



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği



XI. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi

28-31 Ekim 2009
Hotel Diamond of Bodrum
Bodrum



ÖZET KİTABI

**XI. Ulusal
Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi**

28-31 Ekim 2009

Bodrum

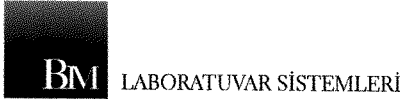
medisa



cenera
www.cenera.com.tr



ARDI medikal
Araştırma ve Diagnostik
Ürünleri San. Tic. Ltd. Şti.



DENEYSSEL
MEDİKAL VE ANALİTİK CİHAZLAR SAN. TİC. LTD. ŞTİ.

İNCEKARA
Her şeyimiz insan için...



Kongre Sunum
gazetesi

XI. Ulusal
Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi

DESTEKLEYEN
KİŞİ VE
KURULUŞLAR

Sayın Cavit AKŞEHİRLİOĞLU
Sayın Şakir İŞÇİ

**XI. Ulusal
Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi**

İÇİNDEKİLER

Komite ve Kurullar	5
Program	6
Konuşmacı Özetleri	11
Poster Bildiriler.....	53
Sözlü Bildiriler	147
Dizin	177

Değerli Meslektaşlarım,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı olarak Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği ile birlikte düzenlediğimiz XI. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi'ne katılımınız için teşekkür ederim. Toplantımızın gelecekteki çalışmalar için sinerji oluşturacağını ümit ediyor, başarılı ve verimli geçmesini yürekten diliyorum.

Ülkemizde ve yurtdışında alanımızla ilgili çalışmalar yapan değerli bilim insanlarını bu kongrede sizlerle bir araya getirmeye çalıştık. Bu şekilde kongremizi bilimsel düzeyi yüksek bir toplantı olarak planlarken, etkinliğimizi camiamız geleneklerine uygun olarak merhum hocamız Prof. Dr. Altan Günalp adına verilen ödüllerin yanında, özellikle genç bilim insanlarını yüreklendirmek adına poster ödülleri ve bu kongrede ilk defa gerçekleştirilecek olan, emekli hocalarımıza veda töreniyle zenginleştirmeye çalıştık.

Yola çıktığımız ilk günden itibaren bana ve Anabilim Dalımızdaki arkadaşlarıma büyük destek veren Derneğimiz Yönetimine, Kongre Bilimsel Kurul ve Düzenleme Kurulu üyelerine, katkıları ile programı zenginleştiren kişi, kurum ve kuruluşlara şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Ayşe ÖZER

Kongre Başkanı

KOMİTE VE KURULLAR

Onur Kurulu

Prof. Dr. Necla PUR (Marmara Üniversitesi Rektörü)
Prof. Dr. Davut Tüney (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı)

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Ayşe ÖZER

Kongre Sekreteri

Öğr. Gör. Dr. Can ERZİK

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Mehmet GÜRTEKİN
Prof. Dr. Seniha HACIHANEFİOĞLU
Prof. Dr. Ayşe ÖZER
Prof. Dr. Melek ÖZTÜRK
Doç. Dr. FATMA OĞUZ
Öğr. Gör. Dr. Can ERZİK
Öğr. Gör. Dr. Mustafa AKKİPRİK

Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Şükriye AYTER
Prof. Dr. Ayşe ÖZER
Prof. Dr. Turgut ULUTİN
Prof. Dr. Selma YILMAZER
Doç. Dr. Hakan AKÇA
Doç. Dr. Ayhan DEVİREN
Doç. Dr. FATMA OĞUZ

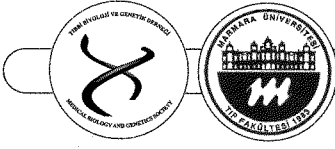
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK DERNEĞİ

Onursal Başkan

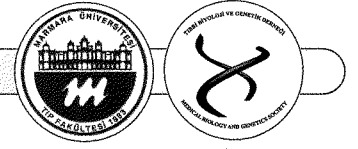
Prof. Dr. Mahmut ÇARİN

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Turgut ULUTİN (Başkan)
Prof. Dr. Ayşe ÖZER (II. Başkan)
Doç. Dr. Mehmet GÜVEN (Genel Sekreter)
Öğr. Gör. Dr. Mustafa AKKİPRİK (Sayman)
Prof. Dr. Mehmet GÜRTEKİN (Üye)
Prof. Dr. Asuman SUNGUROĞLU (Üye)
Doç. Dr. Ayhan DEVİREN (Üye)

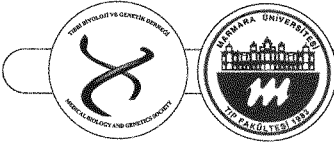


28 Ekim Çarşamba	
09:00 - 14:00	Kayıt
14:00 - 15:00	Kongre Açılışı
	Konferans
	Oturum Başkanları: Ayşe ÖZER, Turgut ULUTİN
15:00 - 15:45	Apoptosis and autophagy--crossing the threshold to programmed cell death Richard A. LOCKSHIN - Department of Biological Sciences, St. John's University Queens, New York, ABD
15:45 - 16:30	How the sex of the cell affects its response to stress Zahra ZAKERI - International Cell Death Society MARC U-Star Program Director Queens College of City University of New York, ABD
16:30 - 16:45	Kahve Molası
16:45 - 17:30	Konferans Oturum Başkanı: Mahmut ÇARİN
	Yaşayan Evrim Sema ERGEZEN - Marmara Üniversitesi, Eğitim Fakültesi
19:00	Açılış Kokteyli



PROGRAM

29 Ekim Perşembe	
	Konferans Kanser
	Oturum Başkanları: Şükriye AYTER, Mustafa SOLAK
09:00 - 09:45	Molecular dissection of lung cancer: genome-wide studies on lung cancer susceptibility genes and lung cancer progression genes Jun YOKOTA - Biology Division National Cancer Center Research Institute, Japonya
09:45 - 10:15	Copy number changes and genomic alterations in cancer Meena UPADHYAYA - Institute of Medical Genetics, Cardiff University, İngiltere
10:15 - 10:30	Kahve Molası
10:30 - 12:00	Panel Kanserin Moleküler Biyolojisi
	Oturum Başkanları: Meral SAKIZLI, Gülseren BAĞCI
	Meme kanseri ve epigenetik Meral SAKIZLI - Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	Yeni teknolojilerle hepatoselüler karsinom genetiğine bakış Cengiz YAKICIER - Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
	Küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücre invazyonunda AKT yolağı ve PTEN Hakan AKÇA - Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	Mitokondri DNA'sı ve kanser Cenk ARAL - Namık Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi
12:00 - 14:00	Öğle Yemeği
12:30 - 13:30	Poster Oturumu Oturum Başkanları: Özdemir ÖZTÜRK, Ece KONAÇ, Serap TUTKUN ONRAT, Hilmi TOZKIR
14:00 - 16:00	Konferans Oturum Başkanları: Kaya EMERK, Müjgan CENGİZ İnsan mezenkim kök hücresinin kanser başlatma potansiyeli Nedime SERAKINCI - Dept. of Human Genetics, University of Southern Denmark, Danimarka
	Kodlamayan RNA'lar ve karsinogenezdeki rolleri Neşe ATABEY - Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	Ailesel kolorektal kanserlerin genetik temeli Berrin TUNCA - Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	Doğal bileşenlerin apoptozise etkisi Didem COŞAN - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
16:00 - 16:15	Kahve Molası
16:15 - 17:00	Oturum Başkanı: Turgut ULUTİN Ekip Çalışması Nejat AKAR - Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
17:00 - 18:50	Serbest Bildiriler (Salon I) Kanser Oturum Başkanları: Mehmet GÜVEN, Fatma OĞUZ
17:00 - 18:30	Serbest Bildiriler (Salon II) Hastalıkların moleküler temeli Oturum Başkanları: Ayşe BAŞARAN, Nuray ALTINTAŞ
20:00	Cumhuriyet Balosu



30 Ekim Cuma	
	Moleküler Sinir Bilim
	Oturum Başkanları: Selma YILMAZER, Asuman SUNGUROĞLU
09:00 - 09:45	Intrinsic neuronal mechanisms of axonal regeneration by adult sensory neurons Lars KLIMASCHEWSKI - Medical University of Innsbruck, Avusturya
09:45 - 10:15	Eritropoietinin beyin hasarı ve plastisitesine olan etkileri Ülkan KILIÇ - Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
10:15 - 10:30	Kahve Molası
	Konferans Oturum Başkanları: Melek ÖZTÜRK, Filiz AYDIN
10:30 - 11:00	Parkinson hastalığının moleküler temelleri ve protein agregasyon mekanizması Fatma Belgin ATAÇ - Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi
11:00 - 11:30	Kas hasarının tamirinde kullanılmak üzere mezenkimal ve göbek kordonu kök hücrelerinin yeniden programlanması Çetin KOCAEFE - Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
11:30 - 12:45	Serbest Bildiriler (Salon I) Moleküler sinir bilim Oturum Başkanları: Ahmet ÇOLAK, İlhan ONARAN
11:30 - 12:45	Serbest Bildiriler (Salon II) Moleküler hücre biyolojisi Oturum Başkanları: Ahmet KARAGÜZEL, Ergün PINARBAŞI
12:45 - 13:45	Poster Oturumu Oturum Başkanları: Eda TAHİR TURANLI, Sercan OGÜN, Selma DÜZENLİ GEPDİREMEN, Hakan SAVLI
12:45 - 14:00	Öğle Yemeği
	Konferans Oturum Başkanları: Seniha HACIHANEFİOĞLU, Davut ALPTEKİN
14:00 - 14:45	Doku mühendisliğine nanobiyomalzemelerin katkısı Vasıf HASIRCI - ODTÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü
14:45 - 15:15	Klonlama teknolojisi Sema BİRLER - İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
15:15 - 15:30	Kahve Molası
	Konferans Oturum Başkanları: Mehmet GÜRTEKİN, Ahmet ASLAN
15:30 - 16:15	Drozofila siRNA ve miRNA'larının karşılaştırmalı analizi ve transkripsiyon sonrası gen regülasyonundaki rolü Bünyamin AKGÜL - İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü
	Sitotoksinite testlerinde güncel durum Engin ULUKAYA - Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
16:30 - 17:30	Serbest Bildiriler (Salon I) Teknikler Oturum Başkanları: Ecir Ali ÇAKMAK, Fahri UÇAR
16:30 - 17:30	Serbest Bildiriler (Salon II) Apoptoz Oturum Başkanları: Sacide PEHLİVAN, Zehra SAFİ
19:00	Kokteyl- Emeklilik Töreni, Altan Günalp ve Poster Ödülleri

PROGRAM

31 Ekim Cumartesi	
09:00 - 11:00	Hastalıkların Moleküler Temeli
	Oturum Başkanı: Serap EMRE, Asım CENANİ
	Lizozomal depo hastalıkları Serap EMRE - Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda lenf nodu veya uzak metastas gelişiminde HLA sınıf I ve II alellerinin önemi İbrahim PİRİM - Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	FMF'in Moleküler Temeli Hasan BAĞCI - Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	Otozomal resesif nonsendromik işitme kaybında yeni bir gen: LRTOMT Ersan KALAY - Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi
	Dermatolojik hastalıklarda kromozom instabilitesi Ayhan DEVİREN - İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
	Hastalıkta ve sağlıkta epigenetik mekanizmalar Asuman SUNGUROĞLU - Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
11:00 - 11:20	Kahve Molası
	Oturum Başkanları: Tuncay ALTUĞ, Şefik GÜRAN
11:20 - 11:40	Moleküler biyolojik çalışmalarda biyoetik Tuncay ALTUĞ - Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi
11:40 - 12:00	Tıbbi biyoloji ve genetik araştırmalarda etik Hüseyin BAĞCI - Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi
12:00 - 12:20	Y Kromozomunun gizemli geçmişi Osman DEMİRHAN - Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi
12:20 - 12:40	Üniversite ve araştırma eğitiminin temel prensipleri Ahmet KARAGÜZEL - Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi
12:40 - 13:30	Kapanış ve dilekler

**XI. Ulusal
Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi**

**KONUŞMACI
ÖZETLERİ**

Apoptosis and autophagy- crossing the threshold to programmed cell death

Richard A. LOCKSHIN

Department of Biological Sciences, St. John's University, Jamaica NY 11439 USA. lockshin@stjohns.edu

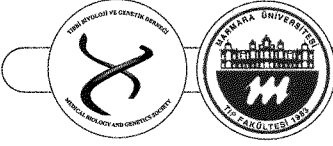
Observation of cell death in lower animals can give us insights into the importance, mechanism, and regulation of programmed cell death, in part because most of these studies derive from attempts to understand natural, physiological, non-pathological processes in these organisms. Among the organisms that we have studied are zebrafish, tobacco hornworms, and fruitflies. From each we have learned something different.

The cells of non-mammalian embryos are reputedly incapable of undergoing apoptosis prior to the maternal-zygotic transition (MZT, the period typically near the 10th division at which mRNA synthesized by the embryo replaces maternal mRNA as the basis of protein synthesis). We tested this hypothesis in zebrafish by exposing the freshly-fertilized eggs and cleaving embryos to cycloheximide and other toxins. As for other embryos, such embryos died displaying no morphological signs of apoptosis or inter-nucleosome DNA cleavage. In contrast, similarly treated post-MZT embryos displayed all classical signs of apoptosis. However, all the embryos activated caspase 3 approximately 5 h after first exposure, while untreated unfertilized eggs activated caspase 3 approximately 5 h after activation. The unfertilized eggs and pre-MZT embryos lost control of their ionic balance and became necrotic promptly after activating caspase 3, while the post-MZT embryos persisted at least 2 h longer, affording the time to develop the characteristics of apoptosis. The difference appears to lie with the ability of the embryo to maintain energy production. There is no block to apoptosis in pre-MZT embryos, merely a difference in the kinetics of resistance to drugs.

In later development of zebrafish embryos, cell death defines the separation of tissues and the opening of channels and lumens, such as the separation of the lens from the retina, development of olfactory pores, opening of the anus, opening of cerebral ventricles, and separation of somites. Anti-lysosomal drugs and caspase inhibitors produce specific morphological abnormalities that could not routinely be associated with cell death, in particular massive overgrowth of the notochord. These results suggest non-specificity of the inhibitors or other biological functions of the targeted processes. We have much to learn about functions of death machinery in the absence of cell death.

Although insect cells in culture can be induced to undergo apoptosis quite readily, larval cells of metamorphosing tissues undergo substantial autophagy before undergoing a very belated apoptosis. This autophagy occurs while imaginal tissues are growing rapidly, and involves a sequential removal of specific organelles such as glycogen particles, mitochondria, and ribosomes, while myofilaments are degraded by proteasomal processes. Once the cytoplasm has been nearly completely consumed, the cells manifest signs of apoptosis such as coalescence of DNA, inter-nucleosomal cleavage of DNA, and externalization of phosphatidylserine. These observations suggest that the lysosomal system responds to a deteriorating cytoplasmic state, and that apoptosis ensues only when the resources of the cell have been consumed. While we know a lot about the machinery of autophagy, we know little about the cytoplasmic changes that attract the formation of isolation membranes.

In all of these instances, the genetic machinery of apoptosis exists and apparently functions normally. However, epigenetic, cytoplasmic, or other conditions determine whether or not apoptosis will be invoked. In order to understand cell death, we need to know more about these conditions.

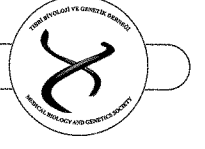


How the sex of the cell affects its response to stress

Zahra ZAKERI

Queens College and Graduate Center of the City University of New York, Flushing, NY 11367

Sex differences found physiologically and at the cellular level are historically attributed to differences in hormonal milieu between the sexes; however, recent and current work has shown that the differences, while influenced by hormones, exist prior to the appearance of these hormones. We must assess non-hormonal factors, such as histone modification and DNA methylation, which are known to influence gene expression and therefore cellular sensitivity. We show that cells devoid of sex hormones respond in a sex dimorphic manner when exposed to different stresses (ethanol, hypoxia, camptothecin, hydrogen peroxide). These differences were detected at the level of cell death as well as at the levels of specific transcription and translation of specific proteins. There is also a sex dependent protective role for estrogen, where female cells are protected from death induced by stressors significantly more effectively than males. Gene expression (i.e. Cyp1a1 and Cyp7b1) is also altered as the result of exposure of hormone-naïve cells to sex hormones. While most gene expression is regulated by transcription factors, which are produced when required, many genes are regulated by non coding DNA markers such as methyl groups on CpG islands. Generally, over-methylated genes are repressed, relative to un-methylated genes. When cells devoid of sex hormones are exposed to 5-aza-2'-deoxycytidine (an inhibitor of DNA methyl transferase, the enzyme responsible for faithful transfers of methyl groups from parental to de-novo synthesized DNA strands), the transcriptions of Cyp1a1 and Cyp7b1 are equalized, suggesting that the difference between sexes may derive from imprinting by DNA methylation. This realization has consequences in our understanding of the onset of sex dimorphic disease and can lead to a better understanding of strategies for prevention and treatment.



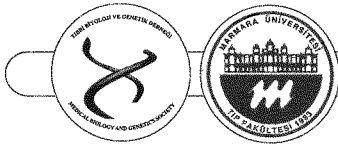
Yaşayan evrim

Sema S. ERGEZEN

Marmara Üniversitesi, Atatürk Eğitim Fakültesi, İstanbul

Biyolojik evrim tarihsel (zamana bağlı) bir işlemdir. Bununla birlikte, evrim dinamik olarak çoklu zaman aralıkları ile hala oluşmaktadır. Tüm biyolojik sistemler gibi insan da, insanda hastalık oluşturan patojenler de evrimleşmektedirler. Evrim biyolojinin, biyoloji de tıbbın temel konusudur. Evrimsel tarihin ve evrimsel mekanizmaların anlaşılması ile "evrimsel tıp" insan hastalıklarını anlamakta ve tedavilerinde önemli uygulamalara ışık tutmaktadır.

Evrimsel biyoloji yapıların başlangıçlarını, çevre ile etkileşimlerini ve uyarlanmalarını ve işlevlerini sorgulayarak yapı ve mekanizmaların ne için olduğunu ve oraya nasıl geldiğini açıklayan cevaplar arar. Darwin'in doğal seçilimi ve mutasyonlar bu cevapların temelini genetik, moleküler biyoloji ve fizyoloji çalışmalarının sonuçlarına dayanarak oluştururken tıbbın "neden insan yapısı hastalıklara yatkın?" ve "neden patojenler değişerek ortaya çıkmaktadırlar?" sorularına da cevap verir:: Yönlendirilmiş evrim yolu ile değiştirilerek ve seçilerek kullanılan patojenler le hazırlanan aşılar ve onlara tepki verecek bağışıklık sisteminin belirlenmesi gene evrimsel mekanizmalara dayanarak ortaya çıkmaktadır. Bu temalara verilen örneklerle konuşmada evrimin yaşamakta olduğu vurgulanacaktır.



Molecular dissection of lung cancer: Genome-wide studies on lung cancer susceptibility genes and lung cancer progression genes

Jun YOKOTA

Biology Division, National Cancer Center Research Institute, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Lung cancer is the leading cause of cancer death in the world. To find a novel way of lung cancer prevention and its treatment, we have been working on molecular genetics of lung cancer for many years. Here we show you our genome-wide approaches for the identification of novel lung cancer susceptibility genes and lung cancer progression genes.

Adenocarcinoma (ADC) is the commonest histological type of lung cancer, and its weak association with smoking indicates the necessity of identifying high-risk individuals for targeted screening and/or prevention.

Recently we found that high-risk individuals for lung ADC can be defined by combined genotypes for two genes, HLA-DQA1 and TERT. HLA-DQA1 is a novel lung cancer susceptibility gene identified by a genomewide association study (GWAS) in our laboratory, while TERT is a lung cancer susceptibility gene recently identified by GWASs of other groups. DQA1*03 of the HLA-DQA1 gene was defined as a susceptible allele with OR of 1.36 (95%CI=1.211.54, $P=5.3 \times 10^{-7}$). DQA1*03 and the minor allele for a polymorphism in TERT were indicated to independently contribute to ADC risk with per allele OR of 1.43 (95%CI=1.311.56, $P=7.8 \times 10^{-16}$). Individuals homozygous both for the DQA1*03 and minor TERT alleles were defined as high-risk individuals with an OR of 4.76 (95%CI=2.539.47, $P=4.2 \times 10^{-7}$). Therefore, targeted screening and/or prevention for these individuals will be a powerful way to reduce the number of lung ADC death in the world.

The detection of small-sized lung ADCs is increasing due to recent advances in spiral computed tomography scans. However, even after complete resection by surgery, 20% of patients will not survive because of recurrence. This implies that a subset of small-sized ADCs have already metastasized to other organs. Therefore, to identify molecular targets for diagnosis and therapy of these patients, whole genome allelic imbalance (AI) scanning and mutational analysis of the EGFR, KRAS and TP53 genes in small-sized ADC were performed and the association of genetic alterations with clinicopathological factors was investigated.

Chromosome 13q13 showed the most frequent AI (58%), and was affected at similar frequencies between non-invasive and invasive tumors (53% and 60%, respectively), as EGFR and KRAS mutations were. The number of AI regions as well as the frequency of TP53 mutations in invasive tumors was significantly higher than those in non-invasive ones (9.8 ± 5.6 vs. 4.8 ± 2.8 , $p=0.00002$; and 61% vs. 13%, $p=0.001$, respectively). In particular, AIs at 11p11-p12, 17p12-p13 including the TP53 locus, and 18p11 in invasive tumors were significantly more frequent than those in non-invasive ones ($p<0.01$). The results indicated that non-invasive tumors were developed by EGFR, KRAS and 13q alterations and progressed to invasive ones by subsequent alterations of several tumor suppressor genes, including those on 11p11-p12, 18p11, and TP53. AI at 8p21 was significantly more frequent in advanced stages (>IA) and associated with worse prognoses ($p=0.04$), thus, would be involved in invasion and/or metastasis of ADC cells and useful for the prediction of prognosis of patients with small-sized lung ADC. Based on the results of our molecular analyses on lung ADC, we will present a genetic model of lung ADC progression and discuss novel ways of controlling lung ADC patients for the improvement of their outcomes.

Genome-wide copy number analysis of NF1-MPNSTs using a high resolution Affymetrix SNP6.0 platform.

Meena UPADHYAYA

Institute of Medical Genetics, Cardiff University, Wales

Neurofibromatosis type 1 (NF1), a familial cancer syndrome affecting 1 in 3,500 individuals worldwide, is characterised by the development of benign and malignant peripheral nerve sheath tumours. NF1 patients have a 13% lifetime risk of developing an aggressive malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) that results in significant morbidity and mortality. MPNST usually develop from either an existing benign plexiform neurofibroma, or a focal subcutaneous neurofibroma. Genomic DNA analysis has identified copy number alterations in many solid tumors, where such changes are predicted to confer a selective advantage for both cell proliferation and clonal expansion, essential aspects of tumorigenesis.

This study was aimed at identifying diagnostic and prognostic tumour-specific markers associated with MPNST development. The results of an Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 loss-of-heterozygosity (LOH) screen and genomic copy number variant (CNV) analysis of DNA from 15 MPNST, 5PNF along with matched DNA from the patient blood lymphocyte. The CEL files from 40 SNP chips (15 MPNST + 15 matched blood DNA samples and 5 PNF / 5 blood DNA samples from unrelated NF1 patients) were processed in Affymetrix Genotyping Console 2.1 and analyzed via Partek Genomics Suite 6.4 for quality control. Hidden Markov Model (HMM) and Genomic Segmentation algorithms were used to detect amplified and deleted genomic regions. Genomic aberrations identified in MPNST DNA showed both specific CNV and LOH changes, although no such aberrations were evident in PNF DNA. Several genes located in some of the identified regions also exhibited MPNST-specific changes, these included PDGFRB (5q31-q32), ITGB8 (7p15.3), PDGFA and RAC1 (7p22) and MMP12 (11q22.3).

A large plexiform neurofibroma (PNF) with different regions variously exhibiting the histological features of a benign PNF, an atypical PNF and several stages of MPNST development, including one high grade region that shows rhabdomyosarcomatous changes was studied. A marked correlation between histopathological, clinical and molecular findings was identified in this tumour.

The use of biological pathway analysis has identified several genes potentially linked to an increased susceptibility to malignancy in NF1. For example, 7 genes involved in cytoskeletal remodelling and cell adhesion were amplified in MPNST. We therefore speculate that specific copy number gains may be implicated in transforming a benign NF1 tumor into malignant MPNST via promotion of cell motility and metastasis mediated by changes to the cytoskeletal re-organisational pathway?

Meme kanseri ve epigenetik

Meral SAKIZLI

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Samsun

Otuz yılı aşkın süredir araştırmacılar, kanserlerin gelişimi ve ilerlemesine neden olan genlerin yapısal değişikliklerine odaklanmıştır. Ancak son yıllarda, gen ekspresyonunda, kalıtılabilir değişiklikleri etkileyen ek mekanizmalar açıklanmıştır. Bu mekanizmalar; DNA'nın hipermetilasyonu ve histonların hiposasetilasyonu gibi epigenetik olaylardır.

İnsan genomunda bulunan CpG dinükleotidlerin yaklaşık %80'i CpG adası biçiminde, metillenmemiş olarak ve sıklıkla transkripsiyon başlama bölgesinin önünde yer alır. DNA metiltransferaz'lar (DNMT1, 3a, 3b) bu konumdaki sitozinleri (C) tanırlar ve kovalan olarak metil gruplarını ekler. Metillenmiş sitozinlerin yoğunluğu ile genin transkripsiyonel aktivitesi arasında ters bir ilişki vardır. Kısaca metilasyon, gen delesyonu ya da inaktive edici mutasyonlara eşit fonksiyon görür. Hücre yaşamını, çoğalmasını ve farklılaşmasını sıkı kontrol altında tutan birçok genin promotör bölgesinde CpG adası vardır. Çeşitli kanser hücre hatlarında bu genlerden bazılarının promotörlerinin metillendiği, metiltransferaz inhibitörü uygulaması ile bu metilasyonun geri döndüğü ve söz konusu genlerin tekrar eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu durum, kanser hücrelerindeki anahtar genlerin transkripsiyonunda CpG adacıklarının metilasyonunun önemli rol oynadığını, tedavide yeni hedef mekanizma olabileceğini göstermektedir. Metilasyon ile gen aktivasyonunun değiştirilmesi, Knudson'un "çift vuruş" hipotezine alternatif bir yol sunar. Yakın zamanlarda kanser hücre hatları ile yapılan çalışmalarda tümör baskılayıcı genlerin CpG adacık metilasyonunun heterozigozite kaybıyla bağlantılı olduğu, promotör hipermetilasyonunun karsinogeneze katkı yaptığı desteklenmektedir.

Meme kanseri bayanlarda en sık görülen kanser tipidir. En fazla fenotipik ve genetik heterojeniteye sahip tümörler arasındadır. Karsinogenezde, potansiyel olarak etkilenen yollarda bulunan genlerin metilasyon durumlarının meme kanserinde araştırılması, tümörün klinik davranışı ile gen veya genlerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Kanserinin başlangıç ve gelişimini gösterecek epigenetik değişikliklerin tespitinin, BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon görülmeyen kalıtsal meme kanserlerinde karsinogenez mekanizmalarının belirlenmesine, hastalık gelişiminin ve tedaviye yanıtın izlenmesine katkı sağlayacağı umut edilmektedir.

HEP
Browser
CpG adası içinde
metillasyon

Promoter = Histone - modifikasyonları

2) Kalıtılabilir - per fonksiyon değişikliği

Genetik kodl. deşifre

Epigenetik

2) Çevresel etkenlerin gen deşifre

Histon kodları

Yeni teknolojilerle hepatoselüler karsinom genetiğine bakış

M. Cengiz YAKICIER

Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ANKARA

Hepatoselüler kanser (HSK) dünyada ensik görülen ilk on ve en ölümcül üç kanserden biridir. Hepatit B ve C virusleri (HBV ve HCV) ve uzun süreli aflatoksine maruz kalma gibi değişik faktörler HSK gelişiminde rol oynamaktadır. Bununla birlikte bu faktörlerin HSK gelişimine yol açma mekanizmaları bilinmemektedir. HSK gelişimi çok basamaklı bir süreç olup HSK gelişmesi için değişik genetik ve epigenetik değişikliklerin oluşması gerektiği düşünülmektedir. HSK gelişiminde rol oynadığı düşünülen pek çok gen mutasyonları ve değişik kromozomları içeren alel kayıpları (AK) gösterilmiştir. Çok sayıda kromozomları içeren alel kayıpları ilave olarak "p53" ve "βcatenin" gen mutasyonları HSK gelişmesi esnasında ensik görülen genetik anormalliklerdir. Daha nadir olarak da "Retinoblastoma 1" (RB), "Axine" ve "IGF2R mutasyonları bildirilmiştir (Zucman-Rossi, Oncogene 2006).

Polimorfik belirteçler (mikrosatellit ve SNP gibi) kullanılarak yapılan alel kaybı (AK) çalışmaları muhtemel tümör baskılayıcı genlerin (TBG) ve onkogenlerin genomdaki yerlerinin bulunması amaçlı olarak kullanılmış ve bu teknolojiler sayesinde pek çok TBG ve onkogen tanımlanmıştır.

Biz de laboratuvarımızda bu teknolojileri kullanarak HSK gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikleri ve bu değişikliklerin işlevlerini araştırmaktayız.

Bu yöntemlerle 16q23-24 ve 9p24 gibi genetik bölgeleri tanımladık (Yakicier, Oncogene 2001) Her ne kadar 9p24 bölgesi üzerine yoğunlaşan çalışmalar daha sonradan başka guruplar tarafından yayınlanan PTPRD TBGeninin bulunması ile sonlanmış olsa da (Veeriah, PNAS 2009; Solomon, Cancer Res. 2008) biz ve başkaları tarafından belirlenen pek çok bölgede protein kodlayan bir gen bulunamamıştır.

İnsan genomu araştırmalarının bulguları, karşılaştırmalı genom ve transkriptomiks çalışmaları genomun önemli sayıda proteine dönüşmeyen, değişik boylarda RNA (noncoding RNA) molekülleri kodladığını ortaya çıkarmıştır. Bu RNA moleküllerinden 19-23 bp boylarında olan miRNA ların artık karsinogenezde rol oynadıkları kabul edilmektedir (Croce, Nat. Rev. Can. 2009). Ancak, kanserlerde delesyon ya da amplifikasyon gibi genetik değişikliklere uğramış bütün bölgelerde miRNA ve/veya protein kodlayan genlere rastlanamamaktadır.

Genomda 200 bp den daha uzun bir ya da daha fazla ekzon içeren ancak herhangi bir protein kodlamayan RNA ların transkripsiyonu ve bazılarının işlevleri uzun süredir bilinmemektedir. Ancak yeni bir çalışma "lincRNA" olarak adlandırılan 1500 den fazla bu tür RNA nın insan genomu tarafından kodlandığını göstermiştir (Guttman, Nature, 2009). Bu büyük RNAların işlevleri; gen ifadesi kontrolündeki rolleri gibi yavaş yavaş açığa çıkarılmaktadır (Khalil, PNAS, 2009). Ancak bu genlerin karsinogenez esnasında ifade değişikliklerine uğrayıp uğramadıkları ve bu süreçte herhangi bir rollerinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu sunumda, HSK hücre hatlarında ve klinik örneklerinde "lincRNA" ifade çalışmalarımızın sonuçlarının yanı sıra bugünkü bilgilerimiz ışığında ve hepatoselüler kanserlerin gelişiminde özgün rolleri bulunan etyolojik faktörlerden bazılarının hepatokarsinom genomu üzerine şekillendirici etkileri de göz önüne bulundurularak tasarlanan ve yeni genomik ve transkriptomik teknolojiler kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarımızda elde ettiğimiz bulgular tartışılacaktır.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından (SBAG 107S174) desteklenmiştir

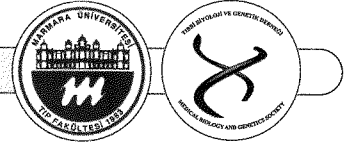
Anahtar kelimeler: Hepatoselüler karsinoma, tümör baskılayıcı gen, onkogen, lincRNA, HBV, Aflatoksin, mutasyon

Küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücre invazyonunda AKT yolağı ve PTEN

Hakan AKÇA

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Denizli

İnsan karsinogenezinin çok adımlı bir oluşum olduğu ve kanser gelişimi süresince meydana gelen fenotipik değişikliklerin hücre içindeki genetik değişiklik birikimlerinin yansıması olduğu günümüzde yaygın olarak kabul edilir. Böylece kanser hücrelerindeki metastatik fenotiplerin kazanılma süreçlerini anlamak için kanser hücrelerinin invaziv/metastatik fenotipleri ile ilişkili olan ve kanser gelişimi süresince değişikliklerinin çoğaldığı gözlenen genlerin tanımlanması zaruridir. Bu sebeple araştırmacılar, invaziv/metastatik kanser hücrelerinde prenatal değişmiş ve kanser hücrelerinin bu potansiyellerini düzenleme aktivitesine sahip genleri araştırmaktadırlar. Akciğer kanserinde PTEN/MMAC1 geni sık olarak inaktiftir. Bununla beraber bu genin akciğer kanser hücrelerinin metastatik potansiyellerinin düzenlenmesine karışıp karışmadığı hala açık değildir ve henüz akciğer kanser metastazını kontrol eden bir gen tanımlanamamıştır. Bu çalışmada PTEN tümör baskılayıcı geni, cDNA kütüphanesinden PCR aracılığı ile izole edilmiş ve ifadesi tetrasiklinle indüklenen ökaryotik ekspresyon vektörüne klonlanarak, PTEN ekspres etmeyen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre (NSCLC) dizisi PC14'e kalıcı gen transfeksiyon yöntemiyle aktarılıp bu hücrede PTEN gen ekspresyonu tekrar yaratılmıştır. Yapılan invazyon deneylerine göre tekrar yaratılan PTEN gen ekspresyonu PC14 hücrelerinin invazyonunu kontrole göre %72 ($p < 0.001$) engellediği saptanmıştır. Bu sonucun ardından PTEN'in hangi mekanizma ile invazyonu baskıladığını saptayabilmek için PTEN'in iki mutanlığı (G129R ve G129E) "site directed mutagenesis" yöntemi ile yapılarak, aynı ekspresyon vektörüne klonlandı ve PC14 hücrelerine kalıcı transfeksiyon yöntemi ile aktarıldı. Wild tip PTEN bir dual fosfatazdır. Dolayısı ile PTEN, hem lipid fosfataz hem de protein fosfataz aktivitesine sahip bir tümör baskılayıcı gendir. Yapılan mutant PTENlerden, PTENG129R katalitik olarak inaktif PTEN iken, PTENG129E ise lipid fosfataz etkisi olmayan PTEN'dir. Bu aşamadan sonra invazyon deneyleri boş vektör, PTENwt, PTENG129R ve PTENG129E ile tekrarlandığında PTEN'in invazyonu PI3K-AKT yolağı üzerinden kontrol ettiği görüldü ve bu sonuç western blot analizi ile doğrulandı. NFkB'nin hücre invazyonundan sorumlu olup olmadığı ise "gen reporter sistem" ve "lusiferaz assay" yöntemleri ile araştırıldı. Bulgularımız PTEN'in NSCLC hücre invazyonunu PI3K-AKT-NFkB yolağını inhibe ederek baskıladığını açıkça göstermektedir.



Mitokondri DNA'sı ve kanser

Cenk ARAL

Namık Kemal Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji AD. Tekirdağ

Kanser kendi dokularımızın ileri derecede karmaşık, başarılı, oto-regülasyona sahip, invaziv bir klonu olarak tanımlanabilir. Bu yeni dokunun en iyi bilinen ve ilginç özelliklerinden biri, ilk kez 1956 yılında Otto Warburg tarafından ifade edilmiştir. Buna göre tümör hücresinin enerji üretim yolu geri dönüşümsüz olarak değişmekte ve ihtiyaç duyulan ATP oksidatif fosforilasyon yerine glikoliz ile sağlanmaktadır. Yeterli oksijenin bulunduğu durumda dahi tümör hücresinin bu yolu tercih etmesinin nedenlerinden birinin oksidatif fosforilasyon sistemindeki defektler olabileceği düşünülmektedir. Bu defektlerin oksidatif fosforilasyonda rol oynayan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Her bir mitokondri içerisinde kopya sayısı binlerce olabilen mitokondriyal DNA (mtDNA), yaklaşık 16,5 kb uzunluğunda çift zincirli halkasal bir DNA molekülüdür. Bu küçük genom üzerinde oksidatif fosforilasyon sisteminin komponentlerine ek olarak, mitokondriyal transkripsiyon ve translasyonda rol oynayan rRNA ve tRNA genleri ile replikasyon ve transkripsiyonun regülasyonunda rol oynayan ve kodlama yapmayan diziler bulunur. Pek çok kanser tipinde mtDNA üzerinde gerek polipeptid kodlayan genlerde, gerekse diğer kodlama yapan ve yapmayan bölgelerde çok sayıda dizi değişimi tanımlanmıştır. Bu değişimler arasında nokta mutasyonları, tekrar dizilerindeki değişimler, büyük veya küçük delesyonlar sayılabilir. Bu değişimlerin bir kısmı doğrudan doğruya oksidatif fosforilasyonda rol alan bir polipeptid yapıyı etkilediği halde bir kısmının bilinen bir etkisi yoktur. Ayrıca bu değişimlerin kanserin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu da kesinlik kazanmış değildir. Bu alanda farklı popülasyonlarda ve çok sayıda farklı kanser tipinde yapılacak çalışmalar bu sorunun cevabını bulmamız açısından son derece önemlidir.



İnsan mezenkim kök hücrelerinin kanser başlatma potansiyeli

Nedime SERAKINCI

Dept. of Human Genetics, University of Southern Denmark, Danimarka

Erişkin dokularda multipotansiyel kök hücrelerin tanımlanması hücre-temelli doku mühendisliği ve kök hücre aracılıklı gen tedavisi gibi yeni sağaltım yaklaşımları açısından heyecan verici açılımlar sağlamıştır. Kemik iliği, kemik, kıkırdak, yağ ve kas gibi değişik mezenkim dokulara dönüşebilen insan mezenkim kök hücrelerinin (hMSC) elde edilebileceği bir dokudur. Bu şekilde hMSC'ler doku mühendisliği ve transplantasyon protokolleri için kullanılabilir. Ancak, *in vitro* kültür ortamında hMSC'lerin ömrünün sınırlı olması klinikte kullanım potansiyellerini de kısıtlamaktadır.

Bu nedenle telomeraz ters transkriptaz (hTERT) ile ölümsüzleştirilmiş insan mezenkim kök hücresi soyu modelleri geliştirdik (Simonsen ve ark, Nature Biotech 20, 592-596, 2002 & Serakinci ve ark, Exp Cell Res. 2007 Mar 10;313(5):1056-6).

hMSC'lerde insan hTERT geninin ektopik ekspresyonu telomerazın etkin çalışmasını sağlamakta ve hMSC'lerin yaşam süresini uzatarak kararlı fenotipe sahip çok sayıda hücre elde edilmesine olanak vermektedir. Ektopik hTERT ekspresyonu aynı zamanda replikatif yaşlanmayı önlememiş, bunun yanında *in vitro* ve *in vivo* ortamda normal farklılaşma potansiyeli korunmuştur. Hücrelerde normal 46,XY karyotipinin bulunmasına karşın uzun süreli çoğaltma sonrasında kontakt inhibisyonu ve yapışma gerekliliği (anchorage dependence) ortadan kalkmış ve *in vivo* tümör oluşumuna yol açtıkları görülmüştür (Serakinci ve ark, Oncogene, 23(29): 5095-5099, 2004).

Ayrıca, tümörojen olmayan hücrelere gamma ışınlanması ve uzun süreli kültür uygulandığında bu hücrelerin de farelerde tümör oluşumuna yol açan bir popülasyon oluşturduğu belirlenmiştir. Bu hücre soyunda ektopik telomeraz ekspresyonuna karşın telomerde "capping" kaybolmuş ve bunun sonucunda genomik kararsızlık ve telomerde kısalma meydana gelmiştir. İlk bakışta bu değişiklik daha önceki farelerde telomer işlev bozukluğu ve p16^{INK4A} eksikliğinin tümör oluşumun geriletildiği ve telomeraz etkinliğinin sağlanmasının yeniden onkojenik potansiyeli sağladığı şeklindeki bulguyla çelişmektedir. Işınlama sonrasında kültür sürecindeki karyotip incelemelerine bakıldığında, telomerdeki işlev kaybının uzun erimde kromozom kırıklarının oluşmasına yol açarak genomik kararsızlığa neden olduğu görülmektedir. Telomerde "capping" olmadığında kromozomların uçları rekombinasyon düzeneğine maruz kalmakta ve uç uca eklenmeleri mümkün olmaktadır.

Telomer kararlılığının yeniden sağlanması olasılıkla tümör oluşumunu uyaracak genomik değişikliklerin gerçekleşmesine ve klonal çoğalmaya imkan vermektedir. Karsinogenezin devamında telomerazın etkinleşmesi tümörün yayılmasıyla sonuçlanmaktadır.

Telomerazla ölümsüzleştirilmiş insan mezenkim kök hücrelerinin gamma ışınlanması sonrasında tümör oluşturma potansiyeli kazandıkları tarafımızdan gösterilmiştir. Bu nedenle hMSC'lerin tedavi amacıyla kullanımından önce erişkin kök hücrelerinde telomeraz ekspresyonunun biyolojik sonuçlarının tam olarak anlaşılması gerektiği düşünülmektedir.

Kodlamayan RNA'lar ve karsinogenezdeki rolleri

Neşe ATABEY

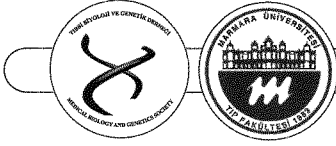
DEU Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Kısa bir süre öncesine kadar kanserin protein kodlayan genlerin yapısında ve/veya ekspresyonundaki değişiklikler sonucu olduğu düşünülürdü. İnsan genom projesi sonrası binlerce genin kodlamayan RNA ları (non-coding RNA= ncRNA) oluşturduğu saptanınca, kanser moleküler biyolojisinin sanılandan daha karmaşık olduğu ortaya çıktı. Kodlamayan RNA lar protein kodlamayan ancak işlevsel transkriptlerdir. İlk olarak bu RNA ların protein sentezinin gerçekleşmesinde rol oynayan diğer RNA lar (tRNA,rRNA) veya mRNA nın kırılıp eklenmesinde görev alan küçük nükleer RNA lar (snRNA) olduğu tanımlandı. Bu bilgileri RNA türlerinin DNA replikasyonundaki (telomeraz RNA) veya RNA modifikasyonlarındaki (snoRNA) rollerinin belirlenmesi izledi. Günümüzdeki çalışmalar kodlamayan RNA ların yaşamsal hücresel işlevlerin düzenlenmesinde en az proteinler kadar önemli olduklarını gösterdi. Çoğunun moleküler fosillerden insana kadar birçok canlı da yüksek düzeyde korunduğu belirlendi. Ortak noktaları çok sayıda Dur kodonu içermeleri ve Açık Okuma Çerçevesinin (Open Reading Frame= ORF) olmaması olan bu RNA lar, boyutlarına göre mikro RNA lar (miRNA 18-25 nükleotid), küçük RNA lar ve küçük interfere edici RNAlar (siRNA) (20-300 nükleotid), ve orta/büyük RNA lar (18-25 nükleotid), uzun (long) ncRNA lar 300-10 000 nükleotid veya daha uzun) olarak adlandırdılar. Bu moleküllerin homolog mRNA nın yıkımı, translasyonun baskılanması, hedef genlerin transkripsiyonunu kontrol eden genomik bölgelerin de novo metilasyonu gibi mekanizmalar ile gen ekspresyonunun kontrolünde görev aldıkları saptandı.

Kanser dokularında özellikle genomdaki yüksek korunumlu bölgelerle (ultra conserved regions =UCRs) ilişkili ncRNA gruplarının ekspresyon paterninin değiştiği, UCR lerin kanser ile ilgili frajil bölgelerde yer aldıkları, bazı insan lösemi ve karsinomlarında farklı UCR ler ve buna bağlı olarak farklı ncRNA imzaları oluşturduğu belirlendi. Bazı ncRNAların prostat, akciğer, meme, over, pankreas ve karaciğer kanserleri gibi bir çok insan kanserinde tanı ve prognoz ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca preneoplastik lezyonlardan kansere ilerlemenin miRNA ekspresyon profiline göre öngörülebileceğini gösteren çalışmalar ncRNA ların erken kanser tanısını sağlayan biyomarkerlar olabileceğini düşündürdü. ncRNA ların farklı kanser tiplerinde genetik ve epigenetik değişiklikleri nasıl etkilediklerinin tanımlanmaya başlaması ile, bu değişiklikleri hedefleyen tedavi stratejileri gündeme gelmeye, epitelyal-mezenşimal dönüşüm (EMT) ve tümör başlatıcı potansiyele sahip kanser kök hücre fenotipinin ortaya çıkmasından sorumlu ncRNA lar saptandı.

Birçok ncRNA nın doku spesifik olarak eksprese olması, bazılarının sadece tümör progresyonu sırasında, bazılarının invazyon-metastaz sürecinde eksprese olması ve immünojenitelerinin düşük olması nedeniyle, bu moleküller hedefleyen tedavilerin çok daha etkin olabileceği belirlendi. Bunun sonucunda ncRNA ların kullanıldığı çok sayıda klinik çalışma başladı.

Bu sunumda ncRNA ların kansere yol açma mekanizmaları kısaca tanımlanacak ve kanser tanı, izlem ve tedavisine getirdikleri yeni açılımlar tartışılacaktır.



Ailesel kolorektal kanserlerin genetik temeli

Berrin TUNCA

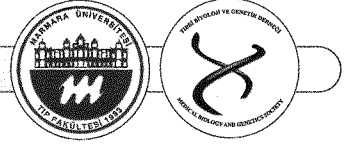
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., Bursa

Kolorektal kanserler Türkiye'de en sıklıkla görülen kanserler arasında erkeklerde ikinci kadınlarda ise dördüncü sırada yer almaktadır. Son yıllarda, kanser tanı ve tedavisinde çok önemli gelişmeler elde edilmiş olmasına rağmen kolorektal kanserli olguların yaklaşık yarısı bu hastalıktan dolayı yitirilmiştir. Bu sebeple moleküler temelli yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunu gerçekleştirebilmek için kolorektal kanserlerin oluşum ve gelişiminde rol oynayan genetik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi büyük öneme sahiptir. Kolorektal kanserlerin oluşum sebepleri arasında diyet, eksersizden uzak yaşam, aşırı kilo, sigara ve alkol alışkanlığı ile Familial Adenomatous Polyposis (FAP) ve Hereditör Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) gibi ailesel sendromlar yer almaktadır.

FAP, 100 ya da daha fazla kolorektal adenomatöz polipe karakterize edilen kalıtsal bir kolorektal hastalıktır. FAP ülkemizde tüm kolorektal kanserler içerisinde %3 oranında görülmektedir. FAP gelişiminde Adenomatous Polyposis Coli (APC) genindeki mutasyonlar en önemli rolü oynamaktadır. Bu güne kadar gerçekleştirilen çalışmalar sonucu APC geninde 500'den fazla mutasyon belirlenmiş olup, bunların çoğunluğu 1250 ile 1550. kodonlar arasında lokalize durumdadır. Mutasyonlar, yerleşim yeri ve tipine göre farklı büyüklüklerde tamamlanmamış APC proteinlerine neden olmakta, bu durumda değişik özelliklerdeki FAP fenotiplerini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, etnik köken çeşitliliği, değişik toplumlarda görülen kalıtsal mutasyonlarda farklılıklara neden olmaktadır. Bizim, FAP'lı aileler ile gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmalarımız sonucu Türk popülasyonuna ait 3 yeni mutasyon belirlenmiştir.

Bir diğer ailesel kolorektal kanser tipi olan HNPCC (Lynch sendromu) tüm kolorektal kanserlerin %3 ile 5'ini oluşturmaktadır. HNPCC'li ailelerde kardeşlerin yarısında kolorektal, ürogenital ve karaciğer kanserleri görülmektedir. Yine bu tip ailelerde kanser kuşak atlamamakta ve kanser görülme yaşı en az bir kişide 50 yaşın altında olmaktadır. HNPCC' li ailelerin belirlenmesi, bu tip hasta bireylerin teşhis, tedavi ve takiplerinin diğer sporadik kolorektal kanserli bireylerden farklı olması dolayısı ile çok önemlidir. MLH1, MSH2, PMS1, PMS2 ve MSH6 gibi DNA mismatch repair (MMR) genlerindeki kalıtsal mutant alleller HNPCC' ye yatkınlık oluşturmaktadır. HNPCC' li hastaların DNA tamir mekanizmalarındaki bozulmalar, bu kişilerin tümör dokusunda DNA tekrar dizilerinde replikasyon hatalarının (Mikrosatellit instabilite; MSI) oluşmasına neden olmaktadır. HNPCC' li ailelerde, MMR genlerindeki kalıtsal mutasyonların tanımlanması bu ailelerdeki hastalık gelişmemiş riskli bireylerin takiplerinde ve premalign lezyonların uzaklaştırılmasında büyük öneme sahiptir. Şu ana kadar çoğunluğu batı topluluklarında gerçekleştirilmiş çalışmalarda, MMR genlerinde yaklaşık 500 farklı kalıtsal mutasyon belirlenmiştir. Fakat henüz Türk toplumuna özgü bir mutasyon bilgi bankası mevcut değildir. Bizim 28 farklı HNPCC ailesi ile gerçekleştirmiş olduğumuz bir çalışmada Türk popülasyonuna özgü 5 farklı mutasyon belirlenmiştir.

Bu tip çalışmalar ile elde edilecek toplumumuza özgü mutasyon veri bankası ile daha pratik ve ekonomik bir şekilde kalıtsal kolorektal kanserli bireylerin teşhis ve tedavileri daha doğru yönlendirilebilecek ve bu ailelerdeki riskli bireylerin kanserden korunmaları sağlanabilecektir.



Doğal bileşenlerin apoptozise etkileri

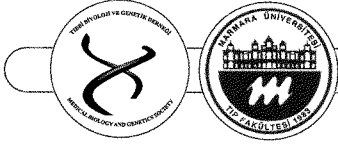
Didem COŞAN

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Eskişehir

Apoptozis, ihtiyaç duyulmayan ya da hasara uğrayarak anormalleşmiş hücrelerden kurtulmak için gelişen bir çeşit savunma mekanizması olup, programlanmış hücre ölümünün ana tiplerinden biridir. Hem fizyolojik hem de patolojik olarak çeşitli uyarılar ile tetiklenebilmesine rağmen, benzer uyarılara tüm hücrelerin cevabı ölüm olmayacaktır.

Kanser tedavisi için radyasyon ve ilaç kullanılması, bazı hücrelerde DNA hasarı ile sonuçlanır ve bu nedenle p53-bağımlı yol aracılığı ile apoptotik ölüme neden olabilir. Kortikosteroidler gibi bazı hormonlar, diğer hücreleri etkilemediği hatta uyardığı halde, bazı hücrelerde apoptotik ölüme neden olabilir. Apoptozis, kaspaz adı verilen proteazlar tarafından kontrol edilmektedir, bunlar çoğu apoptotik yolun parçalayıcı molekülleridir.

Apoptozis organizmada normal dengeyi sağlamakta önemli bir hücre ölüm şeklidir. Birçok doğal bileşen apoptozisde etkilidir. Apoptozisi indükleyen birçok ajan ya antioksidandır ya da hücreSEL antioksidan savunma mekanizması için uyarandır. Besinlerle alınan bileşenlerin örneğin, vitamin C ve E, selenyum ve diğer mineraller, karotenoidler, fitoöstrojenler, allium bileşenleri, glukosinolatlar ve indoller, ditiyoltilyonlar, izotiosiyanatlar, proteaz inhibitörleri, folik asit gibi bileşenler tek başına ya da kombine antikanser ajan olarak hareket edebilirler. Bu bileşenler, kanser hücrelerinde çeşitli mekanizmalarla apoptozisi indükler.



Ekip çalışması

Nejat AKAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı

Bu konuşmada 'Ekip Çalışması'- 'Ekip- Lider İlişkisi' 'Mobbing' vb.gibi konularla ilintili bilgiler interaktif yöntemle sosyal ve bilimsel alanlardan örnekler verilerek (Bilimsel, kültürel,sportif v.b.) tartışılacaktır.

Intrinsic neuronal mechanisms of axonal regeneration by adult sensory neurons

Lars KLIMASCHEWSKI

Department of Anatomy and Histology, Division of Neuroanatomy (www.neuroanatomy.at), Muellerstrasse 59, A-6020 Innsbruck

Peripheral nerve lesions are common. They cause motor and sensory deficits with often serious clinical consequences such as prolonged paralysis, anaesthesia and neuropathic pain. Therefore, improvement of long-distance axonal regeneration is important for fast elongation of axons into target muscles which atrophy in the absence of reinnervation.

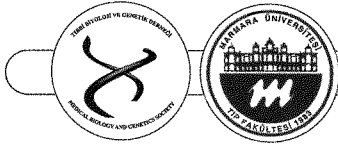
Over the recent years the cellular basis for insufficient or incorrect axonal regeneration and consequent lack of functional recovery has been unraveled in many laboratories. Applying neuronal fluorescent tracers, multiple-labeling immunofluorescence and a variety of molecular techniques, we have demonstrated profound alterations of neuronal metabolism, survival, transmitter phenotype and regenerative capacity in injured neurons. This 'axotomy-response' is contributed by transcriptional changes triggered by the loss of trophic support from target organs and by signals generated at the lesion site.

Primary neurons derived from peripheral ganglia are particularly suitable to study regeneration-associated changes. Their axons are capable of regeneration after lesion mainly because of the permissive environment provided by Schwann cells, extracellular matrix and neurotrophic activities.

Various families of neurotrophic factors exist, for example, the neurotrophins, neuropeptides and members of the fibroblast growth factor (FGF) family that exert direct effects on neurons. Some of the different FGF proteins and their receptors have been shown to play a prominent role in axon growth during brain development and axon regeneration in the adult nervous system.

FGF-2 (basic fibroblast growth factor) is up-regulated in response to nerve injury and has been shown to promote neuronal survival and neurite outgrowth. FGFs mediate their response by activation of four types of high affinity tyrosine kinase receptors (FGFR1-4). Novel negative feedback regulators of FGFR signaling have been described, but their significance for axonal growth has not been investigated so far.

