOGENETİK SONUÇLARIMIZ

*N. ALTINTAŞ¹, S.ÖRENAY¹, F.S.ÇAM¹, C.TEMİZ³, M.ÇABUK⁴, B.ERSOY⁵,
F.KOYUNCU, M.AŞÇI¹, H.KOÇAK¹, D.SELÇUKİ⁶, M.SELÇUKİ³*

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Manisa

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD, Manisa

⁴Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Manisa

⁵Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları ABD, Manisa

⁶Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Manisa

Anabilim Dalımızın Sitogenetik Laboratuvarında 2001- 2003 yılları arasında periferik kan , kordosentez ve kemik iliği örneklerinde kromozom analizi yapılmıştır. Bu olgular klinik endikasyonlara göre;

Abortus, Ektopik gebelik, Cinsiyet kromozom anomalileri, Vermian agenezi, Konjenital anomaliler; Gliosarkom, Spinal kord defektleri; Hungtinton, Alzhemier; Down sendromu, Rombey sendromu, Albinizm, FMF, Alopecia totali, Ektodermal displazisi, Doğumsal körlük, Sepsis;AML, KML, KLL, Lenfoma, Hipoeizono-fili, Dismorfik anemi, Myeloblastik anemi,Fanconi anemisi, Polisistemia, MDS olgularından oluşmaktadır.

Sitogenetik çalışmada bu endikasyonlara gelen olguların kromozom analizleri GTG yöntemiyle bantlanıp, Sitogenetik Nomen Klatürü için Beynelmillel Sistem (ISCN) kısıtlarına göre değerlendirilmiştir. Poster sunumumuzda sonuçlar endikasyon gruplarına göre tartışılacaktır.



PS- 51

LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL SENDROM (LMBBS) TANISI KONMUŞ 2 ERKEK KARDEŞTE SİTOGENETİK SONUÇLAR

N.ALTINTAŞ¹, B. ERSOY², S.ÖRENAY¹, V.ÜRK²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Manisa

LMBBS Rod-koni distrofisi polidaktili, obezite, öğrenme güçlüğü, hipogonadizm, renal anomaliler, konuşma bozukluğu ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır.

Bu çalışmada, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde polidaktili, obezite, retinis pigmentosa, hipogonadizm, bozulmuş glutoleransı, böbrek tutulumu sebebiyle LMBBS tanısı konmuş 13 yaş ve 10,5 yaşındaki iki erkek kardeşten alınan periferik kandan çalışma materyali oluşturuldu. Hastalara klasik periferik kan kültürü yöntemi uygulandı.

Yapılan sitogenetik inceleme sonucu büyük erkek kardeşte 47,XY,+mar?, diğer erkek kardeşte 47,XY,+20, 48XY,+16+mar?, 46,XY,-13,mar?, 47,XY+mar?, karyotipleri saptandı.



PS- 52

YAŞLILARDAKİ MİKRONÜKLEUS SIKLIĞINA GSTM1 POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ

GÜVEN M., GÜVEN S. G., ONARAN İ., ULUTİN T.

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Oksidatif hasarların kümülatif etkisinin neden olduğu genomik hasarların yaşlanma sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda oksidatif hasara karşı savunmada önemli rol oynayan GSTM1 (glutatyon-S-transferaz M1) polimorfizminin, kümen hidroperoksit (CumOOH) ile indüklenen genomik hasarın markırı olarak mikronükleus (MN) oluşumuna olan etkisini yaşlanma sürecinde inceledik.

Bazal seviyeler kıyaslandığında MN sıklığı açısından genç grupla (20-35 yaş) yaşlı grup (66-87 yaş) arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. CumOOH ile indüklenen MN sıklığı ise genç gruba (2,5 kat) göre yaşlı grupta (3,5 kat) daha fazla yükselmiştir. Bununla beraber, GSTM1 polimorfizminin bazal seviyedeki ve indüklenen MN sıklığına herhangi bir etkisi tespit edilmedi.

Sonuç olarak, yaşlıların oksidatif hasara karşı hassasiyetlerinin gençlere göre yüksek olmasında GSTM1 polimorfizminin dışındaki faktörler (diğer polimorfik enzimler, antioksidan kapasite gibi) rol oynayabilir.



PS- 53

OTOZOMAL RESESİF GEÇİŞ GÖSTEREN HIPOHİDROTİK EKTODERMAL DİSPLASİ

SÜLEYMANOVA-KARAHAN¹ D, KADIOĞLU² O, KASAP¹ M, ÖZALP¹ Ö.

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD

Ektodermal displazilerden sık görülen hipohidrotik veya anhidrotik ektodermal displazidir: Christ-Siemens-Touraine Sendromu. Belirtileri anhidroz, hipotrikoz, anodonti, hipodonti, pseudoprogeri v.s. olan bu hastalık genellikle X-linked resesif, aynı zamanda otozomal dominant geçiş göstermektedir.

Bize başvuran 16 yaşındaki bir kız çocuğunda cilt renginin solukluğu, hipohidroz, hipodonti, hipotrikoz, çıkıntılı alın, basık burun kökii, kalın ve tombul dudaklar, ince ve gelişmemiş kaş ve kipriklerin varlığıyla tespit edilmiştir.

Hastanın ebeveynleri akraba idi. Benzer belirtileri olan, hiç terlemeyen bir kız ve bir erkek kardeşleri 4. ve 6. ayda eks olmuşlardı. Ailede iki farklı cinsten hastaların olması ve ebeveynlerin akraba olması bu ailede hipohidrotik ektodermal displasinin otozomal-resesif kalıtımını düşündürülebilir.

Şu anda hasta ortodonti polikliniğinde tedavi almaktadır. Hipohidrotik ektodermal displazilerde görülen androtropizm nedeni ile hastanın endokrinoloji polikliniğinde izlenmesi önerildi.



PS- 54

TRİPLOİDİ İLE CANLI DOĞAN BİR BEBEK ÖYKÜSÜ

¹TANRIVERDİ N, ²TUNALI N, ¹SÜLEYMANOVA-KARAHAN D, ²YILMAZOĞLU H, ³YAZICIOĞLU H.

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Neonatoloji (Yenidoğan) Bilim Dalı

Miadından önce doğan bir kız bebek hemen ağlayamama ve morarma şikayetleri ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan servisine sevk edildi. Doğum Ağırlığı 1800 gram olan bebekte gelişme geriliği dışında yüz belirtilerinden hipotelorizm, düşük kulak, basık burun kökü saptanmıştır. Cilt siyanozedir ve bilateral simian çizgisi ve 3.-4. parmak arasında sindaktilisi mevcuttur.

Periferik kandan standart yöntemle yapılan kromozom analizi sonucu karyotipi 69,XXX triploid olarak bulunmuştur.

Bebek solunum sıkıntısı nedeniyle tedavi almış, fakat kardiyak arrest gelişmiş ve resüsitasyona cevap vermedi, doğumundan 26 saat sonra eks olmuştur.

Bebek 25 yaşındaki anne ile 28 yaşındaki babanın ilk çocuklarıdır.. Ebeveynler akraba değildir. Otopsi sonucuna göre fötusun kalbinde duktus arteriozus açıklığı ve pnömoni belirlenmiştir.

Nadiren canlı doğan triploidili fötuslar en fazla bir yaşına kadar yaşayabilirler. Genellikle, triploidili fötuslar hamileliğin ilk dört ayında kendiliğinden düşükle sonlanır. Fötusta kardiyak bozukluklar, yarı damak ve dudak, iskelet anomalileri ve benzerleri gibi malformasyonlar görülür.

Triploidinin sebebi olarak dispermi gösterilmektedir. Bu vakada anne gebelik boyunca multivitamin draje kullanmış, bunun dışında soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktur..

Son yıllarda triploidinin USG yöntemleri ile erken prenatal tanısı tartışılmaktadır.



PS- 55

METİLPREDNİSOLON İLE İNDÜKLENEN LÖSEMİK HÜCRE DİFERANSİASYONU VE APOPTOZUNDA İNDÜKLENEBİLİR NİTRİKOKSİT SENTAZ'IN (iNOS) ROLÜ

SELVİ N.¹, SAYDAM G.², ŞAHİN F.², TAŞKIRAN D.³, BÜYÜKKEÇECİ F.², OMA S.B.²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Nitrikoksit (NO), çoğu memeli hücresinde varolan ve sinyal iletiminde önemli role sahip bir moleküldür. Serbest oksijen ve su varlığında oldukça dayanıksızdır ve çok hızlı bir şekilde nitrit ve nitrata dönüşür. NO sentezinde rol alan 3 farklı NO sentaz enzim grubu mevcuttur: endotelyal NO sentaz (eNOS), nöronal NO sentaz (nNOS), ve indüklenabilen nitrikoksit sentaz (iNOS). Son zamanlarda NO'nun tümorigenesiz ve apoptoz yollarında rolü üzerine pek çok çalışma yapılmış olup, yüksek konsantrasyonda NO'nun ciddi DNA hasarına neden olduğu ve ras gibi onkogenlerle etkileşerek hücre siklus değişikliklerine neden olduğu ortaya konmuştur. iNOS aktivitesindeki değişimin, inflamatuvar yanıt ve immün sistemde rol oynadığı bilinmektedir. Kronik lenfositik lösemi hücreleri ve de-novo akut myelositer lösemi hücrelerinde, iNOS aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir.

Grubumuz, daha önce yapmış olduğu çalışmalarda, HL60 lösemi hücre hattında, metil prednisolon ile indüklenmiş apoptozis ve farklılaşma sürecinde, serin / treonin protein fosfataz dinamiğindeki değişimleri ortaya koymuştur. Bu çalışmada; metilprednisolon ile indüklenmiş HL60 lösemik hücre farklılaşma ve apoptozunda iNOS ekspresyonu ve sitozolik iNOS aktivitesinin bir göstergesi olarak nitrit-nitrat düzeyindeki değişimin araştırılması planlanmıştır. HL60 hücreleri, 24 saatlik zaman dilimlerinde 0.1 mM metilprednisolon ile muamele edilmiş ve akabinde Griess metodu ile sitozolik nitrit-nitrat tayini ve Western Blott yöntemi ile iNOS ekspresyonundaki değişim araştırılmıştır. Sitozolik nitrit-nitrat düzeyinin, en fazla 72. saatte olmak üzere, zamana bağımlı şekilde azaldığı, ama iNOS ekspresyonunda bir değişiklik olmadığı gösterildi. Ekspresyonda azalma olmazken, farklılaşma ve apoptoz sürecinde, iNOS aktivitesindeki değişimin, enzim translokasyonuna bağlı olduğu düşünüldü ve bundan sonraki aşamada, iNOS enzim aktivitesinin hücre içi kompartmanlardaki translokasyonunun araştırılması planlanmaktadır.



PS- 56

DOWN SENDROMLULARLA SAĞLIKLI KİŞİLERİN LENFOSİTLERİNDEKİ TOTAL RNA MİKTARLARININ İN VİVO ve İN VİTRO OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

HAMURCU Z.¹, DEMİRTAŞ H¹, PATIROĞLU T², KUMANDAŞ².