In my presentation I will focus on the role of FGF-2 as neurotrophic factor and on the signaling pathways activated by FGFR1 to influence different modes of regeneration, such as axon elongation, branching and maintenance. FGFR1 overexpression, lysosomal inhibition of receptor degradation and down-regulation of endogenous negative feedback inhibitors like Sprouty2 strongly stimulate the neuronal ERK pathway and promote elongative axon growth by adult sensory neurons. These results may lead to novel therapeutic strategies to promote rapid and specific peripheral axon regeneration in vivo.



Eritropoetin'in beyin hasarı ve plastisitesine olan etkileri

Ülkan KILIÇ

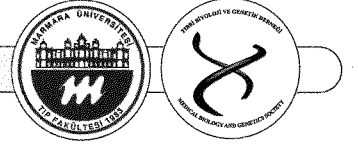
Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Son yıllarda gen teknolojisi ve moleküler biyolojik tekniklerin gelişimine paralel olarak beyin felci gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılacak bir çok yeni molekül tanımlanmıştır. Bu moleküllerin nöroprotektif etkileri in-vitro ve in-vivo nörodejenerasyon modellerinde gösterilebilmelerine rağmen aynı etki klinik denemelerden elde edilememiştir. Bu sonuçlar deneysel çalışmaların planlanmalarının tekrar gözden geçirilip, yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesi gereğini orataya koymuştur. Bunlar (i) eritropoetin gibi beyin endojen olarak kendisini korumak ve onarmak için ürettiği moleküllerin belirlenip, tedavi amacı ile kullanılmasına öncelik verilmesi, (ii) bu moleküllerin etki mekanizmalarının deneysel modellerde ayrıntılı olarak çalışılması, (iii) beyin felci sonrası morfolojik ölçümlerin yanı sıra fonksiyonel olarak düzelme analizlerinin de yapılması ve (iv) beyin felcinin akut fazında etkili olan ilaç denemelerinin yanında subakut ve kronik fazda da etkili olabilecek tedavi seçeneklerinin uygulanması şeklinde özetlenebilir. Bu sunumda eritropoetin'in etki mekanizmasının aydınlatılması amacıyla, beyin felci ve retinal ganglion hücre hasarı sonrası yapmış olduğumuz çalışmalar özetlenecektir.

Kaynaklar

1. Kilic ve ark., FASEB J, 2005a
2. Kilic ve ark., FASEB J, 2005b
3. Kilic ve ark., (gönderildi), 2009

Anahtar Kelimeler: Eritropoetin, Beyin Felci, Sinyal iletim, Apoptoz, Sinaptik reorganizasyon.



Parkinson hastalığının moleküler temelleri ve protein agregasyon mekanizması

F. Belgin ATAÇ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD., Ankara

Parkinson Hastalığı yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıklar arasında, Alzheimer Hastalığından sonra ikinci sırada gelen prevalansı ile (beyaz ırkta 200/100 000) yer tutan bir hareket hastalığıdır. Canlı nöronlarda sitoplazmada bulunan Lewy Cisimcikleri söz konusu bu protein konformasyon hastalığının en belirgin morfolojik bulgusudur. Vakaların büyük bir bölümü sporadik olmakla beraber % 10 kadarının Mendel kurallarına uyan ailevi formlarının olduğunun anlaşılması nörodejenerasyondaki moleküler mekanizmanın aydınlatılmasında önemli katkı sağlamıştır.

Mevcut semptomatik tedaviler daha çok motor belirtilere yönelik ve genelde erken dönemlerde etkilidir. Hastalığın yavaş fakat kaçınılmaz progresyonu nöral ölüme yol açan mekanizmaların aydınlatılmasını gerekli kılmaktadır. Günümüz verilerine göre hatalı protein klerans mekanizmasındaki yıkım bozuklukları, oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğu söz konusu hastalığın patogenezinde rol oynayan mekanizmalardır. Daha az tanımlanmış olan bozulmuş kinaz aktivitesi, muhtemelen belli noktalarda geniş hücre içi yolları etkileyerek, devreye giren nöroinflamatuvar moleküllerin katkısı ile apoptosis veya otofaji ile gerçekleştirilen nöral ölüme yol açmaktadır.

Patogenezde rol oynayan mekanizmaların aydınlanması gelecekte daha etkin moleküler temelli tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Kas hasarının tamirinde kullanılmak üzere mezenkimal ve göbek kordonu kök hücrelerinin yeniden programlanması

Çetin KOCAEFE

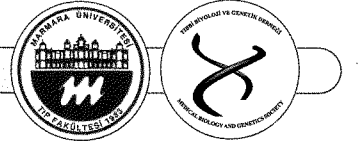
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD. Ankara.

Genetik kökenli kas hastalıklarının içinde en sık gözlenen ve X'e bağlı kalıtımla aktarılan Duchenne Kas Distrofisi (DMD), ~3000 canlı erkek doğumda bir gözlenen ve 4-5 yaşlarından itibaren ilerleyici kas yıkımı ile ortaya çıkan, tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır. DMD'nin nedeni, kas dokusunun önemli bir yapısal proteini olan Distrofin geninde meydana gelen mutasyonlardır. Distrofin, Kas dokusunun kontraktıl elemanlarının yarattığı mekanik etkinin kas lifi dışına taşınarak hücre dışı matriks bileşenlerine aktarılmasını sağlayan çok büyük bir proteindir. Bu proteinin eksikliği kas lifinde oluşan mekanik strese bağlı olarak kas liflerinde yırtılmaların oluşmasına ve kas yıkımına neden olur. İnsan kas dokusunun tamir ve idamesinden sorumlu olan somatik kök hücreler olan "satellit hücreler", 4-5 yaşlarına kadar kas yıkımını dengeleyecek kas yapımını sürdürür. Daha sonraki yaşlarda kas dokusu kronik dejenerasyon sürecine girerek nekroz, fibrozis, ve yağlı infiltrasyonla ortadan kalkar. 8-10 yaşlarında tekerlekli sandalyeye mahkum olan hastaların yaşam beklentileri 18-23 yaş civarındadır.

Kas lifi işlevsel bir bütünlük oluşturmak üzere bir araya gelerek sınırsız sayıda hücreler bütünüdür. Kas farklılaşma programı sürecinde satellit hücrelerin aktivasyonu ile çoğalan kas öncülü hücreler (miyoblastlar) bir araya gelerek birbirleri ile birleşmekte ve yapısal bir bütünlük oluşturmaktadır. Kas öncülü hücrelerin bu birleşme işlemi "füzyon" olarak adlandırılmakta ve hücre adezyon moleküllerinin meydana getirdiği bir işlemdir. Kas dokusundan izole edilen satellit hücreler veya benzeri miyoblastlar, hücre kültüründe çoğaltılarak füzyon ile çok çekirdekli işlevsel miyotüpler oluşturulabilir. Distrofin eksikliği bulunan bir miyotüpe dışarıdan ilave edilen ve sağlıklı distrofin geni bulunan tek bir çekirdek, bütün miyotüpte distrofin eksikliğini gidermede yeterli olabilmektedir. Bu gibi bir miyotüp veya kas lifine dışarıdan yabancı bir çekirdek katılımı durumu "heterokaryon" olarak adlandırılır.

İnsan göbek kordonu stromal hücreleri (HUCSC) ve insan kemik iliği mezenkimal kök hücreleri, uygun koşullarda farklı doku ve hücre tiplerine farklılaşabilen, kök hücre özellikleri sergileyen ve transplante edilebilen hücrelerdir [1]. Bu hücrelerin tip-1 MHC antijenleri ifade etmemeleri, çok ideal transplantasyon adayları olmalarını sağlamaktadır. 2006-2008 yılları arasında yaptığımız çalışmalarda, bu hücrelerin nöronal, epitelyal ve özellikle adipojenik farklılaşma potansiyellerini rapor etmiştik [2, 3]. Bu çalışmanın amacı ise, insan göbek kordumu stromal hücreleri ve mezenkimal kök hücrelerinin kas hasarı tamirinde kullanılmak üzere yeni kas dokusu oluşturmak üzere yeniden programlanmasıdır.

Bu çalışma kapsamında, sıçan primer miyoblast ve fare miyoblast hattı hücreleri ile birlikte kültüre edilen mezenkimal ve insan göbek kordonu stromal hücrelerinin spontan olarak kas farklılaşma programına dahil olmadıkları gözlenmiştir. Kokültür ortamında hücre hattı veya primer miyoblast kas öncülü hücrelerin oluşturduğu füzyon ve miyotüp yapılarına bu hücreler katılmamaktadır. Ancak, 2002-2005 yılları arasında yaptığımız çalışmalarla gösterdiğimiz üzere, farklılaşma programlarını tamamlamış yağ hücreleri veya makrofajlar, kasa özgü transkripsiyon faktörleri aracılığı ile yeniden programlanarak kas dokusuna farklılaştırılabilmektedir [4]. Bu çalışmanın ikinci aşamasında MyoD transkripsiyon faktörü ekspresyon ettiren



Konuşmacı Özetleri

rekombinant adenoviral vektörlerle transfekte edilen insan göbek kordonu stromal hücrelerinin füzyon işlemi için gerekli olan -catenin, m-cadherin ve N-CAM ifade ettikleri, bunun sonucunda da çok çekirdekli miyotüp yapıları oluşturduğu gösterilmiştir. Bu miyotüp yapılarının kas dokusuna özgü yapısal proteinleri eksprese edebildiği, desmin, myozin ağır zincir, -actinin gibi kasılmayı sağlayan sarkomerik proteinleri ifade ettiği ve miyotüp yapıları boyunca insan distrofin genini de eksprese ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, immün boyama ile lokalizasyona özgül olarak gösterilirken, immunblotlama ve kantitatif PCR yöntemleri ile farklılaşma süreci boyunca protein ve mRNA düzeylerinde kantite edilmiştir. Elde edilen veriler, HUCSC hücrelerinin beş gün içinde miyojenik farklılaşma programına dahil olabildiklerini ve bunun sonucunda yapısal, biyokimyasal ve füzyon işlevi için gerekli proteinleri ifade ederek çok çekirdekli heterolog miyotüpler oluşturabildiklerini göstermiştir.

Bu bulgular yeniden programlama yaklaşımı ile insan göbek kordonu kök hücrelerinin Duchenne kas distrofisi tedavisinde kullanılmak üzere yeni bir hücresel tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmanın bundan sonraki aşamalarında in vivo sistemlerde ve özellikle Duchenne kas distrofisi hayvan modelinde bu hücrelerin etkinliği ortaya konmaya çalışılacaktır.

Kaynaklar

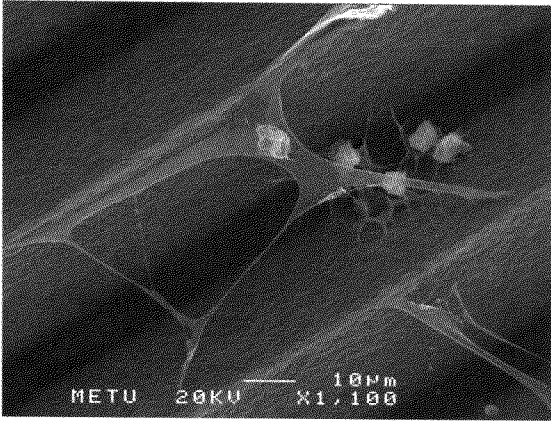
- [1] Can, A.; Karahuseyinoglu, S. Concise review: human umbilical cord stroma with regard to the source of fetus-derived stem cells. *Stem Cells* 25:2886-2895; 2007.
- [2] Karahuseyinoglu, S.; Kocaeefe, C.; Balci, D.; Erdemli, E.; Can, A. Functional structure of adipocytes differentiated from human umbilical cord stroma-derived stem cells. *Stem Cells* 26:682-691; 2008.
- [3] Uckan, D.; Kilic, E.; Sharafi, P.; Kazik, M.; Kaya, F.; Erdemli, E.; Can, A.; Tezcaner, A.; Kocaeefe, C. Adipocyte differentiation defect in mesenchymal stromal cells of patients with malignant infantile osteopetrosis. *Cytotherapy* 11:392-402; 2009.
- [4] Kocaeefe, Y. C.; Israeli, D.; Ozguc, M.; Danos, O.; Garcia, L. Myogenic program induction in mature fat tissue (with MyoD expression). *Exp Cell Res* 308:300-308; 2005.

Doku mühendisliğine nanobiyomalzemelerin katkısı

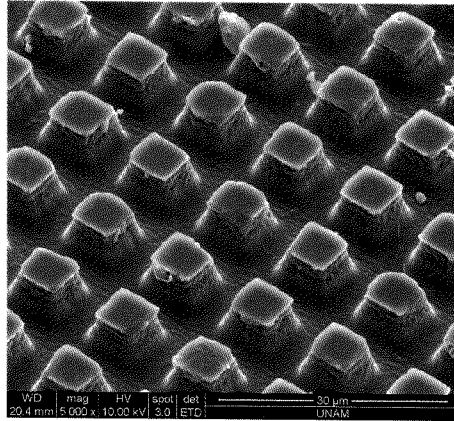
Vasıf HASIRCI

ODTÜ, BIOMAT, Biyolojik Bilimler Bölümü, Biyoteknoloji Araştırma Birimi, Ankara

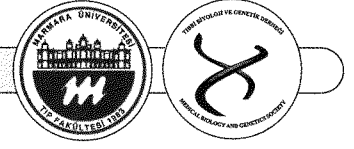
Doku mühendisliği Biyomalzeme alanının en yeni ve en aktif alt dalı olarak sağlık konusunda önemli gelişmelere yol açmaya başlamıştır. Bir biyomalzemenin biyouyumlu olması kütle özelliklerinden çok yüzey özelliklerine bağlıdır. Bu nokta doku mühendisliğinde daha da öne çıkar çünkü implant edilen malzeme-hücre kompoziti vücut dokusuyla içi içe olmak, onunla bütünleşmek ve onun içinde erimek zorundadır. Bunun dışında doku mühendisliğinde vücuda yerleştirilen yapay doku damarlaşma öncesinde bir çok yönlendirici maddeye (örneğin büyüme faktörlerine) gereksinim duyar ki bunların da düşük dozda ve belli sürelerle ortama sağlanması gerekir. Nanobiyomalzemeler hem birinci örnekteki ara yüzeyin oluşturulmasında hem de ikinci örnekteki faktörlerin vücuda aktarılması aşamalarında önemli roller üstlenirler. Bu çalışmada her iki tip nanobiyomalzeme uygulamalarından örnekler sunulacaktır. Şekil 1'de yüzey hücre etkileşimi diğesinde (Şekil 2) ise implant yüzeylerinin hücrelerle etkileşim için uygun hale getirilmesi için topografyada yapılan değişiklikler gösterilmektedir.



Şekil 1. PHBV yüzeyler üzerinde SaOs2 hücreleri



Şekil 2. D1 şablonu



Klonlama teknolojisi

Sema BİRLER

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, 34320 Avcılar-İstanbul, sbirler@istanbul.edu.tr

Bir canlının genetik olarak aynı kopyalarının oluşturulması anlamına gelen klonlamanın çeşitli kullanım amaçları mevcuttur:

1. Üstün verim özellikleri olan hayvanların çoğaltılması
 2. Soyu tükenmek üzere olan veya soyu tükenen hayvanların korunması ve çoğaltılması
 3. Transgenik çiftlik hayvanlarının daha kolay ve ucuz elde edilmesi
 - a. Hayvanların biyolojik fabrikalar olarak kullanılması. Belirli insan hastalıklarının tedavisi için gereken protein yapısındaki ilaçların süttten elde edilmesi ve ilaç endüstrisinde kullanılması
 - b. Önemli insan hastalıkları için model teşkil edebilecek hayvanların oluşturulması
 - c. Türler arası transplantasyon. Özellikle hayvanlardan insanlara doku ve organ nakilleri konusunda uygun vericilerin oluşturulması
 4. Temel araştırmalar. Fertilizasyon ve embriyo biyolojisi konusunda bilgiler edinilmesi
- Hayvanlarda üreme biyoteknolojisi açısından ileri teknikler arasında yer alan klonlama teknolojisi, dünyada olduğu kadar ülkemizde de birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Bu tekniğin istenen amaçlar doğrultusunda rutin kullanılabilir hale gelebilmesi için gerçekleştirilen bu çalışmalar çerçevesinde, ülkemizde 2007 yılında ilk klon yavrular elde edilmiştir.

Drozofilla siRNA ve mikroRNA'larının karşılaştırmalı analizi ve transkripsiyon sonrası gen regülasyonu'ndaki rolü

Bünyamin AKGÜL

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

MikroRNALARın biyogenezi 2 basamaktan oluşmaktadır (Lee, et al. 2002). İlk basamakta nukleusta RNA polimeraz II tarafından ilkin (primary) miRNAya transkribe edilirler. Yüzlerce nükleotit uzunluğunda olan pri-miRNA, Drosha enzimi tarafından kesilerek ~80 nükleotitlik öncül (precursor) miRNA'ya dönüştürülür (Denli, et al. 2004). Pre-miRNALAR exportin-5 reseptörü ile sitoplamaya geçirilir ve Dicer enzimi pre-miRNADA bulunan loop yapısını keserek iki zincirli miRNA'yı meydana getirir (Bohnsack et al. 2004, Yi, et al. 2003, He and Hannon 2004). Zincirlerin kararlılık durumlarına göre fonksiyon görece zincir seçilir ve RISC kompleksine katılır (Schwarz, et al.2003). Endo-siRNALARın oluşum süreci mikroRNALARA göre daha çok bilinmeyen içermektedir. Endo-siRNALAR iki yönlü transkripsiyon ürünlerinden, transpozonlardan yada kendi üzerine katlanarak hairpin yapısı oluşturan RNALardan köken alabilirler (Czech, et al. 2008). mikroRNALARın oluşumunda rol alan Drosha endo siRNALARın oluşumunda yer almaz, Dicer proteinin ise endo siRNA üretiminde rol oynadığı belirlenmiştir (Czech, et al. 2008).

MikroRNALAR hedef mRNA'nın 3' UTR bölgesine tam yada tam olmayan eşleşme ile bağlanarak mRNA'yı regüle ederler. Kesin olarak regülasyon mekanizması bilinmemesine rağmen 4 farklı hipotez öne sürülmektedir (He and Hannon 2004): (1) mikroRNALAR hedef mRNA'nın 3' UTR bölgesi ile tam eşleşerek mRNA'nın parçalanmasına sebep olmaktadır (Yekta, et al. 2004); (2) mikroRNALAR ribozomun alt ve üst ünitelerinin biraraya gelmesini engelleyerek translasyonun başlamasını baskılayabilirler (Wang, et al. 2006); (3) mikroRNA'nın içinde bulunduğu RISC proteinlerinin translasyonu başlatıcı faktörlerin mRNA'ya bağlanması engelleyebilir (Kiriakidou, et al. 2007); veya (4) translasyonun başlamasından sonra mRNA üzerinde bulunan ribozomların mikroRNALARın etkisiyle düşebilirler (Peterson, et al. 2006). Endo-siRNALARın gen regülasyonundaki rolü ise henüz aydınlatılamamıştır. Mekanizmaları üzerine 2009 yılında yapılan tek çalışma endo-siRNALARın RISC kompleksinde bulunan AGO2 proteini ile fonksiyon görebileceğini öne sürmektedir (Kawamura, et al. 2008).

Drosophila melanogaster embriyo gelişiminin model alındığı çalışmalarımızda, polizomun bir parçası olan küçük RNALARın in vivo koşullarda profillenmesi ve translasyonel düzenlemedeki rollerinin araştırılması amacı ile ve 0-2 ve 8 saatlik embriyo örneklerinin mikroarray analizi yapılmıştır. Endo-siRNALARın mikroarray analizinde 1255 endo-siRNA probu kullanılmıştır (Ghildiyal, et al. 2008). Gerek sense gerekse antisense transkriptlerden üretilen 476 endo-siRNA'nın ifade edildiği belirlenmiştir. Gelişimin farklı saatlerindeki fraksiyonlarda bulunmalarına göre 476 endo-siRNA 4 belirgin grup oluşturmuştur. Bu gruplar arasında en dikkat çeken grup embriyonal gelişiminin 0-2 saatinde sadece polizomda ve 8. saatinde mRNP-40S ve monozomda ifade edilen endo-siRNALARı içermektedir. 0-2 saatte polizomda ifade edilen endo siRNALARın 8. saatte farklı fraksiyonlara kayması gelişim sürecinde muhtemel regülatör olabileceklerini göstermektedir. Grupların translasyonel regülasyondaki olası biyoloji anlamını tanımlamak için endo-siRNA'ların hedef mRNA üzerindeki eşleşme bölgesi flybase veritabanı kullanılarak belirlenmiştir. Yapılan analizde 0-2 saatlik polizomlarda bulunan grubun oldukça yüksek bir yüzde ile hedef mRNA'ların

**Referanslar**

- Bohnsack, M., Czaplinski, K., and Gorlich, D. 2004. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA* 10:185-191.
- Czech, B., Malone, C., Zhou, R., Stark, A., Schlingeheyde, C., Dus, M., Perrimon, N., Kellis, M., Wohlschlegel, J., Sachidanandam, R., Hannon, G., and Brennecke, J. 2008. An endogenous small interfering RNA pathway in *Drosophila*. *Nature* 453:798-802.
- Denli, A., Tops, B., Plasterk, R., Ketting, R., and Hannon, G. 2004. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 432:231-235.
- Ghildiyal, M., Seitz, H., Horwich, M., Li, C., Du, T., Lee, S., Xu, J., Kittler, E., Zapp, M., Weng, Z., and Zamore, Z. 2008. Endogenous siRNAs Derived from Transposons and mRNAs in *Drosophila* Somatic Cells. *Science* 320:1077-1081.
- He, L., and Hannon, GJ. 2004. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Review Genetics* 5:522-531.
- Kawamura, Y., Saito, K., Kin, T., Ono, Y., Asai, K., Sonohara, T., Okada, T., Siomi, M. S., and Siomi, H. 2008. *Drosophila* endogenous small RNAs bind to Argonaute 2 in somatic cells. *Nature* 453:793-798.
- Kiriakidou, M., Tan, G. S., Lamprinaki, S., De Planell-Saguer, M., Nelson, P. T., and Mourelatos, Z. 2007. An mRNA 7G cap binding-like motif within human Ago2 represses translation. *Cell* 129:1141-1151.
- Lee, Y., Jeon, K., Lee, J. T., Kim, S., & Kim, V. N. 2002. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J.* 21:4663-4670.
- Petersen, C., Bordeleau, M., Pelletier, J. and Sharp, P. 2006. Short RNAs repress translation after initiation in mammalian cells. *Molecular Cell* 21:533-541.
- Schwarz, D.S., Hutvagner, G., Du, T., Xu, Z., Aronin, N., and Zamore, P. D. 2003. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell* 115:199-208.
- Wang, B., Yanez, A., and Novina, C. 2008. MicroRNA-repressed mRNAs contain 40S but not 60S components. *PNAS* 105:1543-1548.
- Yekta, S., Shih, I., Bartel, D. 2004. MicroRNA-Directed Cleavage of HOXB8 mRNA. *Science* 304: 594-596.
- Yi, R., Qin, Y., Macara, I., and Cullen, B. 2003. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes and Development* 17:3011-3016.

Sitotoksitate testlerinde güncel durum

Engin ULUKAYA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 16059, Bursa

In vitro sitotoksitate testleri özellikle kanser tedavisinde kullanılanlar başta olmak üzere ilaç geliştirmede çok önemli bir aşamadır. Bu testlerin sonucuna göre yeni ilaçlar ilk değerlendirmeyi geçtikleri takdirde, hayvan deneyleri ve ardından klinik çalışmalara (Faz I-III çalışmalarına) ilerlerler. In vitro sitotoksitate testleri ilk aşama olduğundan, bu aşamada yanlış seçilen ve/veya değerlendirilen testler bir sonraki aşamalarda ciddi maliyet sorunlarına ve zaman kayıplarına yol açabilirler. Bu nedenle, bu testlerin seçimi ve sonuçların doğru değerlendirilmesi önemlidir. Doğru seçim ve değerlendirmeyi etkileyen birçok faktör bulunmaktadır: a) testlerin ölçebildikleri en az canlı hücre sayısı (sensitivitesi), b) testlerin olası interferansları, c) testlerin son-nokta ölüm testi veya proliferasyon testi olup olmaması, d) testlerin metabolik aktivite ile ilişkisi, e) veri kalitesi, f) dinamik aralığı, g) kolay ve hızlı kullanım, h) ayraçlarının stabilitesi, i) maliyet-etkinlik durumu, j) hücre membranı bütünlüğü ile ilişkisi. Tüm bu faktörler test seçimi ve sağlıklı değerlendirme için göz önünde bulundurulmalıdır. Test ayraçlarının kullanılan ajanlarla interferans olasılıkları veya pH değişiklikleri özellikle MTT testi gibi metodlarla çalışanların dikkat etmesi gereken problemlerdir. Çünkü bu faktörler MTT sonuçlarının yanlış yorumlanmasına yol açmaktadırlar. Ya da, hücreler öldüğü halde, canlılık varmış gibi sonuç alınabilir. Bu durum, bitki ekstraktlarını MTT testi ile çalışırken sık rastlanan bir problemdir. ATP testi, luminesans teknolojiyle çalışması açısından kolorimetrik veya florometrik yöntemlere göre daha sensitif bir yöntemdir. Bu metod ile daha az sayıda canlı hücre kantite edilebilir. ATP ölçümüne dayalı olarak, dokudan elde edilen primer kültürlerde kemosenitivite testi yapmak da mümkündür. Aynı amaçla MTT testi, timidin proliferasyon testi gibi diğer sitotoksitate testleri de kullanılmaktadır. Primer kültürlerde özellikle kanser hücresi dışındaki normal hücrelerin sitotoksik ajana yanıtları da dikkate alınmalıdır. Bu yüzden, primer kültürlerdeki sitotoksitate ölçümleri esnasında normal hücreler ortamdaki temizlenmelidir. Aksi takdirde, elde edilen sitotoksik etki sadece malign hücrelerin değil aynı zamanda normal hücrelerin de yanıtı olarak karşımıza çıkacaktır. Sonuç olarak, sitotoksitate testlerinin çalışma prensipleri ve olası sorunları göz önünde bulundurularak test edilecek ajanın özelliğine göre test seçimi yapılmalıdır.

Lizozomal Depo Hastalıkları

Serap EMRE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ankara

Lizozomal depo hastalıkları (LDH) yaklaşık 60 dan fazla genetik hastalıkları kapsamaktadır. LDH hastalıkları nadir olup insidansı 1/5000-8000 dir. Lizozomal depo hastalıkları otozomal resesif kalıtılırken Hunter (MPS tip II) Fabry ve Danon hastalığı X'e bağlı resesif olarak kalıtılmaktadır.

LDH, lipid, glikoprotein veya mukopolisakkaridlerin metabolizmasında rol alan lizozom hidrolaz enzimlerinin eksikliği sonucu lizozomlarda substratların birikmesiyle meydana gelmektedir. Etkilenmiş hücrelerde sindirilemeyen materyal hücrenin genişlemesine ve normal hücresel işlevlerin bozulmasına neden olur. Lizozomal depo hastalıkları, mutasyonlar sonucunda enzimin katalitik aktivitesinin azalması yanı sıra, aktivatör proteinin azlığı veya yokluğu, transport bozukluğu, mutasyonlar sonucu enzimlerde yanlış katlanma meydana gelerek endoplazmik retikulumdan hatalı transport, golgide hatalı glikolizasyon sonucu katalitik enzimin aktivitesinin azalması, integral lizozomal membran proteinlerin transport hataları, otofagotik bozukluklar ve lizozomun biyogenezinde rol alan genlerdeki mutasyonlar sonucu da meydana gelmektedir.

LDH, eksik lizozomal enzim için substrat olan ve hücre içinde biriken substratlara bağlı olarak gruplara ayrılır.

1. Sifingolipid yıkım hataları: Gaucher hastalığı, Niemann-Pick A ve B, Fabry hastalığı, Farber hastalığı, GM1 gangliosidoz, Tay-Sachs, Sandhoff, Krabbe hastalığı, Metakromatik lökodistrofi
2. Mukopolisakkaridoz (glikozaminoglikanlar) yıkım hataları: MPS I, MPS II, MPS III, MPS IV, MPS VI, MPS VII, MPS IX
3. Glikoproteinlerde bulunan glikan gruplarının yıkım hataları: Aspartilglukozaminuria, Fukosidoz, Mannosidoz, Sialidoz
4. Glikojen yıkım hataları: Pompe hastalığı
5. Polipeptid yıkım hataları: Piknodizostozis
6. Kolesterol, kolesterol esterleri ve lipid komplekslerinin transport veya yıkım hataları: Nöronal seroid lipofuskinoz
7. Multiple lizozomal enzim eksikliği: Galaktosialidoz, Mukolipidozis, tip II ve III
8. Transport ve hücre trafiği hataları: Sistinozis, Danon hastalığı, Mukolipidoz tip IV, Niemann-Pick tip C, Salla hastalığı

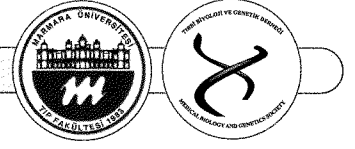
Sfingolipid yıkım bozukluklarının sonucu meydana gelen Gaucher hastalığı, otozomal resesif geçişli olup asit β glukosidaz enzimi eksikliği sonucu meydana gelen ve glukoserebrosid birikimi ile karakterize lizozomal glikolipid depo hastalığıdır. Gaucher hastalığı, primer santral sinir sistemi yokluğu Tip 1 ve varlığı Tip 2, Tip 3 olmak üzere üç klinik tipe ayrılmaktadır. Hastalarda enzim eksikliği nedeniyle lipidler hücrelerde ve organlarda depolanır. Depolanma makrofajların bulunduğu organlar karaciğer, dalak, kemikliği ve beyindir. Gaucher hastalığında, glukoserebrosidaz geninde 200 den fazla mutasyon olduğunu belirlenmiştir. Mutasyonlar sıklıkla, yanlış anlamlı, anlamsız, insersiyon, delesyon ve gen/ pseudogen yeni düzenlenimleri şeklinde olmaktadır. Mutasyonların dağılımı toplumlarda farklılık göstermektedir. Tip 1 Gahucher



hastalığında, allelerin %75'inde N370S mutasyonu saptanmaktadır. Tip 2 ve Tip 3 Gaucher hastalığında ise sıklıkla L444P mutasyonu gözlenmektedir. H.Ü.Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında yapılan mutasyon analizleri sonucunda en sıklıkla gözlenen L444P, N370S, ve D409H mutasyonlarıdır.

Lizozomal depo hastalıkların teşhisi ve ayırıcı tanısı idrardan oligosakkarid ve mukopolisakkaridoz analizleri, lökosit ve fibroblast hücrelerinden lizozomal hidrolaz enzim analizleri ile yapılmaktadır. Enzim eksikliği tanımlanan hasta bireylerde moleküler genetik analiz yöntemlerini kullanarak mutasyon analizleri yapılarak gen düzeyindeki değişiklikler tanımlanabilmektedir. Ayrıca son yıllarda kütle spektrofotometresi, kromatografik yöntemler ve MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight) sistemlerini kullanarak hastalıklara özgül yeni belirleyiciler tanımlanabilmektedir.

Lizozomal depo hastalıkların tedavisi, kemik iliği transferi ve "enzim replasman" tedavisi ile sağlanmaktadır. Ayrıca toksik substratların veya metabolitlerin depleksyonu ve kimyasal şaperon tedavi de uygulanarak hücrelerde biriken substratlar stabilize edilebilmektedir.



Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda lenf nodu veya uzak metastas gelişiminde HLA sınıf I ve II alellerinin önemi

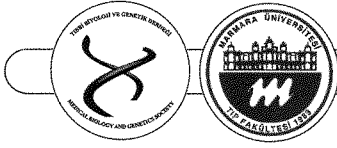
İbrahim PİRİM

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Erzurum

Akciğer kanseri, kanserle ilişkili ölümlerin en önemli sebeplerindedir. Akciğer kanserindeki cerrahi uygulamalar tedavinin tam anlamıyla yapılabilmesi için tek yoldur. Çoğu hastada kanser teşhis edildiğinde ileri aşamada tümöre sahip oldukları görülür. Teşhis edilmemiş metastazlı hastalarda küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hala en sık problem olarak gözükmemektedir. Diğer bir deyişle, kemoterapi ve radyoterapi akciğer kanserinden acı çeken hastalar da çok az bir sonuç verir. Bu yüzden kanserle ilişkili araştırmalar akciğer kanserine klinik yaklaşım ve genetik değişimler arasındaki ilişkiye yoğunlaşmıştır. Günümüzde akciğer kanserinin tedavisinde immünoterapi ve gen terapisi farklı tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Son yıllarda birçok çalışmada akciğer kanseri üzerine genetiğin etkisi ve kansere genetik yakınlıkla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bir tanesi de HLA üzerinedir. Antijenleri tanıyan hücreli immün sistem MHC'nin fonksiyonuna bağlıdır, HLA genleri tarafından kodlanan hücre yüzey moleküleridir. HLA moleküllerinin ekspresyonunun artması, azalması veya kaybı farklı orjinli primer tümörlerde sık sık bildirilmiştir. Son çalışmalarda göğüs kanserinde HLA-B7 frekansının arttığı gösterilmiştir. Squamoz hücre karsinomunda HLA- DQw3, hepatosellüler karsinomda HLA-B15 yüksektir.

HLA antijeni ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. HLA-19 ve HLA-B5 grubu antijenlerin akciğer kanserinin ilerlemesinde etkili olduğu, yine akciğer kanserli hastalarda HLA-A29 frekansının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklı sonuçlar göstermiştir ki, akciğer kanserinin etyolojisi halen açık değildir.



FMF'nin moleküler temeli

Hasan BAĞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Familial Mediterranean Fever (FMF), Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş, peritonit, artrit ve plevrit ile belirginleşen otozomal çekinik bir otoenflamatuvar hastalıktır. Hastalık Arap, Ermeni, Türk ve Yahudilerde yüksek sıklıkta (taşıyıcı sıklığı 1/3 ile 1/7 arasında) ve Yunanlı, İtalyan, Fransız, İspanyol, Japon, Çinli ve diğer toplumlarda çok daha düşük sıklıkta görülmektedir.

Yaygın olarak görülen semptomlar arasında ateş (38-40 dereceye kadar çıkan), karın, göğüs, eklem ve kas ağrıları ile erisipel-benzeri deri döküntüleri (lezyonları) bulunmakta olup bunlara atak sırasında yükselen ve ataklar arası dönemde de sağlıklı kişilere göre biraz daha yüksek düzeyde seyreden ve akut faz reaktanları olarak adlandırılan eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı, fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP) eşlik etmektedirler. Bunlara ek olarak serum amiloid A proteini (SAA), interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi enflamasyon (yangı) araçları da ataklar sırasında yükselmektedir. Artan SAA miktarı sekonder amiloidoza neden olmakta ve çözünür olmayan bu protein böbrek, sindirim kanalı, dalak, karaciğer ve kemik iliği gibi organlarda birikmektedir. Hastalık kolşisin kullanımı ile büyük oranda kontrol altında tutulabilmekte ve kolşisin kullanmayan hastalarda kronik böbrek yetmezliği gelişebilmektedir.

Online Mendelian Inheritance in Man sitesinde OMIM 249100 koduyla tanımlanan AAA, 1997 yılında 16. Kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alan MEFV (MEditerranean FeVer) geni ile ilişkilendirilmiştir. Genomda 15 kb'lık bir yer işgal eden MEFV geni 10 ekzon içeren, 14618 bazlık bir transkript kodlamaktadır. Kodlanan 781 amino asitlik (a.a.) protein Uluslararası FMF Konsorsiyumu tarafından pyrin ('ateş' anlamına) ve Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından da marenostin ('bizim deniz' anlamına) olarak tanımlanmıştır.

FMF ve kalıtsal otoenflamatuvar hastalıklarla ilgili verilerin yer aldığı Infervers adı verilen veribankasına göre (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/page1.php?conditions=Yes>), 31 Temmuz 2009 tarihi itibarıyla, MEFV geni içinde 182 dizi varyantı bulunmaktadır. Bunlardan 72'si bir AAA fenotipi ile ilişkilendirilebilirken, 32 tanesinin herhangi bir fenotiple ilişkisi saptanmamıştır. 80 adet varyant için fenotip-genotip ilişkisi bilinmemektedir.

MEFV geni mutasyonlarından 5 tanesinin (M694V, M680I, V726A, E148Q, P369S) görülme sıklığı, 3122 kişilik AAA vakaları serimizde, taranan 12 mutasyonun görülme sıklığının % 96'sını oluşturmaktadır.

Pyrin proteini yapısında pyrin bölgesi (amino ucunda yaklaşık 90 a.a.'lik), 14.3.3 bölgesi, bZIP bölgesi, B bölgesi, α -heliks bölgesi ve B30.2 bölgesi (karboksil ucunda yaklaşık 200 a.a.'lik) bulunmaktadır. Pyrin bölgesi ASC proteini aracılığıyla apoptoz ve kaspaz-1 aktivasyonu; 14.3.3 hücre sinyal aktarımı ve apoptoz ile; bZIP NF- κ B aktivasyonu; B ve α -heliks IL-1 β salgılanmasıyla ve B30.2 bölgesi de Kaspaz-1 aracılığıyla IL-1 β aktivasyonu ve Siva proteini aracılığıyla apoptoz ile ilişkilendirilmiştir. Görülme sıklığı en yüksek olan M694V (% 49) ve ikici sırada yer alan M680I (%22) mutasyonları pyrin proteininin B30.2 (SPRY) bölgesinde yer almaktadır.

Panelde hem genotip-fenotip ilişkileri hem de AAA'nin patogenezi hakkında bilgi sunulacaktır.

Otozomal resesif nonsendromik işitme kaybında yeni bir gen: LRTOMT

Ersan KALAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AbD, Trabzon
Tel/Fax: +90.462.377 7940, e-posta: ersankalay@hotmail.com

Kalıtsal işitme bozuklukları yaklaşık her 2000 kişiden birinde görülen hem klinik hem de genetik olarak heterojen sensörinöral bir bozukluktur. Otozomal resesif nonsendromik işitme bozuklukları (ORNSİB) %70'lik bir oranla kalıtsal işitme bozukluklarının en yaygın formunu oluşturur. ORNSİB ile ilgili olarak genom üzerinde yaklaşık 65 farklı bölge tanımlanmıştır ve bu bölgelerden 30'undaki sorumlu gen gösterilmiştir. İşitme bozukluklarından sorumlu genlerin tanımlanması işitmenin moleküler mekanizmasının aydınlatılmasında kullanılan önemli stratejilerden birisini oluşturmaktadır.

Bu çalışmada; daha önce ORNSİB ile ilişkilendirmiş olduğumuz DFNB63 bölgesindeki sorumlu genin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda DFNB63 bölgesinin tanımlanmasında kullanılan Türk, Tunus ve Pakistan asıllı üç DFNB63 ailesi ve aynı bölgeye bağlantı gösteren ilave iki Tunus ailesi yeniden değerlendirildi ve DFNB63 bağlantı bölgesi 1.03 Mb'lık bir aralığa sıkıştırıldı. Bu aralıkta bilinen 26 gen bulunmaktadır ve bu genlerin tamamının DNA dizi analizi ile taranması sonucunda, daha sonra LRTOMT (Leucine Rich Transmembrane and O-Methyltransferase domain containing) olarak adlandırılan, karakterize edilmemiş LRRC51 geni üzerinde dört farklı mutasyon gösterildi. LRRC51 geninin karakterizasyon çalışmaları LRTOMT'un iki farklı okuma çerçevesine sahip olup LRTOMT1 ve LRTOM2 olmak üzere iki farklı protein kodladığını göstermiştir. LRTOMT2 muhtemel metiltransferaz aktivitesine sahip bir proteindir. Daha ileri karakterizasyon çalışmaları LRTOMT geninin kemirgenlerde birbirine komşu Lrrc51 ve Tomt genlerinin füzyonu sonucu oluştuğunu göstermiştir. RT-PCR çalışmaları LRTOMT'un insanlarda yaygın olarak eksprese olduğunu göstermiştir. Farelerde yapılan in-situ hibridizasyon çalışmaları ise Tomt geninin gelişen iç kulakta kohlea ve vestibular sensöri hücrelerde eksprese olduğunu göstermiştir. Fare iç kulağında (P30) yapılan immunolokalizasyon çalışmaları Lrrc51 ve Tomt genlerinin vestibular ve kohlear tüylü hücrelerde ve bu hücrelerin destek hücrelerinde eksprese olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada LRTOMT'un işitmenin gerçekleşebilmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lösince-zengin ve metiltransferaz aktivitesine sahip bir protein kodlayan LRTOMT geninin işitme ile ilişkilendirilmesi işitmenin genetik ve fizyolojik çalışmalarında yeni bir alan açmıştır.

Bu çalışma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Araştırma Fonu (Proje No: 20.114.001.12 ve 2002.114.001.3), European Commission FP6 Integrated Project EuroHear, (Proje No: LSHG-CT-20054-512063) ve EU project ARHI, (Proje No: QLRT- 2001-00331) tarafından desteklenmiştir.

Dermatolojik hastalıklarda kromozom instabilitesi

Ayhan DEVİREN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul

Kromozom kırıkları spontan olarak veya çeşitli uyarıların etkisi ile ve yapısal kromozom anomalilerine neden olan aberasyonlardır. Başlıca dış etkenler iyonize edici radyasyon, UV ve çeşitli fiziksel ajanlar, kimyasal ajanlar ve de viruslar gibi değişik biyolojik ajanlardır. Bunun yanı sıra DNA'nın replikasyon veya transkripsiyonu sırasında oluşan ve tamir edilemeyen hatalar da iç etkenleri oluşturmaktadır. Kromozom kırıklarının tamiri fonksiyon ve genom kalıcılığının korunması bakımından son derece önemlidir.

DNA tamiri ve kromozom bütünlüğünün sağlanıp korunmasındaki defektlere bağlı olarak gelişen hastalıklar "kromozom kırık sendromları" olarak adlandırılmaktadırlar. Bu sendromlar genel olarak tek genli kalıtım modeline uymalarına rağmen sendromun bir bulgusu olarak kromozom instabilitesi de göstermektedirler. Bu grupta en fazla bilinen hastalıklara örnek olarak Fanconi anemisi, Bloom sendromu, Ataksi telanjiektazi, Xeroderma pigmentosum, Nijmegen kırık sendromu ve Werner sendromu sayılabilir.

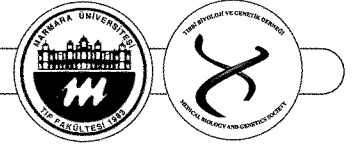
Bazı kırık sendromlarında UV ışığa maruz kalma ile paralel olarak birtakım deri bulguları gözlenmekle birlikte dermatolojik bazı hastalıkların da kromozom kırıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu dermatolojik hastalıklara örnek olarak Atopik dermatid (AD), Eritromelanosis Follikularis Fasiyei E Kolli (EFFK) ve Nevroid Bazal Hücreli Karsinoma Sendromu (NBHKS) sayılabilir.

EFFK'lı bir aileyi incelediğimizde 14 ve 17 yaşında iki çocuk ile 48 yaşındaki babaya uygulanan Nitrojen mustard'ın kromozom kırıklarını arttırdığını gözlemledik. Bu aile o zamana kadar bildirilen 4. ailevi EFFK vakası idi. Ailenin her üç bireyinden elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak EFFK'nın ailevi formunda kromozom instabilitesinin var olabileceği sonucuna vardık.

NBHKS otozomal geçişli bir hastalıktır. Hastalığın önemli bir nedeni 9q22.3-9q31 bölgesinde yer alan tümör baskılayıcı bir gende meydana gelen mutasyonlardır. 9q22.3 Fanconi anemisinde rol oynayan FANCC geninin bulunduğu bölgedir. Bazı yayınlarda NBHKS' de de kromozom instabilitesinin var olduğu bildirilmektedir.

AD ile ilişkili olarak ATOD1-ATOD6 olarak adlandırılan 6 lokusa ilave başka birtakım aday gen bölgeleri de bildirilmektedir. AD'e yatkınlık genlerinin lokalizasyonu ile kromozom kırık sendromlarında rol oynayan primer genlerin lokalizasyonları karşılaştırıldığında karşımıza şöyle bir tablo çıkmaktadır.

Atopik dermatid	Fanconi Anemisi	Xeroderma Pigmentosum	Bloom Sendromu	Ataksi telanjiektazi
2p12	2p16.1			
3p26-24, 3p24-22	3p25.3	3p25		
11q12-13				11q22.3
13q12-14	13q12.3			
14q11	14q21.3			
15q21	15q25-q26		15q26.1	
16q21	16q24.3			
17q21-17q25	17q22			



Konuşmacı Özetleri

EFFK, NBHKS ve Ad hastalıklarının kromozom kırıkları ile seyreden bir grup hastalık olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği sorusu tartışılmalıdır. Bunun için öncelikle bu hastalıkların etyolojisinde rol oynayan genlerin saptanması ve bu genlerin kromozom kırık sendromlarında olduğu gibi kromozom tamir mekanizmalarında rol alıp almadıklarının anlaşılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1- Aydemir EH, Özdemir M, Demirkesen C, Deviren A. Bir nevoid bazal hücreli karsinom sendromu olgusu. *Türkderm.* 1999; 33(3): 185-189
- 2- Cefle K et al. Lens opacities in Bloom syndrome: case report and review of the literature. *Ophthalmic Genet.* 2007; 28(3): 175-178.
- 3- Deviren A, Yalman N, Hacıhanefioğlu S. Differential diagnosis of Fanconi anemia by nitrogen mustard and diepoxybutane. *Ann Hematol.* 2003; 82: 223-227.
- 4- Emery AEH and Mueller RF. *Elements of Medical Genetics.* 7th edition. Melbourn and New York: Churchill Livingstone; 1988.
- 5- Emmert S, Kobayashi N, Khan SG, Kraemer KH. The xeroderma pigmentosum group C gene leads to selective repair of cyclobutane pyrimidine dimers rather than 6-4 photoproducts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(5): 2151-2156.
- 6- Kanaar R, Hoeijmakers JH, van Gent DC. Molecular mechanisms of DNA double strand break repair. *Trends Cell Biol.* 1998; 8(12): 483-489.
- 7- Taylor AMR. Chromosome instability syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14(3): 631-644.
- 8- Tsuboi H et al. 8-hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1998; 138(6): 1033-1035.
- 9- Varga T and Aplan PD. Chromosomal aberrations induced by double strand DNA breaks. *DNA Repair (Amst).* 2005; 4(9): 1038-1046.

Hastalıkta ve sağlıkta epigenetik mekanizmalar

Asuman SUNGUROĞLU

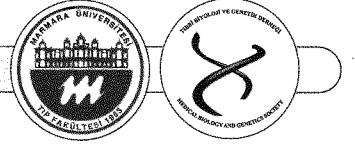
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ankara

Epigenetik terimi DNA dizisinde değişikliğe neden olmaksızın gen ekspresyonu üzerinde uzun süreli etkili mitotik ve/veya mayotik olarak kalıtılabilen varyasyonları tanımlamak için kullanılır. Epigenetik kontrolde etkili modifikasyonlar olan DNA metilasyonu, kromatin yeniden modelleme kompleksleri ile işbirliği yapan histon modifikasyonları, nükleer mimari ve mikro RNA'lar ile birlikte bir genin kromatin yapısını, transkripsiyonel aktivitesini belirlemek için çalışırlar. Hücrel farklılaşma, epigenetik mekanizmalar tarafından başlatılır ve devam ettirilir. Epigenetik işaretler, gelişimin erken döneminde ve farklılaşma esnasında görülmesine rağmen içsel ve dışsal uyarılara cevaben yaşam boyunca oluşan adaptasyonlardır.

DNA metilasyonu, insan genomu boyunca CpG dinükleotidlerindeki sitozin üzerinden gen susturulması ile ilişkilidir. DNA metilasyonu, dişilerde X kromozom inaktivasyonu ve monoalelik gen ekspresyonu ile sonuçlanan "DNA imprinting" 'i içerir. Ayrıca, gelişimde oynadığı dinamik rolün yanı sıra, yer değiştiren ve tekrarlayan dizilerin translokasyonlarını önleyerek genom stabilitesine eşlik eder. DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B) tarafından gerçekleştirilir; DNMT3A ve DNMT3B erken gelişim döneminde de novo metilasyondan sorumlu iken DNMT1 hücre bölünmesi sırasında yeni sentezlenen zincire metilasyon modelinin aktarılmasından sorumludur.

Histonların C terminal uçlarında fosforilasyon, metilasyon, asetilasyon ve ubikitinasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlar (PTMs) gerçekleşir. Bu modifikasyonlar geri dönüşümlüdür. Histon PTM'leri kromatin yapıyı değiştirmek ve/veya non-histon kromozomal proteinlerin kromatine çağırılması ve bağlanması için gereklidir. HP1 ve ING gibi çağrılan proteinler "readers" olarak tanımlanır ve belirli metillenmiş histon bölgelerine bağlanırlar. Bu okuyucu gruptakiler daha sonraki histon PTM'leri veya ATP bağımlı kromatin yeniden şekillenme aktivitelerini gerçekleştiren efektörlerdir. MLL, EZH2 gibi histon metil transferazlar "writers" olarak tanımlanırken bu işaretleri uzaklaştıran JARID gibi enzimler "erasers" grubunda yer almaktadır (Bakers 2008).

ATP bağımlı kromatin yeniden şekillenme kompleksleri transkripsiyon başlatıcı faktörlerin regülatör DNA dizisine kabul edilmesine izin verecek nükleozomal yeniden düzenlenmeleri gerçekleştirir. Histon H3'ün 4,36,79'uncu Lizin kalıntısından metilasyon transkripsiyonel olarak aktif kromatinde gözlenirken, Histon H4'ün 20'nci, H3'ün 9 ve 27'nci kalıntısından metilasyon heterokromatik ve transkripsiyonel olarak baskılayıcı işaretlerdir. İnsan genomunda promotorlar yüksek CpG (HCP) veya düşük CpG (LCP) adacıklarına sahip olabilir. HCP promotorlar "housekeeping" genler ve sıkı denetlenen anahtar gelişim genlerinde gözlenmektedir. Embriyonik kök hücrede kendini yenilemeden sorumlu Oct-4, Nanog ve Sox-2 gibi transkripsiyon faktörlerinin promotorlarında aktive edici H3 ve H4'ün asetilasyonu gözlenmektedir. Ayrıca, H3K27 için özgül bir metil transferaz olan EZH2'nin embriyonik gelişme sürecinde kök hücre yenilenmesinde temel rol aldığı belirlenmiştir (Wang 2007).



Konuşmacı Özetleri

Çeşitli hastalıklar epigenetik kontrolün bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Frajil X sendromunda trinükleotid tekrar artışında hipermetilasyonun etkili olduğu, Prader Willi ve Angelman sendromunda ise anormal imprinting ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı hastalıklar, epigenetik işaretlerin yazıcı veya okuyucularını etkileyen mutasyonlar sonunda ortaya çıkmaktadır. Rett sendromunda MECP2 (RNA işlenmesinin yanısıra kromatin yeniden şekillenmesinde etkili transkripsiyonel bir baskılayıcıdır. MeCP2 AT'ce zengin diziyeye komşu metile CpG dinükleotidlerine bağlanarak HDAC1 ve HDAC2 yanısıra diğer eşbaskılayıcıları da içeren Sin3 kompleksini çağırır) geninde ve ICF'de (İmmün yetmezlik sentromerik instabilite ve yüz anomalileri sendromu) Dnmt3B genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelir. Tip II Diyabet veya kardiyovasküler hastalıklar yaşamın daha ilerleyen evrelerinde gözlenen epigenetik değişikliklere bağlı gelişir. Beslenme bozukluğu, sigara tüketimi veya yüksek sodyum diyeti epigenetik değişikliklere eşlik eden faktörlerdir. Farede gestasyonel dönemde metil vericilerin diyetle alınması genç yaşta astımın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Alerjik hava yolu hastalığının baskılanmasını sağlayan Runx3'ün transkripsiyonel azalmasının DNA metilasyonundaki artışa bağlı olduğu saptanmış ve Hellworth'ün 2008'de yaptığı çalışmada demetile edici ajan ile tedavinin etkili olduğu saptanmıştır. Epigenetik olaylar, bağımlılık, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (Trankova 2007).

Kronik inflamasyon değişmiş DNA metilasyonu sonucu oluşabilmektedir. IL-6'nın aşırı ekspresyonu, artmış DNMT1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Kanser hücrelerinin DNA metilasyon programlarında global bir hipometilasyon gözlenmesi genomik instabiliteye yol açar. CpG adacıklarının hipermetilasyonu ise tümör baskılayıcı genlerin baskılanmasına yol açmaktadır. Metilasyon modelindeki bu değişikliklerin oluşumunda; Kadmium, Nikel, Arsenik, kronik UV maruziyeti veya kronik inflamasyon ve aşırı alkol tüketimi, folik asit eksikliği gibi diyet faktörlerinin yanısıra, yaşlanma ve imprinting kaybı etkili olmaktadır (Kim 2009, Baccarelli 2009, Delcuve 2009).

Moleküler biyolojik araştırmalarda biyoetik

Tuncay ALTUĞ

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

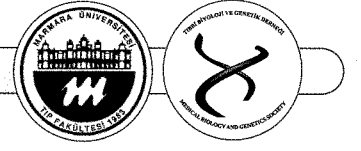
Etik eski Yunancada ethos sözcüğünden gelmektedir. Ethos'un Latince karşılığı Mos'dur ve burada da hem töre hem de karakter anlamına gelir. Etik olgunlaşmış yaşam biçimlerini temsil eden düzen kurumlaşmalarını; bir topluluğun değer ve anlam anlayışlarını yansıtan yaşam biçimlerini gösterir. Etik üzerinde düşünmek, salt ahlak filozoflarının ya da etik uzmanlarının tekelinde değildir. Her insan az ya da çok etik üzerinde düşünür. İnsanların yaşamakta oldukları coğrafik, ekonomik ve tarihsel koşullara göre farklı ahlaki manzaralar ve etik görüşler ortaya çıkmaktadır. Her meslek az ya da çok belirgin olan kendi meslek ahlakını ya da ait olduğu zümrenin ahlakını üretir, normları, bu mesleği seçen ve meslek olarak yürütenini bağlar.