DÖNMEZ- ALTUNTAŞ H¹, ÖZKUL Y¹, YANIKKAYA-DEMİREL G³, İMAMOĞLU N¹.

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

³ Dr. Pakize İ. Tarzi Laboratuvarları, İstanbul

Down sendromu (DS) en çok çalışılmış en iyi bilinen, en sık rastlanan bir sendrom olmasına karşılık zeka engelini oluşturan temel (moleküler) etmenler henüz tam olarak bilinmemektedir. DS'lularda fazladan bulunan 21. kromozom, bu hastaların fazladan bir rRNA gen familyası taşımasına neden olur. Daha önceki çalışmalarımız bu hastaların uyarılmış lenfositlerinde rRNA ifadelerinin (interfazdaki AgNOR alanlarının) sağlıklı kişilerden farklı ve fazla olduğu yönündedir. Yapılan bu çalışmada amaç , RNA miktarını ölçerek bu farkın fazladan ve gereksiz yapılan RNA sentezinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını göstermektir. 32 DS'lu hasta ve 25 sağlıklı kişinin sıfıncı zamanda (in vivo) RNA miktarları flov sitometri ile ölçüldü ve DS'larda RNA miktarı kontrollere göre fazla bulundu ($p < 0,05$). 28 DS'lu hasta ve 22 sağlıklı kişinin hem in vivo olarak sıfıncı zamanda, hem de 72 saatlik kültür sonrası total RNA miktarları Flov sitometri ile ölçüldü. Yaşları 0-27 arasındaki hastalar aynı yaş grubunda olan kontrollerle karşılaştırıldığı zaman, sıfıncı saatte DS'lularda RNAdüzeyinin arttığı bulunurken ($p < 0,05$), 72 saatlik kültür sonrasında fark bulunamadı. Yaşları 0-12 arasında olan 17 DS'lu hastalarla aynı yaş grubunda olan 14 sağlıklı kişi karşılaştırıldığı zaman kültür sonrası DS'larda RNA düzeyi kontrollere göre fazla bulundu ($p < 0,05$). Bu kısıtlı bulgular erken yaştaki DS'luların gereksiz ve boş yere RNA sentezi için enerji harcadığını işaret eder görünmektedir. DS'lar da yaş arttıkça 72 saatlik kültür sonrası total RNA miktarın da kısmen azalma olduğu bulunmuştur ($r=0,77$). DS'lar da yaşa göre RNA miktarının değiştiğini göstermek için sayıyı artırarak ek çalışma yapılması gerekebilecektir.



PS- 57

DOWN SENDROMLU VE SAĞLIKLI KONTROLLERİNİN MİTOJENLE UYARILMIŞ LENFOSİT METAFAZLARINDAKİ NOR AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İMAMOĞLU N., DEMİRTAŞ H., DÖNMEZ-ALTUNTAŞ H., HAMURCU Z.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

NORs (Nucleolus Organiser Regions), insanda bulunan beş çift akrosantrik kromozomların ikincil boğumlarında bulunan rRNA gen familyasıdır. Down Sendrom (DS)'lu hastalar, taşıdıkları fazladan 21.kromozomdan dolayı fazladan bir rRNA gen familyasına sahiptirler. İnterfazda transkripsiyonel olarak aktif olan (rRNA sentezleyen) NOR'lar metafazda da gümüş (AgNOR) boyama ile gösterilebilmektedir. Ortamdaki fitohemagglutinin (PHA) konsantrasyonu ile metafazda NOR aktivitesi gösteren kromozom sayısı arasındaki ilişkiyi incelemek üzere, 0-8 yaş arası 30 DS'lu hasta ve aynı yaş grubundaki 24 sağlıklı kişinin kanları, % (hacim/hacim) 0.37, 0.75, 1.48 ve 2.21 PHA içeren dört farklı ortama ekildiler. 72 saatlik kültürden sonra, dört farklı konsantrasyonda PHA içeren medyumlardan hazırlanan preparatlara AgNOR boyama yapıldı ve her bir PHA konsantrasyonu için 100 metafaz alanı incelenerek, aktif NOR taşıyan kromozomların ortalama sayıları bulundu.

DS'lu hastaların mitojenle uyarılmış lenfosit metafazlarındaki aktif NOR sayısının, kültür ortamındaki PHA konsantrasyonuna paralel olarak artış gösterdiği bulundu ($r=0.49$; $p<0.001$). Ancak bu özelliğe, sağlıklı kontrollerin hücrelerinde rastlanılmadı ($r=0.06$; $p>0.05$). Literatürde, kültür ortamında aktif NOR taşıyan akrosantrik kromozom sayısının kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte, aynı kişinin farklı dokularında değişmeden kaldığı ileri sürülmektedir. Ancak bulgularımız, DS'lılardaki NORs analizlerinin PHA derişimine göre değiştiğini, sonuç olarak da tüm laboratuvarlar için geçerli olabilecek bir standartizasyonun oluşturulması gerektiğini göstermektedir.



PS- 58

MİTOJEN DERİŞİMİ İLE LENFOSİT UYARIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

DEMİRTAŞ H., İMAMOĞLU N., DÖNMEZ-ALTUNTAŞ H., HAMURCU Z.

Erciyes Ü. Tıp F. Tıbbi Biyoloji AD.

İnsan lenfositlerinin mitozaya yönlendirilmesi ve kromozom analizleri için farklı laboratuvarlarımızda çok farklı derişimlerde ithal mitojen, özellikle fitohemagglütinin (FHE) kullanılmaktadır. Aynı bir iş için neden bu kadar farklı miktarlarda FHE kullanıldığı ise bilinmemektedir. Periferik kan lenfositlerini mitozaya teşvikte olası bir optimum (hem etkin, hem tutumlu) FHE derişimini bulmak için 30 Down sendromlu (DSlu) ile aynı yaş grubundan 24 kontrol kanı kullanıldı. HAM F-10 (Biological Industries, Kat. No: 01-090-1B, Kibbutz Beit, Haemek 25115 –İsrail) ortamına % (hacim/hacim) 0.37, 0.75, 1.48 ve 2.21 FHE (Biological Industries, Kat. No: 12-006-1H) konularak dört farklı PHA derişiminde ortamlar hazırlandı. Her bir DSlu ve kontrol bireylerin periferik kanları bu dört farklı miktarda FHE içeren 5ml'lik ortamlara ekildiler. 3. gün sonunda rutin kolşisin, hipotonik, fiksasyon, yıkama ve yayma işlemleri yapıldı. Her bir farklı derişimdeki tüpten hazırlanmış yaymalardan 5000-6000 arasında uyarılmış hücre sayılarak mitotik indeks (Mİ)leri % olarak belirlendi. Her bir FHE derişimi için genel Mİ ortalamaları bulundu. Bu ortalamalar, 0.37, 0.75, 1.48 ve 2.21lik FHE derişimlerine göre sırası ile DSlu'larda % 4.20, 4.57, 4.69 ve 4.19, kontrollerde de % 4.37, 5.06, 5.01 ve 4.98 olarak bulundu. Hem DSlu hem de kontrol grubu içinde önemli bireysel farklılıklar gözlemlendi. Bazılarının Mİ leri FHE derişimine göre artarken, bazılarınıninkinde düşüşler gözlemlendi. Bu değişik FHE derişimlerinden fazla etkilenmeyen birey hücrelerine de rastlandı.. Her bir şişedeki FHE miktarının sabit olduğunu, bundan sonra da değişmeyeceğini, adı geçen büyüme ortamında kullanılacağını var saydığımızda, optimum FHE miktarı, kontrollerde yaklaşık 0.75ml/ 100ml'lik ortam, DSlu'larda ise 0.75 ile 1.48 ml arasındaki bir değer olarak bulunmuştur. Sonuncusu her iki durumda da kullanılabilecektir.



PS-59

MOBİLYA FABRİKASINDA ÇALIŞAN KAYNAK İŞÇİLERİNİN ERİTROSİTLERİNDE ANTIOKSİDANT ENZİM DÜZEYLERİ

İMAMOĞLU N¹., DÖNMEZ-ALTUNTAŞ H¹., SARAYMEN R²., YERER M.B³.
DEMİRTAŞ H¹.

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Sanayide sıkça kullanılan kaynak yapımı sırasında oksidant kirlilik olarak düşünülen duman ve gazlar ortaya çıkmakta ve kaynak işçileri de bu duman ve gazlara sürekli olarak maruz kalmaktadırlar. Bir mobilya fabrikasında çalışan 35 kaynak işçisi ve 15 kontrol işçi çalışmaya alınmış ve eritrositlerinde, Superoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Malondialdehit (MDA) antioksidant enzim düzeyleri ölçülmüştür. Kaynak işçilerinde ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama SOD düzeyi: 1829.24 ± 766.92 , 1602.87 ± 593.51 Ü/gHb ($p > 0.05$); CAT düzeyi: 65.02 ± 23.85 , 57.28 ± 27.76 Ü/gHb ($p > 0.05$); MDA düzeyi: 54.11 ± 15.57 , 51.83 ± 12.64 nmol/gHb ($p > 0.05$) olarak bulunmuş ve kaynak işçilerinin eritrosit antioksidant enzim düzeyleri ile kaynak dumanına maruz kalmayan kontrol işçilerin enzim düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca sigara içmenin antioksidant sistem üzerindeki muhtemel etkisi de düşünülerek karşılaştırma yapılmış ve yalnızca SOD düzeylerinin sigara içen kaynak işçilerinde (1980.66 ± 702.03 Ü/gHb), içmeyen kaynak işçilerine göre (1498.86 ± 831.34 Ü/gHb) anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p = 0.006$). Ancak, CAT ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında kaynak işçileri ve kontrol gruplarında sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$). Sonuçlarımız, antioksidant enzim seviyeleri açısından kaynak ve kontrol işçileri arasında fark olmadığını gösterse de, kanser oluşumunda sigara kullanımı gibi diğer risk faktörlerinin etkileri olduğu göz önünde bulundurularak, kaynak işçilerinin çalışma ortamlarında daha dikkatli olmaları gerekmektedir.



PS-60

DÜŞÜK MATERYALLERİNDE SİTOGENETİK TANININ ÖNEMİ: İLK 59 OLGUNUN SONUÇLARI

KONAÇ E.¹, YİRMİBEŞ KARAOĞUZ M.¹, İNCE D.¹, NAS T.², MENEVŞE S.¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ²Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Tüm gebeliklerin %10-20'si kendiliğinden düşükler ile sonlanmakta ve bu düşük materyallerinin de %50'sine kromozomal anomaliler eşlik etmektedir. Bu nedenle gebelik kayıpları olan ailelerde, düşük materyallerinin çalışılması, ebeveynlerin kendi kromozom analizinden daha değerli olmaktadır.

Bu çalışmamızda tek veya tekrarlayan düşük öyküsü ile anembriyonik gebelik öyküsü olan ilk 59 ailenin düşük materyallerinin uzun dönem doku kültürü sonrası karyotip sonuçları sunulmaktadır. 48 materyalde (%81.3) doku kültürü başarılı iken, 6 materyalde (%10.2) canlılık saptanamamıştır. 5 (%8.5) materyalde ise laboratuvara enfekte halde ulaştığı için, karyotip hakkında bilgi edinilememiştir. Anomali oranı %18.6 iken, 11 anomalili olgunun 9'unu anöploidi, 2'sini yapısal anomaliler oluşturmaktadır. Kromozom 7, 15, 18, 21 ve 22 trizomilerine, triploidi ve tetraploidi eşlik ederken, yapısal anomalileri resiprokal translokasyon ve derivatif kromozom 10 oluşturmaktadır. Anomali belirlenen ailelerden ileri anne yaşı ile başvuran iki ailenin ve anembriyonik gebelik öyküsü ile endikasyon grubuna alınan bir ailenin 1. Düşüklerinin çalışılmasına karşın, diğer ailelerde 2. ve en fazla 7. gebelik kayıpları çalışma kapsamına alınmıştır.

Halen devam eden bu çalışma, düşük materyallerinin sitogenetik tanısında tekrarlayan gebelik kaybının sayısının yanısıra, ailenin dikkatli bir obstetrik öyküsünün de değerlendirmeye alınmasının önemini göstermesi açısından anlamlıdır.

PS-61

GRAVES OFTALMOPATİDE RETROORBİTAL DOKUDA İZLENEN APOPTOZİS

*E.BERRİN YÜKSEL KONUK¹, ERKAN YURTÇU¹, MEHMET ALİ ERGÜN¹,
ONUR KONUK², NALAN AKYÜREK³ MEHMET ÜNAL², ADNAN MENEVŞE¹*

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Graves oftalmopati, immunogenetik zeminde, çevresel faktörlerin etkisi ile aktive olan bir hastalıktır. Apoptosis otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Graves oftalmopatide retroorbital fibrokonnektif dokuda izlenen apoptosis orbita tutulumunun patogeneğinde yer alabilir. Bu çalışmada, otoimmün zeminde gelişen Graves oftalmopatide retroorbital fibrokonnektif dokuda izlenen apoptosis araştırılmıştır. Bu amaçla, ciddi Graves oftalmopatisi bulunan ve kozmetik veya fonksiyonel nedenlerle orbita dekompresyonu uygulanan olgulardan elde edilen retroorbital yağ ve fibrokonnektif dokuda apoptosis değerlendirilmiştir. Apoptosisin araştırılması için, hücrelerin morfolojik incelemeleri, DNA fragmentasyonu ve TUNEL (terminal de oxyribonucleotidyl transferase-mediated dUTP-digoxigenin nick-end labeling) yöntemleri kullanılmıştır. Sonuçta, değerlendirilen dokularda histopatolojik olarak apoptosis ile uyumlu hücre yapıları, DNA fragmentasyonları ve TUNEL sonuçları elde edilmiştir.



PS-62

ULTRAVİOLE RADYASYONU VE KARANLIK STRESİNDE DEĞİŞEN ADRENOMEDULLİN SEVİYESİ

YÜKSEL Ş

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Fizyolojik ve psikolojik stres, karmaşık etkileri ile insan yaşamında bir çok hastalığın patogeneğinde etkin faktördür. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal eksen (HPA) stresörlerce indüklenir ve homoestasisin sağlanması için endokrin ve nöronal yanıt oluşturur. Yeni keşfedilmiş bir peptid hormon olan adrenomedullin (ADM) stres şartlarında HPA eksenini üzerinden endokrin ve nörofizyolojik yanıtların düzenlenmesine katılır. Bu çalışmada akut ve kronik olarak aydınlık/karanlık stresine maruz kalmış farelerde ADM'nin plazma seviyesindeki değişiklikleri araştırıldı.

Toplam 25 erişkin erkek fare özel kafeslerde 16, 30, 45 ve 60 gün süreyle karanlıkta tutuldu. 35 fare ise 7, 14, 30, 45, 60, 75 gün boyunca günde 2 saat süreyle UVB radyasyonuna maruz bırakıldı (dalga boyu: 254-365, radyasyon:8/W/cm²). Kontrol ve deney grubundaki farelerden kan örneği alındı ve serum ADM miktarı HPLC'de ölçüldü.

Çalışma sonucunda akut ve kronik stres uygulamalarının ADM miktarını artırdığı, karanlık uygulamasında stres süresi uzadıkça ADM miktarının azaldığı buna karşın UV radyasyonunda ADM miktarının zamana bağlı olarak değişkenlik gösterdiği ve stresin sonlarına doğru arttığı saptandı.

Bu çalışma ile, stres şartlarında ADM hormonunun bazal sekresyon hızının stresörün tipine ve süresine bağlı olarak değiştiği ve ADM'nin otonomik sistemde bir modülatör olarak homeostatik dengenin düzenlenmesine katıldığı anlaşıldı.

PS-63

SODYUM NİTRİT (NaNO_2) UYGULANAN SIÇANLARDA *Chlorella vulgaris*'in KARACİĞER DOKUSUNDA ORTALAMA LİPİD PEROKSİDASYONU VE PROTEİN OKSİDASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

DOĞRUMAN H¹., TAŞKIN E¹., CANER M².

¹ İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Uzun raf ömürlü gıda maddelerinde koruyucu olarak kullanılan sodyum nitrit (NaNO_2)'in in vivo da kanserojen N nitroso bileşiklerine dönüşebileceği bilinmektedir. Çeşitli antioksidan özellikteki maddeler N-nitroso bileşiklerinin oluşumunu engellemektedir. Mineral, vitamin ve fenolik gruplar açısından zengin olan ve antioksidan özellik gösteren *Chlorella vulgaris* bir tatlı su yosunu olup Uzakdoğu diyetinde önemli yer işgal etmektedir. Bu çalışma 6 deney 2 kontrol grubu olarak planlandı (n=10).

Grup 1: Erkek sıçanlara gün aşırı (NaNO_2) 30mg/kg (deri altı)+*Chlorella v.* 200 mg/kg (ağızdan) uygulandı.

Grup 2: Erkek sıçanlara gün aşırı (NaNO_2) 30mg/kg (deri altı) uygulandı.

Grup3: Erkek sıçanlara gün aşırı *Chlorella v.* 200 mg/kg (ağızdan) uygulandı.

Kontrol 1:Erkek sıçanlara gün aşırı (NaNO_2) ve *Chlorella v.* hacminde serum fizyolojik uygulandı. Dişi sıçanlardan oluşan Grup 4, Grup 5, Grup 6 ve Kontrol 2 gruplarına da erkek gruplara uygulanan işlemlerin aynısı uygulandı. 2 aylık deney süresi sonunda eter anestezisi altında sakrifikasyon ile alınan karaciğer doku örneklerinde lipid peroksidasyon ve protein oksidasyon düzeyleri tespit edildi.

Lipid peroksidasyon değerleri erkek deney grupları ile kontrol 1 arasında karşılaştırıldığında sadece *Chlorella v.* uygulanan Grup 3 (1.9449 ± 0.13) ile kontrol 1 arasında (3.8857 ± 0.5665) $p < 0.01$ derecesinde anlamlı farklılık saptanırken en yüksek oksidasyon değeri kontrol 1'de izlenmiştir. Dişi deney grupları ile kontrol 2'nin lipid peroksidasyon değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark sadece NaNO_2 ile beraber *Chlorella v.* uygulanan Grup 4'de saptanmıştır ($p < 0.05$). Grup 5 ve Grup 6'da anlamlılık saptanamamış olmasına rağmen yine en yüksek oksidasyon değerinin kontrol 2'de olması dikkat çekmiştir.

Protein oksidasyon değerleri incelendiğinde, erkek deney gruplarından Grup 3'de (*Chlorella v.*) (70.6432 ± 1.5647) en düşük oksidasyon değeri tesbit edilirken, benzer sonuç yine *Chlorella v.* uygulanan dişi deney gruplarından Grup 6'da da (80.2370 ± 5.7542) en düşük oksidasyon değeri olarak saptanmıştır ($p < 0.01$).

Bu çalışmada saptanan sonuçlara göre, özellikle erkek sıçanlarda olmak üzere NaNO_2 'nin sebep olabileceği lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonuna karşı *Chlorella vulgaris* uygulamasının koruyucu olabileceği söylenebilir



PS-64

AZOKSİMETAN İLE İNDÜKLENMİŞ KOLON KANSERLİ SIÇANLARDA TÜRK ÇAYININ ANTİKARSİNOJENİK MEKANİZMADAKİ ROLÜ

*TUNA GÜLTEN¹, ŞEHİME TEMEL², ELİF EVKE³, PINAR ÖZTÜRK²,
ZEYNEP KAHVECİ²*

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji-Genetik ABD.

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji -Embriyoloji ABD.

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Araştırma Laboratuvarı

Birçok araştırmacı tarafından çay ekstraktlarının antikarsinojenik etkilerinin yanısıra mutajenik ve antiklastojenik etkileri özellikle mide, karaciğer, meme ve kolon kanserlerinde gösterilmiştir. Çayın antikarsinojenik etkilerinin moleküler etkileri tam olarak anlaşılmamasına rağmen karsinojenlerin çay polifenollerini tarafından detoksifiye edilerek hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve apoptozu arttırdığı düşünülmektedir.

Prostaglandinler aracıyla metabolitleri olup, hemen hemen tüm memeli dokularında farklı biyolojik aktiviteler için üretilmektedir. Cox-1'in normal fizyolojik fonksiyonları kontrol eden prostaglandinlerin yapımından sorumlu olduğu ve bir çok dokuda eksprese olduğu gösterilmiştir. Cox-2, cox-1'in tersine normal dokuların bir çoğunda tespit edilmemiştir. Premalign ve malign dokularda ise mitojenik ve inflamatuvar bir stimulusla cox-2 miktarında artış olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada azoksimetan (AOM) verilerek indüklenen kolon kanserli sıçanlarda Türk çayının antikarsinojenik mekanizmadaki rolünün araştırılması amaçlandı.

Bu amaçla, DNA hasarını belirlemek için kolon kanserli Türk çayı verilmiş sıçanların kan lenfosit kültürlerinde SCE (kardeş kromatid değişimi) analizi yapıldı. Türk Çayının cox-2, apoptotik yolda bcl-2 ve tümör süpresör gen p53 üzerine etkileri immunohistokimyasal yöntemle araştırıldı.

Yapılan SCE analizinde kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hazırlanan histolojik preparatlarda deney grubunda aberrant kript formasyon insidansı istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bulundu. Yapılan immunohistokimyasal analizlerde bcl-2, cox-2, p53 protein ekspresyonu deney grubunda kontrol grubuna göre daha az bulundu.



PS-65

KOLOREKTAL KANSERLİ OLGULARDA p53 GENİNİN MOLEKÜLER SİTOGENETİK İNCELENMESİ VE Her-2/Neu (erbB2) GENİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

AYLİN (ÖZÖN) KANLI, M. DOĞAN GÜLKAÇ

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 41900, Derince,
KOCAELİ

Batı populasyonlarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan kolorektal kanserler, gastrointestinal sistemde en sık görülen kanserlerdir. Bugüne kadar yapılan istatistiki çalışmalar; kolorektal kanser insidansının, erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda da meme ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sırayı aldığını göstermiştir. Kolorektal kanserlere bağlı ölüm oranı da diğer kanserlere göre üçüncü sırayı alır. Ülkemizde kesin veriler bulunmamakla birlikte Bilir'in bir çalışmasında, kolorektal kanserlerin malign tümörler arasında, kadınlarda 3., erkeklerde 8. sırayı aldığı ve ölüm nedenleri arasında da aynı sırayı koruduğu bildirilmiştir.