Biyoetiğin konusu yaşamdır, sadece tıp etiğinin ana konusu olan insan hayatı değil, doğada var olan tüm organizmaların hayatıdır. Özellikle moleküler biyologları ikileme sürükleyen ve üzerine kuşku düşüren modern gen teknolojileri aracılığıyla konu daha fazla önem kazanmıştır. Biyoteknolojik yöntemlerin kötüye kullanılma ya da önceden görülmeyen zararlara yol açabilme olasılıkları nedeniyle tehlikeli olmaları söz konusudur. Biyoteknoloji'nin inanılmaz getirilerinin, doğamızdan ve çevremizden neleri geriye dönüşsüz olarak götürebileceğini tüm bilim adamlarının eğer olaya etik bakıyorlarsa uygulamaya geçmeden iyice düşünmeleri gerekmektedir.

Alanımıza giren çalışmaların başında genetik çalışmalar gelmektedir. Başta genetik çalışmalar olmak üzere eğer insan veya hayvanla çalışma yapacaksak, mutlaka onlarla ilgili etik kurullardan izin almamız gerekir. Bu izin alınmadan çalışmaya başlamak yasal değildir. Bunun içinde kurallarına uygun bir etik kurul dosyası hazırlamalıyız. Bu dosyada bulunması gereken en önemli materyalimiz deneklerimizin onamlı olurlarının kurallarına uygun olarak alınmasıdır. Çalışmada katılımcılara verilme olasılığı olan riskin en aza indiğini ve beklenen yararın bu riskten daha fazla olduğu ve bunun nasıl sağlanacağı belirtilmelidir. Genetik bulgular ve deneklerin kimliklerinin gizli tutulması gerekebilir bunun nasıl sağlanacağı da dosyada açıklanmalıdır. Eğer çalışmaya alınacaklar çocuklar, hamile kadınlar, mahkumlar, zihinsel özürlüler, dar gelirli veya eğitimsiz iseler onlar istismardan mutlaka korunmalıdırlar. Katılımcılar konu hakkında yeteri kadar bilgilendirilmelidirler. Çalışma sırasında katılımcının ya da ailenin zorlandığı durumlarda, genetik danışman ve hekim gerekli bilgilerin tümünü onlara vermeli, ama onları asla yönlendirmemelidir. Genetik danışman uygulama ekibinden bağımsız olmalıdır. Genetik çalışmalara alınan hastaların beklentileri çok yüksektir, bu nedenle bulguların ne kadar geçerli olduğu çok iyi anlatılmalı boş umutlar verilmemelidir.

Bugünkü konumuzun içine dahil olabilecek bir başka alan preimplantasyon döneminde yapılacak tanılardır. Bu konu bir çok açıdan etik dışı kullanılabilir. Öncelikle aile cinsiyet seçimi, bazende ailede bir genetik kusur varsa çocuğun aileye daha iyi uyabileceği düşünülerek genetik kusurlu bebeğin tercihi zorlamalarında bulunmaktadırlar. Bir başka etik kuralları zorlayan istekte var olan bir hasta çocuğa doku kaynağı oluşturabilecek genetik tercihtir.

Biyoetik açısından insan genomu çalışmaları da çok önemlidir. Bunun için en iyi rehberlerden bir tanesi UNESCO İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'dir. Bu bildirgenin birinci maddesi her şeyi çok güzel özetlemektedir " İnsan genomu insanlık ailesinin tüm üyelerinin temel birliğini oluşturduğu gibi

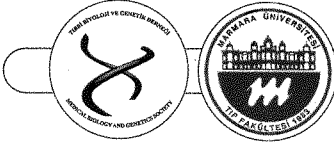


Konuşmacı Özetleri

insanların doğasında var olan onur ve çeşitliliğinin kabulünün de dayanağıdır. Sembolik anlamda, insan genomu insanlığın mirasıdır.” Bildirgenin 2. maddesi de çok önemlidir. Bu maddeye göre “ Genetik özellikleri ne olursa olsun, herkes onuruna ve haklarına saygı duyulması haklarına sahiptir” Yine bu bildirge “İnsan genomu doğal durumda mali kazanç konusu yapılamaz” dese bile ne yazık ki günümüzde resmen gelişmiş ülkeler tarafından sadece insan genleri değil bütün canlıların genleri patentleme adı altında parsellenip yağma edilmektedir. Aynı bildirgenin 11. maddesi bir başka önemli noktaya değinmektedir. Bu maddeye göre Üremeye yönelik insan klonlanması gibi insan onuruna aykırı uygulamalara izin verilemez. Nitekim birçok ülkede bu uygulama halen yasaklanmış durumdadır.

Kök hücre çalışmaları da etik tartışmalara çok açık bir alandır, dolayısıyla onunda uygulamaları ile ilgili olarak etik kurallarının çok iyi ortaya konması gerekmektedir. Şimdilik embriyonel kök hücre çalışmalarının istismara çok açık olması nedeniyle birçok ülkede çalışmaları yasaklanmış bulunmaktadır.

Tıbbi biyolojik çalışmaların çoğunda deney hayvanları kullanıldığı için bu alanda da etik kurullar buna paralel olarak kuralları belirlemiş bulunmaktadır. Ülkemizde de bununla ilgili olarak Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu ve Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulları oluşturulmuş olup, projeler yerel etik kurulunun onayını almadan yapılamamaktadır. Ayrıca deney hayvanlarının üretimi, üretim kuruluşlarının ruhsatlandırılması, kullanacağımız hayvanların nerelerden temin edileceği hep kurallara bağlanmıştır. Deneyler sırasında hayvanlar üzerinde yapabileceğimiz işlemler ve onlara karşı davranışlarımızın nasıl olması gerektiği dünyada evrensel olarak uygulanması kabul edilen 3R (Replacement, Refinement, Reduction) kurallarına uygun olarak belirlenmiştir.



Tıbbi biyoloji ve genetik araştırmalarda etik

Hüseyin BAĞCI

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi İbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Antalya

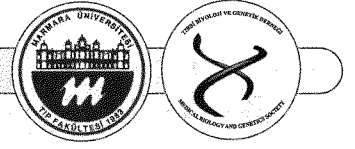
Genlerin yapı ve işlevleri ile özelliklerin kalıtlanmasını inceleyen Genetik ve Tıbbi Biyoloji alanında yapılan araştırmalar ve sonuçları her gün, bir gün öncekine göre katlanarak artmakta, insanla ilgili genetik araştırmalar ve kalıtsal hastalıkların tanısına yönelik çalışmaların odağında **gen yapılarının incelenmesi** (DNA analizi) yer almaktadır.

Tıbbi Biyoloji ve Genetik temelli araştırma ve uygulamalarda **yerel ve kurumsal etik kurulların** kurulması zorunluluğu öteden beri bilinen bir kavram olmuş olmasına ve ülkemizde Tıp Fakülteleri bünyesindeki etik komisyonlarının bu sorunun çözümü için çaba sarf etmesine karşın bu alanda istenilen hedefe ulaşılamamıştır. Her ne kadar Tıp Fakültesi bünyesinde kurulu olan etik kurullar üniversite ve yerel etik kurullarının faaliyetlerinde rehberlik etmişse de bu kurullar genetik araştırmalar ve uygulamalar için **etik** özelinde yeterli olamamıştır.

Uluslararası ilkeler uyarınca etik kurul onayı olmaksızın yapılamayan genetik araştırma ve uygulamaların ülkemizde de yeniden yapılandırılması zorunlu olan komisyonlarca gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Bu çerçeveden bakıldığında yeni kurulan 39 adet "**Klinik Araştırmalar Etik Kurulları**"nın genetik açıdan bu zorunluluğu giderici bir hüviyet kazanması gerekmektedir.

Bu sunuda, yukarıda sözü edilen gereklilikten yola çıkarak **genetik ve tıbbi biyolojik araştırma ve uygulamalardaki etik ilkeler, araştırma ve uygulama alanlarının nitelikleri ve uluslararası kuruluşların katkıları** olarak belirlediğimiz anahtar tümceler irdelenecek, yeni kurulan ve kurulacak olan kurullarda **Tıbbi Biyoloji ve Genetik'in** yeri tartışmaya açılacaktır.



Y Kromozomunun gizemli geçmişi

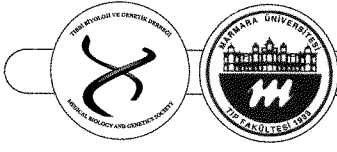
Osman DEMİRHAN

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Balcalı-ADANA

Y kromozomu üzerindeki genlerin bir kısmının, X üzerinde homologlarının bulunmaması ve DNA'sının yüksek oranda kullanılmaması Y kromozomunu gizemli hale getirmektedir. Biyologlar son yıllara kadar, Y'nin nasıl bu hale geldiğini açıklamakta güçlük çektiler. Bugün, artık insan genom projesi ve ilişkili yöntemler sayesinde, DNA dizileri incelenerek genlerin ve kromozomların geçmişi izlenebilmektedir. Yeni bulgular, Y ve X kromozomların tarihinin oldukça dinamik olduğunu göstermektedir. Burada, Y üzerinde meydana gelen büyük ölçekli yıkımlar ve X üzerindeki bu yıkımları telafi edecek değişimler işaret kabul edilmektedir. Y uzun süre, erkekleşme programını başlatmanın ötesinde, çok az şeyi yapabilen bir kromozom olarak düşünüldü. Fakat daha sonraları bu kromozomun düşünülenden daha fazla şeyi yaptığı ortaya çıktı.

Y kromozomu, 300 milyon yıllık bir süreçte erkekliliği devam ettirmede önemli çok az sayıda geni korumayı başarırken, dölleme yeteneği için gerekli başka genleri de kazanmıştır. Görünüşünden dolayı pek dikkate değer bulunamayan Y kromozomun, üstün bir güce sahip olduğu ortaya çıkınca, bilim adamları için iyice cazip hale geldi. X ve Y geçmişte tek bir atadan köken alan ve birbirleriyle uyumlu olan bir çift otozomal kromozomdan geliştikleri ileri sürülmektedir. Y'deki genlerin, atasal X-Y çiftinden veya orijin aldığı otozomal kromozomların biri üzerindeki genlerden kopyalandığı düşünülmektedir. Sadece, erkeğe özel spermatogenez ve cinsiyet belirleme genleri seçilmiş ve Y'nin farklılaşmış bölgesinde bu genler korunmuş olabilir. Bu durum, memelilerin ortaya çıktığı dönemde bir otozomun küçük bir parçasından meydana gelen rastlantısal bir mutasyonun bu kromozomu taşıyan embriyonun erkeklik karakteri kazanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Plasentalı ve keseli memeliler arasındaki karşılaştırmalı haritalama, otozomal genetik blokların X ve Y kromozomlarına eklenmiş olduğunu ve Y'nin genetik yıkıma maruz kaldığı ancak, orijini proto-X'deki genler ve otozomal eklentiler X'de büyük ölçüde korunduğunu göstermektedir.

X ve Y uçlarının rekombinasyon için birbirleriyle iletişime geçebilmeleri, insan cinsiyet kromozomlarının yaşama birbirleriyle uyumlu bir çift halinde başladıkları sonucunu ortaya koymaktadır. Bu iki kromozomun geçmişte benzer olduklarının bir göstergesi, Y'nin X ile rekombine olmayan bölgesine saçılmış pek çok genin, X üzerindeki eşlerinin hala bulunuyor olması gösterilebilir. Bu rekombine olmayan ve Y'nin %95'ini oluşturan bölgenin varlığı, kromozomun nasıl kendi orijinal yapısının bir bölgesi haline geldiğini göstermesi açısından oldukça önemlidir. Y'nin çözülerek gerilediği X ise bozulmadan yoluna devam ettiği anlaşılmaktadır. Bu iki kromozom arasında rekombinasyonun kesilmesinin nedeni ne olabilir? Son çalışmalarda, bu iki kromozom arasındaki DNA alışverişinin azalmasının zamanla göreceli bir şekilde meydana geldiği önce, SRY geninin çevresinde bir DNA parçasının bu yeteneğini kaybettiği daha sonra, bu durumun farklı DNA bloklarına yayıldığı ve zamanla kromozomun çok büyük bir kısmının bu yeteneğini kaybettiği ileri düşünülmektedir. Bugünkü memelilerin ilk atalarının bazılarında bulunan ilkel X ve Y kromozomları, mayozda parça değişimi yapmaya çalışırken, Y üzerindeki bir DNA parçasının olasılıkla inversiyona uğradığı, bu nedenle eskiden birbirleriyle eşleşebilen X ve Y bölgelerinin bundan sonraki etkileşimlerinin baskılandığı düşünülebilir. Sonuç olarak; daha önce homolog olan X ve Y kromozomları bugün boy ve gen içeriği bakımından farklı olması Y'nin 300 milyon yıllık zaman sürecinde yıkıma uğraması ve bu durumun belki cinsiyet belirleyici genin erkeğe özel genler ile beraber korunması sonucu olabilir.



Üniversite ve bilimsel araştırma eğitiminin temel prensipleri

Ahmet KARAGÜZEL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı başkanı. Trabzon

Üniversitenin birçok tanımı yapılabilir. Etimolojik ve kavramsal olarak üniversiteyi şöyle tanımlamak mümkündür: Latince "Universitas":Üniversal, bağımsız, tüzel kişiliğe sahip, müşterek çıkarları ve amaçları olan kişiler (hocalar ve öğrenciler) topluluğu demektir. Bilim adamları ve öğrenci topluluklarından oluşan, evrensel ölçütlerde eğitim-öğretim ve araştırma yapan kurumlardır.

Bizde ilk üniversiteler: Selçuklular döneminde "Medreseler" olarak kurulmuştur. Bağdat'ta kurulan Nizamiye medresesi 1066 tarihinde kurulmuştur ve kuruluş tarihi itibari ile dünyanın en eski üniversitesidir. 12yy.da Kayseri, Sivas ve Konya ve diğer şehirlerdeki medreseler. 1204-1206 yıllarında Selçuklu hükümdarı II. Kılıçarslan'ın kızı Gevher Nesibe Sultan adına I.Gıyaseddin Keyhüsrev tarafından Kayseri'de yaptırılan Şifhahane ve medrese.Gevher Nesibe tıp sitesi yapısı ve eğitimi açısından dünyadaki ilk tıp sitesi olarak bilinmektedir. Şu anda tıp tarihi müzesi olarak düzenlenmiştir

Osmanlılar döneminde medreseler gelişerek devam etmiştir:

1330-1451. Orhan gazi medresesi ile başlayıp İznik, İstanbul, Bursa, Edirne v.b.şehirlerde 82 adet medrese kurulmuştur.

1463. Fatih Medreseleri (Sahn-ı Seman Medreseleri). 8 adet medrese.

1550. Süleymaniye Medreseleri.

Daha sonra medreseler çağın bilimsel gelişmelerinden kopmuş ve Osmanlı gerileme ve yıkılma sürecini yaşamıştır. İlk darülfünun deneyi ve medreselerin direnişi önemli bir aşamadır. 1869'da üç şubeli bir üniversite kurulur. Hukuk, Matematik, Tabii İlimler ve Edebiyat dersleri okutulur. Bu okul çeşitli nedenlerle 3 yıl sonra kapatılır. Darül Fünun-i Osmani1900 ve Atatürk'ün direktifleri ile üniversite reformu çalışmaları ve İstanbul Üniversitesi'nin kuruluşu,1933 yıllarıdır.

Avrupada ilk üniversiteler 11 ve 12. yüzyıllarda kurulur:

1088. Bologna 12 yy. Paris ve Oxford, 1204. Venice, 1209. Chambridge, 1220. Padau, 1252. Sorbonne üniversiteleri ilklendir.

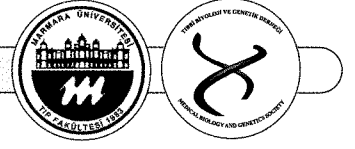
Üniversitenin görevleri ve misyonu:

Üniversitelerin temel görevleri; eğitim- öğretim, araştırma, hizmet/danışmanlıktır.

Üniversitelerin temel misyonu ise alanında en mükemmel, objektif, serbest ve doğru iletişim, açık ve dürüst, orijinal ve yeniyi bulma, yerel ve ulusal problemlere çözüm üretimi, evrenselliğidir

Bilimsel araştırma:

Bilim: İnsanın evreni ve tabiatı gözlem, deney ve sınamalar yolu ile anlamak ve açıklamak için geliştirdiği cabadır.



Araştırma: Arama, öğrenme, bilinmeyenini bilinir yapma, karanlığa ışık tutma kısaca aydınlanma sürecidir. Yeni bir bilgi üretmek, bir teoriye veya bilgiye katkıda bulunmak için, sistem ve disiplin içinde yürütülen çalışmadır.

Araştırmacı: Yaratıcı, akla gelmeyenleri görebilen, kalıplar içinde düşünmeyen, yeniyi ve gerçeği arayan ilgili alanda donanımlı kişidir.

Araştırma eğitiminde amaç:

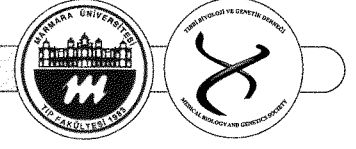
Problemi belirleyebilme, yaratıcılık, yenilik, hayal gücü. Bilgi kullanma, veri toplanması ve saklanması. İyi araştırma idaresi, iyi planlama. Araştırma metodolojilerine hakimiyet. Zorluk ve darboğazları belirleyebilme. Çözüm üretme. Bilgi üretme, yeni bilgi oluşturma. Sonuçları analiz etme/yayınlanma becerisini kazandırmaktır.

Yayın ve bilginin paylaşımı:

Yayın üretkenliktir. Yayın paylaşmadır. Bilim insanlarına:gözlemleri değerlendirme, deneyleri tekrarlama, bilimsel ve entelektüel değerlendirme imkanlarını vermektir. Yayınlanmamış araştırma bilim değildir.

**XI. Ulusal
Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi**

**POSTER
BİLDİRİLER**



Poster Bildiriler

P1

Bor ve türevlerinin meme kanseri Hücre hatları üzerindeki etkileri

Ayşegül Sapmaz¹, Shiva Akhavantabasi¹, Ayşe Elif Erson¹, Mehmet Korkmaz²

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD., Manisa, Türkiye

Deney hayvanlarında ve kısıtlı epidemiyolojik çalışmalarda borun birçok yararlı etkileri gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar borun bu etkilerine ek olarak anti kanserojen bir özelliğe de sahip olabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır. Özellikle prostat kanseri riski ile diyetteki bor oranı arasında ters orantılı bir ilişki olduğu son yıllarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı prostat kanseri ile bor arasındaki ilişkinin meme kanserinde de olup olmadığını göstermek ve ileride yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalara veri sağlamaktır. Bu amaçla, 3 farklı bor türevinin (Borik asit, boraks pentahidrat ve disodyum pentaborat dekahidrat) farklı konsantrasyonlarda (0, 250, 500, 1000 μ M) MDA-MB-231 ve MCF-7 insan meme kanseri ve NIH3T3 neoplastik olmayan immortal fare fibroblast hücrelerindeki etkileri incelenmiştir. Yapılan hücre proliferasyonu analizleri sonucunda disodyum pentaborat dekahidratın 1000mM'lık konsantrasyonunun MDA-MB-231 ve MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında sırası ile yaklaşık olarak %70 ve %67 oranında büyümeyi engelleyici etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Aynı şekilde NIH3T3 hücrelerinin büyümesinde de yaklaşık olarak %65 oranında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Hücre büyümesinin analizini takiben yapılan apoptoz ve senesans analizleri sonucunda bu hücre hatlarında apoptoz belirteci olan DNA fragmentasyonu görülmedi. Senesans göstergesi olan β -galaktosidaz boyaması ise MDA-MB-231 hücrelerinde pozitif sonuç verdi. Özetle, disodyum pentaborat dekahidratın sadece neoplastik hücrelerde değil aynı zamanda immortal hücrelerde de büyüme üzerinde etkileri bulunmuştur. Bu mekanizmaların moleküler düzeyde anlaşılması bor ve türevlerinin hücre üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bor, Meme Kanseri

P2

Kemoterapi uygulanan meme kanserli hastalarda kardeş kromatid değişimleri

Akın Tekcan¹, Mehmet Elbistan¹, Ali Naki Ulusoy²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun

AMAÇ: Çalışmada, meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılan sitostatik ve genotoksik ilaçların kardeş kromatid değişimi(KKD) üzerine etkilerinin saptanması, bu kararsızlığın kansere yol açıp açmadığının değerlendirilmesi, kemoterapide kullanılan ilaçların kromozomal kararsızlıkların sebebi olup olmadığının belirlenmesi ve kardeş kromatid değişim analiz yönteminin bir tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Meme kanserli 25 kadın hastada; tedavi öncesi, tedavi süreci, remisyon döneminde ve sigara kullanmayan 22 kontrol grubu kadında periferik kan kültürü yöntemiyle KKD değerleri araştırıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait değerler "Mann-Whitney U testi" ile hasta grubunun 3 döneme ait KKD değerleri "Wilcoxon testi" ile karşılaştırılarak analiz edildi.

BULGULAR: Hasta grubunun KKD değerleri; tedavi öncesinde 8.25 ± 3.67 , tedavi sürecinde 10.19 ± 2.95 ve tedavi sonrasında 11.52 ± 3.33 olarak, kontrol grubunun KKD değeri 7.01 ± 1.24 olarak saptandı. Hastalarda tedavi öncesi dönemde saptanan genel KKD değeri ve kromozom gruplarında saptanan KKD değerleri kontrol grubundan elde edilen benzer değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmezken ($p > 0.05$), tedavi süreci ve remisyon dönemi hasta gruplarında saptanan KKD değerleri ile kontrol grubunda saptanan değerler arasında ileri düzeyde anlamlı farklar gözlemlendi ($p < 0.01$). Kontrol grubunda ve tedavi öncesi hasta grubunda spontan olarak oluşan KKD değerleri arasında herhangi bir fark gözlenmezken, hasta grubunun değişik dönemlerine ait KKD değerlerinde periyodik yükselişlerin olduğu anlaşıldı.

SONUÇ: Hastaların herhangi bir sitostatik ve klastojenik ilaca maruz kaldıklarında, değişim değerlerinde artışların gözlenmesi dikkate değer bulunmuştur. Bu bulgular, tedavi amacıyla kullanılan ilaçların etkisiyle oluşabilen genomik kararsızlığın ortaya çıkardığı genetik abnormalitelerin izlenmesi ile tedavinin yönlendirilmesinde, kardeş kromatid değişim yönteminin güvenilirliğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Kemoterapi, Kardeş Kromatid Değişimi



P3

Bir relaps akut non-lenfositer lösemi olgusunda inversiyon 16 ve Trizomi 22 sitogenetik anomalilerinin birlikteliği

Salih Kozan¹, Ömer Ateş², Şefik Güran², Muhterem Bahçe¹, Cengiz Beyan³

1GATA Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

2GATA Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

3GATA Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Akut non-lenfositer lösemi olgunlaşmamış kemik iliği prekürsör hücrelerinin kemik iliğinde, periferik kanda aşırı birikimi ile karakterize bir hastalık tablosudur. Burada inversiyon 16 ve trizomi 22 sitogenetik anomalileri saptanan 23 yaşında akut non-lenfositer lösemi tanısı almış bir bayan olgu sunulmaktadır. Bilindiği gibi inversiyon 16 akut myeloid lösemi M4 subtipi ile ilişkilendirilmektedir. Kötü prognozu gösteren trizomi 22 akut myelositer lösemi olgularında genellikle inversiyon 16 ile birlikte saptanmaktadır. Olgumuz iki yıl önce ilk tanı evresinde idarubisin ve sitozin arabinozid ile tedavi edilmiştir. Onaltı ay sonra relaps evresinde inversiyon 16 ve trizomi 22 sitogenetik anomalileri saptanmıştır. İdarubicin ve sitozin arabinozid tedavisi sonrasında olgumuzda blastik hücre oranı %9.8 olmuş ve miyelosüpresyon gelişmiştir. Bu bulgu lösemi olgularında ilk tanı ve tedavinin takip evrelerinde prognoz tahmin edilmesi yönünden detaylı sitogenetik ve moleküler sitogenetik analiz gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trizomi 22, İversiyon 16, Non-Lenfositer Lösemi, relaps

P4

Akciğer kanseri ve hipoksi ile uyarılan faktör-1α genindeki genetik varyasyonlar

Ece Konaç¹, İrem Doğan¹, Hacer İlke Önen¹, Ahmet Selim Yurdakul², Can Öztürk², Ayhan Varol², Abdullah Ekmekçi¹

1Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

2Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

Anjiyogenezis için önemli bir genetik bileşen olan Hipoksi ile Uyarılan Faktör- 1 (HIF-1), tümörün hipoksik ortamında kararlı olur ve tümörün sağkalımına yardım eder. Tümör hücresinin hipoksik koşullara adaptasyonunda en önemli

faktörlerden biri olan bu transkripsiyon faktörü ile yaptığımız çalışmada, HIF-1 α genindeki 7 polimorfizm ile [intron 8'deki C>T baz değişimi (rs10873142), ekzon 10'da T418I (rs41508050), ekzon 12'de P564P (rs41492849), L580L (rs34005929), P582S (rs11549465), A588T (rs11549467) ve intron 13'de dinükleotit GT tekrarları (rs10645014)] toplumumuzdaki akciğer kanserli hastalar arasındaki olası ilişkiyi araştırdık. 141 akciğer kanserli hastanın ve 156 sağlıklı kontrolün genomik DNA'ları izole edildi ve ilgili gen bölgeleri Polimeraz Zincir Tepkimesi ile çoğaltıldı. Genotiplendirme Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve DNA sekans yöntemleri ile yapıldı. Araştırılan HIF-1 α genindeki 7 polimorfizme ait genotip ve alel frekans dağılımları hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa işaret etmemiştir (P>0.05). Intron 8'deki C>T tek nükleotit baz değişimi ve P582S haplotipleri ile akciğer kanseri gelişimi arasında da herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca, hastaların klinikopatolojik özellikleri ve genotipleri arasındaki olası ilişki araştırıldığında ise, bu özelliklerin anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (P>0.05). Bu çalışma, akciğer kanseri hastalarında bahsedilen HIF-1 α gen polimorfizmleri üzerine yapılan ve bu polimorfizmin Türk popülasyonunda akciğer kanseri ile ilişkili olmadığını gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, DNA sekansı, HIF-1α, Polimorfizm, Türk Populasyonu

P5

Vitamin D reseptör gen polimorfizmleri ve sporadik prostat kanserine yatkınlık arasındaki ilişki

Hacer İlke Önen¹, Abdullah Ekmekçi¹, Muzaffer Eroğlu², Ece Konaç¹, Süleyman Yeşil³, Hasan Biri³

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

2Abbant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Gököy, Bolu

3Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Prostat kanser (PCa) etiyojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler etkilidir. Tek nükleotit polimorfizmleri (SNPs) PCa pathogenezinde rol oynayabilir. Çalışmamızda Vitamin D Reseptör (VDR) gen polimorfizmlerinin ve haplotiplerinin sporadik PCa gelişiminde ve progresyonundaki rollerini belirlemeyi amaçladık. 133 PCa hastası ve 157 sağlıklı kontrolde VDR geninin Apal, Bsml ve Taql genotipleri PCR-RFLP yöntemi ile belirlendi. Apal polimorfizmi ve PCa'e yatkınlık arasında anlamlı bir ilişki

Poster Bildiriler

saptanmıştır ($p=0.03$). AA genotipi ile karşılaştırıldığında, Aa ($p=0.02$), aa ($p=0.026$) ve Apal "a" allel taşıyıcılarında (Aa+aa) ($p=0.009$) anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının allel frekanslarında anlamlı bir fark görülmüştür ($p=0.013$). BsmI ve TaqI genotip dağılımları hasta ve kontrollerde benzerdir ($p>0.05$). Üç lokusun haplotipleri ile sporadik PCa gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Her üç polimorfizmin genotip dağılım frekansları ile PCa'nin klinikopatolojik özellikleri arasında kayda değer bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Sonuç olarak, toplumumuzda VDR gen polimorfizmleri ve sporadik prostat kanserine yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştıran bu ilk çalışmada, VDR Apal polimorfizmi sporadik PCa gelişiminde anlamlı bir rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Polimorfizm, Prostat Kanseri, VDR geni

P6

Türk popülasyonunda AXIN2 polimorfizmi ve primer beyin tümörü ile ilişkisi

Emine Gülşen Güneş¹, Ergün Pınarbaşı¹, Hatice Pınarbaşı²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sivas

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas

AMAÇ-YÖNTEM: AXIN2 geni ürünü Wnt sinyal yolağının bileşenlerinden biridir ve kanser hücrelerinin düzensizliği ve tümör oluşumunda önemlidir. AXIN2 polimorfizminin primer beyin tümöründe bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek için PCR-RFLP yöntemi kullanılarak bu genin sekiz farklı polimorfik bölgesi 100 primer beyin tümörü hastasında analiz edildi ve sonuçlar 100 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldı.

BULGULAR: Genin Exon1-148 C/T, Exon1-432 C/T, Exon5-1365 G/A, Intron5-1712+19G/T, Exon7-2062 C/T ve Intron7-2141+73 G/A SNP'leri ile primer beyin tümörü arasında herhangi bir ilişki bulunamazken ($p \geq 0.05$), Exon5-1386 C/T SNP'i ile beyin tümörü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bu bölge için TT genotipli beyin tümörü hastaları kontrol grubundaki CC genotipli bireylerle karşılaştırıldığında yaklaşık 3 kat daha fazla beyin tümörü gelişme riskine sahip oldukları belirlendi (OR:2.92;95% CI: 1.14-7.47). Ayrıca bu bölgede TT genotipli meningioma hastalarında artan bir risk gözlemlenirken (OR: 6.75;95% CI:1.94-23.41), aynı hastalarda Intron2-956+16 bölgesinde AG genotipinin koruyucu etkisinin olduğu gözlemlendi (OR:0.27; 95% CI:0.07-0.98).

SONUÇ: AXIN2 polimorfizmi beyin tümörü gelişiminde risk faktörlerinden biridir

Anahtar Kelimeler: AXIN2, Beyin tümörü, kansere yatkınlık, polimorfizm, Türk Popülasyonu

P7

Akciğer kanser riskinde vitamin D reseptör gen polimorfizmlerinin etkisi

Abdullah Ekmekçi¹, İrem Doğan¹, Hacer İlke Önen¹, Ahmet Selim Yurdakul², Ece Konaç¹, Can Öztürk², Ayhan Varol²

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

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Vitamin D Reseptörünün etnik gruplar ve ırklar arasında farklılık gösteren çeşitli allel varyantları ve bu varyantlar ile farklı kanserlerin gelişimi ve metastazı arasında ilişki gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak, Türk Toplumunda, VDR geninde daha önce tanımlanmış olan 8. introndaki BsmI ve Apal ve 9. ekzondaki TaqI polimorfizmleri ile akciğer kanserinin gelişimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için 137 akciğer kanserli ve 156 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. TaqI polimorfizminin genotip ($P=0.024$) ve allel ($P=0.011$) frekansları hasta ve kontroller karşılaştırıldığında farklılık göstermiştir. Bu duruma "T" allelli neden olmuştur. Ayrıca, tt genotipi ile karşılaştırıldığında, akciğer kanserine yatkınlık riski, TT genotipli hastalarda (olasılık oranı, OO) 2.24 kat artmıştır. TT genotipli hastalarda sigara alışkanlığı ($P= 0.012$) ve cinsiyet dağılımındaki ($P=0.005$) anlamlı artışlar akciğer kanserinde gen-çevre etkileşimini göstermektedir. BsmI and Apal polimorfizmleri bakımından hasta ve kontroller arasında fark yoktur ($P>0.05$). Bu üç polimorfizmin ortak etkisini göstermek için haplotip analizi yapıldığında, baT'nin akciğer kanserine yatkınlığının, toplumumuzda en sık görülen Bat ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($P=0.026$). Sonuç olarak, Vitamin D Reseptör geni TaqI polimorfizminin akciğer kanseri için genetik bir risk faktörü olabileceğini gösteren bu ilk çalışmada yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlığının da risk artışında önemli bir etkiye sahip olabileceği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Polimorfizm, VDR

P8

Dicer-substrat siRNA'ların gen hedeflenmesinde kullanılması

Müge Kovancılar, Nejat Dalay, Uğur Deligezer

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

AMAÇ: Küçük müdahaleci RNA'lar (siRNA'lar), RNA interferans (RNAi) yolağında yer alan ve gen ifadesinin negatif olarak düzenlenmesine yol açan çift sarmallı kısa moleküllerdir. Gen susturulmasını amaçlayan in vivo ve in vitro çalışmalarda, siRNA'lar, özgül gen hedeflenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda geleneksel olarak 22-nt uzunluğunda kimyasal olarak sentezlenmiş siRNA'lar veya bu uzunlukta siRNA'lar üretecek ekspresyon vektörleri kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar, 27-nt uzunluğunda kimyasal sentezlenmiş siRNA'ların hücrelere transfekte edildiklerinde, gen hedeflenmesinde 22-nt olanlara göre daha etkin olduğunu göstermiştir. Artmış etkinliğin nedeni, 27-nt siRNA'ların, RNAi yolağının ilk enzimi olan Dicer tarafından substrat olarak tanınıp, 22-nt siRNA'ya parçalanması ve RISC kompleksine yönlendirilmesi olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, p16INK4A tümör baskılayıcı genine özgül sentezlettirilmiş Dicer-substrat siRNA'ların (Ds-siRNA'lar) etkilerini inceledik.

YÖNTEM: HeLa hücreleri, p16INK4A genine özgül, 27-nt uzunluğunda Ds-siRNA ve bunun orta kısmında dört bazın dört sitozinle değiştirilmesiyle oluşturulmuş mutant versiyonu ile transfekte edildi. Transfeksiyondan 48 saat sonra hücreler hasat edildi ve total RNA izole edildi. Gen ifadesi, gerçek zamanlı PCR'da diziyeye özgül problemler kullanılarak LightCycler cihazında nicel olarak gerçekleştirildi. G6PDH geni internal kontrol olarak kullanılarak p16INK4A/G6PDH oranı ile gen ifade düzeyi normalize edildi.

BULGULAR: Normal diziyeye sahip Ds-siRNA ile transfekte edilmiş hücrelerde, p16INK4A gen ifade düzeyi, mutant Ds-siRNA ile transfekte edilmiş hücrelerdeki ifade düzeyine göre ortalama 2000-kat daha düşük bulundu. Mutant siRNA'ya ilave olarak, gen susturulmasının diziyeye özgül olduğunu göstermek için p16INK4A gen lokusunda yer alan p14ARF geni, Ds-siRNA ile muamele edilmiş hücrelerde çoğaltıldı. Bu analiz, p14ARF gen ifadesinin, p16INK4A genine özgül Ds-siRNA'dan etkilenmediğini ortaya koydu.

SONUÇ: Deneysel bulgularımız, Dicer-substrat siRNA'ların, gen hedeflenmesinde etkin olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: siRNA'lar, HeLa Hücreleri, RNAi

P9

Bir Türk popülasyonunda AXIN2 polimorfizmi ile akciğer kanseri arasındaki ilişkinin araştırılması

Emine Gülşen Güneş¹, Ergün Pınarbaşı¹, Hatice Pınarbaşı², Yavuz Siliğ²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sivas

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas

AMAÇ-YÖNTEM: Wnt sinyal iletim yolağı bileşenlerinden biri olan AXIN2 tümör baskılayıcı geninde meydana gelen mutasyon ya da genetik polimorfizmlerin kanser oluşumuna katkıda bulunduğunu ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır. Japon popülasyonunda bu genin Exon1 148 C/T polimorfizminin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu ortaya konmuş, ancak bu gende oluşan diğer yaygın polimorfizmlerin etkisi araştırılmamıştır. Biz de çalışmamızda 100 akciğer kanseri hastasında ilgili polimorfizmi de kapsayan 8 farklı AXIN2 polimorfizmini PCR-RFLP yöntemi kullanarak araştırmayı amaçladık.

BULGULAR: Genin, Exon1-432 C/T, Exon5-1365 G/A, Exon5 1386 C/T, İntron5-1712+19G/T, Exon7-2062 C/T ve İntron7-2141+73 G/A SNP'leri (single nükleotid polimorfizm) ile akciğer kanseri arasında herhangi bir ilişki bulunamazken ($p > 0.05$), Exon1-148 C/T SNP'i ile akciğer kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bu bölge için kontrol grubundaki CC genotipli bireyler TT genotipli akciğer kanseri hastaları ile karşılaştırıldığında, TT genotipinin kanser riskini azalttığı belirlenmiştir (OR: 0.33; 95% CI: 0.12-0.89, $p=0.032$). Histolojik tümör tipi göz önüne alındığında, squamose cell carcinoma'lı hastalarda Exon1-148 C/T riskin önemli derecede azaldığı (ORTT, 0.16; 95% CI, 0.03-0.79; $p=0.014$), aynı zamanda aynı bölgede TT genotipi taşıyan erkek (ORTT, 0.19; 95% CI, 0.04-0.77; $p=0.015$) ve sigara içen hastalarda da riskin azaldığı tespit edilmiştir.

SONUÇ: AXIN2 tümör baskılayıcı gen polimorfizmi akciğer kanseri gelişiminde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, AXIN2, kansere yatkınlık, polimorfizm, Türk Popülasyonu

Poster Bildiriler

P10

Epitel over kanserinde anjiyogenezis ve apoptozisle ilgili VEGFC, VEGFR2, Bcl-xL, STAT3 genlerinin mRNA ifade düzeyleri

Hacer İlke Önen¹, Ece Konaç¹, Tayfun Güngör², Ebru Alp¹, Ömer Lütfi Tapısız², Çağatay Taşkıran³, Anıl Mehmet Onan³, Sevdâ Menevşe¹, Abdullah Ekmekçi¹

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

²Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Jinekolojik kanser ölümlerinde epitel over kanseri ilk sırayı alır. Tümörler, çeşitli anjiyojenik faktörler salgılayarak anjiyogenezisi uyarır ve yeni oluşan kan damarları tümörün çoğalmasını ve metastazını hızlandırır. Yeni damarların oluşumunun birçok düzenleyicisi vardır. En önemli düzenleyicilerinden biri Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)'dür. Anjiyogenez inhibitörlerini hedefleyen VEGF ve VEGF Reseptör (VEGFR)'leri ile yapılan klinik amaçlı çalışmalar, kanser tedavisi için önem kazanmaktadır. Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü, birçok gen ile ilişkili aktif bir süreci içerir. Çalışmamızda daha önceden yapılmamış anjiyogenez bağlantılı VEGFC, VEGFR2 ve apoptozis yolağındaki Bcl-xL ve STAT3 genlerinin ifade edilmelerinin epitel over kanser gelişimindeki rolünü araştırdık. RNA'lar, epitel over kanser tanısı konmuş 37 hasta ve aynı hastaların patoloji sonucu normal olan over dokularından elde edildi. VEGFC, VEGFR2, Bcl-xL ve STAT3 genlerinin nicesel mRNA ifade düzeyleri Real time PCR yöntemi ile ölçüldü. İfade düzeylerini normalize etmek için HPRT ve GAPDH housekeeping genleri kullanıldı. Tümör ve normal doku örneklerine ait sonuçlar karşılaştırıldığında Bcl-xL mRNA ifade düzeylerinde herhangi bir farklılık bulunmadı. Ancak VEGFC, VEGFR2 ve STAT3 genlerinin mRNA düzeylerinin, hastaların tümör dokularında kontrol dokularına göre anlamlı olarak azaldığı bulunmuş ve bahsedilen genler ile hastaların klinik özellikleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Anjiyogenezis ve apoptozis yolağındaki gen varyantları ve ürünlerinin nicelik değişimlerinin belirlenmesi epitelyal over kanserinin moleküler temelinin aydınlatılmasında ve hastalığın prognozunu değerlendirilmesinde yararlı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Apoptosis, mRNA, Over Kanseri, VEGF

P11

Glioblastoma multiforme gelişiminde FHIT gen metilasyonunun araştırılması

Gülşah Çeçener¹, Berrin Tunca¹, Ahmet Bekar², Gülçin Tezcan¹, Damla Kara³, Gülnur Güler⁴, Şahsine Tolunay⁵, Ünal Egeli¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Bursa

³Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bursa

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁵Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

AMAÇ: Glioblastoma Multiforme (GBM) beyin tümörleri arasında en sık görülen, hızlı gelişen ve kötü prognoza sahip bir tümör tipidir. Bu nedenle GBM gelişiminde prognostik ve diagnostik değeri olan biyolojik markerların değerlendirilmesi, GBM gelişimini belirlemek ve tedavi sürecini planlamak için önemlidir. Bir tümör supressör gen olan FHIT, birçok kanser tipinde genetik ve/veya epigenetik değişiklikler nedeniyle inaktive olur. Bu çalışmanın amacı immünohistokimyasal olarak Fhit protein ekspresyonunun mevcut olmadığı Glioblastom'lu vakaların tümör dokularında, FHIT geninin sessizleştirilmesinde promotor bölge metilasyonunun rolünü araştırmaktır.

YÖNTEM: FHIT geninin promotor bölgesindeki CpG adacıklarındaki metilasyonun varlığı immünohistokimyasal olarak Fhit'in eksprese olmadığı 21 Glioblastom'lu vakada metilasyon-spesifik PCR yöntemi ile araştırıldı.

BULGULAR: Fhit'in eksprese olmadığı 21 Glioblastom'lu vakanın hiçbirinde FHIT geninin promotor bölgesindeki CpG adacıklarında metilasyon belirlenmedi.

SONUÇ: Elde ettiğimiz bulgular; GBM gelişiminde FHIT geninin inaktivasyonunda CpG adacıkları metilasyonunun etkili olmadığını, bu grup vakalarda FHIT geninin sessizleşmesinde genetik veya diğer epigenetik mekanizmaların rolünün olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: FHIT, Glioblastoma Multiforme, Metilasyon

P12**PCR-RFLP yöntemi ile meme kanseri olgularına ait parafin blok doku kesitlerinde HER-2/NEU gen polimorfizminin belirlenmesi**

Ezgi Sezgin¹, Mahmut Can Yağmur², Beyhan Demirhan³, Feride İffet Şahin⁴

1Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

2Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

3Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

4Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Rutin takipte bazı prognostik faktörler kullanılmaktadır. Bu parametrelerden biri olan HER-2/neu, kromozom 17q21'de yerleşik bir proto-onkogen olup, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteini (p185) kodlamaktadır. HER-2/neu amplifikasyonu ve/veya aşırı ifadenmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. HER-2/neu geninin 655. kodonundaki SNP (tek nükleotid polimorfizmi) adeninin guanine dönüşümü (A→'9bG, Ile→'9bVal) sonucunda oluşmaktadır. Bu SNP'nin (rs1136201), ya izolösin (Ile:ATC) ya da valin (Val:GTC) kodladığı tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda Ile/Val SNP'nin artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, pek çok çalışmada bu ilişkinin tartışmalı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış olgularda HER-2/neu gen polimorfizmini belirlemek ve polimorfizmin hastalığın prognozu üzerine olası etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya meme kanseri tanısı almış 58 olgu ile 55 kontrol bireyi dahil edildi. Hasta ve kontrol bireylerine ait parafin blok doku kesitlerine DNA izolasyonunu takiben, PCR-RFLP (Polimeraz zincir reaksiyonu-Restriksiyon parçacık uzunluk polimorfizmi) yöntemi uygulandı.

BULGULAR: Değerlendirilen 58 olgu ile 55 kontrol bireyinde polimorfik Val alleli sıklığı sırasıyla %12.1 ve %17.3 olarak saptandı. Bulgularımız aynı zamanda olgulara ait demografik ve klinik özelliklerle de birlikte değerlendirildi. Allel ve genotip frekansları karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

SONUÇ: Bulgularımız ışığında HER-2/neu Ile655Val polimorfizminin meme kanseri olgularında yeterli bir klinik ve prognostik takip belirteci olmadığını düşündük. Literatür bilgilerinin çelişkili olması, etnik farklılıklarla aklı getirmektedir. Daha geniş hasta ve kontrol grubu ile yapılan çalışmalar ile HER-2/neu gen polimorfizminin meme kanseri patogenezindeki ve prognozundaki rolü daha çok aydınlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, HER-2/neu, Tek nükleotid polimorfizmi, PCR-RFLP

P13**Kötü prognozla seyreden ilginç bir multipl miyelom olgusunda saptanan klonal kromozomal anomaliler**

Ömer Ateş¹, Deniz Torun², Salih Kozan², Oral Nevruz³, Ferit Avcu³, Muhterem Bahçe², Şefik Güran¹

1Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

2Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

3Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Özellikle B-Hücre serisine ait plazma hücrelerinin monoklonal olarak artışı ile karakterize hastalık tablosudur. Plazma hücreleri monoklonal immünglobülün salgırlar. Klinik bulgular litik kemik harabiyeti, kemik iliğinde plazma hücresi birikimine bağlı olarak fonksiyonların azalmasına ve artmış Ig hafif zincir atılımına bağlı böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve enfeksiyona eğilim vardır. Olgularda kromozomal olarak yapısal ve sayısal anomaliler sıklıkla tanımlanmaktadır. Bir yıl önce kronik böbrek yetmezliği tanısı alan hasta üre, kreatinin değerlerinin yükselmesi üzerine diyaliz programına alınmıştır. Sırt ağrısından yakınan hastaya torakal vertabral "magnetic resonanace-MR" uygulanmış torakal 9 ve 12 seviyelerinde kompresyon kırığı saptanmıştır. Böbrek yetmezliği ve kompresyon kırığı nedeni ile tam kan sayımı kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi, serum protein elektroforezi tetkikleri yapılmış, olguya Multiple Myeloma tanısı konmuştur. Bu dönem kemik iliği sitogenetik analizinde %50 alanda normal metafaz alanları tespit edilirken %50 metafaz alanında kromozom sayıları 42-46 arasında değişen pseudohipodiploid alanlar tespit edilmiştir. Her alanda tanımlanan del3p21 ve derivatif 1 numaralı kromozoma ait bulgular klonaldır. Hastaya Vinkristin, Adriablazin, Deksametazon kemoterapisi ve lokalize Radyoterapi başlanmış, ancak hasta günler içinde kaybedilmiştir. Olguya özgü tanımlanan kromozomal anomalilerin multipl myeloma olgusunda kötü prognoz belirteci olma olasılığı yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Miyelom, Kromozomal Anomali, Böbrek yetmezliği

Poster Bildiriler

P14

Over kanser dokularında nükleer faktör kappa B ve Bcl-2 genlerinin ifadesi

Ebru Alp¹, Ece Konaç¹, Tayfun Güngör², Hacer İlke Önen¹, Ömer Lütfi Tapısız², Çağatay Taşkiran³, Mehmet Anıl Onan³, Sevda Menevşe¹, Abdullah Ekmekçi¹

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

²Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

AMAÇ: Nükleer Faktör Kappa β (NF- $\kappa\beta$) hücre büyümesinde, oksidatif stresten korunmada ve kanser sürecinde rolü olan transkripsiyon düzenleyici ailenin bir üyesidir. NF- $\kappa\beta$, hem apoptozis hem de hücre sağkalımında görev alır. NF- $\kappa\beta$ 'nin hücre sağkalımındaki rolü myc gibi bazı onkogenlerin ifade edilme düzeyini arttırmakla bağlantılıdır. Bcl-2 ise, hücrelerin apoptozisini düzenleyen protein ailesinin anti-apoptotik bir üyesidir. Bu anti-apoptotik proteinlerin ifade düzeyinin fazlalığı hastalığın tedaviye direnç göstermesine neden olur. Çalışmamızda daha önce yapılmamış olan transkripsiyon düzenleyici faktör NF- $\kappa\beta$ 'nin ve anti-apoptotik faktör Bcl-2 mRNA ifade düzeyinin, over kanser oluşumundaki etkisini araştırmayı hedefledik.

YÖNTEM: Bunun için, 37 hasta ve aynı hastaların patoloji sonucu normal çıkan over dokularından alınan biyopsilerden öncelikle total RNA'lar elde edildi. Bu işlemi takiben, NF- $\kappa\beta$ ve Bcl-2'nin nicesel mRNA düzeyi Real time PCR yöntemi ile ölçüldü. HPRT ve GAPDH housekeeping genleri, ifade düzeylerini normalize etmek için kullanıldı.

BULGULAR: Hasta ve normal dokular karşılaştırıldığında NF- $\kappa\beta$ ve Bcl-2 genlerinin mRNA düzeylerinin, hastalarda kontrol dokularına göre anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur.

SONUÇ: Sonuçlarımız, over kanserinin karmaşıklığından dolayı moleküler temelli çalışmalara gereksinim olduğunu ve bu iki genin ifade düzeyinin over kanseri ile bağlantılı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bcl-2, NF- $\kappa\beta$, mRNA, Over kanseri

P15

Monozomi 7 sitogenetik anomalisi tanımlanan bir miyelodisplastik sendromdan geçişli akut miyelomonositik lösemi (AML-M4) olgusu

Ömer Ateş¹, Oral Nevruz², Salih Kozan³, Deniz Torun³, Şefik Güran¹, Ali Uğur Ural², Muhterem Bahçe³

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

Myelodisplastik sendrom sitopeni ile karakterize hematopoietik kök hücrelerin klonal bir hastalığıdır. Hastalarda kemik iliğinde hücre yapılmamasına bağlı komplikasyonlardan akut lösemiye kadar geniş bir yelpazede risk tanımlanır. Myelodisplastik sendromda ve/veya akut lösemilerde prognozu belirleyen en önemli kriterlerden biri kemik iliği örneklerinin sitogenetik incelemesidir. Burada büyük bir olasılıkla myelodisplastik sendromdan geçişli akut miyelomonositik lösemi (AML-M4) hastası sunulmaktadır. Ani bir dişeti kanaması, halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri ile kliniğe başvuran hastanın lökosit sayısının yüksek çıkması sonucunda kemik iliği alınarak incelenmiş ve akut miyelomonositik lösemi (AML-M4) tanısı almıştır. Kemik iliği sitogenetik analizinde her alanda monozomi 7 ile uyumlu karyotip örnekleri tespi edilmiş olup kötü prognoz belirteci olarak yorumlanmıştır. Hastada kemoterapi halen sürmekte olup, halen remisyon elde edilmiş durumdadır.

Anahtar Kelimeler: Monozomi 7, Myelodisplastik sendrom, Akut Miyelositer Lösemi

P16**Akciğer kanserli hastaların bronkoskopi materyallerinde FHIT gen metilasyonunun değerlendirilmesi**

Gülşah Çeçener¹, Berrin Tunca¹, Mehmet Karadağ², Gülçin Tezcan¹, Özgür Vatan³, Esra Uzaslan², Şahsine Tolunay⁴, Ünal Egeli¹

1Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, BURSA

2Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

3Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, BURSA

4Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, BURSA

AMAÇ: Gelişmiş ülkelerdeki kanser ölümleri arasında akciğer kanseri önemli bir yere sahiptir. Moleküler düzeydeki araştırmalar akciğer kanseri gelişiminde bir çok genetik değişimin rolü olduğunu göstermiş olsa da bu hastalığın erken tanısında yararlanılabilecek bulgular hakkında çok az ilerleme sağlanabilmiştir. Bu nedenle akciğer kanserinin erken teşhisinde yeni ve güvenilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Akciğer kanserinde sık görülen genetik değişimlerden biri kromozom 3p14'te lokalize bir tümör baskılayıcı gen olan "Fragile Histidine Triad" (FHIT) genindeki ekspresyon kaybıdır. FHIT geni birçok farklı sebeple sessizleşebilmektedir. Bu çalışmanın amacı; akciğer kanserinde FHIT geni ekspresyonu kaybında 5'CpG bölgesi metilasyonunun etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: Akciğer kanseri şüphesi taşıyan 59 erkek ve 2 kadına ait 61 bronkoskopi materyali DNA'sına FHIT geni 5'CpG bölgesi için metilasyon spesifik PCR (MSP) uygulandı. Elde edilen bulgular Chi square (χ^2) pearson's testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızda, yaş ortalaması 60.38 ± 1.1 olan hastalarımızın %57'sinin FHIT geninin 5'CpG bölgesinin metile olduğunu belirlendi. Metilasyon saptanan hastaların %80'inin bu genetik değişim için heterozigot, %20'sinin homozigot olduğu gözlemlendi. Patolojik inceleme sonucunda hastalarımızın bronkoskopi materyallerinin %27'sine "küçük hücreli akciğer kanseri", %73'üne "küçük hücreli dışı akciğer kanseri" tanısı kondu.

SONUÇ: Elde ettiğimiz bulgular akciğer kanseri gelişiminde FHIT geninin sessizleşmesinde promotor bölge metilasyonunun etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca ileri yaşa sahip bulgularımız, akciğer tümörlerinin karsinogenez sürecinde epigenetik mekanizmaların, genetik mekanizmalardan daha önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Bronkoskopi, FHIT, Metilasyon

P17**Kronik myelositer lösemi (Ph+)' de endotelial nitrik oksit (NOS3) gen polimorfizmlerinin önemi**

Sacide Pehlivan¹, Mustafa Pehlivan², Leylagül Kaynar³, Tuğçe Sever¹, Mehmet Yılmaz², Bülent Eser³, Vahap Okan², Mustafa Çetin³

1Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Gaziantep.

2Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erişkin-Hematoloji BD, Gaziantep.

3Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erişkin-Hematoloji BD, Kayseri.

AMAÇ: Nitrik Oksit (NOS3) gen polimorfizmleri ile Philadelphia pozitifi (Ph+) - Kronik Myelositer Lösemi (KML) arasında bir ilişkinin olup-olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM; KML tanısı konulan 59 hasta ile 100 sağlıklı kontrole ait kanlardan DNA izolasyonu yapıldı. NOS3 (+894) gen polimorfizmi PCR-RFLP ile NOS3 (intron 4 VNTR) gen polimorfizmi PCR yardımı ile analiz edildi. Bu polimorfizmler ile KML arasındaki ilişki ki-kare testi ve de-Finetti programı kullanılarak analiz edildi.