Kolorektal kanserlerin gelişmesinde genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörler de önemli rol oynar ki kolorektal kanserlerin ancak %5-10'unu kalıtsal formları oluşturmaktadır. Çok adımlı kanser gelişimi gösteren kolorektal kanserler, tümör supresör genler, onkogenler ve DNA mismatch tamir genlerindeki değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, yaşları 32 ile 72 arasında değişen 7 erkek ve 8 kadından oluşan toplam 15 kolorektal kanserli hastadan alınan tümör ve normal doku örneklerinde, kanser patogenezinde etkili olan p53 tümör supresör geninin delesyonu (17p13.1) ile erbB2 (Her-2/Neu) onkogeninin amplifikasyonun (17q11.2-q12) sinyal fenotiplerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda aile öyküsü olmayan kolorektal kanserli 15 hastadan 2 tanesinde p53 geni delesyonu saptanmıştır. Delesyon saptanan her iki olgunun da histopatolojik tipi adenokarsinom ve cerrahi evresi de Dukes B olarak belirlenmiştir. Ayrıca histopatolojik tipi adenokarsinom ve cerrahi evresi Dukes D olan sadece 1 olguda erbB2 (Her-2/Neu) amplifikasyonu laboratuvar eşik değerleri sınırında bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada p53 delesyonu ve erbB2 amplifikasyonu saptanan olguların farklı olgular olduğu görülmüştür.

PS-66

Y KROMOZOM MİKRODELESYONU OLAN İNFERTİL AİLENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

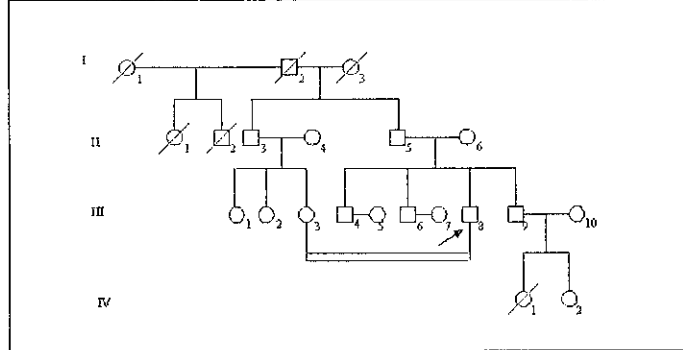
ŞAMLI H.¹, SOLAK M.¹, ŞAMLI M.²

¹Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Afyon

²Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Afyon

Y kromozom mikrodelsyonlarının yardımcı üreme teknikleri kullanılan çiftlerde babadan oğula dikey geçişi bilinmektedir. Diğer taraftan literatürde normal konsepsiyon ile Y kromozom mikrodelsyonlarının babadan oğula geçişi tartışılan konular arasında yer almaktadır.

İnfertilite nedeni ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.'na genetik danışma için başvuran 29 yaşındaki azoospermik olgunun anamnezinde; ailesinde iki infertil erkek kardeş ve bir fertil erkek kardeş tespit edilmesi üzerine tüm aile değerlendirilmeye alındı. İncelemeye alınan ailenin pedigrisi çizildi (Resim 1). Olgunun babası, amcası ve erkek kardeşlerinde periferik kandan kromozom analizi ile Y kromozom mikrodelsyon analizi yapıldı. Ayrıca infertil erkek kardeşlerin spermiyogram analizi yapıldı. Olgulara ilişkin yapılan PCR analizinde 15 marker kullanıldı.



Resim 1. Ailenin Pedigree Analizi

Aile bireylerine ilişkin genetik değerlendirme sonuçları tablo 1'de

görülmektedir. İncelemeye alınan baba ve amca hayatta olmalarına karşın ileri yaş nedeni ile semen örneği veremedi. Fertil olan erkek kardeş ise iki kız çocuğa sahip olduğu gerekçesiyle semen örneği vermedi.

Literatürde yer aldığı üzere Y kromozom mikrodelsyonu mutlaka azoospermi ile sonuçlanmamaktadır. İncelemeye alınan bu ailede baba AZFb bölgesine ait delesyonu olmasına karşın dört erkek çocuğu olmuştur. Aynı şekilde amcaları da AZFc bölgesine ait bir delesyonu olmasına karşın üç kız çocuğu olmuştur. Öte yandan infertil iki erkek kardeşde; babalarında görülen delesyon bölgesine (AZFb) ek olarak de novo delesyon bölgeleri (AZFa, AZFb, AZFc) saptanmıştır. Azoospermik olan erkek kardeşde taranan bölgeler itibarı ile babasıyla aynı delesyonu taşımakla birlikte azoospermi tespit edilmiştir; bu durum taranmamış bölgelere ait delesyonların varlığını düşündürmektedir. Fertil olan bir erkek kardeş babası ile aynı delesyon bölgesine sahip olmakla birlikte iki kız çocuğa sahiptir. Yapılan bu çalışmada normal konsepsiyon ile Y kromozom mikrodelsyonlarının babadan oğula geçişi gözlenmiştir.



PS-67

İNFERTİL ERKEKLERDE Y KROMOZOM MİKRODELESYONLARI ANALİZİ

SOLAK M.¹, ŞAMLI H.¹, ŞAMLI M.²¹Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Afyon²Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Afyon

Şiddetli erkek infertilitesi tanısı alan olguların %30'unun genetik düzensizlikler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ağır oligoastenoteratozoospermi ve azoospermi en belirgin semptom olarak kabul edilmektedir. Y kromozomunun uzun kolu üzerinde Yq11 bölgesinde spermatogenezde rolü olan önemli genler bulunmaktadır. Bu bölgelerdeki mik rodelesyonlarla bir dizi spermatogenetik bozuklukların ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D. tarafından 2001-2003 tarihleri arasında şiddetli erkek infertilitesi tanısı nedeni ile genetik danışmanlık önerilen 12 azoospermik ve 11 oligozoospermik olgu incelemeye alındı. 2-3 hafta ara ile 2 spermogram örneği, hormon profilleri, gerektiğinde transrektal ve skrotal ultrasonografi incelemesi yapıldı. İncelemeye alınan olguların tümüne periferik kandan kromozom analizi uygulandı. Ayrıca Y kromozomu üzerindeki 15 STS (sequence-tagged sites) bölgesi PCR yöntemi ile analiz edildi. AZFa bölgesine ait sY81, sY82, sY84, AZFb bölgesine ait sY127, sY142, sY164, RBM1, AZFc bölgesine ait sY145, sY152, sY153, CDY, BPY, DAZ1, DAZ2, DAZ3 marker grupları kullanıldı.

İncelemeye alınan azoospermik olguların yaş ortalaması 32.2 ± 7.4 yıl, oligozoospermik olguların yaş ortalaması ise 32 ± 7.5 yıl olarak bulundu. İnfertilite süreleri her iki olgu grubunda sırası ile 10.5 ± 8.7 yıl ve 6.8 ± 5.3 yıl olarak bulundu. Periferik kromozom analizi sonucunda yalnızca bir azoospermik olguda 47,XXY kromozom kuruluşu aptandı. Azoospermik 12 olgunun dördünde (%33), oligozoospermik olan 11 olgunun birinde (%9) Y kromozom mik rodelesyonları saptandı. Olgulara ilişkin saptanan delesyon bölgeleri tablo bir de gösterilmiştir.

Olgu No	Spermiyogram sonucu	Saptanan mik rodelesyon bölgesi
1	Azoospermi	sY81, RBM1, sY152
2	Azoospermi	RBM1, sY127, sY84
3	Azoospermi	sY84, sY276
4	Azoospermi	RBM1
5	Oligozoospermi	DAZ2, RBM1

Tablo 1. Saptanan Delesyon Bölgeleri

Y kromozomal kahtımın paternal kaynaklı olması nedeniyle yardımcı üreme teknikleri uygulaması sonrası babada gözlenen Y kromozomu düzensizlikleri erkek çocukta da gözlenebilir. Bu çalışma sonucunda ciddi spermatogenik bozukluğu olan erkeklerde; yardımcı üreme teknikleri uygulanmadan önce Y kromozom mik rodelesyonlarının araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır.



PS-68

RATLARDA OKRATOKSİN A VE MELATONİNİN BAZI BÖBREK ENZİM DÜZEYLERİ VE LİPİT PEROKSİDASYONUNA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

SOYÖZ M.¹, ÖZÇELİK N.¹, KILINÇ İ.², ALTUNTAŞ İ.²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.D.

Epidemiyolojik çalışmalar Okratoksin A'nın (OTA), insan nefropatilerinin çeşitli formlarının patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Melatonin (MEL), antioksidan ve serbest radikal süpürücü özelliklere sahiptir. Bu çalışmada melatoninin, OTA uygulanan ratlarda oluşan oksidatif hasar üzerine etkileri araştırılmıştır. Kontrol, Okratoksin A (289 µg/kg, günlük doz), OTA+ MEL (OTA, 289 µg/kg; MEL, 10 mg/kg, günlük doz) olmak üzere herbiri 8 ratdan oluşan üç grup deneyde kullanılmıştır. Dört haftalık uygulamanın sonunda, lipit peroksidasyon seviyeleri (LPO) ve katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri, böbrek dokusu homojenatlarında incelenmiştir. Ayrıca, alanin amino transferaz (ALT), alkalen fosfotaz (ALP), aspartat amino transferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve γ-glutamil transferaz (GGT) aktiviteleri de böbrek dokusunda incelenmiştir. OTA uygulanan ratlarda kontrol ile karşılaştırıldığında, LPO seviyeleri ve ALP, AST aktiviteleri önemli ölçüde artmış, SOD ve GSH-Px aktiviteleri ise azalmıştır. OTA+MEL uygulanan ratlarda SOD, GSH-Px, CAT aktiviteleri ve LPO seviyeleri değişmemiş, bunun yanında ALP ve AST aktiviteleri kontrol ile kıyaslandığında önemli ölçüde artmıştır. OTA'nın, LPO ve bazı enzim düzeylerinde artışa neden olduğu, melatoninin ise OTA tarafından oluşturulan lipit peroksidasyonunu önleyici etki gösterdiği bulunmuştur.

PS-69

DERİN VEN TROMBOZU OLAN 35 HAFTALIK GEBEDE FV LEIDEN VE MTHFRC677T MUTASYONLARININ SAPTANMASI:BİR OLGU SUNUMU

E.KESİM B.¹, BAKSU B.¹, DÖLEK B.², ÇINAR S.¹, DAVAS İNCİ.¹

¹ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

² İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü.

Venöz tromboemboliler gebelik ve puerperumda meydana gelen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Faktör V Leiden(FVL) ve Metilentetrahidrofolat redüktaz(MTHFR)C677T mutasyonlarının derin ven trombozuna(DVT) olan eğilimi arttırdığı bilinmektedir.

Amacımız ilk gebeliği düşükle sonuçlanan 2. gebeliğinde DVT nedeniyle kliniğimize başvuran hastada FVL ve MTHFR C677T mutasyonlarının saptanması ve bu durumun etiyolojideki rolünün sunulmasıdır.

OLGU:32 yaşında G2P0A1 olan hasta,gebeliğinin 35. haftasında 15 gün önce başlayan sol bacakta ağrı ve şişlik nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. Ultrasonografide gebelik haftasıyla uyumlu canlı tekiz fetus izlenmiştir. Hastada sol femoral vene kadar uzanan trombüs tespit edilmiştir. Olgumuzda Antitrombin III, Protein S, Protein C değerleri normal, Antinükleer antikor negatif, FVL ve MTHFR C677T mutasyonları heterozigot olarak saptanmıştır. Hastaya,düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikuagulan tedavi başlanmıştır.

Doğum, miadında primipar makad gelişi nediyle sezeryan ile gerçekleştirilmiş ve sağlıklı bir erkek bebek doğurtulmuştur. Postpartum dönemde 15 gün düşük moleküler ağırlıklı heparinle tedavisine devam edilmiş, kontrol doppler ultrasonunda yüzeyel ve derin venlerde lümenlerin açık olduğu izlenmiştir.

SONUÇ: FVL ve MTHFR C677T mutasyonları, gebelik sırasında meydana gelebilen DVT etiyolojisinde rol alabilir.



PS-70

TURNER SENDROMLU BİR HASTANIN ANORMAL YAPIDAKİ SEX KROMOZOMUNUN FISH ANALİZİ

F. S. PALA¹, H. GÜRKAN¹, Ü. VATANSEVER², K. TABAKÇIOĞLU¹, B. ACUNAŞ²
Ç. ALGÜNEŞ¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Yaklaşık 4000 kız doğumdan birinde rastlanılan Turner sendromu, cinsiyet kromozomu anomalileri içinde en sık karşılaşılan anöplöidilerden biridir. Etkilenen Fetusların %90'ının karyotipinde monozomi X (45, X0) görülür. Bu durum X kromozomlarının mayoz bölünme sırasında ayrılamaması (non-disjunction) sonucu ortaya çıkar.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yeni Doğan Servisine kongenital nefrotik sendrom düşünülerek sevk edilmiş 3 günlük 2850 gr ağırlığında, 47 cm boyundaki kız bebeğin yapılan fizik muayenesinde; yele boyun, saç çizgisi düşüklüğü, her iki kulağın geniş olduğu, burun kökü basıklığı, meme başlarının ayrık, her dört extremitte el ve ayak üstlerinde lenf ödem ve kubit valgus deformitesi olduğu tespit edildi. Hastanın klinik olarak Turner sendromu olduğu düşünüldü ve klasik sitogenetik metod ile 45 X0 olduğu saptandı. FISH analizi sonucunda ise hem interfaz hem de metafaz hücrelerinde ~ %98.5 oranında X monozomi tespit edildi. Mozaiklik oranı interfaz hücrelerinde %1.3, metafaz hücrelerinde %1.5 olarak gözlemlendi.

Bu çalışmada , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Yeni Doğan Servisine yatırılan klinik olarak ve karyotip analizi ile Turner Sendromu tanısı konulan bir hastaya FISH yöntemi uygulanarak sonuç sitogenetik yöntem ile karşılaştırıldı.



PS-71

AKUT LÖSEMİ ÖN TANISI İLE REFERE EDİLEN OLGULARDA SİTOGENETİK ANALİZ SONUÇLARI

GÜRAN, Ş¹, FEN, T², TUNCA, Y³

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Demetevler Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bölümü

³ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Akut lösemi tanısı hem akut lenfositik lösemi (ALL), hem de akut myelositer lösemi (AML) klinik tablolarının içerdiği ağır bir klinik tablodur. ALL genellikle çocukluk döneminde sıklıkla gözlemlendiği halde AML 50 yaş sonrası dönemde sık rastlanan bir hastalık türüdür. Her iki hastalıkta etyoloji tümü ile ortaya koyulabilmiş değildir. Olgularda detaylı laboratuvar inceleme yapmadan hastalığı tiplere ve subtiplere ayırmak zordur. Bu aşamada moleküler bulgular ve sitogenetik anaomaliler hastalığın tipini bulmada ve prognozun tayininde altın değerindedir. Burada akut lösemi ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen 32 olguya ait bulgular verilmekte ve sonuçlar tartışılmaktadır. Yaşları 26' nın altında olan 12 olguda detaylı inceleme sonucunda ALL tanısı konmuş, bu olguların %75 inde (8 olgu) farklı kromozomları içeren sayısal ve yapısal anomaliler tanımlanmıştır. AML tanısı alan 20 olgunun 14' ünde (%70) farklı sayısal ve yapısal anomaliler gözlenmiştir. Dört olguda t(8;21) sitogenetik anomalisi AML M2 tanısını güçlendirmiş, bu olguların ikisinde yapılan moleküler çalışma elde edilen bulguyu destekler nitelikte çıkmıştır. Bir olguda gözlenen t(15;17) sitogenetik anomalisi ve destekleyen laboratuvar ve klinik bulgular ile olgu AML M3 tanısı ile takibe alınmıştır. İki olguda bulunan 7q- sitogenetik anomalisi, iki olguda bulunan trizomi 8, bir olguda bulunan trizomi 8 ve 13q- sitogenetik anomalileri MDS den geçişli AML tanısını desteklemiştir. t(8;22) sitogenetik anomalisi ile bir olguya Ph pozitif ALL tanısı konmuş ve kötü prognoz belirteci olarak yorumlanarak tedavi başlanmıştır. Elde edilen bulgular akut lökoz ön tanısı ile gelen olgularda sitogenetik bulguların önemini göstermektedir. Olgularda klinik, biyokimya, immünoloji, patoloji ve moleküler genetik bulguların sitogenetik bulgular ile birleştirilmesi sonucu doğru tanı ve prognozun belirlenmesi mümkündür.



PS-72

BAZI TRİFENİL İMİDAZOL TÜREVLERİNİN AMES TESTİ PLAK İNKORPORASYON VE ÖN İNKÜBASYON YÖNTEMLERİ İLE MUTAJENİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

MERCANGÖZ A., AYDOĞDU F.K.

Osmangazi Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü 26480 ESKİŞEHİR

Ames Salmonella mutajenite testinde genellikle kullanılan iki farklı yöntem vardır. Bunlar plak inkorporasyon yöntemi ve ön inkübasyon yöntemidir. Bu çalışmada 2-(2-hidroksifenil)-4,5-bis-(4-metilfenil)-imidazol, 2-(2-nitrofenil)-4,5-bis-(4-metilfenil)-imidazol, 2-(2-hidroksifenil)-4,5-bis-(4-metoksifenil)-imidazol, 2-(1,3-benzok-sazol-5'il)-4,5-bis-(4-me-tilfenil)-imidazol olmak üzere 4 farklı substitüe trifenil imida-zol türevinin mutajenik aktivitesi bu iki yöntem yardımıyla postmitokondrial sıçan karaciğer preparatı (S9 karışımı) varlığında ve yokluğunda, Salmonella typhimurium TA 98 ve TA 100 suşları ile araştırıldı. Kimyasal maddelerin sitotoksik dozu belirledikten sonra, deneylerde 10 µg/plak 100 µg/plak, 1000 µg/plak ve 2500 µg/plak olmak üzere dört farklı doz kullanıldı. Test edilen maddelerin hiçbiri S9 karışımı yokluğunda, TA 98 ve TA 100 suşlarında direkt mutajenite göstermedi. Bununla birlikte, tüm maddelerin S9 karışımı varlığında ve TA 98 suşu ile zayıf mutajenik etki gösterdiği belirlendi.



PS-73

PİMER SJÖGREN SENDROMU, SİSTEMİK LUPUS ERİTEM ATOSUS VE SİSTEMİK LUPUS VE SEKONDER SJÖGREN SENDROMUNDA 52kDa-60 kDa Anti-SSA/Ro OTOANTİKORLARI

FATMA ÖZBAKIR, SEVAL MASATLIOGLU, EMİRE SEYAHİ, NUR AKGÜN VE İZZET FRESKO.

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı.

RNA'nın SSA/Ro proteinine karşı oluşan otoantikorlar primer Sjogren Sendromunda(pSS), Sistemik Lupus Eritematozus(SLE) ve Romatoid Artrit ve sekonder Sjogren sendromunda(sSS) gösterilmiştir. Bu antikorların, SSA/Ro proteininin 60kDa yada 52 kDa luk yapılarına karşı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda anti-SSA/Ro pozitif pSS, SLE, SLE ve sSS li hastalarda bu antikorun 52 kD ve 60 kD spesifitelerini araştırmak amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya American College of Rheumatology (ACR) kriterleri ile tanısı konmuş pSS (n=19; yaş ortalaması: 56±17), SLE (n=49; yaş ortalaması: 35±13) ve SLE ve Sss (n=7; yaş ortalaması: 43±12) hasta alınmıştır. Tüm hastalarda ELİSA(Clark-USA) ile anti-SSA/Ro antikorları ölçülmüştür. Yapımcı firmanın önerdiği 0,9 AU/ml ve üzeri pozitif olarak kabul edilmiştir. Anti-SSA/Ro pozitif hasta serumlarında immunoblotting(Euroimmun-Germany) ile antikorların 52kDa ve 60kDa spesifiteleri değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Tablo 1 pSS, SLE ve SLE + sSS hasta gruplarında anti-SSA/Ro antikor sıklığını, Tablo 2. AntiRo(+) hastalarda anti-SSA/Ro 52kDa ve anti-Ro 60kDa antikor sıklığını göstermektedir.

Tablo 1

	n	% (n)
pSS	19	68 (13)
SLE	49	33 (16)
SLE+sSS	7	86 (6)

*ANOVA p=9.78, p= 0.0001, pSS vs SLE, SLE vs SLE+sSS anlamlı.

Tablo 2

	n	Anti-SSA/Ro 52kDa+SSB*	Anti-SSA/Ro 60kD**
pSS	13	78%	16%
SLE	6	13%	50%
SLE+sSS	6	66%	16%

**ANOVA p=2.49, p= 0.1.

Tartışma : Bu çalışmada anti-SSA pozitif hastalarda, anti-SSA/Ro52kD antikorları pSS'de SLE'ye göre, SLE+sSS hastalarında ise SLE'ye kıyasla daha yüksek sıklıkta bulunmuştur. pSS ve SLE+sSS grupları arasında farklılık görülmemiştir. A-SSA/Ro60kD antikorları ise 3 grup arasında herhangi bir fark göstermemiştir. Anti-SSA pozitif hastalarda Anti-SSA/Ro 52 kDa varlığının Sjogren sendromu ve SLE'nin ayırıcı tanısında rolü olabileceği düşünülmüştür.