Sonuç; Hardy-Weinberg Eşitsizliği (HWE) açısından kontrol ile KML hasta grubu karşılaştırıldığında NOS3 (+894) polimorfizminde KML'de bir sapma gözlenmezken, kontrol grubunda bir sapmanın bulunduğu belirlendi ($p:0.033$). HWE açısından kontrol ile KML grubu karşılaştırıldığında NOS3 (intron 4 VNTR) polimorfizminde kontrol grubunda bir sapma gözlenmezken, KML hasta grubunda bir sapmanın bulunduğu belirlendi ($p:0.015$). Analiz edilen 2 polimorfizmde de hem allel hem de genotip sıklığı açısından kontrol ile KML hasta grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Haplotip sıklığı açısından 13 (AATT) haplotipinin anlamlı bir şekilde artmış olduğu 23,31,32,33 (ABTT, BBGG, BBGT, BB,TT) haplotiplerinin yalnızca KML de bulunduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA; KML hastalarında NOS3 (+894) polimorfizmi TT alelinin anlamlı şekilde artmış olmasının KML oluşumu açısından sağlıklı gruba göre 7.8 kat risk (OR:4.382/0.499) oluşturduğu düşünülmektedir. KML hastalarında NOS3 (intron 4 VNTR) polimorfizmi BB alelinin anlamlı şekilde artmış olması KML oluşumu açısından sağlıklı gruba göre 3.2 kat risk oluşturduğu düşünülmektedir (OR:1.839/0.580). KML'li hastalarda aynı anda NOS3 genine ait 2 polimorfizm ilk olarak bu çalışmada analiz edilmiş ve bu polimorfizmlerinin KML etyopatogenezinde rolünün olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Myelositer Lösemi, Ph(+), NOS3 Geni, DNA, PCR, RFLP.

Poster Bildiriler

P18

Endometrium kanser gelişiminde Epo, EpoR ve Bcl-2 genlerinin ifade edilmesi

Hacer İlke Önen¹, Ece Konaç¹, Tayfun Güngör², Ömer Lütfi Tapısız², Çağatay Taşkıran³, Mehmet Anıl Onan³, Abdullah Ekmekçi¹

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

²Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

Endometrium kanseri, kadın genital yollarının sıkça rastlanan neoplazisidir. Menopoz sonrası anormal uterus kanamalı kadınlarda yaklaşık %4-24 oranında görülür. Genetik ve epigenetik değişimler endometrium kanser gelişimi için risk faktörü olabilir. Eritropoietin (Epo), asıl etkisini eritropoez kontrolünde hücre yüzeyinde yer alan reseptörleri (EpoR) ile etkileşerek gösteren bir sitokindir. Epo etkisini EpoR'nün kanser hücrelerinde gözlenen ifade artışı, hücre dışı kaynaklı rEpo'nun tümör hücrelerini doğrudan etkileme potansiyelini doğurur. Bu etkileme tümör hücre çoğalmasını uyarma, apoptozisi baskılama, kemoradyasyon terapisine duyarlılığın değişimi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda, Epo, EpoR ve Bcl-2 genlerinin ifade düzeylerini belirleyerek endometrium kanser gelişimindeki olası rolünü araştırdık. 50 endometrium hastası ve patoloji sonucu normal aynı sayıda endometrium dokularından total RNA elde edildi. Epo, EpoR ve Bcl-2 genlerinin nicesel mRNA ifade düzeyleri Real time PCR yöntemi ile ölçüldü. İfade düzeylerini normalize etmek için HPRT ve GAPDH housekeeping genleri kullanıldı. Tümör ve normal doku örneklerine ait sonuçlar karşılaştırıldığında, hastaların tümör dokularında Epo ve Bcl-2 genlerinin mRNA ifade düzeylerinde kontrol dokularına göre anlamlı olarak azalma, EpoR mRNA düzeylerinde ise anlamlı olarak artış bulundu. Her üç genin Western Blot yöntemi ile protein analizleri yapılarak mRNA ifade düzeylerinde gözlenen değişimler doğrulandı. Eritropoez yolağında etkin olan bu genlerin ifade değişimleri ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamızın sonuçları, hipoksik tümörlerde tedaviye direnç gösterme, kanser gelişim eğilimi ve agresifliğinin açıklanmasına ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Epo, EpoR, Western Blot

P19

Calu-3 hücre hattında Cisplatin ve 5-FU'ün zamana ve doza bağlı sitotoksik etkisi

İrem Doğan, Abdullah Ekmekçi

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

AMAÇ: Hücrede erbB2 (Her2/neu) geninin fazla ifade edilmesi birçok kanser türünde olduğu gibi NSCLC'de de zayıf prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Antimetabolit 5-Fluorourasil (5-FU) bir pirimidin analogudur ve timidilat sentaz enzim inhibisyonu ile DNA sentezini engeller. DNA çift zincirine kovalent bağlanarak sentezi inhibe eden Cisplatin de antineoplastik bir ajandır. erbB2, hücre büyümesi ve farklılaşmasında işlevsel bir tirozin kinaz reseptörüdür. erbB2 geninin kanser hücrelerinde amplifikasyonunun ya da fazla ifade edilmesinin kemoterapi ve radyoterapiye direnci arttırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada bir NSCLC hücre hattı olan Calu-3'de 5-FU ve Cisplatin'in sitotoksitesitesi ve kemoterapi direnci araştırıldı.

YÖNTEM: Her birinde 5×10^4 hücre olacak şekilde 96'lık kuyucuklara ekilen Calu-3 hücreleri bir gün süreyle 37 °C'de %5 CO₂'li ortamda inkübe edildi. Ardından 0, 25, 50, 200, 200, 400, 800 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda 24, 48, 72 ve 96 saat süreyle 5-FU ve 0, 2.5, 5, 10, 20, 40, 80 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda, 24, 48, 72 ve 96 saat süreyle de Cisplatin uygulandı. Hücre canlılığı MTT yöntemi ile ölçüldü. Her bir konsantrasyon ve süre için deney dört kez tekrarlandı.

BULGULAR-SONUÇ: Calu-3 hücrelerinde 5-FU için IC₅₀ olarak belirlenen 200 $\mu\text{g/ml}$ ve üzerindeki konsantrasyonlarda sitotoksitesitesinin anlamlı oranda arttığı gözlemlendi. Cisplatinin 5 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerindeki dozlarda zamana bağımlı olarak hücre ölümünü anlamlı oranda arttırdığı belirlendi. Bu sonuçlara göre erbB2'yi fazla ifade eden NSCLC'de 5-FU'ün ve Cisplatinin kullanımı tümör hücrelerinin ölümüne neden olduğu ve sitotoksik olarak belirlenen dozun üzerindeki konsantrasyonlarda tümör hücrelerinde verilen ajanlara karşı direnç gelişiminin olmadığı gözlemlendi. Bulgularımıza göre Calu-3 hücre hattı örneğinde olduğu gibi erbB2'yi fazla ifade eden insan akciğer adenokarsinomlarında bu ajanların kullanımı etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Calu-3, Cisplatin, Hücre Hattı, 5-FU

P20**BHK21 hücre hattında arsenik trioksit ve civa klorür'ün zaman ve doz bağımlı olarak sitotoksisiteye etkisi**

İrem Doğan¹, Burcu Karabüber², Cansu Küçükgüzel², Adnan Menevşe¹

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

²Özel Anı Fen Lisesi

AMAÇ: Ağır metaller, hücrede proliferasyon, apoptozis, anjiyogenez ve farklılaşma gibi biyolojik olaylara karışmakla birlikte arsenik ve civanın organizmalar için toksik olup, birçok doku ve sistemde hasara sebep oldukları bilinmektedir. Böbrekler ağır metal toksisitesinden en çok etkilenen dokulardan biridir. Bu çalışmanın amacı, bebek hamster böbrek hücrelerinde (BHK21) arsenik trioksit ve civa klorürün sitotoksisite üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM: 96'lık wellerde her kuyuda 4×10^4 hücre olacak şekilde ekilen BHK21 hücreleri 37°C , %5 CO_2 ortamda 1 gün inkübasyon sonrası 0, 2.5, 5, 10, 20, 50 μM konsantrasyonlarda arsenik trioksit ve 0.5, 1, 2.5, 5, 10 μM konsantrasyonlarda civa klorür ile muamele edilmişlerdir. 12 saat ve 24 saat sonra hücre canlılığı MTT yöntemi ile ölçülmüştür. Spektrofotometrik olarak 570 nm dalga boyunda her bir kuyucuk için okuma yapılmıştır. Her konsantrasyon ve süre için deney triplicate olarak uygulanmıştır.

BULGULAR-SONUÇ: Deney sonuçlarına göre BHK21 hücrelerinde arsenik trioksitin 12 ve 24. saatte IC_{50} olarak belirlenen, 10 μM 'ın üzerine çıkılan konsantrasyonlarında sitotoksisiteyi anlamlı oranda arttırdığı gözlenmiştir. Civa klorür'de ise 12. ve 24. saatte uygulanan tüm konsantrasyonların BHK21 hücre ölümü üzerine anlamlı etkisi olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca arsenik trioksit ve civa klorürün birlikte verildiği çeşitli konsantrasyon ve sürelerde de yine arsenik trioksitin yüksek konsantrasyonlarının hücreleri ölüme götürdüğü belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, 24 ve 48. saatlerde BHK21 hücrelerinde arsenik trioksitin civa klorüre göre daha toksik olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: BHK21, Arsenik trioksit, Civa klorür

P21**İnsan akciğer adenokarsinom Calu-3 hücrelerinde herceptinin apoptozise ve survivin gen ifade düzeylerine etkisi**

İrem Doğan, Abdullah Ekmekçi

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

erbB2 (Her2/neu), hücre büyümesi ve farklılaşmasıyla ilgili sinyal yollarında işlevsel bir tirozin kinaz reseptörüdür. Herceptin (Trastuzumab) monoklonal antikoru, erbB2'yi ve hücre döngüsünü doğrudan ya da dolaylı olarak inhibe eder. Tümör hücresinde erbB2 ve antiapoptotik protein Survivin'in fazla ifade edilmesi, uygulanan anti-kanser ilaca rağmen hücrenin canlı kalmasını sağlayabilen faktörlerdir. Bu çalışmada, erbB2'yi fazla ifade eden NSCLC, Calu-3 hücre hattında sinyalleşme yolağı Herceptinle inhibe edildikten sonra, bazı apoptotik belirteçler ve Survivin gen ifade düzeyleri araştırılmıştır.

Calu-3 hücre hattı 0, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 200 $\mu\text{g/ml}$ Herceptin ile 24, 48, 72, 96, 120 ve 144 saat inkübe edilmiştir. Hücre canlılığı MTT testi ile belirlenmiştir. Apoptotik ve nekrotik hücrelerin belirlenmesi floresan mikroskopta Acridin orange/Ethidium bromür (AO/EB) boyaması yapılarak, Caspase 3/7 aktivitesi spektrofotometrik yöntemlerle, Survivin mRNA ifadesi ise Real Time PCR yöntemi ile belirlenmiştir. Apoptozis ve mRNA ifade uygulamaları belirlenen her saatte, 0, 40, 80, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ Herceptin konsantrasyonlarında araştırılmıştır. mRNA değerleri GAPDH değerleri ile normalize edilmiştir.

Bulgularımıza göre Herceptin'in Calu-3 hücre hattında 80, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ dozlarında sitotoksik olduğu gözlenmiştir. AO/EB boyaması ile Herceptin'in yüksek konsantrasyonlarında ve zamana bağlı olarak apoptotik hücre sayısını anlamlı olarak arttırdığı belirlenmiştir. Caspase 3/7 enzim aktiviteleri yine bu sitotoksik dozlarda ve belirlenen saatlerde anlamlı oranda artmıştır. $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ değerlerine göre elde edilen Survivin mRNA ifade düzeyleri 24 ve 48. saatte doza bağımlı olarak yükselirken, diğer saatlerde düşmüştür. Bu sonuçlara göre Herceptin'in Calu-3 hücre hattında apoptozisi indüklediği, ifade edilen Survivin'in ise belirli zaman aralığında hücre sağkalımında işlevsel olduğu ve NSCLC'in hedefe yönelik tedavi yaklaşımında değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis, Calu-3, Herceptin, Survivin

Poster Bildiriler

P22

Akciğer kanserli hastaların malign ve normal bronş epitel dokularında gözlenen kromozom düzensizlikleri

Deniz Taştemiş¹, Osman Demirhan¹, Sedat Kuleci², Serap Hastürk², Zeynep Karakan¹, İsmail Hanta²

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

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Akciğer kanseri (AK), akciğer dokusunun malignant transformasyonu ve yayılması nedeniyle oluşan kanser türüdür. AK oluşumundan %90'ın üzerinde sigara kullanımı sorumludur. Sigara tüketiminin yanı sıra; genetik ve çevre faktörlerinin AK gelişimde etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada; AK olan hastaların malign ve normal bronş epitel dokularında gözlenen kromozom bozuklukların saptanması, hastalık gelişiminden sorumlu olabilecek kromozom noktalarının tespit edilmesi ve her iki doku arasındaki anomali düzeyinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

YÖNTEM: Çalışmaya Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Göğüs hastalıkları polikliniğine AK ön tanısı ile başvuran 46 hasta alınmıştır. Hastalardan patolojik tanı amacı ile bronkoskopi yöntemiyle alınan malign ve normal bronş epitel dokularından standart sitogenetik yöntemlerle karyotip analizi yapıldı.

BULGULAR: Çalışmada 20 hastanın hem malign hem de normal kültürlerinde enfeksiyon ve nekrotik doku nedeniyle üreme elde edilemedi. Kalan 26 hastanın 11'inde (%42,3) malign dokuda ve 5'inde (%19,2) normal dokuda aynı nedenlerden dolayı üreme gerçekleşmedi. Karyotipi yapılan olgularda düzensizlik düzeyine bakıldığında malign dokuların %73'ünde ve normal dokuların %76'sında en az bir yapısal ve/veya sayısal kromozom anomalisi tespit edildi. Özellikle, sayısal cinsiyet kromozom bozuklukları (Y kayıpları, monozomi X, XYY, XXY) saptanan en dikkat çekici bulgular arasında yer almaktadır. Ayrıca, monozomi ve trizomi 18, asentrik kromozom, sayısal kromozom artış ve azalışlar, delesyon ve translokasyonlar en sık gözlenen bulgular arasında yer almaktadır.

SONUÇ: Çalışmamızda, normal bronş epitel dokularında kromozom anomalilerinin sık olarak rastlanması, bu bozuklukların tümör gelişimi olmayan bölgelerde erken gözlenen genetik lezyonlar olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca 18, X ve Y kromozomlarındaki artış ve azalışlar ile asentrik kromozom bulgularının da AK gelişiminde etkili olabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Kromozom Düzensizlikleri, Monozomi ve Trizomi 18, Y Kromozom Kayıpları.

P23

Odontojenik keratokistlerde human papilloma virus 6/11 (HPV) varlığının belirlenmesi

Sibel Küçükıldırım¹, Hasan Ünal¹, Mehmet Çakacı², Nuray Er², Celal Ülger³

¹Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.B.D, Ankara

³Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Aydın

Genel Bilgi: Odontojenik keratokist (OKK), çenede en sık görülen kistlerdendir. Lokal agresif davranışları ve tekrarlama eğilimlerinin yüksek oluşu ile karakterize edilirler. Oral tümörlerde Human Papilloma Virus (HPV)'ün bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. **AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı odontojenik keratokistlerde HPV 6/11 varlığının belirlenmesidir.

GEREÇ-YÖNTEM: 30 hastadan alınan odontojenik keratokist biyopsi örnekleri ve normal oral mukozaya sahip 30 bireyden alınan ağız içi diş eti sürüntüsünden DNA izole edildi. Human papilloma virus (HPV) varlığının saptanması HPV L1 konsensus primerleri ile tiplendirmesi ise, spesifik HPV 6/11 primer setleriyle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılarak yapıldı.

SONUÇ: HPV genomunun L1 bölgesine özgül konsensus primerleri kullanılarak amplifikasyon gerçekleştirildi. Yapılan amplifikasyon sonucunda 30 hasta bireyin 21 'nde (%70) HPV DNA'sı tespit edilirken kontrol grubunu oluşturan bireylerde HPV tespit edilmemiştir. Tip spesifik primerler kullanılarak yapılan amplifikasyon ile 21 HPV pozitif örneğin 8'nde (%38,09) düşük risk grubu içerisinde yer alan HPV6/11 DNA'sı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Human Papilloma Virus, Odontojenik Keratokist, HPV 6/11

P24**Maternal kanda fetal RhD geninin tayini**

Tuba Günel¹, Yeşim Yiğit¹, Hayri Ermiş², Kılıç Aydın³

¹İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, İstanbul Üniversitesi

Biyoteknoloji ve Genetik Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi (BİYOGE), İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Yeni doğanın hemolitik hastalığı, daha önce RhD antijenleri ile duyarlı hale gelmiş Rh(-) anne ile Rh(+) çocuğu arasındaki RhD uyumsuzluğuna bağlı olarak hamilelik sürecinde ortaya çıkan klinik bir tablodur. Maternal RhD antikorlarının fetal RhD antijenlerine saldırmasıyla, fetusta kansızlık, yenidoğanda sarılık veya fetal ölüm gerçekleşebilir. Rh(-) gebelerin yaklaşık %40'ı Rh(-) fetus taşımakta ve risksiz grupta bulunmaktadır. Buna rağmen tüm gebelere olası bir fetal kanama riskine karşı hamileliklerinin 28. Haftasında anti D aşısı uygulanmakta ve Rh(-) fetus taşıyan gebeler gereksiz aşı ürününe maruz kalmaktadır. Doğum öncesi tanı ile fetusun RhD tayini yapılabilse de, günümüzde kullanılan doğum öncesi tanı metodları girişimsel tetkikler olup belli oranlarda gebelik kayıplarına neden olabilmektedir. Maternal plazmada serbest fetal DNA' nın keşfedilmesi, hamileliğin erken evrelerinde fetusun RhD tayininin güvenilir olarak yapılabilmesine ve Rh(-) fetus taşıyan gebelerin gereksiz aşı ürünü almamasına olanak sağlamıştır. Bu çalışmada da maternal kandan fetal DNA'da RhD geninin varlığına bakılarak doğum öncesi RhD tayini yapılabilmesi amaçlanmıştır.

BULGULAR: 11-14. gebelik haftalarında bulunan ve eşleriyle aralarında RhD uyumsuzluğu olan 19 Rh(-) gebeden kan alınarak total serbest DNA izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen DNA' larda RhD geninin ekson 7 bölgesine ait primerler kullanılarak TaqMan prob yöntemi ile "Real-time PCR" aracılığıyla genin varlığı araştırılmıştır.

SONUÇ: Örneklerde anlaşılabilir amplifikasyonlar görülmemiştir ve kontaminasyona rastlanmamıştır. Rh (-) olduğu bilinen 19 gebe kadından alınan örneklerin yalnızca 7'sinde RhD genine rastlanmıştır. Literatüre göre Rh(-) gebelerin %40'ının Rh (-) fetus taşıdığı bildirilmektedir. Sonuçlarımız bu oranın daha da yüksek olduğunu düşündürmekte, bu da, kullanılan gereksiz aşı ürünü masrafının belirlenenden fazla olduğu ihtimalini doğurmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fetal RHD, Gerçek zamanlı PZR, Doğum öncesi tanı

P25**Hematopoetik ve yumuşak doku kökenli malignansilerde gen ağları ve standart altyol analizleri: Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı 2007- 2009 Mikroarray çalışması deneyimi**

Hakan Savlı¹, Naci Çine¹, Deniz Sünnetçi¹, Nilüfer Üzülmöz¹, Balint Nagy², Sara Galimberti³, Kemal Baysal⁴, Temduang Limpaboon⁵, Pornngarm Limtrakul⁶

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı & Klinik Araştırmalar Birimi, Kocaeli

²Semmelweis Üniversitesi, Genetik Laboratuvarı, 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Budapeşte

³Catania Üniversitesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Catania

⁴TÜBİTAK Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Kocaeli

⁵Khon Kaen Üniversitesi, Tıbbi Bilimler Fakültesi, Khon Kaen

⁶Chiang Mai Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Chiang Mai

AMAÇ: Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında, 2007- 2009 yıllarında, meme kanseri hücre hatlarında, hematopoetik dokuda, over, prostat ve serviks kanserlerinde, endotel hücrelerinde, preeklampsi ve HELLP sendromunda mikroarray yöntemiyle gen anlatımı analizleri gerçekleştirildi.

YÖNTEM: Mikroarray çipleri olarak ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, US) ve Agilent (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) platformları kullanıldı. Elde edilen tüm sonuçlar GeneSpring (GeneSpring 6.1, Silicon Genetics, Redwood City, CA) yazılım programını takiben, Ingenuity Pathway Analysis (IPA) yazılımı (Ingenuity Systems, Mountain View, CA, USA) kullanılarak gen ağları ve ortak standart altyol analizleri açısından da analiz edildi. Bulgular Kantitatif Eş Zamanlı PZR (LightCycler, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ve İnsan Genomu Apoptosis Paneli (TaqMan®, Applied Biosystems, Norwalk, U.S.A) kullanılarak konfirme edildi.

BULGULAR: Verilerimiz ülkemizdeki ilk gen ağı analizlerini temsil etmektedir. Öte yandan, klinikten moleküler biyoloji laboratuvarına örnek sunumunun önemini, bir mikroarray çalışmasında RNA integritesinin değerini vurgulamaktadır.

SONUÇ: Sonuçlar, malignansilerde patognomonik ve prognostik belirteçlerin önerilmesi ve yeni terapötik hedeflerin düşünülmesinde kullanılabilecek bu yeni tarama teknolojisiyle ilgili deneyimimizi sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mikroarray, Kanser, Gen ağları ve standart altyol analizleri

Poster Bildiriler

P26

Erkek meme kansinomlarında Vitamin D reseptör Apal, Taql, ve Fokl polimorfizmi analizi

Sefa Kızıldağ¹, Emre Gülsu¹, Erdiñç Yüksel¹, Tülay Canda²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Erkek meme kanserlerinin görülme sıklığı çok azdır. Tüm meme kanserlerinin %1'ini kapsamaktadır. Erkek meme kanserleri herhangi bir yaşta gelişebileceği gibi genelde 60-70 yaşları arasında görülmektedir. Risk faktörleri arasında siroz ve klineferter sendromu olmakla birlikte, radyasyon, yüksek östrojen düzeyi ve ailesinde meme kanseri öyküsü bulunmak erkek meme kanseri gelişimi açısından önemlidir. Ailesel meme kanseri mutasyonları germ line (eşey hücre) ile kalıtılmaktadır. Sporadik tipte ise genetik bileşenler çoğunlukla çok faktörlü etioloji ile karşımıza çıkmaktadır. Vitamin D ve analoglarının kullanıldığı birçok çalışmada meme kanser hücre hattında ve tümör örneklerinde hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Vitamin D bu özelliği sayesinde meme kanserinden koruyucu etkisi olanlar grubunda gösterilmektedir. Ek olarak, Vitamin Dnin geleneksel etkisi hücre içindeki Kalsiyum balansının kontrolüdür. Vitamin D hücre farklılaşmasında ve hücre siklusundaki p53 p21 gibi genleri direkt uyarak düzenler. Vitamin D reseptörü (VDR) üzerindeki polimorfizimler vitamin D ekspresyonunu ve mRNA stabilitesini etkiler. 1,25 (OH)₂ D3 ün düşük serum düzeylerinde meme kanseri progresyonunda ve kemik metastazlarının gelişimi ile ilişki saptanmıştır. VDR geni polimorfizimleri meme kanser gelişmesi ile direk ilişkili bulunmuştur. VDR geninin 3'UTR (tranlasyona uğramayan bölgesi) bulunan polimorfizimler özellikle prostat kanseri kemik mineral dansitesi ve osteoporoz la ilişkilidir. Bu çalışmada VDR genindeki üç sekanstaki polimorfizimler erkek meme kanserlerinde değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Erkek meme kanseri, Vitamin D reseptör polimorfizmi

P27

Hematolojik onkoloji hasta grubunda sitogenetik ve moleküler sitogenetik değerlendirme sonuçları

Havva Coşkun Uçar, Meral Gültomruk, Hande Ünal, Reyhan Uluocak, Derya Doğan, Emel Kutludur, Ebru Perim Akçay, Gülleyle Kılıç, Nesrin Erçelen

Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

GİRİŞ-AMAÇ: Sitogenetik yöntemler rutin kanser çalışmalarında sık kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. Belirli kanser türlerinde primer ve sekonder kromozom değişikliklerinin bilinmesi tanının kesinleşmesinde, prognozda, tedavi protokolünün düzenlenmesinde, hastalığın takibinde büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, hematolojik onkolojik 72 hastaya uygulanan sitogenetik ve moleküler sitogenetik analiz sonuçları belirtilmektedir.

GEREÇ-YÖNTEM: Hematoloji bölümünden merkezimize yönlendirilen toplam 72 hastadan alınan heparinize kemik iliği materyali, rutin sitogenetik teknikler ile analiz edilmiştir. Ayrıca, bu teknikler ile tanımlanamayan mikrolezyonlar ve kromozomal yeniden düzenlenmelerin saptanabilmesi için fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği 39 hastaya uygulanmıştır.

SONUÇ: Olguların dağılımı 3 KML, 5 KLL, 12 AML, 3 ALL, 16 MDS ve 31 diğer hematolojik hastalıklar şeklindedir. Bu çalışmada, incelenen 72 hastada görülen kromozomal anomali oranı %27.8 (20/72)'dir. Endikasyonlara göre bakıldığında KML' li 2 olguda (%10), AML' li 3 olguda (%15), MDS' li 3 olguda (%15), KLL' li 3 olguda (%15), ALL' li 1 olguda (%5) ve diğer hasta grubunda 8 olguda (%40) anormal kromozom yapısı saptanmıştır. Çalışılan tüm hasta popülasyonu içerisinde delesyon 5q (%13), delesyon 13q (%17.4), mozaik Y kromozom eksikliği (%17.4) en sık görülen anomalilerdir. Ayrıca, 2 olguda da (%8.7) trizomi 8 görülmüştür.

TARTIŞMA: Hematolojik onkolojik hastalarda yapılan sitogenetik ve moleküler sitogenetik incelemeler sonucu, kromozomal anomali görülme olasılığı, daha önce literatürde yayımlanmış çalışma sonuçları ile uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur. Konunun uzmanları tarafından yapılan analizlerde kromozomal yeniden düzenlenmelerinin saptanması, tedavi takibinde ve prognoz belirlenmesinde en önemli belirteçlerden biridir.

Anahtar Kelimeler: hematoloji, FISH, onkoloji

P28**Kötü prognoza sahip 373 ICSI/PGT siklusunun değerlendirilmesi**

Emel Kutludur¹, Levent Erkan¹, Meral Gültomruk¹, Havva Coşkun Uçar¹, Ebru Perim Akçay¹, Aycan Işıklar², Başak Balaban², Ramazan Mercan², Bülent Urman², Nesrin Erçelen¹

¹Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

²Kadın Sağlığı Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

AMAÇ: Bu çalışmada ileri anne yaşı(AMA), tekrarlayan implantasyon başarısızlığı(RIF), tekrarlayan spontan abort(RSA), şiddetli erkek infertilitesi(SMF) ve translokasyon taşıyıcılığı(TRL) olan kötü prognozlu 373 ICSI/PGT siklus sonuçları verilmektedir.

GEREÇ-YÖNTEM: 3. gün her bir embriyodan bir blastomer biyopsisi yapıldı. Blastomer çekirdeği fikse edilerek PB (13,16,18,21,22)(Vysis,Inc.) ve 4-Color CUSTOM problemleri (15,17,X,Y) (Vysis,Inc.) ile hibridize edildi. 9 kromozom için analizleri yapıldı. Translokasyon hastaları için translokasyon taşıyıcısı bireyin periferik kanından elde edilen metafaz plakları translokasyonla ilgili kromozomlar için, blastomerler ise translokasyonu oluşturan kromozomlar ve PGT(Vysis, Inc.) probu ile 13,18,21,X,Y kromozomları için analiz edildi. Oplod ve normal/dengeli embriyoların 5. gün transferi yapıldı. Gebelik durumunda prenatal tanı önerildi.

BULGULAR: 373 ICSI/PGT siklusda analiz edilen 2087 embriyonun 1955'ine (%93.7) tanı koyuldu [normal(%35.8), anormal(%64.2)]. Ortalama anne yaşı 36.1. Transfer edilen 456(%23.3) embriyodan ortalama 5.6'si analiz edilip her bir siklus için 1.7 embriyo transferi yapıldı. Transfer yapılan 274 siklusun 72'sinde klinik gebelik(%26.3) tespit edildi. İmplantasyon oranı %18.3 olup 64 sağlıklı bebek doğdu, hala devam eden 6 gebelik bulunmaktadır. En sık görülen anoploidi monozomi(%44.7), Trizomi(%23.1), poliploidi(%19.7) ve nulizomi(%12.5) de görülen diğer anoploidilerdir.

TARTIŞMA: Erken dönem gebelik kayıplarının en sık görülen nedeni anne yaşıyla birlikte oosit ve embriyolardaki artan anoploidilerdir. Bu durum ayrıca tekrarlayan gebelik kaybı ve implantasyon başarısızlığı olan normal karyotipli çiftlerde de morfolojik olarak yüksek kalitede embriyolar transfer edilmesine rağmen görülmektedir. Bu nedenle PGT yöntemi kromozomal olarak normal embriyoların seçimi ve transferi dolayısıyla klinik sonuçların geliştirilmesi için tavsiye edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion, Fertil Steril_ 2008;90:S136-43. 2008 by American Society for Reproductive Medicine.

Anahtar Kelimeler: PGT

P29**Türk popülasyonunda şizofreni ve akciğer kanserli hastalar arasında p53 gen polimorfizm farklılıklarının araştırılması**

Ülkü Özbek¹, Hüseyin Yüce², Mustafa Namlı³, Tamer Elkıran⁴

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Ana Bilim Dalı, Van

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ
³Psikiyatri Hastanesi, Elazığ

⁴Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Onkoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ

AMAÇ: Şizofrenik hastalarda gözlenen azalmış kanser insidansı genetik temelli farklılıklarla ilişkili olabilir. Şizofreniye doğru bir genetik yatkınlığın, akciğer kanserine yatkınlığın azalmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. p53 tümör baskılayıcı gen, genetik yatkınlık için aday bir gen olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda; Türk şizofren, akciğer kanserli hastalar ve kontrollerde, p53 geninin ekzon 4'de BstUI ve intron 6'da MspI restriksiyon bölgelerindeki polimorfizmleri araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Bu polimorfizmlerin haplotip kombinasyonları ile birlikte allel ve genotip insidansları, 100 Türk akciğer kanserli ve şizofren hasta ile kanser ve şizofreni hastalığı olmayan 100 kontrol grubunda araştırıldı. Genotip özellikleri, periferik kandan ekstrakte edilmiş DNA kullanılarak PCR temelli RFLP metodu ile tespit edildi.

BULGULAR-SONUÇ: BstUI ve MspI polimorfizmleri için, kontrol grupları ile birlikte şizofren ve akciğer kanserli hastalar arasında genotip ve allel insidanslarında anlamlı farklılıklar bulundu ($p < 0.01$). Haplotip insidanslarına dayalı analizlerde BstUI-MspI 2-1 haplotipinin varlığı akciğer kanserli hastalarda (%12) görülürken aksine bu haplotipin şizofren ve kontrollerde olmadığı görüldü. Sadece akciğer kanserli hastalarda p53 kodon 72'de A1 allelinin (OR 0.23, 95% CI 0.9- 0.58) ve A1A1 homozigot genotipinin ($P < 0.0001$, OR 0.19) önemli ölçüde azaldığını bulduk. Bu çalışmada elde edilen bulgular ile A1 allelinin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ve p53 MspI polimorfizminin BstUI polimorfizmle kombinasyonundan ziyade tek bir faktör olarak akciğer kanserine yatkınlığı azaltabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser riski, Tek nükleotid polimorfizmi, Şizofreni, Akciğer kanseri, p53 gen.

Poster Bildiriler

P30

ATRA /zoledronik asit kombinasyonunun insan yumurtalık kanseri OVCAR-3 ve MDAH 2774 hücre hatlarındaki sinerjistik etkilerinin araştırılması

Harika Atmaca¹, Gürbüz Görümlü², Duygu Ünüvar Purcu¹, Burçak Karaca², Mustafa Değirmenci², Yalçın Çırak², Didem Tunalı², Aslı Kısım¹, Selim Uzunoğlu¹, Bülent Karabulut², Ulus Ali Şanlı², Rüşhan Uslu²

¹Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi

AMAÇ: A vitamini metaboliti olan ve bazı hematolojik malignansilerde etkin olarak kullanılan all trans retinoik asit (ATRA) in, bilinen en potent bifosfonat türevi olan zoledronik asit ile kombinasyonunun insan yumurtalık kanseri hücre hatları üzerindeki olası sinerjistik sitotoksik ve apoptotik etkilerini doza ve zamana bağlı olarak araştırmaktır.

YÖNTEM: ATRA 40-120 nM ve zoledronik asit 10-90 μ M'lık doz aralıklarında 24, 48 ve 72. saatlerde çalışıldı. Sitotoksitenin belirlenmesi için XTT yöntemi (Roche Applied) kullanıldı. Sinerjistik etki ve dozlar CalcuSyn 2.0 (Biosoft) programıyla hesaplandı. Güçlü sinerjistik etkili bulunan kombinasyonlarda apoptozisin gösterilmesi için ELISA Cell Death Detection (Roche Applied) ve Kaspaz 3/7 aktivite (Promega) kitleri kullanıldı.

BULGULAR: ATRA'nın OVCAR-3 ve MDAH 2774 hücre hattındaki IC50 değerleri sırasıyla 80 nM ve 60 nM, zoledronik asitin ise 16 μ M ve 12 μ M olarak hesaplandı. ATRA ve zoledronik asit tek başlarına uygulandıklarında, OVCAR-3 hücrelerine doza ve zamana bağlı sitotoksik etkilidir. OVCAR-3 için 60 nM ATRA + 10 μ M zoledronik asit (CI: 0,365) ve MDAH 2774 için 40 nM ATRA + 5 μ M zoledronik asit (CI: 0,268) dozlarıdaki kombinasyonlarda güçlü sinerjistik etki saptandı. Test edilen kombine dozlarda apoptotik etkideki artış ATRA ve zoledronik asitin tek başına etkilerinden daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

SONUÇ: Bu çalışmada ATRA'nın zoledronik asitle kombinasyonunun yumurtalık kanseri hücre hatlarında apoptotik etkide anlamlı bir artışa yol açtığı ortaya kondu. Bu ilk preklinin veriler lösemi tedavisinde başarıyla kullanılan ATRA'nın zoledronik asitle kombinasyonunun yumurtalık kanseri için de yeni bir tedavi seçeneği olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: ATRA, zoledronik asit, sinerji, sitotoksiste, apoptozis, yumurtalık kanseri

P31

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi ile multi-drug resistance 1 (MDR1) geni ekspresyonu arasındaki ilişki

Gözde Türköz¹, İ.Ömer Barlas¹, Selma Ünal²

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

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocuklarda görülen, lenfoblastların malign proliferasyonu ile karakterize bir lösemi türüdür. Tedavisi, çoklu ilaç uygulamasını içeren ALL'in relaps oranı % 25 civarındadır. Yüksek relaps oranının, lösemi hücrelerinin maruz kaldığı ilacın etki seviyesini veya süresini azaltan farmakokinetik dirençten kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bu dirençten, ilaçların dışarıya atılmasını sağlayan P-glikoproteini (P-gp) kodlayan MDR1 (Multi Drug Resistance 1) geninin aşırı ekspresyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. MDR1 genindeki tekli nükleotid değişimlerinin (SNP) P-gp ekspresyonunu etkilediği bildirilmiştir. Bu SNP'ler arasında, C3435T polimorfizmi önemli yer tutmaktadır. Çalışmada, ALL tanılı ve kemoterapi tedavisi gören hastaların MDR1 mRNA düzeyleri ve C3435T polimorfizmi ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: MDR1 geni C3435T SNP polimorfizmini belirlemek için Mbol enzimi ile kesim işlemi uygulandı. Ekspresyon seviyelerini belirlemek için MDR1 geni mRNA ile β aktin geni mRNA yoğunlukları kıyaslandı.

Bulgular: MDR1 genotip dağılımları ile MDR1 geni mRNA düzeyi/ β aktin mRNA düzeyi oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,026$). CT genotipine sahip bireylerde MDR1 geni mRNA düzeyi/ β aktin mRNA düzeyi oranları TT genotipine sahip bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,021$). TT genotipine sahip olan bireyler ile CC veya CT genotipe sahip olan bireylerin ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, CC veya CT genotipe sahip olan bireylerin ekspresyon oranları anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,010$).

Sonuç: Hasta grubunda yüksek ekspresyona neden olan CC ve CT genotiplerinin anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen ilaca karşı direncin gelişmediği, tedaviye olumlu yanıt alındığı görülmüştür. Genotipe rağmen ifadenin fenotipe yansımaması P-gp'nin etkisinin baskılandığını göstermektedir. Kombine tedavide P-gp inhibitörlerinin kullanılmış olması düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ALL, ekspresyon, MDR1

P32

Meme kanseri MCF-7 hücre hattında AT101/paklitaksel'in tekli ve kombine dozlarının sitotoksik ve apoptotik etkilerinin araştırılması

Aslı Kısımlı¹, Kani Masaroğulları², Burçak Karaca³, Gürbüz Görümlü³, Mustafa Değirmenci³, Didem Tunalı³, Yalçın Çırak³, Duygu Ünüvar Purcu³, Selim Uzunoğlu³, Bülent Karabulut³, Ulus Ali Şanlı³, Rüçhan Uslu³

1 Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

2 Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

3 Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi

AMAÇ: Meme kanseri MCF-7 hücre hattında, AT-101 ve Paklitaksel'in tek başına ve kombine kullanımlarının olası sinerjistik, sitotoksik ve apoptotik etkilerini araştırmak, dolayısıyla; klinik tedaviye yansıtılabilir yeni kombinasyon seçeneklerini bulmaktır.

YÖNTEM: AT-101 Ascenta Therapeutics firmasının hediyesi iken, Paklitaksel (Mayne Pharma) satın alındı. AT-101 0.5-10 μ M; paklitaksel 5-30 μ M doz aralıklarında 24, 48, 72. saatlerde çalışıldı. MCF-7 hücre hattında bu iki ajanın tekli ve kombine zamana ve doza bağlı sitotoksik etkileri XTT yöntemi ile belirlendi. Sinerjistik etkinin hesaplanmasında Calcsyn 2.0 (Biosoft) programı kullanıldı. Apoptozisin gösteriminde histon fragmentasyonlarının ELISA ile ölçümü (Roche Applied) ve Live/Dead Viability Assay (Invitrogen) kullanıldı.

BULGULAR: AT-101'in IC50 dozu 4.57 μ M, paklitaksel'ininki ise 8.50 μ M olarak bulundu. Her iki ilacın sitotoksik ve apoptotik etkisi doza ve zamana bağlı olarak artış gösterdi. Sinerjistik sitotoksik etki gösteren kombinasyon dozları (1.5 μ M AT-101 + 5 μ M paklitaksel CI; 0,224 ve 2 μ M AT-101 + 7.5 μ M paklitaksel CI: 0,302) bulundu. Bu kombine dozlarda apoptotik etkide tekli kullanıma göre anlamlı derecede artış gözlemlendi.

SONUÇ: AT-101/paklitaksel kombinasyonunun MCF-7 hücre hattında düşük dozlarda güçlü sinerjistik sitotoksik ve apoptotik etkilere yol açtığı gösterildi. Bu prelinik çalışma, meme kanseri tedavisinde, AT-101/paklitakselin yeni bir kemoterapi seçeneği oluşturabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: AT-101, Paklitaksel, sitotoksikite, sinerji, apoptozis, MCF-7

P33

Türk populasyonunda MDR1 (ABCB1) geni fonksiyonel G2677T/A polimorfizminin mide adenokarsinomu gelişimi ve prognozuna etkisi

Aynur Karadağ¹, Güvem Gümüş Akay¹, Ali Ekrem Ünal², Atilla Halil Elhan³, Ajlan Tükün⁴, Asuman Sunguroğlu¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., Ankara/TÜRKİYE

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji B.D., Ankara/TÜRKİYE

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D., Ankara/TÜRKİYE

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.D., Ankara/TÜRKİYE

Gerek çevresel gerekse genetik faktörlerin mide karsinogenezinde rol oynadığı bilinmekle birlikte bu sürecin temelinde yatan genetik mekanizmalar tam olarak net değildir. MDR1 (ABCB1) geni tarafından kodlanan P-glikoprotein (P-gp) sadece pek çok antineoplastik ajana karşı direnç gelişimine neden olmakla kalmayıp, bazı karsinogenlerin kinetik atılımını etkileyerek karsinogenez sürecinde de rol oynamaktadır. Bu çalışmada MDR1 geninde gözlenen G2677T/A tek nükleotid polimorfizmi (SNP)'nin Türk populasyonunda mide adenokarsinomuna genetik yakınlık üzerine etkisi araştırılmış, ayrıca bu SNP'nin bazı prognostik faktörler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Genotiplendirme, 41 mide adenokarsinomu hasta ve 102 sağlıklı kontrol bireyinde PCR-RFLP yöntemi ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun alel ve genotip sıklıkları arasındaki fark $\div 2$ yöntemi ile test edilmiş, $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. G, T ve A alellerinin sıklıkları hasta grubunda sırasıyla %48,8, %48,8 ve %2,4; benzer şekilde kontrol grubunda sırasıyla %47,1, %48,5 ve %4,4 olarak tespit edilmiştir ($P > 0,05$). Hasta grubunun genotip sıklık dağılımı GG: %14,6, GT: %63,4, GA: %4,9, TT: %17,1, TA: %0 ve AA: %0 olarak bulunmuştur. GG, GT, GA, TT, TA ve AA genotipleri kontrol grubunda sırasıyla %22,5, %45,1, %3,9, %23,5, %4,9 ve %0 sıklıkla gözlenmiştir. Genotip sıklık dağılımları açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P > 0,05$). İlave olarak G2677T/A SNP'i tümör invazyonu ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçlarımız G2677T/A polimorfizminin Türk populasyonunda mide adenokarsinomu gelişmesi ve prognozu açısından bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: ABCB1, G2677T/A, MDR1, mide adenokarsinomu, SNP

Poster Bildiriler

P34

Hücre döngü, adezyon ve apoptozis ile ilgili bazı genlerin endometrium kanser gelişimindeki rolleri

Ece Konaç¹, Hacer İlke Önen¹, Tayfun Güngör², Ömer Lütfi Tapısız², Çağatay Taşkıran³, Mehmet Anıl Onan³, Abdullah Ekmekçi¹

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

²Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

GİRİŞ: Nükleer transkripsiyon faktör $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), inflamasyon ve bağışıklık yanıtı olarak harekete geçen sitokin, sitokin reseptör ve hücre adezyon moleküllerini kodlayan genleri kontrol eder. Ayrıca NF- $\kappa\beta$ apoptozis, hücre döngüsü, farklılaşması ve göçü olaylarını denetlediğinden çok yönlü onkogenezis ile de bağlantılıdır. Tümörün büyümesini sağlayan angiyojenезisin yanısıra hücre adezyonunda, normal doku çatısının bozulmasını kolaylaştıran bazı değişiklikler de olur. Hücre adezyon molekülleri (CAMs), hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks arasındaki fiziksel ilişkiyi düzenleyen hücre yüzey glikoproteinleridir. Bu moleküller, dokuların istirahat halindeki yapısının korunmasındaki homeostatik rolünün yanında, fizyolojik ve patolojik işlemler sürecindeki hücrelerin mikroçevre değişimine uyum sağlamasında rol oynarlar.

YÖNTEM: Çalışmamızda, Siklin D1, NF- $\kappa\beta$, Bcl-xL, I-CAM ve V-CAM genlerinin ifade düzeylerini belirleyerek endometrium kanser gelişimindeki olası rolünü araştırdık. 35 endometrium kanser hastasından ayrı lokalizasyonlardan alındıktan sonra benign ve malign oldukları histopatolojik olarak doğrulanan toplam 70 doku örneği çalışmamıza dahil edilerek total RNA elde edildi. Çalışılan genlerin nicesel mRNA ifade düzeyleri Real time PCR yöntemi ile ölçüldü. İfade düzeylerini normalize etmek için HPRT ve GAPDH housekeeping genleri kullanıldı.

BULGULAR: Tümör ve normal doku örneklerine ait sonuçlar karşılaştırıldığında, hastaların tümör dokularında NF- $\kappa\beta$ ve I-CAM genlerinin mRNA ifade düzeylerinde kontrol dokularına göre anlamlı olarak azalma görülürken, diğer üç genin ise mRNA düzeylerinde herhangi bir farklılık gözlenmedi.

SONUÇ: Hücre döngüsü, adezyon ve apoptozis yolağında etkin olan bu genlerin ifade değişimleri ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran bu ilk çalışma, NF- $\kappa\beta$ ve I-CAM genlerinin ifade edilme örüntüsündeki değişimin endometrium kanserinin progresyonu ile ilişkili olabileceğine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Hücre Adezyon Molekülleri, NF- $\kappa\beta$

P35

Prostat kanserinde tanısal ve prognostik potansiyelli gen panellerinin mRNA ifade profilleri

Ece Konaç¹, Hacer İlke Önen¹, Ali Furkan Batur², İyimser Üre², Özdemir Serhat Gürocak², Abdullah Ekmekçi¹, Tefik Sinan Sözen²

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

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Beşevler/Ankara

GİRİŞ: Prostat kanseri (PCa) erkeklerde, kansere bağlı mortalitede ikinci sıradadır. Kanser gelişimi ve metastazı inflamasyon, hücre iskelet ve adezyon proteinlerini kodlayan genlerin normal ürün düzeyinden saparak kararsız hale gelmesi gibi genetik ve epigenetik değişimleri içeren çok basamaklı bir süreçtir. Son yıllarda PCa prognostik faktörler ile biyolojik olarak agresif potansiyelinin öngörüsünde moleküler biyobelirteçlerin önemi ilgi konusudur.

YÖNTEM: Neoadjuvan tedavi almamış 17 PCa olgusunun radikal prostatektomi spesimenlerindeki ayrı lokalizasyonlardan alındıktan sonra benign ve malin oldukları histopatolojik olarak doğrulanan toplam 34 doku örneği çalışmamıza dahil edilerek total RNA elde edildi. Tümör baskılayıcı (RassF1A, EDRNB1), transkripsiyon faktörü (NF- $\kappa\beta$), hücre döngüsü (siklin D1), hücre çoğalması (mTOR), apoptozis (kaspaz 3, kaspaz 8, Bcl-2, Bcl-xL), inflamasyon (iNOS) ve hücre adezyonu (I-CAM ve V-CAM) genlerinin nicesel mRNA ifade düzeyleri Real time PCR yöntemi ile ölçüldü. İfade düzeylerini normalize etmek için HPRT ve GAPDH housekeeping genleri kullanıldı.

BULGULAR: RassF1A, NF- $\kappa\beta$, siklin D1, mTOR, kaspaz 3, kaspaz 8, Bcl-2, iNOS ve V-CAM mRNA ifade düzeylerinde benign ve malin dokular arasında herhangi bir farklılık bulunmadı. Ancak EDRNB1 ve I-CAM genlerinin mRNA düzeyinde malin dokularda benign doku örneklerine göre anlamlı azalma (down-regülasyon), Bcl-xL geninde ise malin dokularda benign dokulara göre anlamlı olarak artma (up-regülasyon) bulunmuş ve bahsedilen genler ile hastaların klinik özellikleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

SONUÇ: PCa gelişiminde ilgili genlerin kanser moleküler yolağındaki rolleri hastalığın moleküler temelini aydınlatılmasında, erken tanı olanaklarının

sağlanabilmesinde buna bağlı pre-op ve post-op hastalık takibinin etkin şekilde yapılabilmesinde fikir verebileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, mRNA İfade Düzeyleri, Prostat Kanseri

P36

HeLa hücre hattında sispaltin'in hücre döngü progresyonu üzerine etkileri

Ebru Alp, Akın Yılmaz, Hacer İlke Önen, Ece Konaç, Abdullah Ekmekçi, Sevda Menevşe, Adnan Menevşe

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

AMAÇ: Çeşitli kanserlerde kemoteropatik ajan olarak kullanılan sispaltin, protein ve lipidler ile etkileşerek hücre döngüsünün G2/M fazında durmasına ve hücre iskelet yapısının bozulmasına sebep olur. Ancak, bazı durumlarda tümör hücrelerinin oluşturduğu direnç sispaltinin klinik etkinliğinden ödün vermesine yol açar. Çalışmamızda, sispaltin'in farklı doz ve sürelerde insan serviks karsinom (HeLa) hücre hattında apoptotik ve nekrotik etkilerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Bir sayma alanında ml' de 7,5 x 10³ yaşayan hücre olacak şekilde 96'lık hücre kültür petri kaplarına ekilen HeLa hücreleri bir gün süreyle 37°C'de %5 CO₂'li ortamda inkübe edildi. Hücrelere son konsantrasyonları 0, 5, 10, 20, 40, 50, 60, 70 ve 80 µM olacak şekilde sispaltin eklenerek 24 saat bekletildi. Bir grup hücreler ise son konsantrasyonları 0, 5, 1, 2, 4, 6, ve 8 µM olacak şekilde sispaltine 48 saat maruz bırakıldı. Hücre çoğalım ve canlılık indeksi XTT yöntemi ile ölçüldü. Her bir konsantrasyon ve süre için deney beş kez tekrarlanarak ortalama değerler elde edildi. mTOR, Siklin D1, AKT, Stat-3 genlerinin mRNA ifade düzeyleri ise Real Time PCR yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR: Sispaltinin doz ve zamana bağımlı olarak sitotoksik etki gösterdiği ve IC₅₀ dozunun 24 saat için 60 µM, 48 saat için 8 µM olduğu tespit edildi. Araştırılan dört genin mRNA düzeylerinde kontrole göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalma sadece 24 saatlik uygulamada görüldü.

SONUÇ: Çalışmamız, sispaltin-uyartılı apoptozisin, Akt/protein kinaz B hücre sinyal yolağından etki ettiğini ve HeLa hücre hattı için 24 saatin etkin süre, 60 µM'ın ise etkin doz olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis, HeLa Hücre Hattı, Sispaltin

P37

Kolon kanseri hücre hattında (HT-29) apigenin qlavinoidinin sitotoksik ve apoptotik etkilerinin belirlenmesi

Mehmet Türktekin, Hacer İlke Önen, Ebru Alp, Akın Yılmaz, Sevda Menevşe, Ece Konaç

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

AMAÇ: Kolon kanserinin oluşumunda etkili olan bazı çevresel ve genetik nedenler vardır. Beslenme, kolon kanserinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle kolon kanserinin oluşmasında hayvansal yağların tüketiminin etkili olduğu araştırmalar sonucu saptanmıştır. Apigenin (4',5,7 trihidroksi flavone) apoptozis, anti-inflamasyon, anti-oksidant gibi fonksiyonlarının yanında nonmutajenik olmasından dolayı hedefe yönelik tedavi seçeneklerine (proapoptotik tedavi) yardımcı olabilecek bileşenlerin başında gelir. Çalışmamızda, apigeninin sitotoksik ve apoptotik etkilerini HT-29 hücre hattında araştırmayı hedefledik.

YÖNTEM: HT-29 hücreleri 24 saat, 37°C'de %5 CO₂'li ortamda ml'de 1 x 10⁵ yaşayan hücre olacak şekilde 96'lık petri kaplarında kültüre edildi. Hücrelere 5- 100 µM aralığında artış gösteren dozlarda apigenin eklenerek 24, 48 ve 72 saat inkübe edildi. Aynı dozlar ve süreler için apigenin sabit dozda 0.05 µM 5-Fluorourasil (5-FU) kombinasyonu ile de inkübe edildi. Hücre canlılığı, XTT ve akridin oranj-ethidyum bromür boyamasıyla; apoptozis, DNA fragmantasyonu ve sinyal iletim yolağında görev alan (kaspaz-3 ve kaspaz-8) genlerin mRNA ifade düzeyleri Real Time PCR yöntemiyle belirlendi. Her bir konsantrasyon ve süre için deney beş kez tekrarlanarak ortalama değerler elde edildi.

BULGULAR: Apigenin doza ve zamana bağlı olarak sitotoksik etki gösterdiği ve IC₅₀ dozunun 24, 48 ve 72 saatler için 90 µM olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, 5-FU'in apigeninin apoptotik etkisini arttırıcı olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, kaspaz- 3 (başlatıcı) ve kaspaz-8 (efektör) mRNA ifade düzeylerinin kontrole göre artış göstermesi ile doğrulanmıştır.

SONUÇ: Çalışmamız, apigeninin p53 mutant olan HT-29 hücrelerinde p53 bağımsız yoldan hücre döngüsünü durdurarak kaspaz kaskadını aktive ettiğini ve bu yolla HT-29 hücrelerini apoptozise yönlendirdiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Apigenin, Kaspaz Kaskadı, Kemoprevensiyon, Kolon Kanseri, p53 Bağımsız Yolak

Poster Bildiriler

P38

Mide adenom kanserlerinde EGFR ve K-ras ekspresyonunun prognostik ve prediktif önemi

Seher Şule Yıldırım¹, Fatmahan Atalar², Gülen Bülbül Doğusoy³, Gökhan Demir⁴, Tuncay Altuğ¹, Tuğba Tarhan¹, Hasan Arslanyüreği¹

¹İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve

Pediyatrik Endokrinoloji Laboratuvarı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Bilim Üniversitesi, İç Hastalıklar ve Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Mide kanseri Türkiye’ de en sık görülen ikinci kanserdir. Erkeklerde 9,6/100.000, kadınlarda 5,7/100.000’ dir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hücre bölünmesi ve proliferasyonda görevlidir. Ras proto-onkogeni solid tümörlerde en sık mutasyona uğrayan genlerden biri olup mutasyon sıklığı %10-%20 arasındadır. Cetuximab, K-ras wild type kolorektal kanser hastalarının birinci basamak tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olmuştur. Bu çalışmada, Mide Adenom Kanserlerinde EGFR ve K-ras ekspresyonunun prognostik ve prediktif öneminin araştırılmasını amaçladık.

YÖNTEM: 62 hastanın parafine gömülü mide adenom dokularından kesitler alınarak immünohistokimya metodu ile hastaların EGFR ekspresyonu (–) ve (+) olanlar belirlenmiştir. EGFR pozitif hastalardan alınan parafin doku örneklerinden DNA izole edilmiş ve K-ras onkogeni kodon 12 ve 13 nokta mutasyonlarının varlığına polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon uzunluk parça polimorfizmi (RFLP) metodu ile bakılmıştır.

BULGULAR-SONUÇ: Sonuçlarımıza göre EGFR ekspresyonu (+) olan hastalar %77,42 (48/62 vaka) olarak belirlendi. K-ras kodon 12 heterozigot mutant % 6,25 (3/48 vaka) (G/C) ve wild type % 93,75 (45/48 vaka) (G/G) olarak belirlendi. K-ras kodon 13 için şuana kadar çalışılan vaka sayısına göre heterozigot mutant % 26,08 (6/23 vaka) (C/G) ve wild type % 73,92 (17/23 vaka) (C/C) olarak belirlendi. Çalışılan vakalarda K-ras kodon 12 ve 13’ te homozigot mutasyona rastlanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda, K-ras polimorfizm için wild type allel (C/C ve G/G) taşıyan hastaların Cetuximab ilacına iyi cevap verdiği ve proliferasyonu engellediği bilgisinden yola çıkarak, bizim hasta grubumuzda da %93.75 G/G ve %73.92 C/C gibi yüksek oranda görülen

bu genotiplerden dolayı bu ilacın mide kanserinde de fayda sağlayabileceği kanaatini taşımaktayız.

Anahtar Kelimeler: Cetuximab, EGFR, K-ras, Mide Kanseri

P39

Gemsitabin, 5 fluorourasil+lökoverin kombinasyonlarının kolon kanseri HT-29 hücre hattı üzerindeki apoptotik etkileri

Hacer İlke Önen, Ebru Alp, Akın Yılmaz, Ece Konaç, Sevda Menevşe, Abdullah Ekmekçi, Adnan Menevşe

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Günümüzde, Gemsitabin (Gem) -5 Fluorourasil (5-FU) – Lökoverin (LV) gibi çoklu ilaç kombinasyonları metastatik kolon kanserinin hedefe yönelik tedavisinde altın standart tedavi şekli olarak ön sıralarda yerini almıştır. Çalışmamızda, Gem-FU-LV’in anti-tümör mekanizmasının etkilerini kolon kanseri HT-29 hücre hattında araştırmayı hedefledik.

YÖNTEM: 1×10^5 hücre/ml’de olacak şekilde hazırlanan hücre süspansiyonundan, 100µm 96 kuyulu hücre kültürü tabakalarının her kuyucuğuna aktararak ve aynı zamanda hücrelere 0.5- 10µM aralığındaki konsantrasyonlarda Gemsitabin eklenerek 37oC’ de, %5 CO₂’li ortamda 72 ve 96 saat inkübe edildi. Aynı zamanda belirtilen Gemsitabin konsantrasyonlarına sabit dozda 5-FU + LV kombinasyonu eklendi. Apoptotik ve nekrotik hücrelerin varlığı akrinin oranj/etidyum bromür çözeltisi eklenerek ve floresan mikroskopda değerlendirildi. Ayrıca, hücre canlılığı için XTT yöntemi kullanıldı. Doz cevap eğrileri yardımı ile hücrelerin çoğalmasını %50 oranında baskılayan doz olarak bilinen IC₅₀ değerleri hesaplandı. Yapılan tüm deney grupları 5 kez tekrar edildi. Apoptotik ve sitotoksik etkiler için, NF-κβ, Siklin D1, Bcl-xL, I-CAM genlerin mRNA ifade düzeyleri Real Time PCR yöntemiyle belirlendi.

BULGULAR: Gemsitabin tek başına verildiğinde IC₅₀ değerinin 72. saatte 2 iM, Gem-FU-LV kombinasyonunda ise 0.5 iM olduğu belirlendi. İlaçların kombine uygulanmasının kolon kanser hücrelerinde doza ve süreye bağımlı olarak apoptotik etkiyi arttırdığı gözlemlendi. Gem-FU-LV uygulamasında NF-κβ, Siklin D1, Bcl-xL genlerinin mRNA ifade düzeyleri kontrole göre azaldı, ICAM-1 geninin ifade düzeyi ise değişmedi.

SONUÇ: Bu pre-klinik çalışma, kombine kemoterapinin (Gem-FU-LV) kolon kanseri HT-29 hücrelerinin üzerinde

düşük konsantrasyonlarda antiproliferatif etkiyi arttırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu-ilaç Tedavisi, Gem-FU-LV, NF- κ B, p53 Mutant

P40

Baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinomlarında hücre döngüsü ve metastaz ile ilişkili genlerin ifade edilme düzeyleri

Akın Yılmaz¹, Fatih Çelenk², Yıldırım Bayazıt², Sevda Menevşe¹, İsmet Bayramoğlu², Adnan Menevşe¹

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

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Beşevler, Ankara.

AMAÇ: Hücre döngüsü kontrolünün kaybı aşırı hücre çoğalmasına bağlı olarak kanser oluşumu ile sonlanmaktadır. Ayrıca kanser gelişiminde adezyon molekülleri ile matrikste yer alan proteinlerde önemli roller oynamaktadır. Hücre döngüsünün kontrolünde ve hücre adezyonunda iş gören genlerin ifadenme miktarlarında artma ya da azalma şeklinde değişikliklerin olduğu çeşitli kanserlerde gösterilmiştir. Bu çalışmada hücre döngüsünün kontrolünde yer alan mTOR ve Siklin D1 genleriyle, metastaz ile ilişkili olan ICAM, VCAM, MMP2, MMP9, TIMP2 ve TIMP3 genlerinin mRNA düzeylerini baş ve boyun yassı epitel hücreli kanser dokularında çalışmayı amaçladık.

YÖNTEM: Baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinom tanısı almış olan 22 hastanın tümör dokusu ile aynı hastalara ait normal doku örnekleri çalışmaya dahil edildi. Bu dokulardan total RNA izolasyonu yapıldıktan sonra cDNA sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA' lar kullanılarak çalışılan mTOR, Siklin D1, ICAM, VCAM, MMP2, MMP9, TIMP2 ve TIMP3 genlerinin mRNA ifade düzeyleri Real-time PCR yöntemi ile belirlendi. Bu genlere ait ifadenme düzeyleri housekeeping gen olan HPRT geninin mRNA' sının ifadenme miktarına göre normalize edildi.

BULGULAR: Baş ve boyun tümör dokularında, mTOR, Siklin D1, MMP2 ve MMP9 genlerinin mRNA seviyelerinin kontrol dokusu ile karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda olduğu bulundu ($p < 0.05$). Buna karşın araştırılan ICAM, VCAM, TIMP2 ve TIMP3 genlerinin mRNA ifadenme düzeylerinin ise tümör ve kontrol dokusunda anlamlı bir farklılık oluşturmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Kanser dokularında anormal aktivite gösteren yolakların ve moleküllerin tanımlanması kanser gelişimi

hakkındaki bilgilerimizi arttıracığı gibi bu yollara özgül olan inhibitör moleküllerin oluşturularak tedavi amaçlı daha verimli yöntemlerin geliştirilmesinde bir ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanseri, Hücre döngüsü, Metastaz, Real time PCR

P41

Prostat kanserli hastalarda dap kinaz geninin metilasyon analizi

Sena Aydos¹, Buket Altınok², Tülin Özkan², Aynur Karadağ¹, Işıl Yükselen¹, Ezgi Çalışkan³, İlker Gökçe³, Sümer Baltacı³, Asuman Sunguroğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Prostat kanseri en sık karşılaşılan kanser tiplerinden biri olup, batı dünyası erkeklerinde kanserden meydana gelen ölümlerin en yaygın ikinci nedenidir.

Prostat kanseri gelişiminde diğer kanser tiplerinde olduğu gibi, genom da yaygın hipometilasyonla birlikte, promotor bölgelerde ki CpG adacıklarında hipermetilasyon gözlenir. Promotor bölge hipermetilasyonu, devamındaki genin susturulmasına neden olur, bu durum özellikle tümör supresör genlerin etkisizleştirilmesinde önemlidir. Tümör supresör genlerden biri olan DAPK1 geni (Death-Associated Protein Kinase-Ölüm Aracılı Protein Kinaz) 9q34.1'de lokalizedir ve bu genin ürünü 160 kDa'luk bir protein olup, apoptozun pozitif düzenleyicisi olarak işlev görür. DAPK1, apoptotik ve otofajik hücre ölümü ile tümör ve metastazın baskılanmasını sağlayan yeni bir protein ailesinin üyesidir.

DAPK1 hipermetilasyon ile inaktive edilerek, bu gen ifadesinin kaybı pek çok solid tümör ve hematopoetik malignansi gelişiminde rol oynamaktadır.

Buna dayanarak bu çalışmada DAPK1 promotor hipermetilasyonu ile prostat kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışma 21 prostat kanserli hasta ve 19 sağlıklı bireyde gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol bireylerin kandan izole edilen DNA örnekleri bisülfid yöntemi ile modifiye edilmiştir. DNA'nın bisülfid ile modifikasyonu sonucunda metillenmemiş olan bütün sitozinler urasile dönüşürken, 5-metilsitozinler hiçbir değişikliğe uğramadan aynen kalır. DAPK1 geni promotor bölgesinin metilasyon durumu MSP (Metilasyon Spesifik Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile yapılmıştır. PCR sonuçları %2'lik agaroz jel elektroforezinde görüntülenmiştir.

Poster Bildiriler

BULGULAR: 21 hasta örneğinin 5'i (23.8%) metile (M) ve metile olmayan (U) olmak üzere her iki alele sahip, kontrol grubu örnekleri (0%) ise metile olmayan alele sahip olarak tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

SONUÇ: Tüm bu sonuçlardan yola çıkarak, DAPK1 hipermetilasyonun prostat kanseri gelişiminde bir kriter olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: DAP Kinaz, Metilasyon, Prostat Kanseri

P42

Paraoksonaz (PON) 1 polimorfizmi ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Mehmet Taşpınar¹, Cansel Atinkaya², Onur Şakırağaoğlu¹, Gürhan Öz³, Ülkü Yazıcı³, Atilla Elhan⁴, Asuman Sunguroğlu¹, İrfan Taştepe³

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D, Ankara

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D, Kırıkkale.

³Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Ankara

AMAÇ: Endojen ve ekzojen kaynaklı faktörler hücre içerisinde oksidatif stresin ve dolayısıyla serbest radikallerin artmasına neden olmaktadır. Hücre içerisinde artan serbest radikaller DNA, RNA ve proteine bağlanarak mutasyon oluşumuna, kromozomal instabiliteye ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Bu süreçte yer alan enzimlere ait genetik varyantlar enzimlerin miktarını ve fonksiyonunu etkilemektedir. Paraoksonaz 1 (PON1) enzimi bir çok hücre içi serbest radikalın ve akciğer kanserine neden olan sigaranın içerisinde yer alan polisiklik aromatik hidrokarbonların detoksifikasyonundan sorumlu enzimlerden biridir. Bu çalışmadaki amacımız, Türk populasyonunda PON1 192Q/R polimorfizminin akciğer kanserine yakınlığındaki rolünün araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmaya 41 akciğer kanseri ve 47 sağlıklı kontrol birey katılmıştır. Polimorfizmlerin belirlenmesinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) metotları kullanılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubunda PON1 192 QQ, QR ve RR oranları sırasıyla %55.3, %44.7 ve %0 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda ise %65.9 QQ, %26.8 QR ve %7.3 RR'dir ($p=0.056$). Varyant R alelinin dağılımı açısından bakıldığında kontrol grubunda %22.3 R ve hasta grubunda %44.7 R aleli saptanmıştır, genotip ($p=0.056$) ve alel dağılımı ($p=0.796$) açısından fark saptanmamıştır.

SONUÇ: Bizim çalışmamızda PON1 192 QQ genotipi hasta

grubunda daha yüksek saptanmıştır. PON1 geninde meydana gelen 192Q/R polimorfizminde enzimin aktivitesi substratın tipine bağlı olarak değişmektedir. PON1 192 QQ genotipinde enzim aktivitesinin düşmesi ve dolayısıyla hücre içi serbest radikalın detoksifikasyonunda bir azalma beklenmektedir. Uluslar arası literatürde akciğer kanseri olguları değerlendirilerek yapılan yalnızca 2 adet PON1 192Q/R polimorfizm çalışması bulunmaktadır ve çalışmamız Türk populasyonu küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olguları değerlendirilerek yapılan ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Paraoksonaz 1, polimorfizm, akciğer kanseri

P43

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularında faz I ve faz II enzimlerinin genetik polimorfizmlerinin önemi

Mehmet Taşpınar¹, Cansel Atinkaya², Gürhan Öz³, Onur Şakırağaoğlu¹, Ülkü Yazıcı³, Atilla Elhan⁴, Asuman Sunguroğlu¹, İrfan Taştepe³

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D, Ankara

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D, Kırıkkale

³Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Ankara

AMAÇ: Çevresel kimyasallar hücrede Faz I aktive edici ve Faz II detoksifiye edici enzimler tarafından metabolize edilmektedir. CYP1A1 (Faz I enzimlerinden) sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların mutajenik ve karsinojenik moleküllere dönüşmesine neden olmaktadır. GST (Glutathione-S-transferase) enzimleri (GST T1 ve M1) ise oluşan bu molekülleri detoksifiye etmektedir. Bu genlerde saptanan polimorfik varyantlar genlerin ekspresyon seviyelerini ve aktivitelerini değiştirerek bireylerin kansere olan yakınlıklarının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, CYP1A1 462 Ile/Val ve GSTT1 ve M1 gen polimorfizmlerinin Türk populasyonu küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularındaki etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya 80 akciğer kanseri ve 84 sağlıklı kontrol birey katılmıştır. Bireylerin periferik kanlarından elde edilen genomik DNA'lar kullanılarak PZR-RFLP yöntemiyle genotiplendirme yapılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubunda CYP1A1 AA, AG ve GG oranları sırasıyla %95.3, %4.7 ve %0 olarak saptanırken bu oranlar hasta grubunda %86.8 AA, %11.8 AG ve %1.5 GG olarak saptanmıştır ($p=0.133$). Her iki grup arasında

alel dağılımı açısından önemli bir fark saptanmıştır ($p=0.035$). G aleli taşıyan bireylerin taşımayanlara göre akciğer kanseri riski 3.3 kat daha fazladır [OR=3.33; %95 CI: (1.022-10.873)]. Kontrol grubunun %22.4'ünde GSTT1 ve %41.2'sinde GSTM1 null genotip saptanmıştır. Hasta grubunda ise %22,8 GSTT1 ve %40.5 oranında GSTM1 null genotip saptanmıştır ($p>0.05$).

SONUÇ: Faz I ve Faz II genlerinde saptanan polimorfik varyantlar kanser yatkınlığındaki bireysel farklılığın açıklanmasında önemli rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda, CYP1A1 Ile/Val varyant alelinin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, CYP1A1, GST, Polimorfizm,

P44

Siklooksijenaz-2 (COX-2) gen polimorfizmi ve prostat kanseri

Mehmet Taşpınar¹, Sena Aydos¹, Onur Şakırağaoğlu¹, İlker Gökçe², Sümer Baltacı², Asuman Sunguroğlu¹

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ankara.

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Ankara.

AMAÇ: Siklooksijenazlar (COX), araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezlenmesinde rol alan enzimlerdir. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki formu vardır. Fizyolojik şartlarda COX-2'nin ekspresyonu çok azdır ancak sitokinler, onkogenler ve diğer uyarıcılara cevaben dokulardaki ekspresyonu artmaktadır. Bir çok kanserde saptanan COX-2 geni aşırı ekspresyonunun apoptozisin azalması ve anjiyogenezin tetiklenmesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. COX-2 geninde saptanan polimorfizmler genin ekspresyonunu değiştirmektedir. COX-2 genine ait 765G→C polimorfizminde genin ekspresyonu değişmektedir. Çalışmamızda prostat kanseri olgularında bu polimorfik varyantın araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışmaya 29 prostat kanserli hasta ve 40 sağlıklı kontrol birey katılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden elde edilen DNA örneklerinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) metotları kullanılarak genotiplendirme yapılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubunda, COX-2 765G→C polimorfizminin GG, GC ve CC genotiplerinin frekansı sırasıyla %57.5, %37,5 ve %5 şeklinde saptandı. Hasta grubunda ise genotip frekansları %72.4 GG, %20,7 GC ve %6.9 CC olarak bulundu (Tablo I). Her iki grup arasında

COX-2 genotipleri ve alel dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

SONUÇ: COX-2 geninin ekspresyon değişikliği, kanserde apoptozis oranını, malign hücre invazivliğini ve anjiyogenez oranını etkilemektedir. Değerlendirilen polimorfizmde genotipin GC veya CC olması genin transkripsiyonunu azaltmaktadır. Dolayısıyla kanserde GG genotip oranını kontrole göre daha fazla beklemekteyiz. Çalışmamızda şu ana kadar elde edilen veriler bu hipotezi destekler yönde olup, prostat kanseri olan hastalarda istatistiksel bir anlam göstermemesine karşın kontrole göre GG genotipe sahip olma eğilimi saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polimorfizm, Prostat kanseri, Siklooksijenaz 2 (COX-2)

P45

Paraoksonaz (PON) 1 polimorfizmi ve prostat kanseri

Mehmet Taşpınar¹, Sena Aydos¹, Onur Şakırağaoğlu¹, Tulin Özkan², Buket Altınok², Seda Ilgaz¹, İlker Gökçe³, Sümer Baltacı³, Asuman Sunguroğlu¹

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ankara.

²Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.

³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Ankara

AMAÇ: Çevresel toksinler, yaşam biçimi, androjenler ve hüresel toksik metabolitler hüresel oksidatif stresi (OS) etkilemektedir. Çevresel karsinojenlerle etkilenen OS, kanser gibi patolojik durumlarda hüresel fonksiyonu etkileyebilir. Ekzojen ve endojen kaynaklı karsinojenik metabolitler çeşitli koruyucu enzimler tarafından inaktive edilirler. Bu enzimlerden biri de yağda çözülen karsinojenik lipid moleküllerinin eliminasyonundan sorumlu olan Paraoksonaz 1 (PON1) enzimidir. Bu enzimin kodlandığı gene ait PON1 192Q/R polimorfizmi, proteinin aktivitesini substratın tipine bağlı olarak değiştirmektedir. PON1 aktivitesindeki değişiklik, prostat kanserinin progresyonunu tetikleyen androjenik ve inflamatuvar oksidantların detoksifikasyonunu ve dolayısıyla kansere yatkınlığı etkileyebilir. Bu çalışmadaki amacımız, prostat kanserinde PON1 192Q/R polimorfizminin önemini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmamıza 18 prostat kanseri hasta, 22 benign prostat hiperplazili (BPH) ve 40 sağlıklı birey katılmıştır. Periferik kandan elde edilen genomik DNA kullanılarak PZR-RFLP metodu ile genotiplendirme yapılmıştır.

BULGULAR: PON1 192Q/R genotip sıklığı hasta ve BPH gruplarında sırasıyla %55.6 QQ, %44.4 QR, %0 RR ve %77.3

Poster Bildiriler

QQ, %22.7, %0 RR olarak saptanmıştır. Sağlıklı grupta ise %56.8 QQ, %43.2 QR, % ORR genotip oranları saptanmıştır. Gruplar arasında genotip ($p=0,224$) ve alel frekanslarının ($p=0,318$) dağılımı açısından her hangi bir fark saptanmamıştır. BPH grubu da sağlıklı kontrol bireyler olarak değerlendirildiğinde yine sağlıklı ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan her hangi bir fark saptanmamıştır ($p=0,531$).

SONUÇ: Her ne kadar çalışma grupları arasında genotip oranları açısından anlamlı bir fark saptanmasa da, BPH grubuna göre hasta grubunda QR genotipinin artma eğilimi olduğu saptanmıştır. Bu veriler literatürde yer alan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Bu çalışma Türk popülasyonu prostat kanseri ve PON1 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Paraoksonaz 1 (PON1), Polimorfizm, Prostat kanseri

P46

Türk AML hastalarında P53 geni kodon 72 polimorfizminin araştırılması

Nefise Özlen Şahin¹, Agnieszka Starzec², Mehmet Berköz³, Ebru Derici Eker¹, Sema Altan³

¹Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Jagellonian Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Krakow, Polonya

³Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Mersin

Lösemi, kemik iliğinin lenfopoetik veya hemapoetik kök hücrelerinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Lösemiler hücre tipi ve lösemik hücrelerin maturasyon durumları göz önüne alınarak sınıflandırılır. Çoğalan hücrelerin immatur ve matür olmasına göre akut veya kronik, hastalığa tutulan hücre dizisinin tipine göre de miyeloid veya lenfoid olarak toplamda 4'e ayrılır. Akut Myeloid Lösemi (AML), myeloblastların olgunlaşmalarındaki duraklamalardan meydana gelir. Erişkinlerde görülme sıklığı daha fazladır. 200 farklı kromozomal değişikliğin AML etiolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. Hücre döngüsünde rol alan ve bir onkogen olan p53 genindeki mutasyonlar AML'de görülen "hücre farklılaşmasının bloke edilmesi"nde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda Türk AML hastalarında ve kontrollerde p53 geninin 72. kodonunda tek nükleotidlik baz değişimi sonucu oluşan polimorfizm incelenmiştir.

Bu çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp

Fakültesi tarafından, akut lösemi tanısı konulmuş 65 hastadan alınmış EDTA'lı kanlar kullanıldı. Ayrıca, kontrol grubu olarak da 54 sağlıklı gönüllünün tam kanları ile çalışıldı. Genotip özellikleri periferik kandan izole edilmiş DNA kullanılarak PCR-RFLP yöntemleri ile tespit edildi.

BstUI polimorfizmi için kontrol grupları ile birlikte AML hastaları incelendiğinde; AML hastalarında CC genotipine rastlama sıklığı 19 (%35,18), CG genotipine rastlama sıklığı 22 (%40,74), GG genotipine rastlama sıklığı 13 (%24,08) olarak belirlendi. Polimorfizmde allellerin frekansı; C allelinin frekansı 0,35 ve G allelinin frekansı 0,64 olarak bulundu.

Yaptığımız bu çalışma, akut lösemilerin altında yatan sebepleri tam olarak aydınlatmasa da p53 geninin akut miyeloid lösemiye yatkınlığı değerlendirmede önemli bir marker olabilir. Türk popülasyonunda akut miyeloid lösemide p53 geninin polimorfik etkisine daha önce bakılmadığından dolayı, bu çalışma Türk popülasyonu için bir örnek teşkil edebilir.

Anahtar Kelimeler: p53 gen polimorfizmi, BstUI, AML, RFLP

P47

Yeni beş tür akrinin bileşiğinin A549 akciğer karsinoma hücrelerinde sitotoksite ve DNA-hücre döngüsü analizleri

Ahmet Ata Özçimen¹, John Lawry², Christopher Potter²

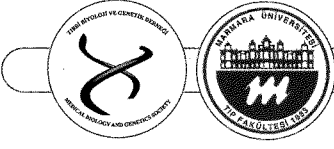
¹Mersin Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çiftlikköy Yerleşkesi, Mersin

²University of Sheffield, Institute for Cancers Studies, Sheffield UK

AMAÇ: Yeni akrinin bileşiklerinin A549 akciğer karsinoma hücrelerinde Tripan Mavi Boyası ile sitotoksik ve akım sitometri ile DNA-hücre döngüsü üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM-GEREÇLER: Bu çalışmada A549 hücrelerine doz ve zaman bağımlı olarak beş yeni akrinin bileşiği uygulandı. Hücreler inkübasyonu takiben sitotoksik inceleme için, tripan mavi boyası ile boyandılar. Hücre döngüsü analizi için, DNA-hücre döngüsü belirleyicileri ile işaretlendiler. Hücreler Orthocyte Akım Sitometri cihazında G0/G1, S ve G2/M fazındaki yüzde oranlarına göre analiz edildiler.

BULGULAR: Yeni beş farklı akrinin bileşiğinden biri olan 315D (3,6-dibiguanidil-akridinyum hidroklorid) nolu bileşik, sitotoksik ve hücre döngüsü açısından değerlendirildiğinde diğer bileşiklere göre daha etkili bulunmuştur ($p<0.05$).



SONUÇLAR: Bu bileşiğin (3,6-dibiguanidil-akridinyum hidroklorid) farklı kanser serileri (meme ve maliyn melanoma tipi kanser hücreleri) üzerindeki uygulamalarının etkileri de karşılaştırıldığında, bu bileşiğin kemoteröpatik bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, in-vivo çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akım sitometre, akridin, A549, DNA-hücre döngüsü, sitotoksisite

P48

Kolon kanserli hastalarda IRS-2 (G1057D) gen polimorfizmi

Serap Yalın¹, Mehmet Berköz², Hülya Yükseloğlu³, Sevim Karakaş Çelik⁴, Cengiz Ateş⁵, Nurcan Aras Ateş⁴

¹Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Mersin

³İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul

⁴Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin

⁵Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli

AMAÇ: Kalın bağırsak kanseri olarak bilinen kolon kanseri 50 yaşından sonra görülen kanserler içinde sıklık derecesi açısından önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle batılı ülkelerde sık karşılaşılan kolon kanseri oldukça büyük bir öneme sahiptir ve toplumda görülme sıklığı 10000 de 5 dolayındadır. Kolon kanserinin nedeni kesin olarak bilinmemektedir fakat oluşumunda etkili olan bazı çevresel ve genetik nedenler vardır. Kalıtsal etkenler bu konuda büyük öneme sahiptir. İnsülin reseptör substrat (IRS) proteinlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler çeşitli kanser tiplerinde çalışılmıştır. Çalışmamızda IRS-2 (G1057D) gen polimorfizmi ile kolon kanseri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışma grubunu, Mersin ve Kocaeli Üniversite Hastaneleri tarafından kolorektal kanser tanısı almış 161 hasta (94 erkek, 67 kadın) ve 189 sağlıklı kontrol (95 erkek, 102 kadın) oluşturmaktadır. Bireylerden alınan kanlardan izole edilen DNA örnekleri polimeraz zincir reaksiyonu ile amplifiye edilmiştir. Amplifikasyon ürünleri Hae-II restriksiyon enzimi kullanılarak genotiplendirilmiş ve ki-kare testi kullanılarak genotip frekansları hesaplanmıştır.

BULGULAR: IRS-2 gen polimorfizmi genotipik olarak incelendiğinde kolon kanserli vakalarda GG genotipi % 49,1, GD genotipi % 36 ve DD genotipi %14,9 olarak saptanmış, kontrol grubunda ise GG, GD ve DD genotip

frekansları sırasıyla % 44,7, 43,1 ve 12,2 oranında bulunmuştur. Hasta grubunda G allel frekansı 0,671, D allel frekansı 0,329 iken kontrol grubunda G allel frekansı 0,662, D allel frekansı ise 0,338 olarak belirlenmiştir. Grupların allel ve genotip frekansları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

SONUÇ: Bu çalışma Türk toplumunda kolon kanserli vakalarda araştırılması ile ilgili olarak yapılmış ilk çalışma olup elde edilen bulgulara göre IRS-2 (G1057D) gen polimorfizmi kolon kanser riskini arttırmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Genetik polimorfizm, İnsülin reseptör substrat-2 geni, Kolon Kanseri

P49

Juniperus excelsa bieb. subsp excelsa ve Origanum acutidens (Hand.Mazz.) letswaart bitkilerinin uçucu yağlarının kabuksuz tavuk embriyo kültürü metodu kullanılarak angiogenezis'e etkilerinin araştırılması

İsmihan Göze¹, Ayşegül Göze², Ali Çetin³

¹Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Sivas

²Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

AMAÇ: Juniperus excelsa Bieb.sups. excelsa (Cupressaceae) ve Origanum acutidens (Hand.Mazz.) letswaart (Labiatae) bitkilerinin uçucu yağlarının angiogenezis'e etkilerini kabuksuz tavuk embriyosu modeli kullanılarak incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Döllü yumurtalar 37,5°C ısıtılmış ve nemlendirilmiş etüvde 48 saat inkübe edildi. Yumurtalar yolk kesesi ve albumin bütünlüğü korunarak steril yapay besi yeri kutusuna aktarıldı. İnkübasyonun 4. gününde embriyolar 4 gruba ayrıldı

1. grup; %10 etil alkol çözeltisi,

2.grup; Juniperus excelsa +%10 etil alkol (1/9) oranında hazırlanan çözeltisi,

3. grup; Origanum acutidens+%10 etil alkol (1/9) oranında hazırlanan çözeltisi 50il tek doz olarak uygulandı

4.grup;Kontrol grubu olarak takip edildi

İnkübasyonun 8. gününde yaşatılabilen tüm embriyoların (her grupta 10, toplam 40) gelişimleri resimlendi. Her

Poster Bildiriler

gruba ait örnekler nokta sayma metodu kullanılarak damarlanma değerleri ölçüldü

BULGULAR: Kapiller damarlanma sayısı incelendiğinde kontrol grubu ile Etil alkol, origanum acutidens ve Juniperus excelca grupları arasında istatistiksel olarak önemli artış bulundu ($p < 0,05$). Benzer şekilde Origanum acutidens ve juniperus excelca grupları ile etil alkol grubu arasında da kapiller damarlanma yönünden önemli artış belirlendi ($p < 0,05$).

SONUÇ: Origanum acutidens uçucu yağının angiogenezi artırdığı, Juniperus excelsa uçucu yağının ise angiogenezi baskıladığı belirlendi

Anahtar Kelimeler: Angiogenesis, Juniperus excelca, Origanum acutidens.

P50

Koronin 1A ifadesinin normal ve NF1 hastalarına ait Schwann hücrelerinde gösterilmesi

Burcu Şirin¹, Yunus Kasım Terzi¹, Banu Anlar², Figen Söylemezoğlu³, Şükriye Ayter¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Nörofibromatozis tip 1, von Recklinghausen hastalığı, deride pigmentasyon bozuklukları, iskelet ve kardiovasküler sistemlerin tutulumlarının yanı sıra sinir sisteminde tümörleşmeye yatkınlıkla karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Nf1 gen ürünü nörofibromin hücre çoğalması, farklılaşması ve morfogenezi kontrol eden Ras sinyal yolağının negatif düzenleyicisidir. Nörofibromin mutant ise Ras hiperaktiftir ve Ras proteini etkileştiği diğer proteinleri sürekli uyarır. Bu değişiklikler sonucu hücreler kontrolsüz çoğalmaya itilir. Bu nedenle nörofibromatozis tip 1 tümör baskılayıcı gen olarak sınıflandırılmaktadır. Ras sinyal yolağı elemanlarından Portein Kinaz C'nin Koronin 1B proteinini fosforlayarak, Koronin 1B ile etkileşen Arp2/3'ün hücre iskeleti proteinlerinin yapılanmasını düzenlediği bilinmektedir. Benzer yapıdaki Koronin 1A da hücre iskeletinin ana bileşenlerinden olan aktin filamentlerinin organizasyonunu düzenleyen proteinlerdendir. Özellikle immün sistem hücrelerinden makrofajlarda fagozom oluşumunda ve fagozomun lizozom ile birleşmesi sürecinde Koronin 1A aktif rol oynar. Merkezi

sinir sistemindeki mononükleer fagositik hücreler olan mikroglialar için Koronin 1A'nın hücre belirteci olduğu gösterilmiştir. Fagositik mikroglialar kadar olmamakla birlikte, periferik sinir sistemi hücrelerinden Schwann hücreleri de hareket ederek akson boyunca ilerler, böylece aksonun korunmasını sağlarlar. Nörofibromların baskın hücre grubu Schwann hücreleridir. Özellikle Nf1 -/- Schwann hücrelerinin tümör gelişiminden sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamız kapsamında Koronin 1A'nın hücre kültüründeki ve NF1 tümör dokusundaki Schwann hücrelerinde varlığını, yerleşimini ve ifade düzeyini araştırdık. Koronin 1A ifadesinin tümör dokusuna ait Schwann hücrelerinde normal Schwann hücrelerinden daha düşük olduğunu gösterdik. Bulgularımız daha önce değişik tümör tiplerinde yapılmış çalışmalara uyumlu bulunmuştur ve ileride farklı NF1 tümörlerinde yapılacak araştırmalara temel oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: Koronin 1A, Nörofibrom, Schwann hücresi

P51

Imatinib mesilat ve glibenklamidin glioblastoma tedavisinde sinerjik etkisi

Nuray Yazıhan¹, Ethem Akcıl¹, Mine Ergüven³, Duygu Özel Demiralp⁴, Ayhan Bilir³, Mehtap Koçak⁵, Ezgi Ermiş²

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Fizyopatoloji BD

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Moleküler Biyoloji Birimi

³İstanbul Üniversitesi, Tıp fakültesi, Histoloji AbD

⁴Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü

Imatinib mesilat son dönemlerde prelinik çalışmalarda kanser tedavisinde etkin olduğu gösterilmiş novel tirozin kinaz inhibitörüdür. ATP bağımlı K (K-ATP) kanal blokörlerinin kanser proliferasyonu üzerindeki etkilerine dair çalışmalar çelişkilidir. Glibenklamid; antidiabetik olarak kullanılan spesifik K-ATP blokörüdür. Bu sonuçlara rağmen iki ilacın kombine kullanımı ve kemoterapi ajanlarına karşı ilaç resistansı üzerine etkisiyle ilişkili henüz bilgi mevcut değildir. Bu çalışmada glibenklamidin imatinibe bağlı sitotoksitede additional veya sinerjik etki gösterip göstermediği, bu etkiye ek olarak antiapoptotik ve multi ilaç resistans genler üzerine nasıl bir etki gösterdiğinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmada deneysel olarak kemoresistant olarak kabul edilen insan glioblastom hücre dizisi T98G hücrelerinde

İmatinib mesilat (10µm) ve glibenklamidin (10-100 µm) hücre proliferasyonuna etkisi 2-24 ve 72. saatlerde MTT ile ölçülmüştür. Apoptosis caspase-3 aktivitesi, bcl-2 nun florimetrik ve western blot ile analizi, ilaç resistansı proteini MRP ve NFκβ düzeyleri western blot ile değerlendirilmiştir.

İmatinib ve glibenklamid hücre sayısını azaltmış, apoptosisi arttırmıştır. İmatinib uygulaması sonrası MRP düzeyi 24. saatte azalmasına rağmen 72. saatte rebound görülerek ilaç resistans proteinlerinde artış gözlenmiştir. Benzer etkiler NFκβ protein düzeylerinde de görülmüştür. Kombine kullanımda daha belirgin olmak üzere glibenklamid uygulaması ilaç resistansını ve NFκβ protein düzeyini belirgin azaltmıştır.

Glibenklamid antidiabetik etkisinin yanısıra glioblastom hücre dizisi üzerinde belirgin sitotoksik ve apoptotik etki göstererek tek başına ve kombine kullanımda daha düşük dozda ilaç kullanımını sağlayarak kemoterapiye bağlı yan etkileri ve ilaca bağlı direnci azaltarak potansiyel yeni bir kemoterapik ajan olarak görülmektedir. Bunun yanısıra antidiabetik amaçla yaygın kullanımı gözönünde tutularak farklı hücrelerde sitotoksite testlerinin yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışma TUBITAK tarafından desteklenmiştir(SBAG-108S248)

Anahtar Kelimeler: İmatinib mesilat, glibenklamid, glioblastoma, ilaç resistansı, MRP, NFκβ, apoptosis, bcl-2, caspase-3 aktivitesi

P52

Türk populasyonundaki hepatosellüler karsinoma ile dna tamir geni xrcc3 thr241met polimorfizmi ilişkisi

Fatih Eren¹, Nurdan Tözün¹, Filiz Türe Özdemir¹, Neşe İmeryüz¹, Hülya Över Hamzaoğlu², Osman Özdoğan¹, Erol Avşar¹

1Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü, İstanbul

2Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul.

GİRİŞ: Hepatosellüler kanserin patogenezinde DNA instabilitesi ve tamir mekanizmaları kanser gelişimi açısından önemli bir rol oynamaktadır. DNA tamir genlerinde meydana gelen polimorfizmlerin birçok kanser türü ile ilişkili olup düşük DNA tamir kapasitesine neden olmaktadır. "X-ray repair cross complementing group 3" (XRCC3) geni de çift zincirli DNA'nın tamirinden sorumlu proteini kodlamaktadır. Bu genin polimorfizmleri meme, deri ve safra kesesi kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Bizim amacımız toplumumuzda etyolojisi büyük çoğunlukla HBV

infeksiyonu olan HCC patogenezinde kanser gelişimine XRCC3 gen polimorfizmlerinin katkı yapıp yapmadığını araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: HCC tanısı almış 42 hasta ile 105 sağlıklı kontrolün periferik kanlarından izole edilen DNA'larda XRCC3 ekzon 7 kodon 241 Treonin(Thr)/Metionin(Met) (rs861519) polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PZR-RFLP) ile tayin edildi.

BULGULAR: Thr allel frekansı, HCC hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek (83,75% > 55,7%) saptandı. Thr alleli ile HCC varlığı arasında anlamlı olarak güçlü bir ilişki olup karaciğer kanseri gelişme riskini 4,09 kat daha arttırmaktadır ($p < 0,0001$ "odds ratio" [OR]= 4,09 " 95% confidence interval" [CI]= 2.131-7.876). Ayrıca Thr/Thr homozigot genotipi de kontrollerle karşılaştırıldığında HCC ile anlamlı olarak ilişkili olup HCC yatkınlığı bu grupta 2,7 kat daha yüksektir. ($p = 0.01$, OR, 2,7; 95%CI, 1.282-5.711).

SONUÇLAR: Çalışmamızın sonuçlarına göre DNA tamir geni XRCC3 Thr alleli ve Thr/Thr homozigot genotipi Türk populasyonundaki HCC varlığı ile anlamlı olarak ilişkili olup toplumumuzdaki karaciğer kanseri için önemli bir genetik yatkınlık faktörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle thr/thr genotipi toplumumuzda HCC gelişme riskini açısından prediktif bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: XRCC3, HCC, polimorfizm

P53

Türk populasyonundaki hepatosellüler karsinomada p53 kodon 72 pro/arj polimorfizminin önemi

Fatih Eren¹, Nurdan Tözün¹, Filiz Türe Özdemir¹, Neşe İmeryüz¹, Hülya Över Hamzaoğlu², Osman Özdoğan¹, Erol Avşar¹

1Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü, İstanbul

2Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul.

GİRİŞ-AMAÇ: Gerek viral (HBV, HCV) gerekse de diğer faktörler (alkol, sigara ve aflatoksin) bir tümör baskılayıcı gen olan p53'ün başlıca sorumlu olduğu fonksiyonlar olan DNA tamiri, genomik stabilite, hücre siklus kontrolü ve apoptozun bozulması gibi HCC gelişimi için kritik etkilere yol açmaktadır. Son yıllarda P53'ün diğer bölgeleri dışında ekzon 4 bölgesindeki 72. Kodonda prolin (pro) veya arjinin (arj) bulunduğu polimorfizmin birçok kanserle ilişkili olduğu bulunmuştur. HCC ile olan ilişkisi ise net olarak gösterilememiştir. Bu

Poster Bildiriler

çalışmayla amacımız Türk populasyonundaki HCC varlığı ile HCC patogeneğinde önemli rol oynayan P53 genin kodon 72Arj/Pro polimorfizminin ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇLER VE YÖNTEM: HCC tanısı almış 54 hasta ile 112 sağlıklı kontrolün periferik kanlarından DNA izole edildi. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmine (RFLP) analizi ile P53 kodon 72'deki pro ve arj varyantları tanımlandı.

BULGULAR: Prolin allel frekansı, HCC hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek (49,1% > 33,9%) saptandı. Pro alleli ile HCC varlığı arasında anlamlı bir ilişki olup karaciğer kanseri gelişme riskini 1,9 kat daha arttırmaktadır ($p = 0,01$ OR= 1,9 95% CI (1,17 – 2,99). Ayrıca Pro/Pro homozigot genotipi de HCC ile anlamlı olarak ilişkili olup HCC yatkınlığı bu grupta 2,9 kat daha yüksektir. ($p = 0,02$, OR, 2,9; 95%CI, 1.242 6.851).

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçlarına göre Pro alleli ve pro/pro homozigot genotipi Türk populasyonundaki HCC varlığı ile anlamlı olarak ilişkilidir. Bu nedenle P53 kodon 72 pro/pro genotipi toplumumuzda HCC gelişme riskini açısından prediktif bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: karaciğer kanseri, p53 geni, HCC

P54

Warfarin ve doksorubisinin kombine uygulanmasının K562 ve HL-60 lösemi hücreleri üzerine sitotoksik etkileri

Ayla Kerimova, Turgut Ulutin, Zeynep Kahya, İlhan Onaran

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Bizim önceki çalışmalarımız bir antikouğulan olarak kullanılan warfarinin doğrudan bir etki ile lösemik hücreler üzerine radyasyonun etkilerini artırabileceğini göstermişti. Bir antitümör ilaç olan ve çeşitli malign hastalıkların tedavisinde kullanılan doksorubisin diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kombine olarak kullanılmıştır. Ancak bu ilacın warfarin ile olan etkileşimleri ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Bu çalışmada doksorubisin ile warfarinin lösemik hücreler üzerine sitotoksik etkileri in vitro olarak incelendi. Çalışmada, warfarinin çeşitli konsantrasyonları ve doksorubisinin 1 μ M konsantrasyonu iki lösemik kanser soyu olan K562 ve HL-60 hücrelerine verilerek, 72 saatlik inkübasyon süresi sonrasında hücre proliferasyon ve apoptoz üzerine etkileri periferik kan mononükleer hücreleri üzerine olan etkileri

ile karşılaştırıldı. Doksorubisin ile 50 μ M konsantrasyonun altındaki warfarin konsantrasyonları lösemik hücrelerde tek başına doksorubisin verilen hücrelere göre daha fazla sitotoksik etki gösterdi. Bu etki mononükleer hücreler üzerine olan etkilerden anlamlı olarak daha fazla idi. Çalışmamızda görülen sitoksinin oksidatif etki ile olup olmadığı, bir antioksidan olarak kabul edilen N-asetil sisteinin 100 μ M'lık preinkübasyonu ile incelendi. Bulgularımız N-asetil sistein verilmesinin kombine etkileri bozmadığını gösterdi. Bu bulgular warfarinin doğrudan serbest radikal artışına yol açmadan doksorubisinin toksik etkilerini artırdığını gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: warfarin, doksorubisinin, sitotoksisite

P55

MDA-MB-231 hücre hattında 5-fluorourasil ve lökoverin kombinasyonunun sisplatin-uyartılı apoptozisi artırıcı etkisi

Akın Yılmaz, Hacer İlke Önen, Ebru Alp, Ece Konaç, Sevda Menevşe, Abdullah Ekmekçi, Adnan Menevşe

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

AMAÇ: Sisplatin, doz ve zamana bağımlı olarak MDA-MB-231 hücrelerinde apoptozisi uyandırır. Ancak, bu hücre hattı kemorezistans gösterdiğinden, çalışmamızda, sisplatin kemoterapötik ajanlardan olan 5-Fluorourasil (5-FU) ve Lökoverin (LV) ile kombine kullanarak apoptozisi uyarmak için gerekli etkin doz ve zamanı bulmayı amaçladık **YÖNTEM:** MDA-MB-231 hücreleri 24 saat, 37°C'de %5 CO₂'li ortamda ml'de 1 x 10⁴ yaşayan hücre olacak şekilde 96'lık petri kaplarında kültüre edildi. Hücreler 0.125 μ M - 20 μ M aralığında logaritmik artış gösteren dozlarda sisplatin eklenerek 24, 48 ve 72 saat inkübe edildi. Bir grup hücrelere ise aynı dozlar ve süreler için sisplatin ek olarak sabit dozda 0.05 μ M 5-FU ve 1 μ M LV kombinasyonu ile inkübe edildi. Sitotoksisitenin değerlendirilmesi için XTT, apoptozisin değerlendirilmesi için ise apoptozis yolağında görev alan kaspaz-3, kaspaz-9, Bcl-2 genlerinin mRNA ifade düzeyleri ise Real Time PCR yöntemleri ile belirlendi. Her bir konsantrasyon ve süre için deney beş kez tekrarlanarak ortalama değerler elde edildi.

BULGULAR: Sisplatin tek başına hücrelere verildiğinde doz ve zamana bağımlı olarak 24 ve 48'inci saatlerde anlamlı bir farklılık göstermezken, 72'inci saatte doza bağımlı olarak hücre canlılığında anlamlı bir azalma kaydedildi. Sisplatin

tek başına verildiğinde IC50 dozu 72'inci saat için 15 μ m, 5-FU ve LV ile kombine verildiğinde etkin dozun 7.5 μ m olduğu bulundu. Bu sonuç, Bcl-2 mRNA ifade düzeyinde azalma, başlatıcı ve efektör kaspaz mRNA düzeylerinde ise artma ile paralellik gösterdi.

SONUÇ: Apoptozise dirençli hücreler için sisplatinin diğer kemoteropatik ajanlarla kombine edilerek kullanılması, hücrelerin maruz kalacakları toksisiteyi azaltabileceğinden daha etkin ve yararlı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis, Kemoresistans, MDA-MB-231, Sitotoksitesite

P56

Yüksek doz metil prednizolon uygulanan miyelodisplastik sendromlu iki çocuk hastanın kemik iliği aspirasyon materyalinde dr-nm23 gen ifadesinin real time-pcr tekniği ile gösterilmesi

Ahmet Ata Özçimen¹, Hamza Okur², Murat Tuncer², Ahmet Kart³, Mualla Çetin², Gönül Hiçşönmez²

¹Mersin Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, MERSİN

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri AD, Pediatrik Hematoloji Ünitesi, ANKARA

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, ANKARA

GENEL BİLGİLER: Miyelodisplastik sendrom (MDS), hematopoietik hücrelerin farklılaşmasındaki bozuklukla karakterize bir kök hücre hastalığıdır. DR-nm23 geni, metastatik baskılayıcı olarak bilinen nm23 gen ailesinin bir üyesidir ve miyeloid hücrelerin farklılaşmasında inhibisyon rolü oynamaktadır. Bu çalışmada iki MDS hastasında kısa süreli yüksek doz metilprednizolon öncesi ve sonrası DRnm23 gen ekspresyonları Real Time-PCR yöntemi ile araştırıldı.

AMAÇ: Yüksek doz metil prednizolonun MDS'li hastalardaki DR-nm23 gen ifadesi üzerindeki etkilerinin iki hastada değerlendirilmesi amaçlandı.

BİREYLER VE YÖNTEM: Bu çalışmada MDS'li iki hastanın kemik iliği aspirasyon materyalinden Histopaque ayrıştırma kullanılarak lenfosit izolasyonu gerçekleştirildi. EZ-RNA kiti ile total RNA izolasyonu yapıldı. Total RNA'nın 1 μ g'ı kullanılarak AMV-RT kiti ile cDNA sentezi gerçekleştirildi. DRnm23 genine özgül primerler kullanılarak amplifikasyon yapıldı. DRnm23 geninin kantitasyonu β -aktin geni ile normalize edildi.

BULGULAR-SONUÇ: YDMP alan iki MDS hastasının kemik

iliği materyalinden elde edilen total RNA'larından sentezlenen cDNA örneklerinden, DR-nm23 ve β -aktin primerleri ile gerçekleştirilen amplifikasyon sonucunda her iki hastada da tedavi sonrası DRnm23 gen ifadesinin yaklaşık 30 kat düştüğü gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: DRnm23, Gen İfadesi, Metilprednizolon, Miyelodisplastik sendrom, Real Time – PCR

P57

Miyeloid Lösemilerde Kromozomal Anomaliler

Kürşat Özdilli¹, Filiz Aydın², Fatma Savran Oğuz², Sonay Temurhan², Özüm Cako², Sevgi Kalayoglu Beşisik³

¹Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

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

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı KİT Ünitesi, İstanbul

Hematolojik habis hastalıklara eşlik eden sitogenetik değişikliklerin tanımlanması hastalığın gelişimindeki rolü açısından önemlidir. Kronik Miyeloid Lösemi (KML) sitogenetik anormallik ile ilişkisi tanımlanan ilk kanserdir. Akut Miyeloid Lösemi olgularındaki (AML) kromozomal anomaliler sayısal ve yapısal değişiklikler ya da dengeli translokasyon şeklinde çeşitlilik göstermektedir. 2000-2006 tarihleri arasında myeloid tip lösemi tanısı alan 99 hastanın (KML n=57, AML n=42) kan örneklerinde FISH yöntemi ile yapılan çalışmanın analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubuna alınan hastaların tümü +8 açısından AML hastalarından 34 'ü ise -7/del7q ve -5/del5q varlığı açısından değerlendirilmiştir. +8 taraması için CEP8 (Vysis) probu, -7/del7 için LSI D7S522 (7q31), Spectrum Orange/CEP 7 SpectrumGreen probe (Vysis), -5/del5q için LSI CSF1R (5q33-q34) SpectrumOrange/D5S23, D5S721 SpectrumGreen probe (Vysis) kullanılmıştır. KML ve AML tanısı olan 99 hastanın %53.5 erkek, %46.5 kadın olup, yaş ortalaması 40 \pm 17 yıl olarak hesaplandı. KML'li hastaların % 29.8 inde +8 varlığı belirlenirken, %70.2 'inde Ph + olarak saptandı. Bu oran erkek hastalarda %82.1, kadın hastalarda %58.6 oranında bulundu (p<0.05; OR:0.3). AML 'li hastaların %46.34 ünde +8 saptanmış ancak cinsiyet açısından +8 sıklığı değerlendirildiğinde bir anlamlılık bulunamamıştır (p=0.8). Üç AML hastasında -7 tek anormallik olarak görülürken, bir hastada +8, del7q ve -5, iki hastada +8'e ve del7q ve bir hastada sadece -5 saptanmıştır. Sonuç olarak FISH yöntemi ile KML ve AML

Poster Bildiriler

hastalarımızla yaptığımız bu çalışma ile hastalıkla ilişkili prognostik olarak önemli anomaliler ile ilgili sonuçlarımızı değerlendirdik. Özellikle +8 sıklığının KML ve AML vakalarında oldukça yüksek olması rutin analizler sırasında bu anormalliğin de analizinin gerekliliğini vurguladığı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, Akut Miyeloid Lösemi, kromozomal anomaliler.

P58

Epidermal büyüme faktörü (EGF) tümör nekrozis faktör alfa'nın (TNF-alfa) STAT1 aktivasyonunu, caspase 1 ekspresyonunu ve sitotoksik etkisini baskılar.

Osman Nidai Özeş, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Kampüs Arapsuyu Antalya

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Kampüs, Arapsuyu-Antalya,

AMAÇ: Tümör nekrozis faktör alfa'nın anti-proliferatif etkisinin epidermal büyüme faktörü tarafından baskılanmasının mekanizmasının aydınlatılması.

YÖNTEM: Aktif olarak proliferatif olan (sub-confluent) ve olmayan ME180 hücreleri 10 ng/mL EGF ile 1 saat inkübe edildikten sonra 10 ng/mL TNF-alfa ile 72 saat inkübe edilmiştir. Ölü hücreler uzaklaştırıldıktan sonra canlı hücrelerin miktarı kristal violet boyaması ile saptandı. Caspase 1 ekspresyonu western blott ve STAT1 aktivasyonu EMSA yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR: TNF-alfa ME180 hücrelerinin proliferasyonunu % 50 oranında baskılamış ve bu baskılama EGF ile yapılan ön inkübasyon ile engellenmiştir. EGF aracılı bu korumanın mekanizmasını belirlemek ve bunun Caspase 1 ile ilişkili olup olmadığını saptamak için bu hücrelerde Caspase 1 ekspresyonu ve bunun transkripsiyonunu kontrol eden STAT1 aktivasyonunu belirledik. TNF-alfa ile muamele edilen hücrelerde Caspase 1 ekspresyonunun 24 saat boyunca arttığını ve STAT1'in aktive edildiğini saptadık. Her iki olay da EGF ile ön inkübasyona tutulmuş hücrelerde baskılanmıştır. Ayrıca, TNF-alfa aracılı caspase 1 ekspresyonu ve anti-proliferatif özelliğin proliferatif olmayan (confluent) ME180 hücrelerinde çok daha sınırlı olduğu belirlenmiştir.

SONUÇ: Hücrelerin buldukları doku ve organlarda proliferasyon düzeylerinin belirlenmesi o çevrede yer alan çoğalmayı indükleyen ve baskılayan faktörlerin ortak çalışmasının bir sonucudur.

Anahtar Kelimeler: EGF, TNF-alfa, ME180, STAT1, Caspase 1

P59

Intraartiküler pH değişikliğinin kıkırdak metabolizması üzerine etkisi

Selim Ergün¹, Barış Kocaoğlu², Rüştü Nuran³, Umut Akgün⁴, Onur Başçı¹, Mustafa Karahan¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁴Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul

Bu çalışmada osteoartrit ya da travmaya bağlı gelişen sinovyal sıvıdaki pH düşüşünün kıkırdak metabolizması üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkileri Kantitatif Real Time PCR metodu ile göstermeyi hedefledik. Dana dizinin femoral kondillerinden alınan üç ayrı kıkırdak örnekleri asidik (pH 7.2), sinovyal sıvı pH'sı ile eşdeğer (pH 7.4) ve bazik (pH 7.6) doku ortamlarında dört gün süreyle inkübe edildi. RNA izolasyonu ve Kantitatif Real Time PCR analizi ile kıkırdak dokusunun metabolizmasını ve matriks komponentlerinin üretim miktarını yansıtan genlerin (Hif 1 alfa, Aggrecan, Collagen II) ekspresyon miktarları β -Actin ve GAPDH housekeeping genleri ve 2- $\Delta\Delta$ Ct metodu doğrultusunda normalize edilerek hesaplandı. Sonuç olarak asidik ortamda inkübe edilen kıkırdakların ortalama ekspresyon miktarları ile (Hif 1 alfa; 0,695, Aggrecan; 0,615, Collagen II; 0,739) bazik ortamda inkübe edilen kıkırdakların ekspresyon miktarlarında (Hif 1 alfa; 0,652, Aggrecan; 0,681, Collagen II; 0,755) sinovyal sıvıya eşdeğer pH ortamına göre (Hif 1 alfa; 1, Aggrecan; 1, Collagen II; 1) düşüş gözlemlendi. Sonuç olarak osteoartrit yada travma varlığında oluşan asidik ortamın kıkırdak metabolizması ve matriks komponentlerinin üretimi üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kıkırdak, Real Time PCR, Ph

P60**Lonicera etrusca meyve özütlerinin sitotoksik, mutajenik-antimutajenik etkileri**

Fatma Zilifdar, Çiğdem Kaplan Özen, Zeliha Soysal, Nuran Diril

Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABD, Beytepe, Ankara

AMAÇ: Özellikle bitkisel kaynaklı ilaç etken maddelerinin araştırılmasında ilk basamak toksik ve genotoksik etkilerinin ön çalışmalar ile belirlenmesidir. Çalışmamızda ülkemizde doğal olarak yetişen *Lonicera etrusca* (hanımeli) bitkisinin meyvelerinden elde edilen özütlerde sitotoksik, mutajenik ve antimutajenik etkiler araştırılmıştır.