PS-74

SİKLOSPORİN-A VE TAKROLİMUS' LU KOMBİNASYONLARIN LENFOSİT PROLİFERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

HAYRİYE Ş¹, ÇİFTÇİ, SELVİ A. KAYA¹, MEHMET GÜRTEKİN¹, FİLİZ AYDIN¹,
MAHMUT ÇARİN¹

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

Transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi, nakledilen doku veya organın alıcıda uzun süre yaşaması için önemlidir. Siklosporin-A (Cyc-A), Metilprednizolon (MeP) ve Azatioprin (Aza) immünsupresif tedavide en sık kullanılan ajanlardır. Graft rejeksiyonu önlemek ve daha iyi graft sürvi elde etmek için son yıllarda bilinen immünsupresif ajanların yanı sıra Takrolimus (FK506), Mikofenolat Mofetil (MMF), Sirolimus (SRL) gibi yeni immünsupresifler de geliştirilmiştir. Bu immünsupresif ajanlar klinikte çeşitli kombinasyonlarda uygulanmaktadır.

Çalışmamızda immünsupresif ajanların etkinliklerini görmek amacıyla, transplantasyona hazırlık aşamasında olan 30 hasta ve verici çiftine standart Karışık Lenfosit Kültür (standart Mixed Lymphocyte Culture = sMLC) testi uygulanmıştır. sMLC testine paralel olarak, hazırlanan seride kültürü yapılan lenfositlerin üzerine fitohemaglutinin (PHA) eklenerek stimüle edildi. Ayrıca PHA ile stimüle edilerek hazırlanan farklı serilerin lenfositleri üzerine de , immünsupresif ajanlar; Cyc-A+Aza+MeP, Cyc-A+MMF+MeP, FK506+Aza+MeP ve FK506+MMF+MeP kombinasyonları eklenerek lenfosit proliferasyonu üzerindeki inhibisyon etkileri karşılaştırılmıştır.

sMLC' ye paralel olarak yaptığımız PHA ile stimüle edilen kuyulardaki proliferasyon değerlerinde artışlar gözlemlendi. Bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Dört farklı kombinasyonun testteki inhibisyon etkileri karşılaştırıldığında; en düşük inhibisyon etkisinin Cyc-A+Aza+Mep olduğu görüldü. Bu kombinasyonun Cyc-A+MMF+Mep ile arasındaki fark (AA ve AV yönünde) anlamlı değilken ($p=0.206$ ve $p=0.156$); FK506+Aza+Mep ve FK506+MMF+Mep ile karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. İn vitro ortamda en yüksek inhibisyon etkinin FK506+MMF+Mep olduğu saptandı. Bu kombinasyonun FK506+Aza+Mep ile arasındaki farkın (AA ve AV yönünde) anlamlı olmadığı ($p=0.217$ ve $p=0.217$); Cyc-A+Aza+MeP ve Cyc-A+MMF+Mep ile karşılaştırıldığında da farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$) belirlendi.



PS-75

TİP 2 DİYABETTE NEFROPATİ İLE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ (CONVERTING) ENZİM (ACE) GENİ İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ BAĞLANTI*

DEĞİRMENCİ İ.¹, KEBAPÇI N.², BAŞARAN A.¹, EFE B.², GÜNEŞ H.V.¹, AKALIN A.², KURT H.¹, URHAN M.³

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin delesyon (D) aleli diabetes mellitusta böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte gözlenmektedir. Ancak bu durum toplumdaki farklılıklar göstermektedir. Bu amaçla, biz de diyabetik nefropati ve retinopati ile ACE gen polimorfizmleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek düşüncesiyle bu çalışmayı planladık. Bunun için, 143 tip 2 diyabet hastası (43 mikroulbuminüri ve 96 mikroulbuminüri olmayan) ve 133 normal kontrollerden alınan kandan elde edilen DNA'da ACE geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanımlandı. Genotip dağılımı ile spektrofotometrik olarak ölçülen serum ACE aktivitesi değerleri arasındaki ilişki kontrol grubu ve tip 2 diyabetli grup arasındaki bağlantı istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Bu çalışma sonunda; diyabetli hastalarla sağlıklı kişiler arasında ACE I/D polimorfizmi ile alel sıklığı yönünden önemli bir farklılığın olmadığı, D alel sıklığının hastalarda % 55.2, kontrollerde % 50.4; I alel sıklığının hastalarda % 44.8, kontrollerde % 49.6 olduğu belirlendi. DD genotipi sıklığı hastalarda % 28.4 iken, kontrollerde % 21.1 olarak belirlendi. ACE aktivitesinin DD genotipine sahip homozigot hastalarda (DD= 65,49 U/L), heterozigot (ID= 41,43 U/L) ve homozigot I (II= 35,78 U/L) hastalardan önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Sadece DD genotipinde, diyabet süresi ile nefropatiyi işaret eden sistolik kan basıncı ve albuminürinin pozitif, kreatinin klirensinin negatif ilişkisi gözlenmiştir. Nefropati gibi bir mikroulbuminüri komplikasyonu olan retinopatinin de DD genotipinde diyabet süresi ile ilişkisi diğer genotiplere göre daha belirgindir. Nöropatinin ACE gen polimorfizmi ile bağlantısı ise, II genotipi olanların nöropatiden daha iyi korunduğu izlenimini vermektedir.

Sonuç olarak ACE geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi ile diyabetik nefropati ve retinopati arasında önemli bir ilişki olmadığı, nöropati ile bir ilişkinin olduğu, ancak DD genotipi ile albuminüri, retinopati ve sistolik tansiyon arasında diyabet süresine bağlı olarak pozitif korelasyon olduğu ortaya kondu.



PS-76

DNA DİZİ ANALİZİ İLE PROTHROMBİN G20210A DEĞİŞİMİ SAPTANMIŞ ÖRNEKLERDE REAL TIME PCR YÖNTEMİNİN GÜVENİRLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

H. İLKE ÖNEN, EBRU ALMAYANLAR, MÜGE MISIRLIOĞLU, SERDAR TUNCER
Metis Biyoteknoloji LTD., ANKARA

Prothrombin geni 3' UTR bölgesinde tanımlanan G20210A mutasyonunun venöz tromboembolizm için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu mutasyonun saptanmasında polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayanan yöntemler tarif edilmiştir.

Real time PCR cihazlarında, floresans rezonans enerji transferi yöntemi ile eş zamanlı amplifikasyon ve amplifikasyon ürünü saptanmaktadır. Light Cycler' Real Time PCR sisteminin amplifikasyon ürünü erime noktasını (T_m) hassas olarak belirleyebilmesi mutasyon analizleri için de imkan sağlamaktadır.

Bu çalışmada, DNA Dizi analizi ile mutasyonu saptanan arşiv DNA' lar kullanılarak Real Time PCR sisteminin güvenilirliğini araştırmayı amaçladık. Laboratuvarımızda OpenGene" otomatik DNA dizi analizi sistemi ile Prothrombin G20210A değişimi saptanmış 14 heterozigot, 1 homozigot arşiv DNA örneği çalışma kapsamına alınmıştır. Ayrıca mutasyon saptanmayan 10 adet DNA örneği de kontrol olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Prothrombin G20210A Mutation Detection Kit (Roche Diagnostics GmbH, Almanya) kullanılarak Light Cycler' sistemi ile arşiv DNA' lar analiz edilmiştir.

Light Cycler' Real Time PCR sistemi ile saptanan Prothrombin G20210A gen bölgesi nükleotid değişimlerinin DNA dizi analizi sonuçlarıyla tamamen uyumlu olduğu belirlenmiştir. Real Time PCR analiz sisteminin Prothrombin G20210A mutasyonunun analizinde pratik ve güvenilir bir sistem olduğu doğrulanmıştır.



PS-77

ON FARKLI-ARİL SUBSTİTUE FENANTREN TÜREVİNİN GENOTOKSİK ETKİLERİNİN AMES TESTİ VE ALLIUM TESTİ İLE ARAŞTIRILMASI

AYDOĞDU F.K.¹, MERCANGÖZ A.¹, GÖMÜRGEN A.N.²

¹ Osmangazi Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü ESKİŞEHİR

² Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü ANKARA

Bu çalışmada ilaç hammaddesi olarak sentezlenmiş 9-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il) fenantren, 9-(4,5-di-[p-tolil]-1H-imidazol-2-il) fenantren, 9-(4,5-di-[p-anizilil]-1H-imidazol-2-il)fenantren, 9-(1H-benzimidazol-2-il)fenantren, 9-(5-metil-1H-benz-imidazol-2-il) fenantren, 9-(5-nitro-1H-benzimidazol-2-il) fenantren, 9-(5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il)fenantren, 9-(5,6-dikloro-1H-benzimidazol-2-il) fenantren, 9-(naf-to[1,8-d]pirimidin-2-il) fenantren,ve 9-(fenantro[9,10-d] imidazol-2-il) fenantren olmak üzere on farklı orijinal 9-aril substitue fenantren türevi önce Ames Testi plak inkorporasyon yöntemi kullanılarak Salmonella typhimurium TA98 ve TA100 suşları yardımı ile postmitokondriyal sıçan karaciğeri preparatı (S9 karışımı) varlığında ve yokluğunda, mutajenik potansiyelleri açısından test edildi. Bu maddelerden 9-(5-nitro-1H-benzimidazol-2-il) fenantren bileşiğinin mutajenik etki gösterdiği belirlendi. Aynı bileşik daha sonra Allium test ile Allium cepa kök ucu hücrelerinde, kromozomlar üzerindeki etkisi açısından test edilerek, en fazla c-metafaz olmak üzere; sıkışık metafaz, dağınık metafaz, metafazda dışarda kalmış kromozom ve poliploid hücreler şeklinde kromozom anomalilerine neden olduğu belirlendi. Karşılaştırma yapmak amacıyla Ames Testinde mutajenik etkisi görülmeyen maddelerden 9-(fenantro[9,10-d]imidazol-2-il) fenantren bileşiğine de Allium testi uygulandığında, aynı tip kromozom anomalilerine rastlanmasına rağmen bu anomalilerin test standartlarına göre çok düşük oranlarda olduğu saptandı.



PS-78

PSORİASİS İLE VİTAMİN D RESEPTÖR GENİNİN FOK I POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

*İBRAHİM AÇIKBAŞ¹, BERNA ŞANLI ERDOĞAN², ŞENİZ ERGİN²
HÜSEYİN BAĞCI¹*

*Tıbbi Biyoloji ABD¹, Dermatoloji² ABD, Tıp Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi,
DENİZLİ*

Psoriasis, epidermal proliferasyonda artma ve diferansiasyonda bozulma ile karakterize eritemli, skuamlı bir hastalıktır. Kültüre insan keratinositlerinde proliferasyonu inhibe ettiği ve terminal diferansiasyonu indüklediği bildirilen vitamin D türevlerinin hem topikal, hem de oral kullanımlarının psoriasis tedavisinde güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır. Ancak bazı hastaların vitamin D tedavisine dirençli olduğu da gösterilmiştir. Vitamin D Reseptör (VDR) genindeki genetik polimorfizmlerin, keratinositlerin 1,25(OH)2D3 aracılığıyla ortaya çıkan normal fizyolojik yanıtını etkilediği ve 1,25(OH)2D3 ve onun analoglarıyla tedaviye yanıtındaki değişkenliği açıklayabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada VDR geninin ekson 2 bölgesindeki Fok I polimorfizminin psoriasis ile aralarında herhangi bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Altmışbir psoriasis olgusuna ait venöz kan örneğinden tuzla çöktürme yöntemiyle DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA örnekleri VDR geninin ekson 2 bölgesine özgül primerler ile 2Ü Taq DNA polimeraz kullanılarak, 50_1 toplam reaksiyon hacminde amplifiye edilmiştir. 10_1 amplifikasyon ürünü 2-5 Ü Fok I enzimi ile 20_1 kesim reaksiyonunda 4-6 saat kesildikten sonra %2'lik Et-Br ile boyanmış agaroz jel elektroforezinde ayrılmıştır.