YÖNTEM: *L. etrusca* özütleri hem ham ekstrakt olarak, hem de organik bir çözücü olan dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanmıştır. Özütlerin alınmasında Watman No.1 kağıdından süzme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Sitotoksik etki belirlenmesinde "disk yöntemi", mutajenite ve antimutajenite için "Ames Test Sistemi" kullanılmıştır. Sitotoksikite testleri için Gram negatif olarak *Escherichia. coli*, *Salmonella typhimurium* ve Gram pozitif olarak *Bacillus Subtilis*, *Bacillus cereus* bakterileri; Ames Test Sistemi için ise *Salmonella typhimurium* TA98 suşu ($hisD^-$, $\Delta uvrB$) ve *Salmonella typhimurium* TA100 suşu ($hisG^-$, $\Delta uvrB$) kullanılmıştır. İstatistiksel analiz yöntemi olarak Ames Testi sonuçları %95-99 güven aralığında Student's t-test ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Özütlerin her ikisi de yalnızca Gram pozitif *B. subtilis* H17 suşunda (arg^- , try^-) toksik etkili bulunmuştur. Ames testi sonucuna göre özütlerin mutajenik etkileri değerlendirildiğinde ise *S. typhimurium* TA98 suşunda ham özütlerin doza bağlı güçlü mutajenik etkili olduğu ($p < 0.01$), *S. typhimurium* TA100 suşunda ise hem ham özütlerinin hem de DMSO özütlerinin doza bağlı mutajenik etkili olduğu ($p < 0.05$) belirlenmiştir. *L. etrusca* özütlerinin antimutajenik etkisi ise bulunmamıştır.

SONUÇ: Ames yöntemi ile *Lonicera etrusca* (hanımeli) bitkisinin meyve özütlerinin, çerçeve kayması (TA98) ve baz çifti değişimi (TA100) mutasyonlarına neden olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ames Test, *Lonicera etrusca*, mutajenite

P61**Diyabetik rat böbreklerinde Resveratrol'un Sirtuin 1 ve Matriks metalloproteinaz-9 mRNA düzeylerinin ve oksidatif stres parametrelerinin değişimi**

Atiye Seda Yar1, Ebru Alp1, Duygu Şahin2, Nilgün Altan2, Sevda Menevşe1

1Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 06500, Beşevler, Ankara

2Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 06500, Beşevler, Ankara

Sirtuin-1 (SIRT1), diabetes mellitusta olduğu gibi glukoz homeostazisini de içeren pek çok hücrel olayın düzenlenmesinde etkilidir. Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ise diyabetik nefropati ile ilişkilendirilmiştir. Resveratrol (RSV), pek çok bitkide doğal olarak bulunan polifenolik bir antioksidandır. Çalışmamızın amacı diyabetik rat böbreklerinde RSV uygulamasından sonra MMP-9 ve SIRT1 mRNA düzeylerindeki değişiklikleri belirlemek ve lipid peroksidasyon ürünlerinden MDA ve FOX düzeyleri ve antioksidan enzim SOD aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Üç aylık, 44 adet wistar albino erkek ratlar, kontrol, sodyum sitrat (sham) kontrol, diyabet (DM), DMSO, sham kontrol+RSV ve DM+RSV olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Streptozotolin ile diyabet oluşturulduktan sonra, 30 gün boyunca 10 mg/kg/gün RSV intraperitoneal enjeksiyonu uygulandı. Son enjeksiyon uygulamasından 24 saat sonra ratlara ötenazi yapıldı ve genel anestezi altında kardiyak kan örnekleri alındı. Çıkarılan böbrek dokularından mRNA düzeyleri real time PCR yöntemiyle, FOX, MDA düzeyleri ve SOD aktivitesi ise böbrek homojenatlarından spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Çalışmamız sonucunda DM grubunda, kontrol grubuna göre SIRT1 mRNA düzeyleri azalırken, DM+RSV grubunda, DM grubuyla karşılaştırıldığı zaman SIRT1 mRNA düzeylerinin arttığı gözlemlendi. MMP-9 mRNA düzeylerinin ise DM grubunda, kontrol grubuna göre beklendiği şekilde azalırken, DM+RSV grubunda, DM grubuyla karşılaştırıldığı zaman MMP-9 mRNA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmedi. SOD aktivitesinin ve MDA düzeyinin DM+RSV grubunda artmasına rağmen, FOX düzeyinde belirgin bir değişiklik gözlemlenmedi. RSV'un SIRT1 mRNA ifadenmesini arttırdığı, fakat MMP-9 mRNA düzeyi üzerinde etkisinin yeterli olmadığı gözlemlendi, ayrıca antioksidan kapasite ve radikal oluşum mekanizması üzerinde etkilerinin farklı olduğu belirlendi. Farklı doz veya farklı periyotlarda RSV tedavisinin bu genlerdeki mRNA düzeylerini ve antioksidan kapasiteyi değiştirebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Resveratrol, diabetes mellitus, SIRT1, MMP-9, FOX, MDA, SOD

Poster Bildiriler

P62

Alüminyum klorür, akrilamid ve etidyum bromürün L929 fibroblast hücrelerinde hücre kültürü yöntemi ile sitotoksik etkilerinin incelenmesi

Emel Sağlar¹, Işık Perçin¹, Fatma Zilifdar¹, Aylin Gürpınar²

¹Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABD, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji ABD, Ankara

AMAÇ: Bu çalışmada moleküler biyoloji çalışmalarında sıkça kullanılan alüminyum klorür, akrilamid ve etidyum bromürün hücre kültürü yöntemi ile sitotoksik etkileri incelenmiştir.

YÖNTEM: Çalışma kapsamında çeşitli derişimlerde hazırlanan alüminyum klorür, akrilamid ve etidyum bromür L929 fare fibroblast hücreleri üzerinde denenmiştir. Bu amaçla, 60.000 hücre/ml olacak şekilde fibroblast hücreleri 24 kuyucuklu kültür kaplarında %10 FBS içine DMEM/F12 ile inkübe edilmiştir. Gece boyunca devam eden inkübasyonu takiben hücreler, 10 µm, 25 µm ve 50 µm derişimlerde besi ortamı içinde hazırlanmış alüminyum klorür, akrilamid ve etidyum bromür ile muamele edilmiş ve kültüre 7 gün boyunca devam edilmiştir. Bu süre içinde her gün canlı hücre sayımı yapılmış ve sonuçlar kontrol hücreler ile karşılaştırılmıştır. 7 gün boyunca her üç kimyasal maddenin uygulanan farklı dozları için üreme eğrileri, mililitredeki canlı hücre sayısına karşı çizilmiş ve elde edilen verilere göre kimyasalların sitotoksik etkileri birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Alüminyum klorür derişimlerinin düşük konsantrasyonlarda dahi hücre ölümüne neden olduğu gözlenmiştir. Akrilamid canlı hücre sayısının düşmesine alüminyum klorür kadar hızlı etki göstermese de hücre sayısında azalmaya neden olmuştur. Etidyum bromürün ise denenilen çeşitli konsantrasyonlarda fibroblast hücrelerinin ölümüne neden olduğu ve hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği saptanmıştır.

SONUÇ: Elde edilen sonuçlar ışığında her üç kimyasalın da hücre çoğalmasını negatif etkilediği, hücre ölümlerine neden olduğu saptanmıştır. Daha geniş aralıklarda farklı dozların denenmesi sitotoksik dozu saptamak için daha faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Alüminyum klorür, akrilamid, etidyum bromür, sitotoksikite

P63

İnsan lenfosit hücreleri üzerine Rhenium'un olası genotoksik etkileri: In vitro mikronükleus ve FISH analizi ile değerlendirme

Pınar Özkal Baydın¹, Güvem Gümüş Akay¹, Nuray Varol¹, Aydın Rüstemoğlu², Reyhan Köroğlu³, Selcen Yüksel⁴, Özlem Küçük³, Erkan İbiş³, Gülseren Aras³, Asuman Sunguroğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara

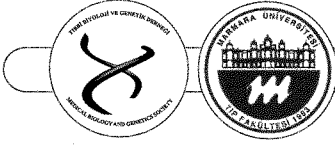
AMAÇ: Metastaza bağlı kemik ağrılarının palyatif tedavisinde sistemik tedaviler ve lokal tedaviler kullanılabilir. Kemik metazları sonucu oluşan ağrıları azaltmada 186Re gibi çeşitli radyofarmasötiklerin etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı 186Re'un potansiyel genotoksik etkisini kültüre edilmiş insan periferik kan lenfositleri üzerinde MN-FISH (Micronucleus-Fluorescence in situ hybridization) yöntemi kullanarak araştırmaktır.

YÖNTEM: Bu amaçla, 20 sağlıklı bireyin herbiri için 186Re içeren ve içermeyen olmak üzere 2 ayrı lenfosit kültürü oluşturulmuştur. MN sıklıkları klasik CB-MN (Cytokinesis blocked-Micronucleus) testi ile belirlenmiştir ve en yüksek MN sıklığına sahip örnekler "tüm insan sentromer probu" ile FISH analizinde kullanılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 186Re verilmiş örneklerde MN sıklığının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir ($p < 0.001$). Sentromer-pozitif [CEN(+)] ve sentromer-negatif MN [CEN(-)] sıklığı 186Re verilmiş ve verilmemiş grupta benzer bulunmuş, ancak CEN(-)/CEN(+) MN sıklık oranının 186Re verilmiş örneklerde daha düşük olduğu saptanmıştır.

SONUÇ: Bu ön bulgularımız 186Re'un oldukça genotoksik bir radyofarmasötik olduğunu ve pro-anöjenik etki gösterdiğini destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: FISH, genotoksik etki, insan lenfositleri, MN, rhenium-186



P64

Fetal kök hücreleri anne beynine geçer mi?

Osman Demirhan¹, Necmi Çekin², Deniz Taştemir¹, Ali İrfan Güzel¹, Demet Meral², Erdal Tunç¹, İlker Güney¹

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

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Gebelik sürecinde anne kanına karışan fetal hücrelerin, kan beyin bariyerini aşip anne beynine ulaşip ulaşmadıkları net olarak bilinmemektedir. Bu konudaki ilk bulgular, fetal hücrelerin anne beynine ulaştıkları ve beyindeki hasarlı bölgelerde toplandıklarını ortaya koymuştur. Eğer, bu durum tam olarak ispatlanır ise felç ve bazı nöral hastalıkların yol açtıkları beyin hasarının tedavisi yönünde yeni ve güvenilir yollar bulunmuş olacaktır. Memelilerde, yaşam boyunca hipokampusun dentate girus bölgesi ile subventriküler bölgenin lateral ventriküllerinde devamlı olarak yeni nöronlar üretilmektedir.

YÖNTEM: Çalışmamızda; gebelik esnasında bebeğe ait kök hücrelerin anne beynine girip giremedikleri araştırıldı. Çalışmada incelenen annelerin an az bir erkek çocukları olması, düşük ve kan transfüzyon öykülerinin bulunmaması gibi kriterlere göz önünde bulunduruldu. Ölmüş kadınların beyin dokularından standart fenol-kloroform ekstraksiyon ve etanol presipitasyon metodu kullanılarak DNA ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Genomik DNA kantitatif floresan polimeraz zincir reaksiyon (QF-PCR) amplifikasyon yöntemi kullanılarak analiz edildi. Buna göre; Y, 13, 18, 21 ve X kromozomlarına özgü kısa ardışık tekrarlar (STR) bakıldı.

BULGULAR: Yabancı DNA kalıntıları olarak değerlendirilebilecek bir bulguya rastlanmadı.

SONUÇ: Bu durum, anne beyninde fetal kök hücre veya bu hücrelerden köken alan hücrelerin bulunmadığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak, yok diyebilmek için taradığımız beyin bölgeleri dışındaki daha geniş bir alanın araştırılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Beyin, Fetal Kök Hücre, QF-PCR.

P65

Rat testis torsiyonu modelinde anti-oksidan ve selektif siklooksijenaz-2 inhibitörü kombinasyonu: Gerçekten faydalı mı?

Özdemir Serhat Gürocak¹, Sedat Akyüz¹, İyimser Üre¹, Ahmet Cumaoğlu³, İpek Işık Gönül⁴, Aysel Arıcoğlu³, İbrahim Bozkırlı¹, Adnan Menevşe²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD

AMAÇ: Testis torsiyonuna bağlı oluşan iskemik hücre hasarının tedavisinde bir anti oksidan (L-karnitin) ve bir selektif siklooksijenaz-2 inhibitör (meloksikam) kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması.

MATERYAL-METOD: 30 erkek wistar rat rastgele 5 gruba bölünmüştür. 1. Gruptaki ratlara sham operasyonu yapılmıştır. 2. Gruptaki ratların sol testisleri 90 dakika boyunca torsiyone edildikten sonra detorsiyone edilerek skrotuma geri yerleştirilmiştir. 2. gruptaki ratlara uygulanan işlem 3. 4. ve 5. gruptaki ratlara da uygulanmış, takiben 3. gruptaki ratlara L-karnitin (500mg/kg/gün), 4. gruptaki ratlara meloksikam (3mg/kg/gün), 5. Gruptaki ratlara ise her iki tedavi ajanı birlikte verilmiştir. İşlemden 96 saat sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek bilateral orşiektomi uygulanmıştır. Histopatolojik analiz Cosentino'nun klasifikasyon sistemine göre yapılmıştır. Ek olarak, Katalaz (KAT), Malondialdehid (MDA) ve Lipid Hidroperoksidaz (LHP) aktiviteleri biyokimyasal olarak testis dokularında ölçülmüştür.

BULGULAR: Tek taraflı testis torsiyon/detorsiyon modelinde MDA aktivitesi L-karnitin, meloksikam ve kombinasyon tedavi gruplarında torsiyon/detorsiyon grubuna göre anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir (p:0.002, p:0.02 ve p:0.041). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber KAT aktivitesi meloksikam tedavisi sonrası artmış (p:0.24) ve LHP aktivitesi L-karnitin tedavisi sonrası azalmıştır (p:0.065). Bu bulgulara ek olarak, L-karnitin tedavisi alan grupta grup 2'ye göre Cosentino skoru anlamlı derecede azalmıştır (p:0.037).

SONUÇLAR: Bu çalışmanın sonuçları bize, L-karnitin'in testiküler torsiyon/detorsiyon sonrası oluşan hasar üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Bu etki muhtemelen L-karnitin'in bilinen anti-oksidan özelliklerine bağlıdır. Aynı düzeyde etkinlik göstermese de, selektif siklooksijenaz-2 inhibisyonu torsiyona yanıt olarak oluşan sitokin salınımını inhibe ederek anti-inflamatuar etki göstermektedir. Bu ajanların kombinasyonu ile hücresel düzeyde testis torsiyonu tedavisinde en etkili tedavi rejimi oluşturulabilir.

Anahtar Kelimeler: testis torsiyonu, iskemi, reperfüzyon

Poster Bildiriler

P66

Deneysel piyelonefrit sonrasında gelişen akut renal hasar: Anti-Oksidanların ve selektif Siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin rolü

Özdemir Serhat Gürocak¹, İyimser Üre¹, Ahmet Cumaoglu³, İpek Işık Gönül², İlker Şen¹, Mustafa Özgür Tan¹, Aysel Ancioğlu³, İbrahim Bozkırlı¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

AMAÇ: Akut piyelonefritin konvansiyonel tedavisine ek olarak verilen anti-oksidan ve selektif siklooksijenaz-2 inhibitörü tedavisinin renal doku hasarı üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: 48 adet wistar rat 4 gruba ayrıldı.

Ratlara 0.1 ml E. Coli (ATCC 25922 1010 cfu/ml) inoküle edildi. Bütün gruplara inokülasyondan bir gün sonra tedavi başlandı. Birinci gruba sadece antibiyotik tedavisi (seftriakson, 50 mg/kg, IM) uygulanırken 2. gruba seftriakson+L-Karnitin (500 mg/kg, IM), 3. gruba seftriakson+Meloksikam (3mg/kg, IM) verildi. Dördüncü gruba seftriakson, L-Karnitin ve Meloksikam'dan oluşan kombinasyon verildi. Tedaviye başladıktan sonra 3. ve 7. günlerde ratlar sakrifiye edildi ve böbrek dokularında tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, akut ve kronik inflamasyon gibi histolojik bulgular; katalaz (KAT) aktivitesi, total antioksidan kapasite (TAK), malondialdehit (MDA) gibi biyokimyasal belirteçler ölçüldü.

BULGULAR: İnterstisyel fibrozis (p:0.06), kronik inflamasyon (p: 0.536) ve tübüler atrofinin (p:0.094) diğer gruplara göre grup 4'te düşmesine rağmen sadece akut inflamasyon (p: 0.015) bulguları istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir düşüş sergiledi. Ayrıca, nefrektominin günü göz önüne alındığında; grup 2,3 ve 4'teki akut inflamasyon bulguları 7. günde 3.güne göre anlamlı şekilde azaldı (p:0.002). Grup 1'de, 7. günde KAT aktivitesi (p:0.012) azalırken, grup 2(p:0.029), grup 3(p:0.02) ve grup 4(p:0.014) de anlamlı derecede artmıştır. Buna paralel olarak TAK grup 2(p:0.048), grup 3(p:0.005) ve grup 4(p:0.027) de artmıştır. MDA ise 7. günde grup 1' e göre grup 2(p:0.01) de azalmıştır.

SONUÇ: Akut renal inflamatuvar hasar kombinasyon tedavisiyle konvansiyonel tedaviye göre çok daha etkili bir şekilde önlenbilir. Bu süreç muhtemelen serbest oksijen radikali oluşumunun anti-oksidanlar tarafından inhibisyonuna ve kemotaksisin selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri tarafından engellenmesine bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: akut piyelonefrit, inflamasyon, anti-oksidan

P67

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığının Klebsiella pneumoniae izolatlarında araştırılması

Selda Özgen¹, Melahat Kurtuluş Ülküer¹, Firdevs Aktaş², Ufuk Abbasoğlu¹

¹Farmasötik Mikrobiyoloji Bölümü, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

²İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

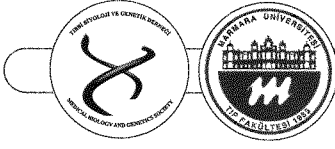
Hastane infeksiyonları genellikle hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ile taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde gelişen infeksiyonlardır. Son zamanlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlarla beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişimi önem kazanmaktadır. Bu hastalarda mortalite yüksek olmakta, hastanede yatış süresi uzamakta, kullanılan ikinci veya üçüncü seçenek ilaçlara bağlı olarak yan etkilerde artış görülmekte ve tedavi maliyeti yükselmektedir

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimleri (GSBL) Gram negatif bakterilerce üretilen sefalosporinleri hidroliz etme yeteneğinde olan ve hızla yayılım gösteren bir gruptur.

Bu enzimler SHV genlerindeki mutasyonlardan türeler. Araştırmamız Gazi Üniversitesi Hastanesine gelen hastalardan izole edilen GSBL pozitif Klebsiella pneumoniae' da GSBL üretiminden sorumlu SHV (sulphydryl variable) genindeki mutasyonun prevalansını belirlemek için yapılmıştır.

METOD: Gazi Üniversitesi Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen, tiplendirilmesi ve antibiyogram testleri yapılmış 144 klinik materyalden, disk diffüzyon yöntemine göre GSBL (+) olduğu belirlenen 53 Klebsiella pneumoniae örneği çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 38'i poliklinik hastalarından, 15 tanesi de hastane enfeksiyonu kontrol komitesi tarafından hastane enfeksiyonu etkeni olarak belirlenmiş örneklerden toplanmıştır. Toplam 53 izolat PCR yöntemiyle SHV beta-laktamazın 179. pozisyonundaki amino asiti etkileyen mutasyona göre düzenlenmiş primerler kullanılarak çoğaltılmıştır. PZR la çoğaltılan amplifiye ürünler Hinfl restriksiyon endonükleaz enzimiyle kesilmiştir.

SONUÇ: GSBL (+) olduğu belirlenen 53 Klebsiella pneumoniae örneğinden 41'i PCR' la çoğaltılmış ve Hinfl enzimi ile kesilmiştir. 41 örnekten Hinfl ile kesilen 23 örneğin blaSHV-6, blaSHV-8 ve blaSHV-24 varyantlarından biri olabileceği saptanmıştır. Gazi Üniversitesi Hastanesinde Klebsiella pneumoniae' daki dirençten sorumlu SHV beta-laktamazın 179. pozisyonundaki amino asiti etkileyen nokta



mutasyonundan kaynaklanan direnç oranı %56 olarak tespit edilmiştir.

Gazi Üniversitesi BAP projesi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beta laktamaz, direnç, Klebsiella pneumonia, PCR

P68

MCF-7, kersetin ve BAK proteini

Ahu Soyocak¹, Didem Coşan¹, Ayşe Başaran¹, Hasan Veysi Güneş¹, İrfan Değirmenci¹, Ertuğrul Çolak²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

AMAÇ: Kersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon) sebze ve meyvelerde bulunan flavonol alt sınıfına ait bir flavonoiddir. Flavonollerin, diyetle alınımının kanser riskini azaltmayla ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Flavonoller, antioksidan, prooksidan, antiöstrojenik özelliklerinin yanında hücre sinyal yollarının düzenlenmesi ve mitokondri toksisitesi aracılığıyla meme karsinogenezini engellemede rol oynayabilir. Kersetinin, başta antiproliferatif etki ve apoptoz indüklemeye olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. Programlı hücre ölümü olan apoptoz mekanizmasında, iç (intrinsik) ve dış (extrinsik) olmak üzere 2 sinyal yolu görev almaktadır. Bu sinyal yollarında apoptozu engelleyen ve uyaran proteinler, organizmada bir denge halinde bulunmaktadır. Bu dengenin bozulması, kanser oluşumunda kritik bir rol oynar. Apoptozu uyaran (proapoptotik) proteinlerden Bak proteini, hücre içi sinyaller aracılığıyla mitokondri zarlarından sitokrom-c'nin salınımını, devamında da kaspaz aktivasyonunu sağlayarak hücreyi apoptoza götürür. Bu çalışmada, insan meme kanser hücre dizisi MCF-7'de, kersetinin Bak proteinine olan etkisini incelemek amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmamızda, insan meme kanser hücre dizisi MCF-7'ye, kersetinin 25, 50, 100 µM dozları verilerek, 24., 48. ve 72. saatlerde Bak proteini immunohistokimyasal yöntemle boyanarak, mikroskop altında sayılıp değerlendirildi.

BULGULAR-SONUÇ: Çalışmamızın sonucunda, apoptozu indüklemeye özelliğine sahip kersetinin, kontrol gruplarına göre 24., 48. ve 72. saatlerde, proapoptotik bir protein olan Bak proteininin % oranını artırdığı belirlenmiş olup, en anlamlı artışın 48. saat 100 µM kersetin dozunda olduğu

belirlendi. Buna göre kersetinin Bak protein miktarını artırarak hücreleri apoptoza götürdüğü tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Bak, MCF-7, Kersetin

P69

Silimarin ve Beta-karotenin insan lenfositleri üzerindeki antioksidan etkilerinin karşılaştırılması

Erkan Yurtcu¹, Ezgi Sezgin¹, Feride Şahin²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Silimarin ve Beta karoten antioksidan özellikleriyle hücreleri oksidatif hasara karşı korur ve bu özelliklerinden dolayı gerek günlük diyetle gerekse çeşitli hastalıklarda ek besinler olarak sıklıkla kullanılır. Değişik dokuları hedeflemekle birlikte bu bileşikler kan dolaşımına katıldıkları anda lenfositlerle de etkileşirler. Bu çalışmada amacımız lenfositlerde oluşan oksidatif hasarın engellenmesinde beta-karoten ve silimarinin etkilerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışma kapsamına sağlıklı 3 kadın ve 3 erkek birey dahil edilmiştir. Deneklerden alınan periferik kandan standart yöntemlerle lenfosit elde edilmiş, elde edilen lenfositler daha önce belirlenen dozlarda ve sürelerde L-arginin ile muamele edilerek oksidatif hasar oluşturulmuştur. Oluşan hasarı engellemek için hücreler beta-karoten ve silimarin ile muamele edilmiştir. Hücresel hasar comet yöntemi, akridin turuncusu/etidyum bromür boyanma kalıbı ve mikronükleus yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak ki-kare ve iki oran z testi ile yorumlanmıştır.

BULGULAR: L-arginin uygulaması nekrotik ve apoptotik lenfosit oranlarında anlamlı artış sağlamıştır (p<0.05). Beta karoten bu hasarın geri döndürülmesinde etkilidir (p<0.05), silimarinin etkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0.05). **SONUÇ:** Hücrede oksidatif hasar oluşturan moleküller üzerinden hareket eder. Antioksidanlar bu araçlara ya da etkiledikleri diğer moleküllere etkiyerek hasarı engellemeye çalışır. Her bir antioksidanın etki mekanizması farklı bir yola üzerinden olabileceği için hücresel cevapta farklılıklar ortaya çıkabilir. Bu yüzden mekanizmaya yönelik çalışmaların aydınlatıcı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Silimarin, Beta-Karoten, Lenfosit, Hücre Hasarı

Poster Bildiriler

P70

Origanum hypericifolium'un mide, ince ve kalın Bağırsak mukus maddesi üzerindeki etkilerinin histokimyasal araştırılması

Nazan Keskin¹, Pınar İli¹, Semra Hilal Salgın¹, Ercan Elmas¹, Fulya Tevruz¹, Hülya Metin¹, Ali Çelik¹, Barbaros Şahin²

¹Pamukkale Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

AMAÇ: Denizli'de halk arasında diüretik olarak, gastrointestinal sistem semptomlarının giderilmesinde, antihipertansif ve antidiabetik amaçlarla kullanılan Origanum hypericifolium, "Çökelek kekiği" olarak bilinen endemik bir bitkidir. Yapısında bulunan fenol ve monoterpenlerin antioksidan, antimutajenik ve antikanserojenik etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, Origanum hypericifolium ekstraktının mide, ince ve kalın bağırsak mukus salgısı üzerindeki etkilerini ışık mikroskopu düzeyinde araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Origanum hypericifolium ekstratı intraperitoneal olarak 5 hafta süresince BALB/c farelere uygulanmıştır. Süre sonunda elde edilen dokuların fiksasyonundan sonra, rutin doku takipleri yapılmış ve parafine gömülmüşlerdir. 5 µ 'luk kesitlere genel histolojik yapının gösterilmesi için Hematoksilin&Eosin, asidik mukopolisakaritleri göstermek için Alsiyan mavisi (pH2,5) boyama yöntemleri ile uygulanmıştır.

BULGULAR: Hematoksilin&Eosin boyama ile deney ve kontrol gruplarına ait örneklerde mukus salgılayan hücreler belirlenmiştir. Origanum hypericifolium ekstratı uygulanan farelerde asidik mukopolisakaritler, özellikle mide ve kalın bağırsakta kontrol gruplarına göre daha yoğun Alsiyan mavisi-pozitif boyanma göstermiştir.

SONUÇ: Bitki içeriğinin mukus salgısını arttırdığı gözlenmiştir. Bu sonuç, bitkinin sindirim sisteminde koruyucu farmakolojik etkisi olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Origanum hypericifolium, mukus

P71

Sodyum benzoat (SB) 'ın hamile rat ve yavruların kan dokularında DNA kırıklıkları, Mikronükleus formasyonu ve mitotik indeks üzerine etkisinin araştırılması

Çetin Saatçi, Ahmet Okay Çağlayan, Naime Ünal, Hilal Akalın, Nazife Taşçıoğlu, Cem Batukan, Yusuf Özkul, Munis Dündar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

Günümüzde gıda maddelerini koruma amaçlı çeşitli kimyasallar kullanılmaktadır. Bu maddelerden en yaygın kullanılanlardan biri de Sodyum Benzoat (SB)'dir. Çalışmanın amacı SB' nin hamile ratların ve yavrularının hücre ve dokularında in vivo genotoksik etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla biri kontrol grubu olmak üzere toplam dört grup oluşturuldu. Kontrol grubuna distile su, diğer üç gruba 0.5100 mg/kg, 1.0200 mg/kg, 1.5300mg/kg'lık konsantrasyonlarda SB hazırlanıp gavage adı verilen bir yöntemle hayvanın midesine tek doz olarak doğum gerçekleşene kadar verildi.

Anne ratlardan kan, kemik iliği ve karaciğer örnekleri alındı. Kanın bir kısmından ve kemik iliğinden kültür yapıp mitotik indeks (Mİ) ve mikro nükleus (MN) değerlendirildi. Kanın diğer kısmından ve karaciğer örneklerinden ise DNA izolasyonu yapıp jel elektroforez tekniğiyle kırıklar tespit edildi. Yavru ratların kan ve karaciğer örneklerinden ise DNA izolasyonu yapıp jel elektroforez tekniğiyle kırıklar tespit edildi. Sonuç olarak SB kullanılan anne ratlar ve yavrularında hiçbir katkı maddesi kullanılmayan kontrol grubu ratlara göre Mİ değerlerinde artış görülmedi. Fakat MN'de artış, DNA' da kırıklar gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: DNA kırıkları, Mikronükleus, Mitotik İndeks, Sodyum Benzoat

P72

Katanin ve spastin proteinlerini kodlayan genlerin promotor elementlerinin analizi

Güher Işık Cesur, Derya Canbaz, Esra Karaca, Arzu Karabay

İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü – İstanbul

AMAÇ: Katanin ve Spastin mikrotubul kesici enzimlerdir. Katanin, iki alt üniteden oluşur ve KATNB1 geni tarafından kodlanan p80 alt ünitesine, p60 katalitik ünitesinin fonksiyonunun regülasyonunda ve hücre içindeki

lokalisasyonunda görevlidir. Spastini kodlayan SPG4 genindeki mutasyonların ise Otozomal dominant Herediter Spastik Paraplegi hastalığına yol açtığı bilinmektedir. Spastin ve Katanin proteinlerini kodlayan genlerin nasıl regüle edildiği bilinmemektedir. Bu genler yüksek oranda CpG dinükleotidleri içeren promotörlere sahiptir ve bu dizilerin de transkripsiyon faktörlerine bağlanma bölgesi teşkil ettiği bilinmektedir. Bu çalışmada KATNB1 ve SPG4 genlerinin promotörlerindeki nükleotid dizisinin karakterizasyonu ve nöronal dallanmada etkili olduğu bilinen bazı ETS transkripsiyon faktör ailesi üyelerinin bu promotörler üzerindeki etkilerinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Promotor bölgesinin karakterizasyonu için polimeraz zincir reaksiyonu ile genlerin 1000 baz öncesinden başlanarak delesyon konstraktları hazırlanmıştır. Bu diziler promotor içermeyen fakat bildirici lusiferaz genini içeren plazmit vektöre klonlanmıştır. Promotor bölgenin fonksiyonel analizi için, bu konstraktların insan nöroblastoma hücrelerine transfeksiyonuyla gen ekspresyonu incelenmesinde lusiferaz enziminin katalitik aktivitesi ölçülmüştür.

BULGU: KATNB1 geni için 518 bp'lik, SPG4 geni için ise 700bp'lik TATA-sız promotorun yüksek seviyede promotor aktivitesi için yeterli olduğu ve promotor bölgelerin Elk-1 transkripsiyon faktörü tarafından baskılandığı belirlenmiştir. PEA3 transkripsiyon faktörünün ise KATNB1 geni promotoru üzerinde etkisinin olmadığı fakat SPG4 geni promotoru üzerinde aktivatör etkisi olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ: KATNB1 ve SPG4 genlerinin temel promotor bölgeleri belirlenmiş ve ETS ailesi transkripsiyon faktörlerinden Elk-1 ve PEA3'nin promotörler üzerindeki etkileri aydınlatılmıştır. Deneylerin devamında bu transkripsiyon faktörleri için Electrophoretic Mobility Shift Assay çalışmaları, CpG adaları içeren promotor bölgeler için ise metilasyon çalışmaları yürütülmektedir.

Anahtar Kelimeler: katanin, spastin, KATNB1, SPG4, PEA3, Elk, Lusiferaz, CpG, promotor

P73

Nöronlarda mitotik belirteçlerin aktivasyonunun kontrolü

Şirin Korulu Koç, Ayşegül Yıldız, Kutay Deniz Atabey, Arzu Karabay
İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü – İstanbul

AMAÇ: Konvansiyonel görüşe göre nöronlar bölünme özelliklerini terk ederek, mitotik proteinlerini inhibe etmek yoluyla G0 istirahat fazında kalan post-mitotik hücrelerdir. Ancak günümüzde, nörodejeneratif hastalıklarda nöronların bölünmeye yöneldiklerini, fakat siklusun mitoz safhasını tamamlayamayarak apoptoza gittiklerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Nörodejenerasyona uğrayan nöronlarda mitoz yönelme davranışının asıl sebebi bilinmemekle birlikte bu çalışmada nörodejenerasyon mekanizmasında -farklı yollarla etkili olduğu düşünülen üç güçlü aday protein ve bunların hücre siklusunu tetikleme yollarının aydınlatılması amaçlanmaktadır. Bu aday proteinler Protein Kinaz C (PKC), siklin bağımlı kinaz 5 (Cdk5) ve Pin1'dir.

Bu proteinler çeşitli yollarla manipüle edilerek nöronlarda hücre siklusuna girişleri tetiklenmeye çalışılacak; sonrasında ise hücre siklus regülatörü Speedy/Ringo(Spy1) kullanılarak bu nöronların apoptoza gitmek yerine kontrollü bir şekilde mitozla yönlendirilebilirliği araştırılacaktır.

YÖNTEMLER: Hücre siklusunun tetiklenmesi için ilk olarak primer nöron kültüründe, ortama PKC inhibitörü eklenmiştir. Aynı şekilde cdk5 yoluyla siklus aktivasyonu için hücreler AmyloidBeta1-42 ile muamele edilmiştir. Son olarak Pin1 çalışmasında ise kültür ortamına Pin1 inhibitörü eklenmiştir. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra hücreler metanol yardımı ile sabitlenerek uygun antikorlar ile boyanarak immunositokimyasal analizleri yapılmıştır. Siklus aktivasyon deneylerine ek olarak farklı deney setlerinde Spy1 ekspresyonu gerçekleştirilmiştir. Spy1 hücrelere elektroporasyon yöntemi kullanılarak transfekte edilmiş ve hücre siklusuna ait değişiklikler yine immunositokimyasal olarak analiz edilmiştir.

BULGULAR-SONUÇ: Immunositokimya analizleri sonucunda mitotik belirteçlerde değişen miktarlarda artış olduğu gözlemlenmiştir. Artış belirgin olarak siklinA (S fazı ve G2 faz giriş belirteci) ve siklinB (G2 faz belirteci) proteinlerindedir. Immunositokimya verilerini konfirme etmek amacıyla Real Time PCR, flow sitometri ve western blot çalışmaları sürdürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: nöron, mitoz, PKC, cdk5, pin1, nörodejenerasyon

Poster Bildiriler

P74

APP trafiği ve nörodejenerasyon

Ayşegül Dilsizoğlu¹, Bernadette Allinquant², Arzu Karabay¹

¹İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

²INCERN, Fransa

AMAÇ: Alzheimer Hastalığı'nın belirteçlerinden biri olan amiloid plaklarının öncü proteini Amiloid Prekürsör Proteininin (APP) hücre yüzeyine nasıl taşındığı, amiloid plaklarının oluşumunun anlaşılması açısından önemlidir. APP'nin Jcasp adı verilen C-terminalinin, APP'nin hücre yüzeyine taşınmasında rolü olduğu bilinmektedir. Dahası bu peptid, hücrelerin 24 saat içinde ölümüne sebep olmaktadır. Yine hücre yüzeyinde APP miktarının artışına neden olduğu söylenen diğer bir molekül ise nöron göçünde ve gelişiminde elzem bir protein olan Reelin'dir. Bu molekül ise Jcasp'in tam tersine hücrelerin yaşamını sürdürmesi için gereklidir. Bu çalışmada, Jcasp ve Reelin molekülleri ile iki farklı model oluşturularak APP trafiği ile ilişkisini anlamaya çalışmak ve bu sayede bu iki proteinin nasıl olup da farklı fizyolojik olayları tetiklediğini anlamak amaçlanmıştır.

YÖNTEM: İki farklı model oluşturmak için öncelikle Jcasp internalizasyon ile fare embryo korteks hücrelerine verilmiştir. Bunu takiben 3-4-5 ve 6 saatlik inkübasyonlardan sonra hücreler fikslenmiş ve APP'nin N-terminaline spesifik bir antikorla immünohistokimyasal boyamalar yapılmıştır. Benzer şekilde insan Reelin geni dizisi içeren konstrakt COS hücrelerine transfekte edilmiş; 6 gün sonra toplanan kültür mediumu fare embriyo korteks hücre kültürüne verilmiştir, 1-1,5-ve 2 saatlik inkübasyonlardan sonra hücreler fikslenmiş ve aynı işlemler tekrarlanmıştır. Ayrıca her iki model için yüzey biotinleme deneyleri yapılmıştır.

BULGU: Jcasp'in ve Reelin moleküllerinin hücre yüzeyindeki APP miktarını arttırdığı iki yöntemle de kanıtlanmıştır. Ancak Jcasp modelinde 6 saatin sonuna kadar hücre yüzeyindeki APP miktarı artışını sabit bir şekilde korurken, Reelin modelinde bu miktarlarda dalgalanmalar gözlenmiştir.

SONUÇ: Farklı fizyolojik olayları indükleyen ve hücre yüzeyindeki APP miktarını arttıran modeller oluşturulmuştur. Çalışmanın devamında, iki model arasındaki farklar özellikle APP'nin re-endoritozu açısından araştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Amiloid prekürsör proteini, Jcasp, reelin, nörodejenerasyon

P75

Endotel hücrelerinde oksitosin, östrojen ve progesteronun C-tip natriüretik peptid ekspresyonu üzerindeki etkileri

Ömer Kaçar¹, Kemal Baysal¹, Oya Demirci², Saniye Eren², Kaya Emerk³, Serpil Bilsel³

¹TUBITAK MAM Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Kocaeli

²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul,

AMAÇ: Natriüretik peptidler, kalp-damar sisteminde önemli rolleri olan hormonlardır. C-tip natriüretik peptid (CNP) başlıca endotelyumdan salınan ve vazodilatör etki göstererek damar sağlığına önemli katkıları olan antiaterosklerotik bir peptiddir. Oksitosin atrial natriüretik peptidin (ANP) salgılanmasını artırarak kalp-damar sisteminde etki gösteren bir hormondur. ANP'nin, CNP ekspresyonunu arttırdığı in vitro olarak gösterilmiştir. Östrojen ve progesteron ise oksitosin ve reseptörünün ekspresyonunun kontrolünde önemli hormonlardır. Bu çalışmada amaç oksitosin, östrojen ve progesteronun endotel hücrelerinde CNP ekspresyonu üzerindeki etkilerini incelemektir.

YÖNTEM: İnsan umbilikal ven endotel hücre kültürleri (HUVEC) 100 nM oksitosin, östrojen ve progesteron ile tek başlarına ve değişik kombinasyonlar halinde 24 saat süreyle ile inkübe edilmiş ve hormonların CNP ekspresyonu üzerindeki etkileri Taqman® probolar kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve Western Blot teknikleri ile araştırılmıştır.

BULGULAR: Gerçek zamanlı PZR deneyleri, oksitosin, progesteron ve östrojenin, kontrol grubuna göre CNP ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir. Diğer hormonlarla beraber verildiğinde progesteronun, CNP ekspresyonu üzerinde azaltıcı etkisi olduğu görülmüştür. Western blot tekniği ile CNP düzeyleri belirlenememiştir. Bunun nedeni CNP'nin hücre lizatında deteksiyon limitinin altında miktarlarda (> 50ng) bulunması veya peptidin sentez sonrası derhal sekrete edilmesi olabilir. **SONUÇ:** Bulgularımız, oksitosin ve steroid hormonların endotel hücrelerinde CNP sentezini etkileyebileceklerini ve bu hormonların damar üzerindeki etkilerinin bazılarının CNP aracılı gerçekleşebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: endotel, CNP, Östrojen

P76

Estradiol-17 β ile indüklenmiş genotoksiteye karşı myrisetin koruyucu etkilerinin araştırılması.

Şengül Yüksel, Elif Yeşilada, Gonca Gülbay, Elçin Latife Kurtoğlu, Nihal Üren, Serap Savacı

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Malatya

AMAÇ: Bu çalışmada, insan lenfosit hücrelerinde Estradiol-17 β 'nin genotoksik etkilerine karşı antioksidan etkileri bilinen fito-östrojenik myrisetin olası koruyucu etkileri bazı sitogenetik parametreler kullanılarak araştırılmıştır.

YÖNTEM: Sağlıklı 5 donörden periferik kan örnekleri alınarak lenfosit hücre kültürü yapılmıştır. Kültür ortamına estradiol-17 β 'nin 3 ayrı konsantrasyonu (5, 10 ve 20 μ g/ml) ile myrisetin (50 μ M) ayrı olarak veya estradiol-17 β 'nin farklı konsantrasyonları ile kombine uygulanmıştır. Ayrıca negatif ve pozitif kontrol grupları da çalışmaya eklenmiştir. Tüm gruplarda fluorescence plus giemsa (FPG) tekniği ile kardeş kromatid değişimi (KKD), replikasyon indeksi (RI) ve mitotik indeks (MI) oranları bakımından elde edilen veriler tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Myrisetin grubu ile madde içermeyen kontrol grubu karşılaştırıldığında benzer KKD değerlerine sahip oldukları, estradiol-17 β 'in ise doza bağlı olarak KKD sıklığını artırdığı ($p < 0,001$), buna karşın myrisetin özellikle myrisetin+estradiol-17 β (20 μ g/ml) grubunda KKD değerini anlamlı düzeyde azalttığı ($p < 0,05$) saptanmıştır. Ayrıca 20 μ g/ml estradiol-17 β grubunda MI ve RI değerleri kontrolden yüksek bulunmuş ($p < 0,05$), myrisetin uygulaması ile bu değerlerin kontrole yakın düzeye gerilediği gözlenmiştir.

SONUÇ: Eksojen estradiol-17 β uygulamasının beklenen genotoksik etkisi myrisetin ile engellenmiştir. Bu sonuçla ilişkili olarak myrisetin antigenotoksik etkileri ile terapötik ajan olarak önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Estradiol-17 β , myrisetin, genotoksik etki.

P77

Nikotinin deneysel kolit modelindeki olası koruyucu rolünün oksidan hasar parametreleri açısından değerlendirilmesi

Zarife Nigâr Özdemir¹, Can Erzik², Gökhan Tazegül³, Pınar Kuru³, Seyda Bilgin³, Tiber Menteşe³, Serap Şirvancı⁴, Berrak Ç. Yeğen¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

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

³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem II Öğrencileri, İstanbul

⁴Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar nikotinin ülseratif kolit sürecinde olumlu etkiye yol açtığını göstermişse de, nikotinin bu etkisine aracılık eden mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Kolitte oluşan oksidan hasar üzerine nikotinin yararlı etki gösterip göstermeyeceğini ortaya koymak amacıyla, Wistar Albino (250-300 g) sıçanlarda intrarektal (8 cm) olarak asetik asit (1 ml, %5) uygulanarak kolit (n=32) oluşturuldu; kontrol grubunda (n=8) ise intrarektal izotonik tuzlu su (SF) uygulandı. Kolit grupları 4'e ayrıldı: kolit öncesinde 15 gün ve sonrasında 3 gün intraperitoneal (ip) SF verilen kolit grubu, kolit öncesinde 15 gün süreyle ip nikotin bitartarat (0.1 mg/kg/gün) verilen ön-tedavili kolit grubu, kolit oluşturulduktan sonra 3 gün ip nikotin verilen tedavili kolit grubu ve hem kolit öncesinde (15 gün) hem de kolit sonrasında (3 gün) nikotin verilen ön-tedavi+tedavili kolit grubu. Son uygulamalardan sonra sıçanlar dekapite edilerek kolon örneklerinde oksidan hasar derecesini belirlemek için lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehid (MDA), dokuya nötrofil göçünü gösteren miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz ölçümleri yapıldı. Apoptozun bir göstergesi olarak kolon mukozasında DNA fragmantasyonu (%) belirlendi. Sonuçlar ANOVA ve Student'in t-testi ile analiz edildi. SF verilen kolit grubunda kolon MPO ve MDA düzeyleri ile DNA fragmantasyonunun ve hasar skorunun kontrol grubuna kıyasla ($p < 0.05-0.001$) anlamlı derecede arttığı, nikotin verilen tüm kolit gruplarında ise bu hasar göstergelerinin anlamlı şekilde düştüğü gözlemlendi ($p < 0.05-0.001$). Sonuç olarak, nikotin tedavisi kolit öncesinde ya da sonrasında uygulandığında, inflamasyon sonucu kolona olan nötrofil göçünü ve membran hasarını azaltarak ve doku antioksidan kapasitesini artırarak dokuyu oksidan hasara karşı korumaktadır. Nikotinin, özellikle sigara alışkanlığına bağlı bilinen zararlı etkilerinin yanısıra, doğrudan antioksidan etki ile ya da antioksidan sistemleri uyararak koruyucu olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nikotin, kolit, oksidan hasar.

Poster Bildiriler

P78

Morinda citrifolia (Noni) ve doksorubisin 'in Balb-c farelerde Ehrlich Ascites (EAC) tümör üzerine sitotoksik ve apoptotik etkilerinin incelenmesi

Elif İlkay Taşkın¹, Kadriye Akgün Dar², Ayşegül Kapucu², Esmâ Osanç³, Hüsnüye Doğruman¹, Hakan Eraltan⁴, Engin Ulukaya⁵

¹İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootehni Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, İstanbul

³Kocaeli Üniversitesi, Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kocaeli,

⁴Azerbaycan Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bakü

⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa

GİRİŞ: Noni'nin antikanser aktivitesi dahil, geniş terapötik etkilerinin olduğu hem klinik hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir. Doksorubisin, bir antrasiklin ilaçtır ve farklı kanser tiplerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

AMAÇ: Noni'nin fareye özgü meme tümörü EAC ile oluşturulan solid tümör modelinde tümör gelişimi, apoptozis ve proliferasyon üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, apoptozisin hem dokuda hem de serumda gösterilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Bu çalışmada toplam 31 adet Balb-c soyu dişi fare kullanıldı. Deney düzeni; Kontrol (n=7), Noni (n=8, 0,5 ml/bw gavaj), Doksorubisin (n=8, 3x3mg/kg, i.p), Noni+Doksorubisin (n=8, 0,5 ml/bw gavaj+3x3mg/kg i.p) şeklinde oluşturuldu. 2x10⁶ EAC hücresi hayvanların ense bölgesine inoküle edildi. Noni inokülasyon başlangıcıyla birlikte sakrifikasyona kadar her gün gavaj yoluyla verildi. 14 günlük deney süresi sonunda, hayvanlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Tümörlerin büyüklükleri ölçülerek dokular rutin laboratuvar yöntemlerinin ardından parafine gömüldü. 4µm kalınlığında alınan kesitler immunohistokimyasal olarak aktif kaspaz 3, PCNA ve TUNEL açısından incelendi. Serumda M30 antijen ELISA yöntemiyle belirlendi.

BULGULAR: Tümör büyüklüklerinde Noni, Doksorubisin, Noni+Doksorubisin gruplarında, kontrolle karşılaştırıldığında belirgin bir azalma olduğu görüldü (p<0.001). Apoptozis varlığını gösteren kaspaz-3, TUNEL (p<0.001) ve M30 antijen (p<0.05) sonuçlarının da tümör büyüklükleri ile ters orantılı olarak arttığı saptandı. Proliferasyon belirteci olan PCNA ise tümör küçüklüğü ile doğru orantılı olarak azalma gösterdi (p<0.001).

P79

DeneySEL diyabetik nefropatide Angiotensin II reseptör blokeri'nin podosit hasarı ve glomerüler apoptoz üzerine etkileri

Matem Tunçdemir, Melek Öztürk

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

Diyabetiklerin podositlerinde gözlenen hasarlar albüminüri gelişimi ve diyabetik nefropatinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. DeneySEL modellerde hasara bağlı olarak gözlenen podosit kaybından apoptozun sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada, Streptozotocin(STZ)-diyabetik nefropati modelinde glomerüllerdeki podosit kaybını WT-1, doku hasarını TGF-α1, glomerüler apoptozu kaspaz-3 ve bax ekspresyonu ile tespit etmeyi, AT1 blokerinin olası koruyucu etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmada 24 adet erkek Wistar tipi albino sıçandan oluşan 3 grup kullanıldı. 1.grup;sağlıklı kontrol, 2.grup;tedavisiz STZ-diyabetik(60 mg/kg,tek doz,i.p), 3.grup;STZ+ irbesartan(15 mg/kg/gün,i.g,4 hafta) grubu olarak düzenlendi. Deney süresince tüm gruplardaki sıçanların günlük idrar miktarı ve mikroalbuminüri düzeyleri ölçüldü. Formaldehit ile tespit edilip parafine gömülen böbrek doku kesitlerine TGF-α1, bax, kaspaz-3 ve WT-1 antikolları kullanılarak immunohistokimyasal boyama yapıldı.

İrbesartan uygulanan diyabetik grupta mikroalbuminüri düzeyleri tedavisiz diyabetik gruba kıyasla anlamlı olarak azaldı(p<0,001).Tedavisiz STZ-diyabetik grupta glomerüllerde TGF-α1, bax ve kaspaz-3 immunreaktivitesinde artış tespit edildi. İrbesartan uygulanan diyabetik grupta, diyabetik grup ile kıyaslandığında glomerüler TGF-α1, kaspaz-3 ve proapoptotik bax immun reaktivitesinde azalma olduğu gözlemlendi. STZ-diyabetik grupta WT-1 immunpozitif podosit sayısı sağlıklı kontrol ve irbesartan uygulanan diyabetik gruplara kıyasla anlamlı düzeyde azalmış olarak tespit edildi(p<0.001). İrbesartan uygulanan STZ-diyabetik grupta sayılan WT-1 immun pozitif hücre sayısı sağlıklı kontrol gruba kıyasla azalmış(p<0.01), tedavisiz diyabetik gruba kıyasla artmış(p<0.001) olarak saptandı.

Bu çalışmada podosit sayısında tespit edilen azalmanın diyabetik nefropatinin erken bir belirteci olabileceği, AT1 reseptör blokeri irbesartan'ın böbrek hemodinamiğinin düzenlenmesi üzerine renoprotektif etkilerinin olduğu, doku hasarını kontrol altına alarak podosit kaybını önlediği, apoptozu kontrol eden bax ve kaspaz-3'ün böbrek dokusunda ekspresyonlarının azalmasına yol açarak AngII aracılı glomerüler hücre apoptozunu engelleyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: STZ-diyabeti, irbesartan, podosit, apoptoz, WT-1

P80**Kindling sonrası hipokampal dentat girus ve hilar bölgede ince-yapısal düzeyde apoptoz değerlendirilmesi**

Dilek Akakin¹, Serap Şırvancı¹, Rezzan Aker², Filiz Onat², Tangül Şan¹

AMAÇ: Nöronal dejenerasyonun belirlenmesi nörodejeneratif hastalıkları anlayabilmek ve yeni ilaçların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Gelişiminin 30. gününden sonra diken dalga deşarjları gösteren GAERS'lere (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) uygulanan amigdala kindling sonrasında hipokampal morfoloji değerlendirilmesi bu çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

YÖNTEM: Çalışmada 4 adet yalancı-opere Wistar, 4 adet kindling uygulanmış Wistar, 4 adet yalancı-opere GAERS, 4 adet kindling GAERS sıçan kullanıldı. Sıçanlara stereotaksik bilateral uyarı ve kayıt elektrodu yerleştirildi. Üç kez 5. derece nöbet (Racine sınıflandırmasına göre) geçiren sıçanlar "kindled" kabul edildi. Son amigdala uyarısından 24 saat sonra hayvanlar perfüzyonla fikse edilerek, vibratom ile beyin dokusundan 300 mikron kesitler alındı. Hipokampusun dentat girus ve hilar bölgesi diseke edilerek elektron mikroskopi takibi yapıldı. Toluidin mavisi ile boyanan yarı ince kesitlerden ilgili alanlar tespit edilerek 60-100 nm kalınlığında alınan ince kesitler elektron mikroskopunda incelenerek fotoğraflandı.

BULGULAR: Kindling sonucu 5. derece nöbet gözlenen Wistar sıçanların hipokampal hilar ve DG granül hücrelerinde elektron mikrobunu ile nekroz ve apoptozu yansıtan hasar gözlemlendi. Yalancı-opere Wistar, yalancı-opere GAERS ve kindling uygulanması sonucu en fazla 2. derece nöbet geçiren GAERS'lerde DG bölgesi ve hilusta ince-yapıda hücre dejenerasyonuna dair bulguya rastlanmadı.

SONUÇ: Hasarlı hücrelerde ince-yapısal düzeyde nekroz ve apoptozla ilişkin gözlemlerimiz hücre dejenerasyonu sürecinde her iki olayın da yer aldığını ortaya koymaktadır. Işık mikrobunu ile gözlenemeyen bu değişiklikleri çalışmamızda yüksek çözünürlükte gözlemlememiz, bu yöntemin kindling modeline uygulanmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: GAERS, Apoptoz, Kindling

P81**Vazektomi uygulanmış sıçanların testisinin hücre apoptozisi ve DNA ploidi oranları açısından değerlendirilmesi**

Gazi Contuk¹, Emel Ekşioğlu², Feriha Ercan¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji ve İmmunoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Vazektomi, erkeklerde bütün dünyada yaygınlaşarak uygulanan en etkili, güvenilir ve kalıcı bir aile planlaması yöntemi olup, vas deferensin devamlılığının kesilerek engellenmesi ve spermatozoanın geçişinin durdurulması işlemidir. Bu çalışmanın amacı çift taraflı vazektomi uygulamasını takip eden 1., 3. ve 6. aylarda sıçan testisinde spermatogenik seriyi meydana getiren hücre popülasyonundaki değişiklikleri akım sitometresi ile ve spermatogenik serideki hücrelerin programlı ölümünü TUNEL yöntemi ile göstermektir.