Yirmialtı olguda (%42,62) FF, 27 olguda (%44,26) Ff ve 8 olguda (%13,11) ff genotipi saptanmıştır. Dayanağ ve ark. 86 sağlıklı bireyden oluşan çalışmalarında ise FF %54,7, Ff %36,0 ve ff %9 olarak bulmuştur.

PS-79

SIÇANLARDA SİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTEDE ADRENAL MEDULLA DOKUSU TOTAL RNA SEVİYELERİ VE ERDOSTEİNİN ETKİSİ

*YILMAZ H.R.¹, KOTUK M.², AĞLAMİŞ S.³, SÖĞÜT S.⁴, SELAMOĞLU Z.⁵,
YILDIRIM Z.², AKYOL Ö.⁶*

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Isparta İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Göğüs Hastalıkları, ³Farmakoloji ve ⁶Biyokimya Anabilim Dalları, ⁵Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Malatya

⁴ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay

Sisplatin böbrek, akciğer, testis, mesane, baş-boyun kanserleri ile nöroblastoma gibi birçok solid tümörün tedavisinde yaygın olarak kullanılan antineoplastik bir ilaçtır. Sisplatin vücutta aşırı serbest radikal üreterek nefrotoksisitenin meydana gelmesine neden olmaktadır. Bu yan etkisinden dolayı klinik uygulamalarda doz kısıtlamasına gidilmektedir. Erdosteine klinikte mukolitik ve ekspektoran olarak kullanılmaktadır. İçerdiği serbest -SH grubundan dolayı antioksidan özelliği olan bir ajandır. Bu çalışmada, sıçanlarda sisplatin ile oluşturulan akut böbrek yetmezliğinde koruyucu olarak uygulanan oral erdosteinin adrenal medullada total RNA seviyeleri üzerine etkisi araştırıldı. Araştırmada yirmi iki adet Sprague-Dawley sıçan kullanıldı: Kontrol grubuna (n=6), intraperitoneal (i.p.) %0.9 salin; Sisplatin grubuna (n=8), i.p. 7 mg/kg tek doz sisplatin ve Sisplatin+Erdosteine grubuna (n=8), sisplatin (7 mg/kg) tek doz ve oral 10 mg / kg / gün erdosteine yedi gün süreyle verildi. 7. gün sıçanların adrenal medullaları alındı. Total RNA seviyeleri spektrofotometrik olarak tayin edildi. Sisplatin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sisplatin grubunda total RNA seviyesinde anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi. Sisplatin+erdosteine grubu ile sisplatin grubu karşılaştırıldığında, Sisplatin+erdosteine grubunda total RNA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu ($p<0.02$).

Sonuç olarak, adrenal medullada sisplatinin neden olduğu total RNA azalmasının erdosteine grubunda artmış olarak bulunması bu ilacın adrenal medulla üzerine yararlı etkilerinin olabileceğini göstermektedir



PS-80

BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARDA GENETİK POLİMORFİZMLERİN ARAŞTIRILMASI

DEMOKAN S.¹, DEMİR D.², SÜOĞLU Y.², KIYAK E.², DALAY N.¹

¹ İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı

Baş-boyun kanserleri dünyada en yaygın kanserler arasında 5. sırada, gelişmekte olan ülkelerde ise 2. sırada yer almaktadır. Ülkemizde bu konuda sağlıklı bir kanser kayıt sistemi bulunmadığından görülme sıklığı hakkında bilgi mevcut değildir. Yapılan çalışmalar genetik yatkınlığın bu kansere yakalanma riski açısından önemli bir rol oynadığını göstermekte, hem hücre siklusunda görev alan, hem de DNA onarımını kontrol eden genlerdeki kalıtsal polimorfizmlerin genetik yatkınlığın altında yatan neden olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan baş-boyun kanserleri çevresel faktörlerle genetik yatkınlık arasındaki etkileşimi gösteren iyi bir modeldir. Çalışmada DNA zincir kırıklarının onarımında rol oynayan XRCC1 ve hücre siklusunun düzenlenmesinde rol oynayan bir protoonkogen olan Siklin D1 (CCND1) genlerindeki polimorfizmler araştırılmıştır. Çalışma kapsamında baş-boyun kanserli 51 hastadan tümör dokusu, normal doku ve periferik kan örnekleri ile sağlıklı 40 kişiden periferik kan örnekleri toplandı. Toplanan tüm örneklerden DNA elde edildikten sonra DNA'ların elektroforetik kalite kontrolü yapılarak spektrofotometrik ölçümleri gerçekleştirildi. Polimorfik bölgeler PCR ile çoğaltıldıktan sonra uygun restriksiyon enzimleri kullanılarak kesildi ve sonuçlar UV transilluminatör yardımıyla değerlendirildi. Polimorfik dağılımlar sağlıklı kişilerdeki allel frekansları ile kıyaslandı ve hastaların klinik ve patolojik bulgularıyla ilişkileri araştırıldı. DNA onarım genlerinde ve hücre siklusunda rol oynayan genlerde mevcut genetik varyantlar kanser riskini belirlemek açısından değerlendirilerek bunların klinikte birer marker olarak kullanılabilirliği araştırıldı.



PS-81

LİZOZİM GENİNİN LAKTİK ASİT BAKTERİLERİNDE KLONLANMASI

A.SELN AKINALP , MELTEM AŞAN, NUMAN ÖZCAN

Ç.Ü. Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü

Lizozim (muramidaz), prokaryotik bakteri hücre duvarlarının hidrolize olmasını katalizleyen bir enzimdir. Bugün, çok yönlü aktiviteleri sebebiyle bir çok alanda uygulama imkanı bulan lizozim, gıda sanayiinde yiyeceklerin raf ömrünün uzatılması ve koruyucu etkisi yanında anti-tümör, anti-metastatik etkileriyle de immün sistemi uyarmaktadır.

Bu çalışmada *Clostridium tyrobutyricum* kökenli bakterilerin peynir tenekelerinde oluşturacağı şişme (Blowing) probleminin giderilmesi ve peynir kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca süt emen buzağılara yedirilerek probiyotik etkisi araştırılacaktır.

Bu sebeple; peynirin doğal florasında bulunan *Lactococcus lactis* ve ayrıca bir yoğurt bakterisi olan *Streptococcus thermophilus* bakterilerinde eksprese olabilecek bir mekik vektör geliştirilmiştir. Prokaryotik hücre duvarını parçalama özelliğine sahip T4 Bakteriyofaj lizozim geni bu mekik vektöre takılarak, *Streptococcus thermophilus* ve *Lactococcus lactis* bakterilerine aktarılmış ve böylece bu bakterilere lizozim enzim aktivitesi kazandırılmıştır.

PS-82

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA p53 TÜMÖR SÜPRESSOR GEN MUTASYONLARININ DİZİ ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI

ALPTEKİN D¹, LÜLEYAP Ü¹, TOPÇUOĞLU MŞ², WOLFRAM H³, GÜZEL Aİ¹,
PAZARBAŞI A¹, KASAP M¹, KASAP H¹ FROSTER UG³

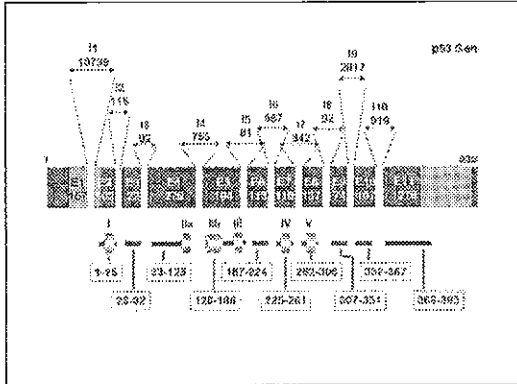
¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi A.B.Dalı Adana

³Leipzig Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnsan Genetiği Enstitüsü, Leipzig, ALMANYA

Kanserleşme prosesinde çok önemli rol oynayan p53 tümör süpressör geni; 17. kromozomun kısa kolunda yer alan ve 11 ekzonu bulunan bir gendir. 53 kD ağırlığında 393 aminoasit uzunluğunda tümör süpressör proteinini kodlar. Bu nedenle bu gen tarafından sentezlenen p53 proteini hücre siklusunun önemli bir regülatörü ve bir transkripsiyon faktörüdür.

P53 geninin memeli, amfibi, kuş ve balıklarda yapılan dizi analizlerinde büyük bir homoloji gösteren ve evrimsel açıdan çok önemli olan, korunmuş 5 domain bölgesinin bulunduğu saptanmıştır. Bu korunmuş domain bölgelerinden 4 tanesinin exon 5 ile 8 arasında sırası ile; kodon 117-142, 171-181, 234-258 ve 270-286 arasında olduğu aplanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. p53 geninin yapısı

P53 geni üzerinde bugüne kadar pek çok mutasyon tespit edilmiş olup mutasyonların %75'nin kodon 26 ile 332 arasında olduğu görülmüştür. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda p53 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan akciğer kanserlerinin %33 (adeno karsinoma) ile %70 (küçük hücreli akciğer kanseri) arasında değiştiği bulunmuş olup özellikle 175, 248 ve 273 kodonların sıcak noktalar olduğu bildirilmiştir.

Bu nedenle Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Akciğer kanseri ön tanısı ile ameliyat edilen 24 hastadan sağlanan kanserli dokulardaki p53 geni mutasyonlarının en fazla görüldüğü Ekzon 4-9 arasında kalan ekzon, ekson-intron kavşağı ve intronik bölgeler otomatik dizi analizi ile araştırılmıştır.

İncelenen toplam 24 örneğin 18 tanesinin 4. ve 9. eksonları arasındaki kodon 38 -318 bölgesinde missens mutasyon saptandı. Bu mutasyonların 55'nin heterozigot, 3'nün homozigot olduğu, aynı şekilde intron 4-9 arasında kalan bölgenin dizi analizi sonucu saptanan 19 missense mutasyonun 6'sının heterozigot ve 13'nün homozigot olduğu bulundu.