YÖNTEM: Bu çalışmada vazektomi (n=18) grubu ve kontrol (n=18) grubu olmak üzere iki grup kullanılmıştır. Vazektomi sonrası değişiklikleri göstermek için 1., 3. ve 6. aylarda deney ve kontrol grupları sakrifiye edilerek testis dokuları alınmıştır. Parafin bloklardan alınan kesitlere spermatogenik serideki apoptotik hücreleri göstermek için TUNEL metodu uygulanmıştır. Parafin kesitlerin deparafinizasyonundan sonra DNA ploidi oranlarını değerlendirmek için de akım sitometri tekniği uygulanmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubuna ait testis dokusunda seminifer tübüllerde çok az sayıda TUNEL pozitif işaretlenmiş hücrelere rastlanırken vazektomi 1, 3 ve 6 aylık gruplarda pozitif işaretlenmenin geçen süreye bağlı olarak arttığı görülmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, vazektomi uygulamasından sonra 1., 3. ve 6. aylarda spermatogenik seride sırasıyla en fazla haploid hücrelerde olmak üzere diploid ve tetraploid hücre sayılarında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

SONUÇ: Vazektomi uygulanması seminifer tübüllerdeki spermatogenik hücrelerde apoptotik hücre ölümünü geçen zamana bağlı olarak daha fazla artırmıştır. Haploid, diploid ve tetraploid DNA içeriğinde düşüş görülmüştür. Bu düşüşten en fazla etkilenen hücrelerin haploid içerikli spermatitlerin ve spermatozoonların olduğu görülmüştür. Sonuç olarak vazektomi uygulaması sıçan testislerinde programlı hücre ölümünü uyararak erkek infertilitesinin gelişimine neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vazektomi, hücre apoptozisi, DNA ploidi

Poster Bildiriler

P82

Doğum öncesi tanıda kantitatif floresan PCR yöntemi (QF-PCR) ile fetal anöploidilerin hızlı tayini

Ali İrfan Güzel¹, Ayfer Pazarbaşı¹, Osman Demirhan¹, Mehmet Bertan Yılmaz¹, Sabriye Kocatürk Sel¹, Nihal Inandıklıoğlu¹, Fatma Tuncay Özgünen², Çağla Sarıtürk³

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

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Doğum öncesi tanı (prenatal), bebek dünyaya gelmeden önce, ya da bebek yaşama sınırına erişmeden önce (24. gebelik haftası) kendisinde şüphe edilen genetik düzensizliğin tanımlanmasıdır. Burada, en önemli adım tanıyı en erken gebelik haftasında ve hızlı yapmaktır. Bu amaçla OF-PCR hızlı, güvenilir ve kültüre gerek duymayan yeni bir yöntem olarak doğum öncesi anöploidilerin (13, 18, 21, X ve Y kromozomları) tanısında kullanılmaktadır. Bu yöntem beş kromozomun anöploidilerini %98.6 oranında tayin eder.

YÖNTEM: Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, moleküler genetik laboratuvarına Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinden ve çevre hastanelerden gönderilen 1874 amniyon sıvısı kullanılarak OF-PCR yöntemi ile 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarına ait 27 STR işaretleyicileri ile fetal moleküler genetik analizi yapıldı. Kayıtlarda yer alan anne yaşı, gebelik haftası, endikasyon, bebeğin karyotipi ve cinsiyeti SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: Bu çalışmada 1874 olgunun 31'sinde (%1.7) trizomi saptandı. Analizi yapılan gebe kadınların yaş ortalaması 32 (14-49 yaş aralığında) dir. Anormal karyotipik düzensizlikler 47,XX,+21(%19.4, 6/31), 47,XY,+21(%48.4, 15/31) 48,XXX,+21(%3.2, 1/31), 69,XXX(%3.2, 1/31), 47,XY,+13(%3.2, 1/31), 47,XXY (%9.6, 3/31), 47,XXX (%9.6, 3/31), 45,X (% 3.2, 1/31)'dir.

SONUÇ ve TARTIŞMA: OF-PCR hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak doğum öncesi tanıda klasik sitogenetik analize alternatif olabilir ancak, çoğu durumlarda karyotip analizi ile doğrulanması ya da desteklenmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Anöploidi, Kantitatif Floresan PCR yöntemi, Prenatal tanı

P83

SOLUCAN: Veri madencisi ve ilişkisel veri tabanı yönetim sistemi

Kamil Turan¹, Hasan Bağcı¹, Sedat Doğan²

¹119 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

²219 Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Jeodezi ve Fotogrametri Ana Bilim Dalı, Samsun

Genetik bilginin hızlı şekilde artan hacmi sayesinde açılan yeni ufuklar aynı zamanda beraberinde büyük bir problem olan genetik bilginin organizasyonu sorununu karşımıza çıkartmıştır. Araştırmacıların sıklıkla kullandığı GenBank, dbSNP (SNP Database), OMIM gibi veri tabanları düştüğünde 2009 yılı ilk çeyreğinde GenBank için 99 milyar baz çifti, dbSNP için 19 milyon SNP noktası, OMIM için yaklaşık 19000 giriş bulunmaktaydı. 1170 adet biyolojik veri tabanında bulunan girişler de eklendiğinde biyolojik bilginin büyüklüğü daha net ortaya konmuş olacaktır. O halde veri uzayında aradığımız bilgi nerede bulunur, nasıl elde edilir, veri formatından nasıl ilişkilendirilmiş bilgisel formata dönüştürülebilir, nasıl güncel tutulabilir gibi sorular, çözümü zor yeni sorunlarımızdır. Biz Solucan ismini verdiğimiz yeni veri madencisi ve ilişkisel veri tabanı yönetim sistemi yazılımı ile araştırmacılara bu konuda çözüm yolu sunuyoruz. Solucan, araştırmacının istekleri doğrultusunda kendi oluşturduğu ilişkisel veri tabanı üzerinde çalışan veri madencisidir. Solucan'a kullanıcı dostu grafik arayüzü ile verilerin nereden alınacağını, bilgi formatına hangi kriterler doğrultusunda sokulacağını, tasarlanan veri tabanında nereye yazılacağını ve ne şekilde güncel tutulacağını bildirilmesi ile kullanıma hazır hale gelir. Verileri toplayıp, orgnaze ettikten sonra araştırmacıya kendi tasarladığı ilişkisel veri tabanı üzerinde sorgular yapma, sorgu sonuçlarından yargılar çıkartma imkanı ile sonuçlarının internet ortamında başka Solucan veri madencileri ile paylaşmaya da olanak tanıyan yerel ve dağıtık kullanıma uygun yeni bir sistemdir.

Anahtar Kelimeler: düzenli ifadeler, veri madencisi, veri tabanı

P84

Çeşitli hücre dizilerinde L-argininin oluşturduğu hücre hasarın belirlenmesiErkan Yurtcu¹, Ezgi Sezgin¹, Feride İffet Şahin²¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Bir serbest radikal olan ve diğer serbest radikal türlerinin üretimini de uyararak Nitrik Oksit (NO), L-arginin ve moleküler oksijenden sentezlenir. NO artışı hücrelerde apoptozisden nekroza kadar değişen ölçekte hasara neden olur ancak hücre hasarını antioksidan savunma sistemleri hasarın giderilmesi için çalışır. Serbest radikallerin oluşturduğu genotoksik hasarın onarılamaması kanser oluşumunda altta yatan mekanizmalardan birisidir. Bu çalışmada aynı dokuda bulunan histolojik orijinleri farklı ya da farklı dokularda bulunan benzer histolojik orijinli kanser hücrelerinde oksidatif hasara karşı verilen hücre hasarını incelemeyi amaçladık. Gereç

YÖNTEM: İnsan hepatosellüler kanser, karaciğer adenokarsinom, kolon adenokarsinom ve meme adenokarsinom hücreleri L-arginin ile muamele edildi. Hücre hasarını ve genotoksik etkileri; comet yöntemi, akrinin turuncusu/etidyum bromür boyanma kalıbı, mikronükleus yöntemleri ile değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak ki-kare ve iki oran z testi ile yorumlandı.

BULGULAR: Çalışma kapsamına alınan tüm hücrelerde apoptoz ve nekrozu uyararak L-arginin, karaciğer adenokarsinom hücrelerinde, hepatosellüler karsinoma hücrelerine göre nekrotik hücre oranlarında anlamlı artışa neden olmuştur ($p < 0.05$). Kolorektal adenokarsinom hücrelerinde gözlenen nekrotik hücre oranı meme adenokarsinomlarına göre anlamlı olarak düşüktü, karaciğer ve meme adenokarsinom hücrelerinde ise benzer nekrotik hücre oranları belirlenmiştir. **SONUÇ:** İn vitro koşullarda hücre hasarını oksidatif hasar oluşturan uyarılara verdiği cevap hücre hasarını histolojik orijinlerine göre farklılık göstermektedir. Bunun yanı sıra aynı histolojik orijine sahip olsalar bile farklı dokularda bulunan hücrelerde cevap kalıbı yine farklılık gösterebilmektedir. Bu tür farklılıkların temelinde sadece hücre hasarını histolojik tipinin değil aynı zamanda bulunduğu dokunun ve bu dokunun fonksiyonunun da rol oynadığını düşünmekteyiz. Bunlara ek olarak hücre hasarını mikroçevrenin de rolünü açıklayan daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: L-Arginin, hücre hasarı, SKHEP1, HTB38, MCF7, PLC

P85

Metilen tetrahidrofolat redüktaz mutasyonlarının Real Time PCR ile belirlenmesiMüzeyyen İzmirli¹, Ahmet Genç², Mehmet Akif Çürük², Davut Alptekin¹¹Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana²Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninde görülen bazı nokta mutasyonlarının enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan düşük enzim aktivitesi, hiperhomosisteinemi ve homosisteinüriye neden olmaktadır. İnsan MTHFR enzimi 656 aminoasitten meydana gelmekte olup bu enzimi kodlayan genin 677. nükleotidinde C→T değişimi sonucu enzim aktivitesi azalmaktadır. PCR temeline dayalı DNA analizi ile yapılan genotip tayini enzim aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. Adana yöresindeki koroner arter hastalarında MTHFR C677T mutasyonunun taşıyıcı sıklığını belirlemek üzere bu çalışma organize edilmiştir.

YÖNTEM: Miyokard infarktüsü geçiren ve koroner baypas olan toplam 72 hastadan ve kontrol grubu olarak da yine 70 kişiden venöz kan örneği alınarak lökositlerden DNA izole edilmiştir. PCR temeline dayalı yöntemler kullanılarak 677. nükleotidindeki normal, heterozigot ve homozigot bireyler tespit edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda, 677 C→T polimorfizminin hasta grubunda 39'unun CC, 28'inin CT ve 5'inin de TT genotipine sahip olduğu bulundu. Aynı polimorfizm için kontrol grubunda ise 45'inin CC, 23'ünün CT ve 2'sinin de TT genotipine sahip olduğu bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde MTHFR geni 677 C→T polimorfizminin koroner arter hastalıkları ile istatistiksel açıdan ilişkili olmadığı bulundu

SONUÇ: MTHFR genindeki C677T değişiminin koroner arter hastalıklarının yanı sıra Down Sendromu, nöral tüp defekti, diabetes mellitus, meme ve endometrial kanser gibi hastalıklarda da risk faktörü olabileceği açıklanmıştır. Ancak MTHFR C677T mutasyonunun sıklığı toplumlara göre önemli farklılıklar göstermektedir. Etkisi de toplumdan topluma değişmektedir. Dolayısıyla bulgularımıza göre MTHFR geni ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmamıştır. Bu proje Ç.Ü. Araştırma projeleri birimi tarafından desteklenmiştir (TF2009BAP2).

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Metilentetrahidrofolat redüktaz geni

Poster Bildiriler

P86

Katanin p60 için rekombinant antijen ve monoklonal antikor üretimi

Derya Canbaz, Meray Akkor, Arzu Karabay

İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü – İstanbul

AMAÇ: Mikrotubulleri kesen proteinlerden biri olan katanin, p60 ve p80 olarak tanımlanan iki alt üniteden oluşan bir heterodimerdir. p60 alt ünitesi ATP yi hidrolizleyen bir enzim iken, p80 alt ünitesi p60'ın aktivitesini düzenler ve sentrozoma lokalize eder. p60'ın kesim aktivitesi hücre bölünmelerinde ve postmitotik nöronların aksonal büyümesinde ve farklılaşmasında kritik rollere sahiptir. Bu çalışmada, kataninin hücre fonksiyonlarının anlaşılmasında kullanılmak üzere anti-katanin p60 monoklonal antikor üretimi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Katanin p60 proteininin tüm aminoasit dizisinden sadece katanine özgü dizi spesifikliği, çözünebilirliği ve antijenik determinant özelliği göz önüne alınarak iki farklı rekombinant katanin protein (recp60, nrecp60) sentezi için pET ekspresyon sistemi, saflaştırmak için ise Ni-NTA (Nikel-Nitriloasetik asit) agaroz sistemi kullanılmıştır.

6-8 haftalık BALB/c türü fareler, recp60 ve nrecp60 ile bağışıklandıktan sonra hibridoma teknolojisinde, polietilenglikol varlığında uygulanan füzyon çalışmalarında kullanılmıştır. Farelerin bağışık cevaplarını ve belirlenen hibritlerin antikor aktivitelerini ölçmek için ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testi kullanılmıştır. İmmunositokimya ve western-blotlama ile doğal katanini tanıyan antikorlar taranmıştır.

BULGULAR: Belirlenen recp60 ve nrec p60 proteinleri üretilmiş ve saflaştırılmıştır. Bağışıklama ve füzyon çalışmaları sonrasında ELISA kross reaktivite test sonuçlarına göre 7 tane anti-recp60 ve 1 tane anti-nrecp60 monoklonal antikorlar üretilmiştir. Anti-recp60 antikorları olan IgG tipi 1G6, immunositokimya çalışmalarında bölünen hücrelerde katanin-p60'ın lokalize olduğu mitotik aparat üzerinde boyanma göstermiştir.

SONUÇ: Recp60 ve nrecp60 proteinlerine karşı spesifik monoklonal antikorlar üretilmiştir. 1G6 adındaki anti-recp60 antikorları hücre boyama çalışmalarında katanin-p60'ı tanıdığı gösterilmiş ve western-blotlama yöntemiyle de bu sonuçların doğrulanması için çalışmalar yürütülmektedir. Ayrıca, 2H3 adındaki anti-nrecp60 IgM tipi monoklonal antikorun immunositokimya ve western-blotlama çalışmaları da yürütülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Katanin p60, Protein Ekspresyonu, Hibridoma Teknolojisi, Monoklonal Antikor, ELISA, İmmunositokimya, Western-Blotlama

P87

XX Cinsiyet kromozomuna sahip azospermik erkek hastada Y kromozomu mikrodelyasyonlarının araştırılması

Hakan Gürkan¹, Akın Soner Amasyalı², Filiz Aydın¹, Ateş Kadioğlu², Mahmut Çarın¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Androloji Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.'nda, daha önce yapılan spermiyogram analizi sonucuna göre (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı) azospermi tanısı konulan 25 y.'daki erkek hastada Y kromozom mikrodelyasyonlarının araştırılması.

YÖNTEM: Hastadan 3 cc. periferik venöz kan alınarak DNA izolasyonu yapıldı. Y kromozom mikrodelyasyonlarının belirlenmesi amacıyla, AZFa,b,c lokuslarına ait 13 STS (Sequence Targeted Site) bölgesinin analizi, multipleks PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile kullanılan kitin protokolüne uygun olarak yapıldı. Elde edilen PZR ürünlerine agaroz jelde elektroforez uygulanarak sonuçlar UV transilluminatörde değerlendirildi.

BULGULAR: Jelde ZFX/ZFY kuyularında bant saptanırken, diğer STS bölgelerine ait kuyularda bant saptanmadı. Bu sonuç doğrultusunda tarafımızdan hastanın anamnezi tekrar alındığında hastanın KML hastası olduğu ve kız kardeşinden allojenik kemik iliği nakli yapıldığı öğrenildi. Hastanın hali hazırda periferik dolaşım sistemi hücrelerindeki cinsiyet kromozomlarını belirlemek amacı için FISH yöntemi ile Cep X/Y DNA probu kullanılarak kimerizm analizi yapıldı ve % 100 XX kromozomu taşıdığı tespit edildi. Hastanın kendi hücrelerine ait DNA'nın eldesi için ağız içi yanak mukozasından alınan sürüntü materyalinden tekrar DNA izolasyonu ve PZR yapıldı. PZR ürünlerine agaroz jelde elektroforez uygulanarak sonuçlar UV transilluminatörde değerlendirildi. 13 STS bölgesine ait kuyuların tamamında bant görüldü.

SONUÇ: Hastamızda Y kromozomu mikrodelyasyonu saptanmadı. Literatürde azosperminin, malign hastalığın kendisine bağlı olarak gelişebileceği gibi primer hastalık öncesinde veya sonrası uygulanan tedavi rejimlerine bağlı olarak da gelişebileceği öngörülmektedir. Bizim olgumuzdaki mevcut azosperminin hangi duruma bağlı olarak geliştiği konusunda bir bilgi mevcut değildir.

Hastamızda uygulanmamış olmakla birlikte, genç kanser hastalarında tedavi sonrasında gelişebilecek olası azospermi durumlarını en aza indirmek için hastaya mutlaka sperm kriyoprezervasyonu önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Y kromozomu mikrodelyasyonu, azospermi, KML

P88**Demansı olan bir metabolik sendrom olgusunda hiperhomosistinemi ve homozigot tip MTHFR 677C>T mutasyon bulgusunun önemi**

Şefik Güran¹, Salih Kozan², Muhterem Bahçe²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

Metabolik sendrom hipertansiyon, dislipidemi, azalmış glukoz toleransı ile karakterize bir hastalık tablosudur. Metilentetrahidrofolat redüktaz "MTHFR" geni 677C>T mutasyonuna bağlı olarak hiperhomosistinemilerde artmış arteriyel ve venöz tromboz riski vardır. Burada obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus tip 2, derin ven trombozu, trombotik trombositopeni, hiperhomosistinemi, B12 yetmezliği ve demans bulguları bulunan bir metabolik sendrom olgusu sunulmaktadır. Benzer bulgular ailenin diğer bireylerinde de vardır. Olguda periferik kan DNA' sından MTHFR 677C>T, FV R506-Q506, FII prothrombin G20210A mutasyon analizleri, kemik iliği sitogenetik analizi yapılmıştır. Olguda kemik iliği sitogenetik analizi ile, periferik kan DNA' sını FV R506-Q506, FII prothrombin G20210A mutasyon analizi sonucu normal olarak saptanmıştır. Olguda bulunan hiperhomosistinemi bulgusunu destekleyen homozigot tip MTHFR 677C>T sonucu elde edilmiştir. Olguya uzun dönem şikayetlerinden dolayı birçok tedaviler uygulanmıştır. Uygulanan tedaviler içinde B12 vitamin yetmezliğine bağlı vitamin B12 tedavisi de vardır. Bir yaşam biçimi hastalığı olan metabolik sendromun etyolojisinde hiperhomosistinemi ve buna bağlı tanımlanan MTHFR 677C>T mutasyonuna ait rol belirgin değildir. Ancak bizim olgumuzda saptanan mutasyonun metabolik sendrom bulgularını aktive ettiği söylenebilir. Aynı zamanda aterosklerozun demans için bir risk factor olduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom ve hiperhomosistinemi ile birlikte tanımlanan MTHFR 677C>T mutasyonunun genel ateroskleroz ve olgumuzdaki demans bulgularına neden olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, MTHFR, demans, hiperhomosistinemi, ateroskleroz

P89**Miyelodisplastik sendromlu olguda i(17q): nadir görülen önemli bir kromozomal anomali**

Şefik Güran¹, Cengiz Beyan², Gökhan Erdem³, Ömer Ateş¹, Salih Kozan⁴, Deniz Torun⁴, Muhterem Bahçe⁴

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

⁴Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

İneffektif hematopoez ve akut lösemiye dönüşüm hızında artış ile karakterize bir grup kök hücre hastalığı olan myelodisplastik sendromlarda genetik incelemeler tanı konması ve uygun kemoterapinin belirlenmesi aşamalarında önemli bir role sahiptirler. Bu olgu raporunda izokromozom (17q) saptanan myelodisplastik sendromlu bir olgu anlatılmakta ve bu nadir görülen genetik anomaliye sahip olan olguların ortak özellikleri incelenmektedir. Bir aydır başlayan halsizlik ve nefes darlığı yakınmaları ön planda olan 66 yaşında erkek hasta pansitopeni nedeni ile yatırıldı. Periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi sonuçları ile olguya Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına göre "Myelodisplastik Sendrom-Aşırı Blastlarla Karakterize Refrakter Anemi" tanısı konuldu ve yüksek riskli grupta tanımlandı. Kemik iliği materyalinden gerçekleştirilen sitogenetik incelemede 46, XY, i(17q) tespit edildi. Kemik iliği materyalinde BCR/ABL FISH analiz sonuçları, periferik kan JAK-2 V617F mutasyon analiz sonuçları normal bulundu. Olguya 5-azasitidin tedavisi başlandı. Literatür verileri ışığında, i(17q) sitogenetik anomaliği miyelodisplastik sendromlu olgularda nadir olarak gözlenen bir genetik anomali olmakla birlikte kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle tanımlanan sitogenetik anomaliye sahip olguların takip ve tedavisinde ayrı bir klinik sendrom gibi yaklaşılmasında yarar olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik sendrom, Kromozomal anomali, i(17q), Bcr/Abl, Jak-2

Poster Bildiriler

P90

Sistemik sklerozda COL1A1 ve COL1A2 polimorfizmleri

Ömer Ateş¹, Nilay Büdeyri², Gül Öngen³, Ayşegül Topal Sarıkaya⁴

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D, Tokat

²Marmara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik A.D, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

AMAÇ: Sistemik Skleroz (SSc), fibrozis, inflamasyon ve vasküler değişiklikler ile seyreden otoimmün özellikte kronik bir bağ dokusu hastalığıdır. SSc'nin insidansı 6-12/1milyon olup, kadınlarda erkeklere oranla 7 kat daha fazla görülmektedir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber genetik, immunolojik ve çevresel faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. SSc'de deride ve özellikle akciğerler başta olmak üzere iç organlarda kollagen aşırı yapımı ve birikimi gözlenmektedir. Bu çalışmada SSc ile kollagen üretimi üzerine etkili olabileceği düşünülen COL1A1 ve COL1A2 gen polimorfizmleri arasında bağlantı olup-olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda akciğer tutulumlu SSc tanısı almış 45 kadın hasta ve 75 sağlıklı kadın bireyden elde edilen DNA'larda COL1A1 genindeki Sp1 (Sp1, transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesinde G/T nükleotid değişimi, Ball polimorfizmi) ve COL1A2 genindeki PvuII (392. kodonda A/C nükleotid değişimi) polimorfizmleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Restriksiyon Enzim Analizi yöntemi ile çalışılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde Epi Info Software programı kullanılmıştır.

BULGULAR: SSc ve kontrol grupları arasında Sp1 ve PvuII genotipleri ve allel frekanslarının dağılımında anlamlı bağlantı olmadığı bulunmuştur (Tablo 1).

SONUÇ: Elde ettiğimiz veriler SSc'de kollagen aşırı yapımı ve birikiminde COL1A1 Sp1 ve COL1A2 PvuII polimorfizmlerinin rol oynamadığını göstermekle beraber, SSc insidansının düşük olmasından dolayı çalışılan hasta sayısının sınırlı kalması göz önüne alındığında, elde edilen verilerin daha büyük çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COL1A1, COL1A2, Kollagen, Sistemik Skleroz,

Tablo1. SSc ve Kontrol Gruplarında COL1A1 ve COL1A2 Gen Polimorfizmlerinin Dağılımı

COL1A1 ve COL1A2 polimorfizmleri	SSc grubu n=45	Kontrol grubu n=80	P
Sp1	29 [%64.44]	55 [%73.33]	0.53
S/S	14 [%31.11]	18 [%24.00]	
S/s	2 [%4.44]	2 [%2.67]	
s/s			0.18
Allel	72 [%80.00]	128 [%85.33]	
S	18 [%20.00]	22 [%14.67]	
s			0.52
PvuII	4 [%8.89]	11 [%11.76]	
P/P	25 [%55.56]	34 [%45.59]	
P/p	16 [%35.56]	30 [%42.65]	0.51
p/p			
Allel	33 [%36.67]	56 [%37.33]	
P	57 [%63.33]	94 [%62.67]	
p			

P91

Polikistik over sendromlu adolesan kızlarda FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genlerinin polimorfizmleri

Tugba Ünsal¹, Ece Konaç¹, Ediz Yeşilkaya², Akın Yılmaz¹, Aysun Bideci², Hacer İlke Önen¹, Peyami Cinaz², Adnan Menevşe¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Genetik temeli tam olarak bilinmeyen Polikistik Over Sendromu (PKOS) kadınlarda sık görülen bir endokrin hastalığı olup genel olarak adolesan dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmler (SNP'ler) ile PKOS'lu adolesan kızlar arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır. 17 farklı polimorfik lokusun [FSHR (A307T, N680S); CYP17: (-34 T/C); CYP1A1 (T6235C); CAPN10 (44, 43, 19, 63); INSR (ekzon 17 C/T); SERPINE1 (4G/5G); INSR genindeki ekzon 12'deki 6 ve intron 12'deki 1 polimorfizm] genotipik frekanslarını belirlemek amacıyla 44 PKOS'lu hasta ve 50 sağlıklı kontolden DNA örnekleri, PCR-RFLP ve direk DNA sekanslama yöntemleri ile analiz edilmiştir. INSR geninde ekzon 12'deki 6 ve intron 12'deki 1 polimorfizmin, direk DNA sekanslama ile genotiplendirilmesi ilk kez bu çalışma ile yapılmıştır. Bahsedilen polimorfizmlerin genotip ve allel dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak çalışmamız, FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genlerindeki SNP'ler ile Türk adolesan kızlarda PKOS'a yatkınlık arasında bir ilişkiyi desteklememektedir.

Anahtar Kelimeler: adolesan kızlar, genetik polimorfizm, polikistik over sendromu

P92

Açıklanamayan infertilite vakalarının endometriyumlarında etiketlenmiş (imprinted) IGF2 and H19 genlerinin ifade edilmesi

Ümit Korucuoğlu¹, Aydan Asyalı Biri¹, Ece Konaç², Ebru Alp², Hacer İlke Önen², Mustafa İlhan³, Esengül Türkyılmaz¹, Ahmet Erdem¹, Mehmet Erdem¹, Sevda Menevşe²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

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

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

İmplantasyon, embryo ile endometrium arasındaki karmaşık bir ilişkinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İmprint (etiketlenmiş) genler, implantasyonda önemli rol oynadıkları düşünülen genlerdir. Çalışmamızda, açıklanamayan infertilitesi olup daha önce en az 3 başarısız intrauterin inseminasyonu olan hastalardan (n=15) siklusun geç sekretuar döneminde alınan endometrial biopsilerdeki IGF-2 ve H19 genlerinin ifadenmesi, fertilitite sorunu olmayan kadınlardan (n=15) aynı dönemde alınan endometrial biopsilerdeki ilgili genlerin ifadenme düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Literatürde, bu konuyla ilgili yapılmış olan bu ilk çalışmada biz, elde edilen sonuçların "açıklanamayan infertilite"si olan hastaların infertilitesini açıklama çabalarına yeni bir bakış açısı getirmesini ve üzerinde çok az çalışılmış bu alanda yeni gelişmeleri tetiklemesini amaçladık. Doku örneklerinden total RNA saflaştırma işlemi cDNA sentezi takip etti. H19 ve IGF-2 genlerinin mRNA ifadenmesinin kantitatif değerlendirilmesi Real Time PCR yöntemi ile yapıldı. Maternal ifadelenen H19'un açıklanamayan infertil grupta kontrol grubuna göre ifade edilme düzeyinin belirgin olarak daha düşük ve paternal ifadelenen IGF-2'nin açıklanamayan infertil grupta kontrol grubuna göre ifade edilme düzeyinin belirgin olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. İlgili genlerinin allelik ifadenmelerini belirlemek amacıyla endometrium dokularından genomik DNA elde edildi. cDNA-türevli PCR ürünlerinin enzim kesim analiz sonuçları, tüm hasta ve kontrollerde IGF2 ve H19 genlerinin monoallelik ifade edildiğini göstermiştir. İmplantasyon için önemli olan bu iki genin ifade edilme düzeylerinin infertil grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olması bu hastaların infertilitelerinin zemininde yatan olası bir genetik temeli düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, genomik etiketlenme (imprinting), H19, insulin-benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2)

P93

Panik bozuklukta angiotensin I çevirici enzim (ACE) geni insersiyon/delesyon ve angiotensin II reseptör tip I (ATr1) geni A1166C polimorfizmlerinin rolü

Burcu Bayoğlu¹, Müjgan Cengiz¹, Neşe Kocabaşoğlu², Reha Bayar², Gül Karaçetin², İbrahim Balcıoğlu²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Panik bozukluğun (PD) en önemli özelliği yoğun bir korku halidir. Tipik olarak çarpıntı, nefes alamama, bulantı, uyuşma gibi belirtileri vardır. Yapılan genetik çalışmalar PD'de artmış bir respiratuvar çeşitlilik olduğunu göstermiş ve kardiyovasküler sistem bozuklukları ile ilişkisini kanıtlamıştır. Angiotensinlerin kardiyovasküler, renal, endokrin ve periferik otonom sinir sisteminde görevleri olduğu gibi, beyinde de merkezi etkileri bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, PD gözlenmiş hastalarda angiotensin I çevirici enzim (ACE) geni insersiyon/delesyon (I/D) ve angiotensin II reseptör tip I (ATr1) geni A1166C polimorfizmlerinin PD gelişimindeki rollerini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmamız, ACE I/D polimorfizmi için PD tanısı konmuş 98 hasta ve 76 sağlıklı kontrol, ATr1 polimorfizmi için PD tanısı konmuş 70 hasta ve 59 kontrol ile yapıldı. ACE ve ATr1 genotipleri PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) yöntemleri ile saptandı.

BULGULAR: ACE I/D genotip frekansları PD hastalarında %46.0 ID, %21.4 II, %32.6 DD; kontrol grubunda ise %43.4 ID, %15.8 II, %40.8 DD olarak belirlendi. ATr1 genotip frekansları PD hastalarında %32.9 AC, %57.1 AA, %10.0 CC; kontrol grubunda %27.1 AC, %69.5 AA, %3.4 CC olarak bulundu. ACE I/D polimorfizmi için PD hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında genotip frekansları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). ATr1 A1166C polimorfizmi için genotip frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05). PD grubunda agorafobiye sahip olmayan hastalarda ACE DD genotipi, agorafobiye sahip hastalara kıyasla yüksek bulundu.

SONUÇ: Sonuç olarak, PD hasta ve kontrol grupları arasında ACE I/D ve ATr1 A1166C genotip sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmayışı ACE I/D ve ATr1 A1166C polimorfizmlerinin PD ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ACE, ATr1, Panik bozukluk

Poster Bildiriler

P94

Tüberkülozda vitamin D reseptör gen polimorfizmlerinin analizi

Gül Öngen¹, Ömer Ateş², Levent Dalyan³, Bilgen Dölek⁴, Benan Müsellim¹, Ayşegül Topal Sankaya³

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D, İstanbul

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D, Tokat

³İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

⁴Bristol-Myers Squibb İlaçları, Medikal Departmanı, İstanbul

AMAÇ: Tüberküloz dünyada her yıl 3 milyon insanın ölümüne neden olan bir hastalıktır. Hastalığın oluşmasına neden olan konağa ait ve çevresel bazı riskler bilinse de, hastaların bir kısmında konağa ait bilinen bir risk gösterilememektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çevresel faktörler kadar konağa ait genetik faktörlerin de tüberküloza yakınlıkta rol oynadığı ortaya konulmuş ve pek çok genetik faktör belirlenmiştir. Bu çalışmada, tüberkülozda immün cevabın düzenlenmesinde rol oynadığı belirlenen Vitamin D Reseptör (VDR) genindeki Fok, Taq ve Bsm polimorfizmlerinin Türk tüberküloz hastalarında, tüberküloza yakınlıktaki rolünün ortaya konulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tüberküloz tanısı almış olan 128 hasta ve 80 sağlıklı bireyden elde edilen DNA'larda VDR genindeki Fok1, Taq1 ve Bsm1 polimorfizmleri, Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Restriksiyon Enzim Analizi yöntemi ile çalışılmıştır. Verilerin 0.05 bulunan istatistiksel analizi Epi İno Software programı ile yapılmıştır. p değerlerde %95 CI ve O.R değerleri de hesaplanarak Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

BULGULAR: Tüberküloz ve kontrol grupları arasında Fok1 ve Taq1 genotipleri ve allel frekanslarının dağılımında anlamlı bağlantı bulunamamış iken, Bsm1 B alleli frekansının tüberküloz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve tüberküloza yakınlık riskini 1.61 kat artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

SONUÇ: Türk tüberküloz hastalarında, VDR geni Bsm polimorfizminin tüberküloza yakınlıkta rol alan pek çok genetik faktörden biri olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polimorfizm, Tüberküloz, Vitamin D Reseptörü Geni

Tablo1. Tüberküloz ve Kontrol Gruplarında VDR Gen Polimorfizmlerinin Dağılımı

VDR polimorfizmleri	Tüberküloz hasta grubu n=128	Sağlıklı kontrol grubu n=80	P (Pc)	O.R. (%95 CI)
Fok	58 [%45]	35 [%44]	0.83	
F/F	60 [%47]	37 [%46]		
f/f	10 [%8]	8 [%10]		
Allel	176 [%69]	107 [%67]	0.385	
f	80 [%31]	53 [%33]		
Taq	49 [%38]	30 [%37]	0.83	
T/T	65 [%51]	39 [%49]		
t/t	14 [%11]	11 [%14]		
Allel	163 [%64]	99 [%62]	0.356	
T	93 [%36]	61 [%38]		
Bsm	28 [%22]	5 [%6]	0.0006 (0.0018)	1.61 (1.23- 2.11)
B/B	68 [%53]	38 [%48]		
b/b	32 [%25]	37 [%46]		
Allel	124 [%48]	48 [%30]	0.000 (0.000)	
B	132 [%52]	112 [%70]		

(Bonferroni düzeltmesi; Pc)

P95

Respiratuar distres sendromu olan prematüre yenidoğan Hastalarda angiotensin-converting enzyme (ACE) gen çok yapılılığı (polimorfizmi)

Sevgi Yemencioğlu¹, Serdar Öztuzcu², Mehri İğci², Ahmet Arslan², Ecir Ali Çakmak², Bülent Gögebakan², Beyhan Cengiz³, Esmâ Özkar², Ercan Sivaslı¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Respiratuar distres sendromu (RDS), prematüre infantta hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Antenatal steroid ve surfaktan tedavisine rağmen yenidoğan bebeklerin %1-2'sini etkiler. ACE geni 17. kromozom üzerinde 21 kb'lik bir genidir; 26 ekzonu, 25 intronu vardır. Bu gende 287-kb boyutunda bir intronun varlığı (insersiyon [I]) veya yokluğundan (delesyon [D]) temel alan gen çok yapılılığı üç farklı genotip ile sonuçlanır (D/D ve I/I homozigot, I/D heterozigot). ACE geninin özellikle delesyon gen çok yapılılığının renin-angiotensin sisteminin aktivitesinin ve AT-II düzeylerinin artmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir. Özellikle D/D genotipinde ACE etkinliğinde çok yüksek artışlar olduğu belirlenmiştir. ACE vücutta en çok akciğerlerde bulunur. Erişkinlerde yapılan çalışmalar ile hem akut hem de kronik akciğer hastalıklarında ACE etkinliğinde genetik varyasyonlarının rolü olduğu düşünülmüştür. Çalışmaya RDS tanısı alan 101 prematüre bebek ve kontrol grubunu oluşturan 100 sağlıklı prematüre bebek olmak üzere toplam

201 bebek alındı. Hasta grubunun ACE gen çok yapılılıkları incelendiğinde 61 hastada (%60.4) D/D gen çok yapılılığı saptanırken, 34 (%33.7) hastada I/D, 6 (%5.9) hastada da I/I gen çok yapılılığı bulunmuştur. Buna karşılık kontrol grubunda 37 bebekte (%37) D/D, 61 bebekte (%61) I/D ve 2 bebekte (%2) I/I gen çok yapılılığı tespit edilmiştir. Hasta grubunda D/D gen çok yapılılığı istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek iken, kontrol grubunda ise I/D gen çok yapılılığı istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Sonuç olarak RDS'li prematüre yenidoğanlarda D/D gen çok yapılılığının, RDS olmayan prematüre bebeklerden daha sık görülmesi, D/D gen çok yapılılığının prematüre bebeklerde RDS ortaya çıkması açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ACE, Polimorfizm, RDS

P96

Türk popülasyonunda matriks metalloproteinaz-2 genindeki -1575 G/A, -1306 C/T, -790 T/G ve -735 C/T polimorfizmlerinin koroner arter hastalığıyla ilişkisi

Ebru Alp¹, Murat Tulmac², Akın Yılmaz¹, Rıdvan Yalçın², Atiye Çengel², Sevdâ Menevşe¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Matriks metalloproteinazlar (MMP) aterosklerotik plaklardaki ekstraselüler matriks' in parçalanmasında önemli rol oynar. Bu olay plakların dağılarak genişlemesini uyararak koroner arter hastalığına (CAD) ve akut miyokardiyal enfarktüs' e neden olur. MMP' leri kodlayan genlerin kontrol bölgelerindeki bazı polimorfizmler, ifadenme profillerinde değişikliklere neden olarak bu hastalıklara yatkınlığın artmasına sebep olabilir. Çalışmamızda MMP ailesinin önemli üyelerinden biri olan MMP-2 geninin kontrol bölgesinde yer alan -1575 G/A, -1306 C/T, -790 T/G ve -735 C/T polimorfizmlerinin CAD ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışma kapsamına Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında koroner anjiyografisi yapılan 298 hasta ve 299 kontrol birey dahil edildi. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden genomik DNA izole edildi ve örnekler PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirildi. Hastalardaki -1575 G/A polimorfizmine ilişkin GG, GA ve AA genotiplerinin sıklığı sırasıyla %59.1, %37.2 ve %3.7 iken kontrol grubunda % 60.5, % 32.4 ve % 7' dir ($p = 0.126$). -1306 C/T polimorfizminin hastalardaki genotip sıklıkları CC %61.7, CT

%34.2, TT %4, kontrol bireylerindeki sıklıkları ise CC %63.5, CT %31.1, TT %5.4 bulunmuştur ($p = 0.582$). -790 T/G polimorfizminin TT, TG ve GG genotiplerinin hastalardaki sıklığı sırasıyla %56.7, %35.6 ve %7.7 iken kontrol grubunda %58.2, %35.8 ve %6.0 oranında gözlenmiştir ($p = 0.686$). -735 C/T polimorfizminin hastalardaki genotip sıklıkları CC %77.2, CT %19.5, TT %3.4, kontrol grubundaki sıklıkları ise CC %79.6, CT %18.1, TT %2.3 bulunmuştur ($p = 0.668$). Sonuç olarak yaptığımız çalışmada -1575 G/A, -1306 C/T, -790 T/G ve -735 C/T polimorfizmleri ile CAD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: CAD, MMP-2, PCR, Polimorfizm

P97

Azospermik, oligospermik ve normospermik hastalarda Y kromozom mikrolelesyonlarının araştırılması

Hakan Gürkan¹, Gülşen Aktan², Filiz Aydın¹, Ateş Kadioğlu², Mahmut Çarın¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Androloji Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.'nda, daha önce yapılan spermiyogram analizi sonucuna göre (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı) azospermi, oligospermi, normospermi tanısı konulan 156 erkek hastada Y kromozomu mikrolelesyonlarının araştırılması.

YÖNTEM: Hastalardan 3'er cc. periferik venöz kan alınarak DNA izolasyonu yapıldı. Y kromozom mikrolelesyonlarının belirlenmesi amacıyla, AZFa, b, c lokuslarına ait 13 STS (Sequence Targeted Site) bölgesinin analizi, multipleks PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile kullanılan kitin protokolüne uygun olarak yapıldı. Elde edilen PZR ürünlerine agaroz jelde elektroforez uygulanarak sonuçlar UV transilluminatörde değerlendirildi.

BULGULAR: 155 hastadan 85 (%54.5)'i azospermik, 28 (%17.9)'si şiddetli oligospermik, 25 (%16.1)'i orta oligospermik, 13 (%8.3)'ü hafif oligospermik, 5 (%3.2)'i normospermikti. 156 hastadan 7 (% 4.48)'inde Y kromozomu mikrolelesyonu saptandı. Y kromozomu mikrolelesyonlarının AZFa, b ve c lokuslarına ve sperm yoğunluklarına göre dağılımları Tablo 1'de yer almaktadır.

SONUÇ: Literatürde Y kromozom mikrolelesyon çalışmalarında insidens % 1 ile % 55 arasında farklılıklar göstermektedir. Güney ve ark. (2002)'ları 315 hasta ile

Poster Bildiriler

yapmış oldukları çalışmalarında mikrodelyasyon oranını % 4.1, Tağa S. (2008) doktora tez çalışmasında 63 infertil erkek hastada mikrodelyasyon oranını % 6.3 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızın sonucu (% 4.48'lik mikrodelyasyon oranı) Türkiye'de yapılmış olan diğer çalışmalar ile uyumlu gözükse de çalışmalarda kullanılan farklı metodolojik yöntemlerin mikrodelyasyon insidens oranlarında farklılıklara neden olabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle Avrupa Androloji Akademisi ve Avrupa Moleküler Genetik Kalite Kontrol Ağı, laboratuvarlar arasındaki Y kromozomu mikrodelyasyon oranlarındaki farklılıkları ortadan kaldırmak için bir standardizasyon getirerek, AZFa (sY 84, sY86), AZFb (sY127, sY134), AZFc (sY254, sY255) bölgelerini tanımlayan 6 adet STS çalışılmasının yeterli olacağını bildirmiştir.

Anahtar Kelimeler: AZF, azospermi, oligospermi, Y kromozomu mikrodelyasyonu

Tablo 1. Y kromozomu mikrodelyasyonlarının AZFa, b ve c lokuslarına ve sperm yoğunluklarına göre dağılımları

Hasta nr.	Yaş	Spermatozoa sayısı (cc)	Y kromozomu mikrodelyasyon analiz sonucu
1 Hasta 1	28	0	AZFc (sY254, sY255) DAZ geni Mikrodelyasyonu
2 Hasta 2	30	100.000	AZFc (sY254, sY255) DAZ geni Mikrodelyasyonu
3 Hasta 3	24	0	AZFc (sY254, sY255) DAZ geni Mikrodelyasyonu
4 Hasta 4	43	0	AZFc (sY254, sY255) DAZ geni Mikrodelyasyonu
5 Hasta 5	31	0	AZFb (sY117, sY125, sY127, sY134) Mikrodelyasyonu AZFc (sY254, sY255) DAZ geni Mikrodelyasyonu
6 Hasta 6	34	0	AZFc (sY254, sY255) DAZ geni Mikrodelyasyonu
7 Hasta 7	28	0	AZFa lokusu (DBY) DEAD BOX Y geni Mikrodelyasyonu

P98

ABCB1/MDR1 ve OPRM1 polimorfizmlerinin morfin tüketimi ve ağrı şiddeti üzerine etkileri

Yunus Arıkan¹, Türker Bilgen¹, Mert Akbaş², Halide Akbaş³, Bilge Karlı⁴, İbrahim Keser¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ağrı Polikliniği, Antalya

³Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı, Antalya

⁴Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Antalya

AMAÇ: Analjezikler ağrı kontrolünde birinci sırada yer alırlar. Bir analjezik olarak morfinin farmakokinetik ve farmakodinamikleri birçok polimorfik genin kontrolü altındadır. Biz bu çalışmada, ilaç dirençliliğinde rol oynayan ABCB1/MDR1(ATP-binding cassette B1/Multiple drug resistance 1) ve morfin için mü-opioid reseptörü kodlayan OPRM1(opioid receptor mu 1) gen polimorfizmlerinin, morfinin tüketimi ve

ölçülen ağrı şiddeti üzerine olan etkilerini araştırdık.

YÖNTEM: Abdominal cerrahi sonrası 82 Türk hastadan DNA izolasyonunu takiben, ABCB1/MDR1 geni C3435T polimorfizmi için PCR-RFLP tekniği ve OPRM1 geni polimorfizmleri ve mutasyonlarını belirlemek için ise genin 1-3 ekzonlarının DNA dizi analizi gerçekleştirildi. Serum morfin düzeyi, birinci ve 24.saatler için EMIT (enzyme multiplied immunassay technique) yöntemi ile belirlendi. Ağrı şiddeti, VRS (verbal rating scale) kullanılarak, 2-6 arasında skorlandı.

BULGULAR: Çalışmamızda bulunan tüm SNP'lerin (single nucleotid polymorphisms) alelik, genotipik, haplotipik frekansları hesaplandı, morfin tüketimi ve ağrı şiddeti ile karşılaştırıldı. OPRM1 geninde A118G'den başka beş farklı SNP (C17T, A204C, IVS2 +81 G>C, IVS2 +265 G>C, IVS2 +691 G>C) bulundu. G118 homozigot hastalarda morfin tüketimi yüksek ve ağrı şiddeti 3-5 arasında iken, A118G için heterozigot ve bileşik heterozigot olan hastalarda ağrı şiddeti 2-4 arasında bulundu. IVS2 +691 için heterozigot (GC) ve ABCB1/MDR1 C3435T için CT ve TT olan hastalarda ağrı şiddeti çok yüksek bulundu.

SONUÇ: Araştırmamızın bulguları analjezik kullanımında, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamiğini etkileyen bireysel genetik faktörlerin göz önünde bulundurulmasının hem ilaç biyoyararlanımı hem de ekonomik açıdan büyük katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Farmakogenetik, OPRM1, ABCB1/MDR1, Morfin, Ağrı

P99

Netherton sendromunda IL-10'un yüksek ekspresyonu önemli olabilir mi?

Sacide Pehlivan¹, Sibel Oğuzkan Balcı¹, Serhat İnalöz², Ercan Küçükosmanoğlu³, Tuğçe Sever¹, Özlem Keskin³, Aslıhan Gülel², Kamile Erciyas⁴

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Gaziantep.

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Gaziantep.

³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk-Alerji BD, Gaziantep.

⁴Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Gaziantep.

Netherton Sendromu (NETH) nadir görülen otozomal resesif bir hastalık olup, konjenital iktiyozis, yaygın eritrodermi, bambu saç ve şiddetli atopi bulguları ile karakterizedir. Hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen gen kromozom 5q32'de yer alan SPINK5 olup, gen ürünü serin proteaz

inhibitör molekülü LEKTI'dir. Ama mutasyon analizi çalışmalarında, genotip-fenotip ilişkisi kurulamaması fenotipik bulguların başka faktörler tarafından da etkilenebileceğini göstermektedir.

Çalışmanın amacı; sitokin gen polimorfizmleri (ekspresyonları) ile NETH arasında bir ilişkinin olup olmadığını NETH tanısı alan çocuğa sahip bir ailede analiz etmektir. NETH tanısı almış 18 aylık kız hasta ile sağlıklı olan iki erkek kardeşi ve ebeveynlerinin periferal kanından izole edilen DNA örnekleri kullanıldı. Beş farklı sitokin geninde bulunan 8 polimorfizm PCR-SSP yöntemi ile analiz edildi [IL-6 (-174), IL-10 (-1082; -819; -592), IFN- γ (+874), TGF- β 1 (+10;+25), TNF- α (-308)]. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; NETH hastanın diğer aile bireylerinden farklı olarak, IL-10 geninde GCC GCC haplotipini taşıdığı ve yüksek ekspresyonunun olduğu belirlendi. Bu çalışmada; immünregülasyon ve inflamasyonda pleiotropik etkisi bulunan IL-10 genine ait yüksek ekspresyon NETH'unda literatürde ilk kez gösterilmiş ve etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Netherton Sendromu, IL-6 (-174), IL-10 (-1082; -819; -592), IFN- γ (+874), TGF- β 1 (+10;+25), TNF- α (-308), Gen polimorfizmi

P100

Haim-Munk Sendromlu çocuğa sahip bir ailede sitokinler ile HLA DQ genotiplerinin belirlenmesi

Kamile Erciyas¹, Sacide Pehlivan², Serhat İnalöz³, Ali Fuat Erciyas⁴, Can Kılınçarslan², Tuğçe Sever²

¹Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Gaziantep.

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Gaziantep.

³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Gaziantep.

⁴AFE, Ortodonti Kliniği, Gaziantep.

Bu çalışmanın amacı; Adult Periodontitis (AP)'li bir baba, Aggressive Periodontitis (AGP)'li anne ile oğul, Haim-munk sendrom (HSP)'lu bir erkek ve sağlıklı bir kız çocuğunun bulunduğu bir ailede sitokin genotipleri

ve HLA DQ açısından bir farklılığın bulunup bulunmadığını araştırmaktır. Aile bireylerinin periferal kanından DNA izole edildi. Beş farklı sitokin geninde bulunan 8 polimorfizm [IL-6 (-174), IL-10 (-1082; -819; -592), IFN- γ (+874), TGF- β 1 (+10;+25), TNF- α (-308)] ile HLA-DQ'nun genotipleme

PCR-SSP yöntemi ile analiz edildi. IL6 Ekspresyon Genotipleri (EG)'nde aile bireyleri arasında bir farklılık gözlenmezken, HLA-DQ Genotip'ine bakıldığında; AP'li baba ile sağlıklı kızda 02/02, AGP'li ve HSP'li bireylerde 03/03 alelleri saptanmıştır. TGF- β 1'in tüm hastalarda (AP, AGP ve HSP) yüksek ekspresyon genotipi saptanırken, sağlıklı kızda ekspresyon genotipinin orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. IFN- α 'da sağlıklı kızda düşük, AP ve AGP'li hastalarda orta düzeyde, HSP'li hastada yüksek ekspresyon genotipinin olduğu gözlenmiştir. AGP ve HSP'li hastalarda; TNF α 'da düşük ekspresyon genotipi saptanırken IL10'da orta düzey ekspresyon genotipinin bulunduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak; IFN- α 'nın yüksek ekspresyon genotipinin HSP ile ilişkili olabileceği, oysa TNF α 'nın düşük ekspresyon genotipi ile IL10'un orta düzey ekspresyon genotipinin hem AGP hem de HSP ile ilişkili olabileceği literatürde ilk olarak bu aile çalışmasında gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HMS, IL-6 (-174), IL-10 (-1082; -819; -592), IFN- γ (+874), TGF- β 1 (+10;+25), TNF- α (-308), HLA-DQ, PCR-SSP

P101

Aromataz (CYP19) genindeki G→A polimorfizminin postmenopozal kadınlardaki serum seks steroid konsantrasyonları ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki

Ayfer Pazarbaşı¹, Mehmet Bertan Yılmaz¹, Sabriye Kocatürk Sel¹, İbrahim Ferhat Ürünsak², Sibel Başaran³, Ali İrfan Güzel¹, Mülkiye Kasap¹, Halil Kasap¹, Oktay Kadayıfçı²

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

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Aromataz, androjen biyosentezinde androjenlerin östrojene dönüşümünde anahtar role sahip bir enzimdir ve sitokrom p450 gen süperailisinin üyesi olan CYP19 geninin ürünüdür. CYP19'u inaktive edici mutasyonlar azalmış BMD (Kemik mineral yoğunluğu) ile ilişkilidir. Bununla birlikte polimorfik varyantlar gibi aromataz aktivitesine daha az etkisi olan varyasyonlar östrojen sentez oranını etkileyebilir ve osteoporozda katkıda bulunabilir. Exon 3' te sessiz bir polimorfizm (val 80'de G→A) tanımlanmış ve meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada CYP19 daki G→A polimorfizminin toplumumuzdaki

Poster Bildiriler

postmenopozal kadınlarda seks steroid konsantrasyonları ve BMD ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM: Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen DNA'ların CYP19 genotiplendirilmesi için PCR-RFLP yöntemi kullanıldı.

BULGULAR-SONUÇ: Postmenopozal çalışma gurubumuzun G→A polimorfizmi için genotip sıklığı %50 GA, %37.93 AA ve %12.06 GG olarak bulundu. AA genotipli kadınların serum estradiol konsantrasyonlarının, GA ve GG genotipli kadınlara oranla daha yüksek olduğu belirlendi. Böylece GA ve GG genotiplerinin daha yüksek osteoporoz riskine sahip olduğu görülmektedir. Sonuçta CYP19, postmenopozal kadınlarda osteoporoz için önemli bir aday genidir.

Anahtar Kelimeler: Aromataz, postmenopoz, polimorfizm, serum seks steroidleri

P102

Farklı periodontal hastalıklarda MIF genindeki promotor (-173) polimorfizminin araştırılması

Kamile Erciyas¹, Sacide Pehlivan², Tuğçe Sever², Mehri İçci², Ahmet Arslan²

¹Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Gaziantep.

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Gaziantep.

Bu çalışmanın amacı; Agresif Periodontitis (AgP), Kronik Periodontitis (KP), gingivitis (G) ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktörü (MIF) geni promotor (-173) polimorfizminin bir ilişkisinin olup-olmadığını araştırmaktır. AgP, KP ve G tanısıyla tedavi gören toplam 66 hasta ile 53 sağlıklı kontrolden izole edilen DNA örneklerinde MIF geni -173 bölgesine ait tek nükleotid polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile araştırılarak, allel ve genotip dağılımları kontrol ile hasta grupları arasında karşılaştırılmıştır.

AgP, KP ile kontrol grubu arasında hem genotip ve allel frekansları açısından anlamlı bir farklılık hem de Hardy-Weinberg Dengesi (HWE)'nden bir sapma gözlenmedi. Gingivitis hasta grubunda allel frekansları açısından anlamlı bir farklılık saptanamazken hem genotip sıklığı açısından anlamlı bir ilişki hem de HWE'den bir sapma gözlenmiştir.