8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi



14-17 Ekim 2003 ADANA

YAZARLAR DİZİNİ

**A**

Acunaş B.162
 Açıkbaş İ. 170
 Ağlamış S. 71,171
 Ahi S. 121
 Akalın A. 78,116,167
 Akçay A. 63
 Akgün N. 165
 Akın P.72
 Akınalp A.S.173
 Akışık E.Z.123,124
 Akpınar B.61,77,137
 Akpınar G.
 Akyıldız S.105
 Akyol Ö.71,171
 Akyürek N.153
 Akyüz Gölgeci F.67
 Alagöl F.7,86
 Algüneş Ç.162
 Almayanlar E.168
 Alptekin D.3,111,174
 Altınbaşak Ş.108
 Altınışık J.102
 Altıntaş A.111
 Altıntaş N.7,56,141,142,143
 Altuğ T. 8,69,70
 Altuntaş İ.148,149,150,151
 Aral E.70
 Arat Z.63
 Arslan A.120,121
 Aşan M.173
 Aşçı M.141,142
 Aşçı R.96
 Ata N.79
 Atabey N.7,8,11,42,44
 Ataç F.B.8,9,63,73,74
 Ateş Aras N.8,62,130
 Ateş C.62
 Atik U.130
 Avşar M.127,128
 Aydın F.135,136,166
 Aydoğdu F.K.164,169

Ayna T.K.136

Ayter Ş.6,8,15

B

Bağcı G.9
 Bağcı H.7,8,170
 Bağcı H.93,95,96,97
 Bakır S.104
 Baksu B.161
 Balcı N.94
 Balım Z.113,115
 Barlas Ö.120
 Başaran A.70,76,78,79,116
 Başaran N.6,8,10,27,55
 Baykara M.7,53,64
 Baykara O.101
 Bekar M.132
 Berker-Karavizüm S.64
 Beşe T.67
 Bezzina Wettinger S.115
 Bırakoğlu B.127
 Bilaloğlu R.131,132
 Bilen C.Y.96
 Biray Ç.112
 Bircan R.127,128
 Bora E.88
 Bozdemir H.107
 Bozkurt A.İ.125
 Brautigam S.85
 Budak T.10,35
 Bulut H.133
 Buyru F.126
 Buyru N.98,101,102
 Büyükberber N.120
 Büyükdevrim A.S.61,77

C

Caner M.155
 Cantürk M.121
 Cengiz K.97
 Ceyhan B.122,128
 Coşar B.118

Ç

Çabuk M.142
 Çağatay P.61,77
 Çakmak E.A.8,120
 Çam F.S.141,142
 Çamdeviren H.62,129,130
 Çamlıca H.126
 Çarin M.135,136,140,166
 Çeçener G.131,132
 Çengel A.119
 Çetin K.132
 Çetin M.103
 Çınar S.161
 Çınar Z.104
 Çirakoğlu B.128
 Çiftçi H.Ş.136
 Coğulu Ö.114
 Çolak A.68,104,105
 Çolak T.63
 Coşar B.118

D

Dağıstanlı F.K.8,67,68
 Dak E.61,77
 Dalay N.123,124,125,126
 Davas İ.161
 Dede M.66
 Değirmenci
 İ.55,70,76,78,79
 Deligezer U.124
 Demir D.172
 Demirhan O.57,138,139
 Demirhindi H.85
 Demirtaş H.148,149,150
 Demirtüstü C.116
 Demokan S.126,172
 Dikmen M.76,79
 Dilek K.131
 Dirice E.64,65
 Doğruman H.69,155
 Doğu O.129
 Dölek B.161



Dönmez A. H.149,150,151
Dönmez O.131
Döventaş A.89
Dursun E.75,86
Duvarcı Y.140
Dündar S.V.122

E

Efe B.78,116,167
Egeli Ü.131,132
Eker E.75
Ekmekçi A.117
Elibol B.74
Elipek T.62
Eraslan S.99
Ercan B.62,130
Erçal D.88
Erdal M.E.129
Ergül E.7,52,137
Ergün M.A.117,119,153
Erkan A.F.153
Erken E.84
Eroğlu S.99
Ersoy B.142,143
Ertan T.75
Eryüksel E.127
Esen A.141
Evke E.156

F

Fırat F.D.69
Fresko I.165
Froster U G.16,85,174

G

Gezen Ak D.75,86
Giray Ö.88
Gögebakan B.120,121
Gömürgen A.N.169
Görücü Ş.120
Göze İ.104
Güçüyener D.76

Güden M.61,77
Güleç M.71,
Gülkaç M.D.157
Güllülü M.131
Gülten T.156
Günay D.61
Gündeş S.7,54
Gündüz C.112,114
Günel M.80
Güneş H.V.55,70,76,78,79
Güneş S.93,96
Güneşçar R.84
Güran Ş.66,163
Gürel Ç.B.72
Gürkan H.162
Gürtekin M.37,69,135,136,140
Güven M.144
Güven S.G.144
Güzel İ.85,107,108,109,110,111
Güzelhan Y.52
Güzeloğlu Kayışlı Ö.80

H

Haberal M.63,134
Hamurcu Z.148,149,150
Haşcelik G.122
Hatemi H.82
Hatırnaz Ö.83
Hattori N.74
Hergüner Ö.108.

I

İtrli G.133

İ

İğci Y.Z. 120,121
İmamoğlu N.148,149,151
İnce D.118,152

K

Kadioğlu O.145
Kahraman H.51,86

Kahveci Z.156
Kalay E.100
Kaleağası H.129.
Kalender S.55
Kalender Y.55
Kandemir N. 113
Kanlı Özön A. 157
Kara İ. 7
Kara N. 93,94,95,96
Karagüzel A. 100
Karakaş S. 130
Karamızrak T. 113,115
Karlı N. 132
Karlı Ö. 137
Kasap H.84,85,107,108,109,110,174
Kasap M. 33,85,110,111,145,174
Kaya Dağıstanlı F. 67,68
Kaya G 52
Kaya S.A. 135,166
Kebabçı N. 78,116,167
Kekik Ç. 140
Kesim E.B. 99
Kılınç İ. 160
Kınık S. 73
Kıyak E. 172
Koç A K. 141
Koç A.F. 107,108
Koç Ö. 89
Koçak H. 141,142
Kolaylı F. 54
Konaç E. 117,152
Konuk B Y. 153
Konuk O. 153
Kosova B. 113,114,115
Kotuk M. 71,171
Koyuncu F. 142
Koyuncuoğlu M 133 .
Kökoğlu E. 72
Köksal İ.T 64,65
Köksal T. 53,76
Kösebay D. 67
Kudaiberdieva G. 79



- Kumandaş 148
Kurt H. 70,78,116,167
Kuşçu B. 69
Kutlu N. 141
Kütükçüler A. 113
- L**
Laleli Y. 99
Lüleci G. 7,53,80
Lüleyap Ü. 3,10,85,107,108,174
- M**
Menevşe A. 11,28,153
Menevşe S. 36,118,152
Meram İ. 121
Mercangöz A. 164,169
Mısırlıoğlu M. 168
Micozkadoğlu H. 63,134
Mirzai H 56
Mungan N. 85
Nas T 150
- O**
Oğul E. 132
Oğuz F.S. 136,140
Oğuzkan S.121
Okudur İ. 56
Omey S.B. 102,147
Onar F.D. 69
Onaran İ. 144
Onay H. 133
- Ö**
Öcal K. 62
Önen İ. 118,168
Örenay S. 100,141,142,143
Öz Ö. 130
Özalp Ö. 145
Özbakır F. 165
Özbek N. 73
Özbek U. 54
Özcan N. 110,173
- Özçelik N. 160
Özçelik T. 45
Özçırpıcı B. 121
Özdaş Ş.B. 89
Özdemir B. 134
Özdemir F.N. 63,134
Özdemir G. 76
Özdemir Ö. 106
Özdemir Tuncay M. 122
Özer G. 85,109
Özet A. 66
Özgüner K. 110
Özgüven Ö. 125
Özkaya M. 129
Özkımay C. 114
Özkımay F. 114
Özkul Y. 148
Özön Kanlı A. 157
Özsoylar G. 118
Öztürk M. 67,68,69,82
Öztürk P. 156
- P**
Pala F.S.162
Patiroğlu T. 148
Pazarbaşı A. 111,174
Pehlivan M. 133
Pehlivan S. 133
Perçin E.F.103,105
Perçin S. 103
Pınarbaşı E. 103
Polat F. 106
- Q**
Qutayba H 20
- S**
Saip P. 123,125
Sakızlı M 7,11,41
Sanlıoğlu S. 17,53
Sanlıoğlu T. 17,53
Sapmaz G. 113
- Saraymen R. 151
Sarica Y. 107,108
Savlı H. 54,83
Savran O.F. 140
Saydam G. 147
Sayinalp N. 122
Sazcı A. 25,52
Selamoğlu Z. 171
Selçuki D. 7
Selçuki M. 7
Selvi N. 147
Sevim S. 129
Sevimli Ş. 87
Seyahi E. 165
Sezer H. 103
Sezer S. 63
Sezgin İ. 105
Sırma S. 83
Solak M. 158,159
Somay G. 102
Soyöz M. 160
Söğüt S. 71,171
Sönmez H. 72
Sultuybek G. 89
Süer S. 72
Süleymanova K D.109,145
Süoğlu Y. 146
Süsleyici D.B.51,61,77,82,86
- Ş**
Şahin F.70,147
Şahin F.İ 63,134
Şahin S.S. 127,128
Şamlı H.158,159
Şamlı M. 158,159
Şanlı Erdoğan B. 170
Şatiroğlu Tufan N.L.81
- T**
Tabakçioğlu K. 162
Tamer L. 62,130
Tanakol R. 51



- Tanrıverdi N. 146
Taşkın E. 69,155
Taşkiran D. 147
Taştanir D. 57,138,139
Tatlısumak E. 141
Tekin B. 98
Temiz C.56,142
Tezcan V. 89
Timuralp B. 79
Topçuoğlu N. 112,113,114
Topçuoğlu Ş.174
Tufan A.Ç. 81
Tunalı N.146
Tunca B.131,132
Tunca Y.163
Tuncer İ. 110
Tuncer S. 168
Tunçdemir M. 68
Türker G. 137
Türkoğlu Ç. 61,77
- U**
Ulusoy A.N. 94
Ulutin T. 72,98,101,144
Umur A.Ş. 56
Urhan M. 78,116,167
- Ü**
Ülgenalp A. 88
Ünal M. 153
Ünal N. 55
Üner A. 122
Ünlü M. 137
Ünlü Y.A. 68
Ürk V. 143
Üstüner C. 70,79
- V**
Vahaboğlu H.54,83
Vardar M.A. 111
Vatan Ö. 131,132
Vatansever S. 56
Vatansever Ü. 162
Verdi H. 63,73,134
Vertii A. 61,77
Vural V.A. 72
- Y**
Yanıkaya-Demirel G.148
Yazıcı H. 126
Yazıcıoğlu H. 146
Yelkovan İ. 104
Yenen M.C. 66
Yerer M.B. 151
Yeşildağ O. 93
Yıkılmaz M. 120
Yıldırım F. 128
Yıldırım Ö. 130
Yıldırım Z. 171
Yılmaz A.F. 96
Yılmaz B. 112,114
Yılmaz E. 23
Yılmaz H.R. 71,171
Yılmazer S. 75,82,86
Yılmazoğlu H. 146
Yiğit S. 97
Yirmibeş K M.118,152
Yurtçu E. 117,153
Yüçetürk A.V. 100
Yüksel Konuk E.B. 153
Yüksel Ş. 154
- Z**
Zorludemir S. 107