Sonuç olarak; kontrol grubu ve gingivitis hasta grubu arasında genotip dağılımı açısından anlamlı bir ilişkinin bulunduğu ve GC yada CC genotipinin gingivitis riskini 4 kat artırabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Geni, -173 promotor polimorfizmi, PCR-RFLP, Periodontal hastalık, DNA.

P103

Multipl skleroz hastalarının beyin omurilik sıvılarında protein analizleri

Eda Tahir Turanlı¹, Timuçin Avcı¹, Melih Tütüncü², Sabahattin Saip², Aksel Siva²

¹İTÜ, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, MOBGAM, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

YÖNTEM: MS klinik alt grupları olarak, klinik izole sendrom (CIS) (s=26) ve yineleyen-düzelen (RRMS) (s=31), hastalar çalışmaya katılmıştır. Kontrol grubu, MS dışında enflamatuvar olmayan nörolojik bir hastalığı olan kişilerden (s=12), oluşmuştur. Hastalardan lumbar ponksiyon (LP) ile alınan BOS örneklerinde Western blot analizleri ile klinik ve kontrol grupları arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.

SONUÇ VE BULGULAR: RRMS ve kontrol grubu arasında Tau proteininin konsantrasyonu kontrol grubuna oranla RRMS grubunda %53 (p=0.0004), MOG proteini 76% (p<0.0001), GFAP proteini 67% (p=0.0034) ve NF – L proteinin %67 (p=0.0015) oranında arttığı saptanmıştır. Aynı proteinler için CIS ve kontrol grubu arasında ise, CIS grubunun Tau proteini konsantrasyonu kontrol grubuna oranla, 46% (p= 0.0029), MOG proteininde 77% (p<0.0001), GFAP proteininde 57% (p=0.0036) ve NF – L proteininde ise %68 (p= 0.0037) oranında arttığı gözlemlenmiştir. MBP proteini için ise istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir. Ön bulgularımız Tau, MOG, GFAP ve NF – L proteinlerinin hastalığın tanı ve seyrinde işlevi olabileceği yönündedir. Uzun dönemde, MS'in progresif formları ile birlikte örneklem sayısı artırılarak, serum ve BOS örneklerindeki uyuma bakılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz, BOS, protein belirteçleri, Tau, GFAP, MOG, NF-L, MBP

P104**Nazal polip dokusunda COX-2, ALOX12 ve iNOS genlerinin ifadenme düzeylerinin belirlenmesi**

Volkan Ergin¹, Akın Yılmaz¹, Fatih Çelenk², Sabri Uslu², Fikret İleri², Adnan Menevşe¹

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

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Beşevler, Ankara

Hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olan nazal polip, nazal mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genel toplumdaki görülme sıklığı %2-5'tir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) genleri ile çeşitli araşidonat lipoksijenaz (ALOX) genleri inflamasyon sürecine etkileri bakımından önemli roller üstlenirler. Bu çalışmada, nazal polip olgularında, Real-time PCR yöntemi ile COX-2, ALOX12 ve iNOS genlerinin ifadenme düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır. Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında polipektomi yapılan 10 hastadan alınan polip doku örnekleri ile aynı hastalara ait normal nazal mukoza doku örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak nazal poliplerde gözlenen ortalama COX-2 mRNA'sının ifadenme düzeyinin kısmen artmış olduğu gösterildi ($p > 0.05$). ALOX12 mRNA ifadenmesinin nazal poliplerde kısmen azaldığı bulundu ($p > 0.05$). Buna karşın nazal polip dokusunda iNOS mRNA ifadenme seviyesinin ise nazal mukoza dokusundan önemli ölçüde fazla olduğu bulundu ($p < 0.05$). Bu veri üst solunum yollarında nitrik oksitin sadece fizyolojik rol oynamadığı, ayrıca inflamatuvar süreçler ile de ilişkili olduğunu akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: ALOX12, COX-2, iNOS, Nazal Polip, Real-time PCR

P105**Cowden sendromlu hastada pTEN geni mutasyon analizi ve klinik özellikleri**

Yasemin Soysal¹, Genshu Tate², Tolga Acun³, Coşkun Polat⁴, Nevriye Polat⁵, Fatma Aktepe⁶, Yaşar Sivacı¹, M. Cengiz Yakıcıer³, Necat İmirzalıoğlu¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD; Afyonkarahisar.

²Showa Üniversitesi, Fujigaoka Hastanesi, Cerrahi Patoloji Bölümü, Yokohama; Japonya.

³Bilkent Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü; Ankara.

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD; Afyonkarahisar.

⁵Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Diş Kliniği; Afyonkarahisar.

⁶Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD; Afyonkarahisar.

AMAÇ: Cowden sendromu PTEN (phosphatase, tensin homologue, deleted on chromosome TEN) genindeki germline mutasyonların etkilediği otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Klinik tanı konsorsiyum kriterlerine göre konmaktadır fakat PTEN genindeki mutasyonlar kesin tanı için önemlidir. Çalışmamızda Cowden sendromunun klasik klinik belirtilerini gösteren bayan hasta ve onun aile bireylerinde PTEN mutasyonu analizi yapılarak sonuçlar kliniği ile birlikte değerlendirilmiştir. Hastanın klinik olarak, trichilemmoma, papillomatous lezyon, lipom, tiroid lezyon, gastrointestinal hamartoma, memenin fibrokistik hastalığı özelliklerini göstermektedir. Çalışmamızda Cowden sendromunda mutasyona uğradığı bildirilen PTEN geni mutasyonu analizi yapılarak klinik belirtilerinin birlikteliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Hastadan alınan kan örneği DNA'sından PTEN geninin ekzon ve intron/ekzon bağlantı bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve DNA dizi analizi ile analiz edilmiştir. Çalışma bulguları restiksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) ile tekrarlanmıştır.

BULGULAR: PTEN geninin Intron 5, splicing acceptor bölgesinde tek nükleotid değişikliği tespit edilmiştir (IVS5-2A>C). Hastanın kolon tubuler adenom, kolon hiperplastik polip örneklerinin patolojik incelenmesinde kullanılan bloklardan DNA elde edilerek aynı mutasyon bu örneklerde de bulunmuştur. Hastanın klinik olarak sağlıklı olan kız kardeşleri ve kız kardeşlerinin çocukları aynı mutasyon için analiz edilmiş ve wild tip oldukları belirlenmiştir.

SONUÇ: Literatür taramasına göre vakamız bu mutasyonun (IVS5-2A>C) tespit edildiği ikinci vakadır, Türkiye'den Cowden sendromlu bir hastada PTEN geni mutasyon analizi yapılarak mutasyon bildirilen ilk vakadır. PTEN geninin mutasyonlarının hangi fenotipik belirtilerden sorumlu olduğu tam netlik kazanmamıştır bununla birlikte bulunan her mutasyon tipinin neden olduğu klinik belirtiler hastalığı ve PTEN geninin fonksiyonunu anlamada öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Cowden sendromu, PTEN geni, mutasyon analizi

Poster Bildiriler

P106

Kalsiyum oksalat böbrek taş hastalığında E-kaderin geni 3'-UTR C/T polimorfizmi

Akın Yılmaz¹, Metin Onaran², İlker Şen², Mehmet Ali Ergün³, Ahmet Çamtosun², Bora Küpeli², İbrahim Bozkırlı², Sevda Menevşe¹

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

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Beşevler, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Beşevler, Ankara

Kalsiyum oksalat böbrek taş hastalığının gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek taşı kristallerinin çeşitli formları olmasına rağmen kalsiyum içeren kristallere daha yüksek sıklıkta rastlanmaktadır. Kalsiyum oksalat kristallerinin renal hücrelere karşı olan hasar verici etkisi böbrek taşlarının gelişmesindeki nedenlerden biri olabilir. Renal tübül hücrelerinde de sentezlenen bir adezyon molekülü olan E-kaderin molekülünün epitel hücrelerinin gelişimi, organizasyonu ile hücre bütünlüğünün korunmasında önemli rolleri vardır. Buna bağlı olarak epitel hücrelerin bütünlüğünün korunmasında iş gören E-kaderin molekülü ile renal epitel hücrelerde hasar oluşumuna neden olan kalsiyum oksalat kristallerinin birikimi arasında bir ilişki olabileceği akla gelmektedir. Bu nedenle çalışmamızda E-kaderin geninin (CHD1) 3' ucunda translasyonu yapılmayan bölgesinde yer alan polimorfizm (3'-UTR C/T) ile kalsiyum oksalat böbrek taş hastalığı arasındaki olası ilişkiyi araştırdık. Bu amaçla Gazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda kalsiyum oksalat taş hastalığı tanısı koyulan 143 hasta dahil edildi. Cerrahi tedavi veya ESWL işlemi sonrasında elde edilen taş örneklerinin analizi yapılarak taş kompozisyonu kalsiyum oksalat monohidrat veya dihidrat olan hastalar sonra çalışma grubuna alındı. Ayrıca kontrol grubu olarak ailesinde taş öyküsü ve radyolojik açıdan taş oluşumu görülmeyen 154 birey dahil edildi. Bireylerden alınan kan örneklerinden genomik DNA elde edildikten sonra PCR-RFLP yöntemi kullanılarak genotipler belirlendi. Yapılan analizler sonrasında CHD1 3'-UTR C/T polimorfizminin hem genotip hem de allel sıklıklarının hasta ve kontroller arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşturmadığı belirlendi ($p > 0,05$).

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum oksalat böbrek taşı, E-kaderin geni, PCR, Polimorfizm, RFLP

P107

Sendromik olmayan Türk işitme kayıplı olgularda otoferlin (OTOF) gen mutasyonlarının belirlenmesi

Çağlar Doğuer¹, Akın Yılmaz¹, Volkan Ergin¹, Sevda Menevşe¹, Yıldırım Bayazıt², Adnan Menevşe¹

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

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz AD, Beşevler, Ankara.

İşitme kaybı, en sık görülen duyuşsal bozukluk olup 1000 doğumda yaklaşık 1-3 oranında görülmektedir. Etiyolojilerine göre işitme kayıpları, genetik ve çevresel kökenli işitme kayıpları olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir. İşitme kayıplarının yaklaşık %50'si genetik nedenlidir. Genetik işitme kayıpları, işitme kaybına eşlik eden başka semptomların bulunup bulunmamasına göre sendromik veya sendromik olmayan işitme kayıpları olarak sınıflandırılırlar. Sendromik olmayan işitme kayıpları genetik nedenli işitme kayıplarının %70'ini oluşturur. Prelingual başlangıçlı sendromik olmayan işitme kaybında otozomal resesif kalıtım %80 gibi yüksek oranında görülmekte iken otozomal dominant %20, X'e bağlı kalıtım %1 ve mitokondriyal kalıtımda <%1 oranında gözlenmektedir. Sendromik olmayan işitme kaybı ile ilgili tanımlanan genlerden biride OTOF' dur.

Bu çalışmanın amacı, OTOF geninde belirlenen ve işitme kaybı ile ilişkili olduğu bilinen 6 OTOF gen mutasyonunun (Leu1011Pro, Arg1939Gln, Pro1987Arg, Gln829Ter, c.1651delG ve c.4799+1G>C) sendromik olmayan Türk işitme kayıplı olgularda araştırılmasıdır. Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında sendromik olmayan işitme kaybı tanısı almış olan 95 hasta dahil edildi. Hastalardan alınan kan örneklerinden genomik DNA elde edildikten sonra araştırılan mutasyonları belirlemek amacıyla PCR-RFLP tekniği kullanıldı.

Çalışma sonucunda, sendromik olmayan Türk işitme kayıplı 95 hastanın, araştırılan 6 OTOF gen mutasyonundan (Leu1011Pro, Arg1939Gln, Pro1987Arg, Gln829Ter, c.1651delG ve c.4799+1G>C) hiçbirini taşımadığı belirlendi. Diğer toplumlarda gözlenen mutasyonların bu çalışmada belirlenmemesi Türk toplumuna özgü olan henüz tanımlanmamış mutasyonların olabileceğini de düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mutasyon, OTOF, PCR, RFLP, Sendromik olmayan işitme kaybı

P108**t(4,21) ve t(21,21) taşıyıcılı bir annenin bebeğinin trizomi 21 profilinin FISH analizi ile belirlenmesi**

Funda Sibel Pala¹, Kıymet Tabakçioğlu¹, Ülfet Vatansver Özbek²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Edirne

AMAÇ: Down sendromunda +21'e neden olan farklı karyotip varyasyonlara rastlanılmaktadır. Bunların bir kısmı mayoz bölünme sırasında 21 numaralı kromozomun ayrılmasından (non-disjunction) kaynaklanır. Diğer bir kısmının nedeni ise anne veya babanın taşıdığı D grubu (13, 14, 15. kromozomlar) ile 21. kromozomun yaptığı füzyon translokasyonu yani Robertsonian translokasyondur. Bu kişiler kromozom sayılarının tam olması nedeniyle dengeli taşıyıcı olarak ifade edilir. Ancak bu translokasyonların aktarılması durumunda bebek fazladan bir 21. kromozoma sahip olacaktır. Bu çalışmada Down fenotipi göstermesi nedeniyle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarına gönderilen, t(14,21) ve t(21,21) taşıyıcısı olduğunu belirlediğimiz anne ve +21'li kız bebeğin kalıtım modelinin tartışılması amaçlandı.

YÖNTEM: LSI 21(q22), LSI 14 (q32.3) ve tüm kromozom 21 problemleri kullanılarak FISH analizi yapıldı.

BULGULAR: Lokusa spesifik 21(q22), probu kullanılarak interfaz hücrelerinde yapılan FISH analizlerinde annede % 4, bebekte ise % 88 oranında trizomi 21'e rastlandı. Tüm kromozom 21 probu ile tekrarlanan analizlerde annenin % 12 oranında 21,21 füzyonu ve % 46 oranında D grubu bir kromozomla füzyon translokasyonuna sahip olduğu görüldü. LSI 14(q32.3) probu ile yapılan analizde bunun 14. kromozom olduğu tespit edildi. Bebekte tüm kromozom 21 ve LSI 14(q32.3) problemleriyle yapılan analizlerde % 90 oranında trizomi 21 tespit edildi. Bunun, % 31'inin t(14,21)'den, % 7'sinin ise 21,21 füzyonundan kaynaklandığı görüldü.

SONUÇ: Ebeveynlerden birinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olması durumunda bunun bebeğe aktarılma olasılığı yüksektir. Bu olguda da annenin taşıdığı t(14,21) ve t(21,21)'in bebeğe aşağı yukarı aynı oranlarda aktarıldığı görülmektedir. Bunun yanı sıra gözlemlenen %53 oranındaki +21'e ise mayoz bölünme sırasında ayrılmanın neden olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, FISH, t(14,21), t(21,21)

P109**Düşük örneklerinde sitogenetik analiz sonuçları**

Nurten Kara¹, Gülsen Ökten¹, Şengül Bekar Tural¹, Sezgin Özgür Güneş¹, Davut Güven², İdris Koçak², Alaaddin Balcı³

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

³Kadın Doğum ve Çocuk Bakımevi, Samsun

AMAÇ: Tüm gebeliklerin, farklı gebelik haftalarında spontan düşük riski %15-20'dir.

Düşük örneklerinde kromozom anomalisi sıklığı %50-60 arasında değişmektedir. Geriye dönük olarak planlanan bu çalışmada laboratuvarımıza gelen düşük örneklerinde gözlenen sitogenetik anomaliler değerlendirildi.

GEREÇ-YÖNTEM: Samsun ve çevresinden 2006-2009 tarihleri arasında sitogenetik laboratuvarımıza gönderilen, çoğunluğu ilk trimester düşüğü olan toplam 110 düşük materyaline doku kültürü yapıldı. Elde edilen kromozomlara GTG (Tripsin-Gimza) bantlama uygulanarak karyotip analizleri yapıldı.

BULGULAR: Sitogenetik inceleme yapılan düşük materyallerinin 83 (% 75.5)'ünde normal kromozom yapısı gözlenirken, 12 (%11)'inde anöploidi, 6 (%5.4)'da mozaik anöploidi, 4 (%3.6)'de poliploidi, 2(%1.8)'sinde mozaik poliploidi, 2(%1.8)'inde translokasyon ve 1(% 0.9)'da inversiyon gözlenmiştir.

SONUÇ: Düşüklerin %75,5'unda normal kromozom yapısı, %24,5'unda ise kromozom anomalisi gözlenmiştir. Çalışmamız, bölgemizde ilk kez yapıyor olması ve düşüklerdeki kromozom anomalisi sıklığının saptanması açısından önemlidir. Düşük örneklerinde sitogenetik incelemenin yapılması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi sonraki gebelikler için dikkatli olunmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Düşük örneği, doku kültürü, kromozom analizi

Poster Bildiriler

P110

Beta Talasemi mutasyonlarının bölgemizdeki dağılımı

Gönül Zişan Öncel, Nilnur Eyerci, Atilla Topçu, İbrahim Pirim

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum

AMAÇ; Hemolitik mikrositik anemi olarak ortaya çıkan β -Talasemi otozomal resesif kalıtım götsen tek gen hastalıklarından biridir. Türkiye'deki dağılımı ve sıklığı bölgesel olarak farklılık göstermekle birlikte, ortalama insidansı ~ %4 olarak tespit edilen β -talasemi gen mutasyonlarının dağılımını bölgesel olarak takip etmek amacı ile bu çalışma yapıldı.

YÖNTEM; Çalışma grubunu oluşturan 125 hastadan alınan DNA'lar 14 farklı β globin gen mutasyonunu (IVS1.1, IVS1.110, IVS1.5(G/C), IVS1.5(G/A), IVS1.6, IVS2.1, IVS2.745, -30, -87, CD5, CD8-9, CD39, CD44, HBD, HBS) tanımlamak için spesifik PCR işlemine tabi tutuldu. Elde edilen amplikonlar nanochip yöntemi ile analiz edildi.

BULGULAR; Otozomal resesif kalıtım gösteren β talasemi için yaş ve cinsiyet sınırı belirlenmedi. Laboratuvarımıza β talasemi tanısı ile çeşitli kliniklerden 125 hasta başvurdu. Çalışmamız sonucunda 34 hastada mutasyon tespit edildi. Mutasyonlu hastaların % 76,5 heterozigot, % 17,6 homozigot ve % 5,9 bileşik heterozigot formunda olduğu tespit edildi.

SONUÇ; Elde ettiğimiz sonuçlara göre Erzurum ve çevresinde en yaygın olan mutasyon IVS 1.110 (%32,4) olup, bunu IVS 1.6 (%23,5), CD44 (%17,6), CD39 (%5,9), IVS 2.1 (%11,8), IVS 1.5 (%11,8), IVS 1.1(%2,9) takip etmektedir. Çalışmamız sonucunda β talasemi tanısı ile laboratuvarımıza gelen ancak nanochip yöntemi ile mutasyon tespit edemediğimiz hastalar için β globulin gen sekansı yapılarak bölgeye özgü farklı mutasyonların taranması ile çalışma genişletilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Beta Talasemi, mutasyon, nanochip

P111

Ailesel t(9;11)(p12;p11.2) ve infertilite

Gülşen Ökten1, Nurten Kara1, Davut Güven2, Şengül Bekar Tural1, Cazip Üstün2

1Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Samsun

2Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

AMAÇ: Bu çalışmada, sekiz yıldır infertil, dört IUI (Intrauterin İnseminasyon) denemesinin başarısız, IVF (In Vitro

Fertilizasyon) denemesinin ikincisinde başarılı olan fakat 8 haftalıkken gebelik kaybı yaşayan bir çift sunuldu.

YÖNTEM: Sitogenetik analizde, periferik kandan elde edilen kromozomlara Tripsin Gimza Bantlama (GTG) uygulanarak karyotip analizleri yapıldı.

BULGULAR: Fenotipik olarak normal görülen olguların karyotipleri 46,XX ve 46,XY,t(9;11)(p12;p11.2) olarak saptandı. Üç yıl sonunda gebe kalabilen ve ilk gebeliğinde 9 aylık ölü doğum ve bir kez ilk trimester düşüğünden sonra sağlıklı çocuk sahibi olabilen erkek olgunun annesinde de aynı translokasyon bulundu. Baba hayatta olmadığından incelenemedi. Ayrıca olgunun iki dayısının oğullarından biri 15 yıllık evli ve infertil, diğeri 5 yıldır evli ve infertilidir, bu kişilere henüz ulaşılamadığından incelenememiştir.

SONUÇ: Dengeli translokasyonlu olgumuzun verebileceği gametlerden özellikle 9p monozomisi ve infertilitenin birlikte görüldüğü benzer translokasyonlu olgular karşılaştırılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ailesel dengeli translokasyon, infertilite

P112

Sayısal cinsiyet kromozom düzensizlikleri ile antisosyal-agresif davranış bozukluğu arasındaki bağlantının değerlendirilmesi

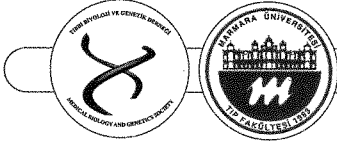
Zeynep Karakan1, Davut Alptekin1, Osman Demirhan1, Deniz Taştemir1, Erdal Yurt2

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

2Adana Doktor Ekrem Tok Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Adana

AMAÇ: Antisosyal Kişilik Bozukluğu (AKB) kişinin kognitif yetilerinde, temel duygulanım ve düşünce yapısında belirgin bozulmaya yol açmayan, kendini özellikle davranış alanında göstererek insanlar arası ilişkilerde, aile ve iş yaşamında parçalanmaya neden olabilen, hastadan çok topluma huzursuzluk veren, kronik ve tedaviye dirençli bir ruhsal bozukluktur. AKB'nun sebepleri bilinmemekle birlikte biyolojik ve genetik faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, AKB ve agresif davranıştan sayısal cinsiyet kromozom düzensizliğinin rol oynayabileceğini göstermeyi amaçlanmaktadır.

YÖNTEM: Antisosyal kişilik bozukluğu olan ve agresif davranış sergileyen, bu nedenle Adana Doktor Ekrem Tok Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde tedavi görmekte olan iki erkek hasta, kromozom analizlerinin yapılması amacı ile



Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarına yönlendirilmiş ve standart sitogenetik yöntemlerle karyotip analizleri yapılmıştır.

BULGULAR: Yapılan sitogenetik inceleme sonucunda hastalardan birinin 47,XXX, diğerinin ise 47,XXY kromozom kuruluşuna sahip olduğu belirlenmiştir.

SONUÇ: AKB ve agresif davranış sergileyen erkek bireylerde bu davranıştan sorumlu olan faktörün cinsiyet kromozom artışından kaynaklandığı ve bireylerin davranışlarını hatta kişiliğini olumsuz yönde etkilediğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Anöploidi, Antisozyal Kişilik Bozukluğu, XYY ve XXY Sendromları.

P113

Agressif Periyoditiste risk faktörleri olarak TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6 ve IFN- γ gen polimorfizmleri: Ön çalışma

Kamile Erciyas1, Sacide Pehlivan2, Tuğçe Sever2, Mehri İğci2, Ahmet Arslan2, Recep Orbak3

1Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Gaziantep.

2Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Gaziantep.

3Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Erzurum.

Bu çalışmanın amacı, Agresif Periodontitis (AP) ile sitokin gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Oniki AP ve 30 sağlıklı kontrolden izole edilen DNA örneklerinden IL-6, IL-10, IFN- γ , TGF- β 1 ve TNF- α genlerine ait 8 polimorfizm PCR-SSP yöntemi ile araştırıldıktan sonra, allel ve genotip dağılımları hasta ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. AP ve kontrol grubunda IL-6, IL-10, IFN- γ , TGF- β 1(C25/G25) ve TNF- α genotip ve allel frekansları açısından anlamlı bir farklılık ile Hardy-Weinberg dengesinden sapma gözlenmezken, TGF- β 1(T10/C10)' da TC genotipinin istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (0.032).

Sonuç olarak; TGF- β 1 TC genotipinin AP'nin etyopatogenezinde etkili olabileceği düşünülmekle beraber daha geniş hasta grubunda çalışılmasının gerekli olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sitokin gen polimorfizmleri, agressif periyodontitis, etyopatogenez, PCR-SSP

P114

Late Onset Papillon-Lefevre Sendromu: Olgu sunumu

Kamile Erciyas1, Sibel Pehlivan2, Serhat İnalöz3, Ali Fuat Erciyas4, Tuğçe Sever2

1Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD.

2Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD.

3Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD.

4AFE, Ortodonti Kliniği, Gaziantep.

Papillon- Lefevre Sendromu (PLS), otozomal resesif olarak aktarılan el ve ayak tabanında hiperkeratozik kalınlaşmalara ve periodontal hastalığa bağlı daimi ve süt dişi kayıplarının görüldüğü kalıtsal bir hastalıktır. Klasik PLS hastaları ile ilgili çok sayıda araştırma olmasına rağmen PLS' nin gecikmiş tipiyle ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu vaka raporunda, gecikmiş tip PLS'ye bağlı olarak orta derecede etkilenmiş periodontal dokuların değerlendirilmesi, sitokin ve MIF genotipinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastadan alınan 3 ml kandan tuzda çöktürme yöntemine göre DNA izole edildi. Sitokin (IL-6, IL-10, IFN- γ , TGF- β 1, TNF- α) genotipleme için diziyeye spesifik PCR yöntemi ile yapıldı. TNF α (-238,-857) ve MIF genine ait -173 polimorfizmine PCR-RFLP yöntemi ile bakıldı. IL-6, IL-10, IFN- α , TNF- α 'nın yüksek ekspresyonu, TGF- β 1 orta ekspresyonu olduğu ve MIFgeninde ise GC genotipinin bulunduğu belirlendi. Bu sonuçlar; literatürde yer alan Late Onset Papillon-Lefevre Sendromu'nun immün sistemle ilgili ilk ayrıntılı çalışma verileridir.

Anahtar Kelimeler: Late-onset Papillon-Lefevre Sendromu, Periodontitis, Sitokin, PCR-SSP, gen ekspresyonu.

P115

Konya bölgesinde koroner arter hastalığı ile IRS1 genindeki G972R polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması

Hülya Özdemir1, Hilal Ankoğlu1, Nilay Ersöz İşitez1, Dudu Erkoç Kaya1, İlknur Can2, Nazan Karaoğlu3, Ahmet Bülent Turhan1

1Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

2Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

3Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Ana Bilim Dalı, Konya

AMAÇ: Koroner arter hastalığı (KAH) dünya çapında kardiyovasküler kökenli ölümlerin önde gelen nedenlerinden

Poster Bildiriler

biridir. Çeşitli yatkınlık genleri ile çevresel faktörlerin birlikte etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemisinin KAH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. IRS-1 (İnsülin reseptör substrat-1) geninin insüline dirençli hastalıklarda rol oynadığı ve bu nedenle KAH'ın gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda Konya bölgesindeki Koroner Arter Hastalarında, IRS1 G972R polimorfizminin hastalıkla ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmamıza, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD ve Konya Numune Hastanesi Kardiyoloji Bölümünden 108 hasta ve 54 sağlıklı birey alındı. Hasta seçimi; yaşları birbirine uyumlu, koroner anjiyografi yapılmış, koroner arterlerinde %70 ve üzerinde darlık saptanıp KAH teşhisi konmuş ve miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş olması, kontrol seçimi ise koroner arterleri normal ve KAH aile öyküsü olmaması dikkate alınarak yapıldı. Periferal kan örneklerinden genomik DNA izole edildi. Hedef gen bölgesi PCR-SSCP yöntemi ile tarandı. Dizi analizi ile genotipler belirlendi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS11 programı ile yapıldı. Çalışma S.Ü. Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi.

BULGULAR: IRS-1 G972R polimorfizminde KAH hastalarında A/A, A/G ve G/G genotiplerinin görülme sıklıkları sırasıyla %1.9, %12.1 ve %86 ve kontrol grubunda görülme sıklıkları sırasıyla %0, %9.3 ve %90.7 olarak tespit edildi. G972R polimorfizminde A/A, A/G ve G/G genotiplerinin görülme sıklığı bakımından hasta ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızda, IRS-1 G972R polimorfizminin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Hasta ve kontrol sayısının artırılması ve IRS-1 G972R polimorfizminin diğer genetik değişikliklerle birlikte değerlendirilmesi hastalığın genetik temelinin ortaya konulmasında daha faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: IRS-1 geni, koroner arter hastalığı, PCR-SSCP yöntemi, polimorfizm

P116

Antalya'da tanımlanan Hb G-Coushatta [beta22(B4)Glu-->Ala]'nın genetik orijini

İbrahim Keser¹, Akif Yeşilipek², Güven Lüleci¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Talasemi Tanı, Tedavi ve Araştırma Ünitesi, Antalya

AMAÇ: Anormal hemoglobinler dünyada beta-talasemiden sonra en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Bu çalışmada, Antalya'da tanımlanmış olan Hb G-Coushatta'nın genetik orijininin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışmada, beta-talasemi taşıyıcılıkları HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ile belirlenen ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Talasemi Ünitesi tarafından takip edilen 5 bireyin Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında genomik DNA izolasyonunu takiben, beta-globin geninin PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile çoğaltılması, RDBH (ters dot blot hibridizasyon) ve DNA dizileme yöntemleriyle mutasyon taraması yapıldı. Olguların hem klinik hem de biyokimyasal incelemeleri gerçekleştirildi. DNA dizi analizi ile gen içi SNP'lere bakılarak literatür öncülüğünde varyant hemoglobinin orijininin belirlenmesine gidildi.

BULGULAR: Çalışmamızda birbirleriyle ilişkisi olmayan, HPLC ile biri Hb E, biri Hb D, üçü anormal hemoglobin varyantı şüphesi olmak üzere beş farklı bireyde beta-talasemi taşıyıcılığı saptandı. Bu 5 olgu, bölgemizde yaygın olan 22 mutasyonu gösteren RDBH strip çalışmasında normal bulundu. Yapılan DNA dizi analizi ile olguların beta-globin geninin Cod 22'inde A-C dönüşümü ile karakterize Hb G-Coushatta [beta22(B4) Glu-Ala] taşıdıkları tespit edildi. SNP analizinde ise beş olgudan 4'ünün beta-globin geni Cod 2 (CAC)'de C SNP'isi ile Chinese Coushatta, bir olgunun ise Cod 2 (CAT)'de T SNP'isi ile Louisiana Coushatta'ya sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca Cod 2 (CAT)'de T SNP'isi ile Louisiana Coushatta'ya sahip olguda IVS2-16 (C-G) ve IVS2-666 (T-C) SNP'lerinin heterozigot birlikteliği tespit edildi. SNP'ler ve hematolojik fenotipler karşılaştırıldı.

SONUÇ: Araştırmamızın bulguları Antalya'da tanımlanan Hb G-Coushatta'nın iki farklı orijinden geldiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, bu hemoglobin varyantının orijininin belirlenmesi, diğer mutasyonlarla birlikteliği ve klinik yansıması bakımından önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anormal hemoglobin, Cod 22 (A-C), Hb G-Coushatta, SNP

P117**Kalsiyum oksalat böbrek taş hastalığında fibronektin geni HindIII polimorfizminin önemi**

Akın Yılmaz¹, Metin Onaran², İlker Şen², Mehmet Ali Ergun³, Ahmet Çamtosun², Bora Küpeli², İbrahim Bozkırlı², Sevda Menevşe¹

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

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Beşevler, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Beşevler, Ankara

Kalsiyum oksalat böbrek taş hastalığının gelişimi çevresel ve genetik faktörlerin etkisi altındadır. Yapısında kalsiyum içeren kristaller en sık gözlenen formlardır. Yapılan çalışmalarda taş oluşumunda inhibitör etki gösteren iyonik ve aniyonik moleküller tanımlanmıştır. Aniyonik inhibitörler grubuna Tamm-Horsfall glikoproteini, glikozaminoglikanlar, nefrokalsin, osteopontin, bikunin ve fibronektin molekülleri dahildir. Fibronektin taş oluşumundaki baskılayıcı etkisini kalsiyum oksalat kristallerinin yüzeyine tutunarak göstermektedir. Böylelikle kristallerin birikmesini engellediği gibi kristallerin renal tübüler hücrelere tutunmasını da engellemektedir. Glikoprotein olan fibronektin 75 kb uzunluğundaki FN1 geninden kodlanmaktadır ve gende çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Çalışmamızda kalsiyum oksalat taş hastalığının gelişiminde rol oynayabileceğini düşündüğümüz FN1 geninde tanımlanmış olan HaellIb, MspI ve HindIII polimorfizmlerinin hastalık ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalında kalsiyum oksalat taş hastalığı tanısı koyulan 143 hasta dahil edildi. Cerrahi tedavi veya ESWL işlemi sonrasında elde edilen taş örneklerinin analizi yapılarak taş kompozisyonu kalsiyum oksalat monohidrat veya dihidrat olan hastalar sonra çalışma grubuna alındı. Ayrıca kontrol grubu olarak ailesinde taş öyküsü ve radyolojik açıdan taş oluşumu görülmeyen 154 birey dahil edildi. Bireylerden alınan kan örneklerinden genomik DNA elde edildikten sonra PCR-RFLP yöntemi kullanılarak genotipler belirlendi. Yapılan analizler sonucunda FN1 geni HindIII polimorfizminin genotip dağılımının hastalık ile ilişkili olduğu ve bu polimorfizm açısından hem F alleli sıklığının hem de FF genotipine sahip bireylerin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğunu belirledik ($p < 0,05$). Buna karşın çalışmamızda araştırdığımız diğer iki polimorfizm (HaellIb, MspI) açısından böyle bir ilişkiye rastlamadık ($p > 0,05$).

Anahtar Kelimeler: Böbrek taş hastalığı, Fibronektin geni, PCR, Polimorfizm, RFLP

P118**Çukurova bölgesinde Apo B allel sıklığı**

Davut Alptekin¹, Ahmet Genç², Semra Koç¹, Zeynep Karakan¹, Mehmet Ali Erkoç¹, Mehmet Akif Çürük²

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

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Genetik hastalıkların doğum öncesi tanısı için gebeliğin 10-12. haftaları arasında alınan CVS (Chorionic Villus Sampling) günümüzde sık kullanılan meteryallerden birisidir. CVS'den maternal kontaminasyonu ekarte etmek için PCR (Polimerase Chain Reaction) temeline dayalı VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) yöntemlerinden ApoB (Apolipoprotein B) gen lokusunun önemli bir yeri bulunmaktadır.

YÖNTEM: Anne ve baba adaylarından alınan kan örnekleri ile CVS'den izole edilen DNA kullanılarak, ApoB gen lokusu spesifik primerler ile amplifiye edilmiştir. Jel elektroforezi ile ayrıştırılan PCR ürünleri, etidyum bromür ile boyanmış UV transiliminatörde görüntülenerek resimleri çekilmiştir.

BULGULAR: Anne, baba ve fetusa ait PCR sonuçları karşılaştırılarak, aile bireylerinden fetusa aktarılan genler tespit edilmiştir. Apo B gen lokusu heterozigot olan annelerden sadece bir allelin fetusa geçtiğinin belirlenmesi, CVS'de kontaminasyonun bulunmadığını göstermektedir.

SONUÇ: ApoB lokusu için VNTR analizi ile bulaşma tespit edilirse tekrar CVS alınması gerekmektedir. Bu gen için anne homozigot olarak tespit edilirse farklı VNTR lokuslarından faydalanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ApoB, PCR, VNTR, CVS

P119**Orta Karadeniz bölgesinde tromboz riski bulunan hastalarda faktör V, protrombin ve MTHFR gen polimorfizmleri**

Hasan Bağcı¹, Nurten Kara¹, Sezgin Güneş¹, Emre Taşkın¹, Nevin Karakuş¹, Kazım Özdamar²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

²Osman Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: Kalıtsal trombofili nedenleri arasında bulunan faktör V, protrombin ve MTHFR genleri iyi tanımlanmış tek nükleotid polimorfizmlerine (SNP'ler) sahip olup, bu durum



Poster Bildiriler

da onların populasyon-temelli büyük çaplı genotipleme çalışmalarında kullanılmalarına olanak vermektedir. Biz de, bu nedenle, orta Karadeniz bölgesinde tromboz riski bulunan hastalarda trombofilik gen mutasyonlarının sıklığını belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Şubat 2005-Nisan 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yatan yada ayaktan tedavi olan ve olası tromboz riski nedeniyle çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza genetik tanı için yönlendirilen toplam 1353 hasta (873 kadın ve 480 erkek) bu çalışmaya alındı. Periferik kandan 'salting-out' metoduyla saflaştırılan DNA'lar FV-PTH-MTHFR StripAssay metoduyla faktör V Leiden (G1691A), protrombin (G20210A) ve MTHFR (C677T) gen mutasyonları açısından çalışıldı.

BULGULAR: Genetik test isteme nedenleri arasında emboli (%28.4), koroner arter ve kalp hastalığı (% 14.6), düşük (%13.7), anemi (%7.3), infertilite (% 5.5), tromboz (%5.0), malign neoplazi (%3.8) ve diğerler nedenler (% 21.7) bulunmaktadır. Protrombin, faktör V Leiden ve MTHFR heterozigotluk yüzdesi sırasıyla 3.5; 8.0; ve 31.5 olarak bulunurken; aynı genler için homozigotluk yüzdesi, sırasıyla, 0.8; 1.8 ve 10.0 olmuştur.

SONUÇ: Orta Karadeniz bölgesinde, ilk kez çalışılan ve tromboz riskini artıran protrombin, faktör V ve MTHFR genlerinin allelik frekans dağılımlarının belirlenmesi bu mutasyonların ülkemizdeki sıklığı bilgisine ve genetik ve çevre etkileşimlerinin anlaşılmasına katkı yapacaktır.

Anahtar Kelimeler: Faktör V Leiden, MTHFR 677, protrombin G20210A, StripAssay

P120

Bronkopulmoner displazide Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) 4G/5G polimorfizminin rolünün araştırılması

Hasibe Verdi¹, Deniz Anuk İnce², Ayşe Taneri¹, Yaprak Yılmaz¹, Ayşe Canan Yazıcı³, Namık Özbek², Fatma Belgin Ataç¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD

²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

³Biyostatistik AD

AMAÇ: İnflamatuvar hastalıklarda proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu alveoler boşlukta doku faktörü salınımı gerçekleşmekte, plazminojen aktivatör inhibitörünün fazla oluşu fibrinin yıkılmasını engellemekte ve fibrozis gelişimine yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Bronkopulmoner

displazi (BPD), günümüzde de prematüre bebeklerde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Aynı gebelik haftası ve doğum ağırlığında doğan bebeklerin tümünde BPD gelişmemesi, hastalığın patogenezinde farklı yatkınlık faktörlerinin rolünü düşündürmektedir. Bu nedenler arasında plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) geni 4G/5G polimorfizmi olası moleküler faktörlerden biri olarak ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda prematüre infantlarda PAI-1 geni 4G/5G polimorfizminin BPD gelişimindeki rolünü araştırdık.

YÖNTEM: Çalışmamıza yenidoğan dönemi sonrası hayatta olan ve BPD tanısı alan 98 preterm bebek, BPD gelişmeyen 94 preterm bebek dahil edilmiştir. Genomik DNA izolasyonunu takiben PAI-1 4G/5G genotiplemesi PZR-RFLP analizi ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: PAI-1 genotip frakansları bronkopulmoner displazi grubunda 4G/4G (%43,9), 4G/5G (%27,5), 5G/5G (%28,6), kontrol grubunda ise 4G/4G (%42,6), 4G/5G (%28,7) 5G/5G (%28,7) olarak bulundu. İki grup arasında genel olarak veya alt gruplara ayrıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

SONUÇ: Çalışmamız, BPD gelişiminde PAI-1 4G/5G polimorfizminin ilişkisinin bulunmadığını işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi (BPD), PAI-1 4G/5G

P121

Maternal ve fetal MBL2 genotiplerinin term ve preterm doğumlarla ilişkisi

Ayşe Taneri¹, Hasibe Verdi¹, Mutlu Karakaş², Ayşe Canan Yazıcı³, Aylin Tarcan², Namık Özbek², Ali Haberal⁴, Fatma Belgin Ataç¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD

²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

³Biyostatistik AD

⁴Etilik Zübeyde Hanım Doğumevi, ANKARA

AMAÇ: Fetusun devamlılığını sağlayabilmek için fetal immünitenin tanınması ve maternal immünitenin baskılanması gereklidir. Bu baskılanma sürecinde oluşan değişikliğe bağlı olarak, gestasyonel yaş etkilenecek preterm doğumları tetikler. Gestasyonel sürecin belirlenmesinde önemli rol oynayan inflamatuvar yanıtın oluşmasında görevli olan proteinleri kodlayan genlerdeki varyasyonlar ise insidansı %9 olan preterm doğumlara yatkınlık faktörü olabilir. Mannoza bağlayan lektin-2 (MBL2), karaciğerden sentezlenen ve hipogammaglobulinemik fazda rol oynayan

lektin yolağı proteindir. Maternal serum düzeyinin, gebeliğin ilk trimesterinde artışına ek olarak, plasantasyon ve hamileliğin devamında da işlevsel olduğunun anlaşılması, MBL2'nin gebelik komplikasyonları-inflamasyon ilişkisinin aydınlatılmasında belirteç olabileceğini göstermektedir. Serum düzey farklılığı, 10q11.2-q21'e lokalize olan MBL2 geninin promotör ve 1. ekzonundaki tek nükleotid polimorfizmlerinden kaynaklanmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda term ve preterm doğumlarla maternal-fetal MBL2 genotiplerinin ilişkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM: 100 term (38,8±1,2 hafta) ve 83 pretermden (30,2±2,7 hafta) elde edilen maternal ve kord kan örneklerinden genomik DNA izolasyonunu takiben MBL2 kodon 52 (rs5030737), 54 (rs1800450) ve 57 (rs1800451) genotipleme PZR-RFLP analizi ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Kodon 57 polimorfizminin toplumumuza özgü olmadığı, term doğumlarda maternal kodon 54 230 G/A genotipinin preterm doğum yapan annelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.045$) saptanmıştır. Preterm grupta, fetal-maternal kodon 54 GG genotip sıklığının term fetal-maternal gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

SONUÇ: Gebelik, inflamasyonun arttığı bir süreçtir. Proinflamatuvar sitokin olan MBL2'nin yüksek düzeyde olması, erken doğumu tetikleyebilecek bir faktördür. MBL2 kodon 54 230 G/A genotipi, MBL2 sentezindeki azalmadan sorumludur. Bulgularımız, gestasyonel sürecin uzamasına neden olan genotipin bir avantaj olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: MBL-2 genotipi, preterm doğum

P122

Orta Karadeniz bölgesinden 205 hastanın kistik fibroz mutasyonları açısından analizi

Hasan Bağcı¹, Sezgin Güneş¹, Nurten Kara¹, Nevin Karakuş¹, Emre Taşkın¹, Kazım Özdamar²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

²Osman Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: 2004 yılında yapılan bir taramaya göre Avrupa'da 26 tane Yeni Doğan Tarama (NBS) programları yürütülmektedir. Bu programlar çerçevesinde yılda 1600 000 den fazla yeni doğan bebek kistik fibroz (CF) açısından taramakta ve yıllık 400 den fazla sayıda da etkilenmiş bebek saptanmaktadır. Bu nedenle biz de Orta Karadeniz bölgesinden kistik fibroz (CF) öntanısı nedeniyle

laboratuvarımıza yönlendirilen hastalarda CFTR geni mutasyonlarının taranmasını amaçladık.

YÖNTEM: Ekim 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında Samsun ve çevre illerden kistik fibroz öntanısı ile laboratuvarımıza genetik tanı için yönlendirilen toplam 205 hasta (94 kadın ve 111 erkek) bu çalışmaya alındı. Periferik kandan 'salting-out' metoduyla saflaştırılan DNA'lar CFTR19 ve CFTR17+Tn StripAssay metodu kullanılarak CFTR geninde bulunan 36 mutasyon açısından çalışıldı.

BULGULAR: CFTR geninde 36 mutasyon açısından taranan 205 hastanın 182' si bakılan mutasyon noktaları açısından yabani (normal) olarak bulundu. Buna karşın, F508del mutasyonu açısından 10 hasta heterozigot ve 7 hasta da homozigot olarak bulundu. Heterozigot genotipe sahip olan 6 hastanın ikisinde N1303K mutasyonu; ikisinde W1282X mutasyonu; birinde I148T mutasyonu ve birinde de 2789+5G-A mutasyonu saptandı.

SONUÇ: CFTR geninde tespit edilen 1400 den fazla mutasyon arasında, delta F508 mutasyonu, dünya genelinde, yaklaşık % 66 lık bir sıklıkla görülmektedir. Bu çalışmada laboratuvarımıza yönlendirilen 205 hastadan 23'ünde en az bir CF mutasyonu bulunmuş ve tespit edilen CF kromozomlarının yaklaşık % 80'ini de sık görülen deltaF508 mutasyonu oluşturmuştur. CF için taşıyıcılık durumunun saptanması bu kişilerin üreme seçeneklerinde daha bilinçli davranmalarına, CF homozigot hastalarının da enzim replasman tedavisi gibi daha erken ve kesin tedavi almalarına katkı yapacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibroz, CFTR, StripAssay

P123

Amniyosentez ile tanı konulan 4707 olgunun sitogenetik bulgularının değerlendirilmesi

Osman Demirhan¹, Ayfer Pazarbaşı¹, Deniz Taştemiş¹, Erdal Tunç¹, Fatma Tuncay Özgüven², Davut Alptekin¹, Cüneyt Evrücke², Mülkiye Kasap¹, Semra Koç¹, Dilge Onatoğlu¹, Zeynep Karakan¹, Onur Özer¹

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

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Amniyosentez, genetik hasarlı çocukların doğumunun engellenmesi ve toplumda genetik hastalıkların sıklığının azaltılması bakımından oldukça önemlidir.

YÖNTEM: Sitogenetik laboratuvarımızda 2000-2009 tarihleri arasında kadın hastalıkları polikliniği ile çevre hastaneler

Poster Bildiriler

tarafından gönderilen 4707 olgunun amniyon sıvısı, koryon villus örnekleme, fetal idrar ve fetal doku kullanılarak karyotip analizleri yapıldı.

BULGULAR: Prenatal tanı için kabul edilen gebe annelerin yaş ortalaması 29.1 ve gebelik haftası 18.8'dir. Analizi yapılan toplam 4707 fetüsün 2284'ü erkek ve 2205'i kız karyotipine sahipken (erkek/kız oranı 1.03) 218'ide (%4.63) kromozom düzensizliğine sahipti. Kromozom düzensizliği ileri anne yaşı ile gelen grupta en yüksek bulunurken, üçlü tarama testi riski ile gelen grup bunu izledi. Kromozom düzensizliği saptanan annelerin ortalama yaşı 33 olup yaş ile kromozom düzensizliği arasında doğru orantılı ilişki olduğu saptandı. Kromozom düzensizliği gösteren karyotiplerin %55.5'i sayısal, %44.5'i ise yapısal anomaliler olduğu gözlemlendi. Sayısal anomaliler görülme sıklığına göre sırasıyla; trizomi 21 (%47.9), trizomi 18 (%14.1), XXY sendromu (%8.3), trizomi 13 (%6.6), trizomi X (%6.6), monozomi X (%6.6), Klinefelter sendromu (%1.7), mozaiklerin oranı %10 ve diğerleri izlemektedir. Yapısal anomalilerin %35 dengeli ve %4'ü dengesiz olduğu bulundu. Yapısal anomalilerin içerisinde ise en fazla 46,XX/XY,inv(9)(p11;q12) görülmekte olup (%22.7), 46,XX/XY, inv(9) (p11;q13) ise ikinci sırada yer almaktadır (%13.4). Ayrıca, dengeli ve dengesiz translokasyon, delesyon ve duplikasyonlara da rastlandı.

SONUÇ: İleri anne yaşı yapılan çalışmalara ve bulgularımıza göre kromozom anomalilerinin temel nedenlerinden biridir. Çalışmamızda sayısal kromozom anomalilerinin yüksek bulunması anne yaşı ile kesin ilişkili olduğunu göstermektedir. Bulgularımıza göre; kromozom anomali oranının %4.63 olması doğum öncesi genetik tanının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Amniyosentez, Down sendromu

P124

Istanbul'da yaşayan etnik ermeni ve türk toplumlarında yaygın MEFV polimorfizmleri ve HLA-B51 sıklıkları

Eda Tahir Turanlı¹, Gökçe Çelikyapı¹, Emire Seyahi², Duygu Kuzuoğlu¹, Hasan Yazıcı²

¹İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, MOBGAM, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, İstanbul

AMAÇ: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Behçet Sendromu (BS), Türkiye'de yaygın olan iki hastalıktır. FMF'nin sıklığı 1000 kişide 1 ile 2.5 arasında değişirken, BS'ninki 1/250 civarındadır.

Yakın zamanda yapılan öncül bir çalışmaya göre, Türkiye'de yaşayan Ermenilerle Türkler karşılaştırıldığında, Ermeniler arasında BS'nin daha az, FMF'nin ise daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bu toplumda HLA-B51'in daha az yaygın, ve MEFV polimorfizmlerinin ise daha sık olduğu hipotezine varılmıştır. Amacımız İstanbul, Türkiye'de yaşayan etnik Ermeniler ve Türkler'de en yaygın MEFV polimorfizmleri ile HLA-B51 sıklıklarını karşılaştırmaktır.

YÖNTEM: 7 Ermeni ilkokulunda çalışanlardan 115 (14 erkek/101 kadın) gönüllü ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde okuyan 100 (48 Erkek/52 Kadın) öğrenci çalışmamızda yer almıştır. CTP Etik komitesi çalışmayı onaylamış ve tüm katılımcılardan yazılı ön onam alınmıştır. DNA izolasyonu tükürük örneklerinden yapılmıştır. MEFV polimorfizmleri PCR-RFLP yöntemleri ile genotiplenmiştir. HLA-B51 genotiplenmesi için Olerup SSP HLA ve Micro SSP Seramat HLA 1. Sınıf DNA tiplendirme kitleri kullanılmıştır.

BULGULAR: Ermeni ve Türk grupları arasında 5 yaygın MEFV polimorfizmleri için anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (M694V sıklığı: Ermenilerde %6, Türklerde %3.1; M694I sıklığı: Ermenilerde %2.7, Türklerde %1.5; M680I sıklığı: Ermenilerde %2.7, Türklerde % 0.5; V726A sıklığı: Ermenilerde %2.7, Türklerde %2.6; E148Q sıklığı: Ermenilerde %5.5, Türklerde %6.7). Benzer şekilde, HLA-B51 genotiplerinde de anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir (Ermenilerde %28.3, Türklerde %19.4).

SONUÇ: Daha önce Türkiye'de yapılmış araştırmalar gibi, bu çalışmada da Ermeni ve Türk toplumlarında hem MEFV, hem de HLA-B51 yaygınlığı açısından belirgin değişiklikler bulunmamıştır. Bu sonuçlar ayrıca FMF ve Behçet Sendromunun ortaya çıkışında olası genetik heterojeniteye bir kez daha işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Behçet Sendromu, HLA-B51, MEFV

P125

Lenfoproliferatif hastalıklarda otoantikör profilinin incelenmesi

Nuray Gürel Polat¹, Mustafa Yeneral², Selim Badur¹, Murat İnanç³

¹İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Viroloji ve Temel İmmünoloji BD

²İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD

³Romatoloji BD

Lenfoproliferatif hastalıklar gibi romatolojik sendromlar da genetik, çevresel ve immünoregulator patolojik

mekanizmalardaki değişimler sonucunda gelişmektedir. Lenfoproliferatif hastalıklarda farklı otoantikolar çeşitli sıklıkta tanımlanabilir. Otoantikor pozitifliğinin klinik önemi net olmamakla birlikte tedavi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Antinükleer antikolar (ANA), Anti mitekondriyal (AMA), anti düz kas (ASMA), karaciğer-böbrek mikrozomal-1 (LKM-1) antikolar ve gastrit pariyetal hücre (GPCA) antikoları çeşitli otoimmün, viral hastalıklar ile malignitelerde de gözlenmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'li Hematoloji BD'ine başvuran 35'i Hodgkin dışı lenfoma (NHL), 35 i Multipl Myelom (MM) ve 30 Erişkin Diffüz B Hücreli Lenfoma (EDBHL) olmak üzere 100 hasta çalışıldı. 30 kişi sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların serumlarından ANA Hep-2, ds-DNA Crithidia luciliae, AMA, ASMA, LKM-1, GPCA sıçan böbrek, mide, karaciğer dokusunu içeren kombine preparatlar ile indirekt immünfloresan (İFA) yöntemi ile çalışıldı. Ekstrakte edilebilen nükleer antijenler (ENA) immüno blot yöntemi ile değerlendirildi. ANA 1/80; ds-DNA 1/10; ANCA 1/20; GPCA, AMA, LKM-1, ASMA 1/40 titre ve üzeri pozitif kabul edildi.

NHL'li olguların 5'inde ANA pozitifliği (%14,2) mevcut idi, MM'da ise 5 pozitif (14,2) bir örnekte ENA Sm/RNP pozitif bulundu. EDBHL olgularda 21 pozitif (%70) idi. EDBHL'da ANCA %40 pozitif idi. GPCA bir örnekte yüksek titrede pozitif saptanırken (%3,3) diğer otoantikolar negatifti. 4 örnekte ASMA antikoları pozitif (%13,3) bulundu. Kontrol grubunda tüm otoantikolar negatifti.

Kanser tanısıyla izlenen hastalarda çeşitli romatolojik laboratuvar bulgularına rastlanmaktadır. Kanser hastalarının takibi sırasında bu bulguların oluşabileceğinin bilinmesi gerekmektedir. Böylece yanlışlıkla romatolojik hastalık tanısı konması önlenecektir.

Anahtar Kelimeler: lenfoproliferatif hastalıklar, otoantikolar

P126

22. Kromozomda ring oluşumu ve fenotipik yansımaları

Erdal Tunç, Osman Demirhan

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.

AMAÇ: Ender görülen bir sitogenetik anomali olan ring kromozom 22 oluşumu, medikal literatürde 60 dolayında olguda rastlanmış bir durumdur. Bu çalışmada, ring

kromozom 22 taşıyıcısı olan bir hasta ve ailesi (anne, baba ve kız kardeş) sunulmuştur.

YÖNTEM: Hasta ve aile üyeleri, literatür bilgileri eşliğinde, sitogenetik ve klinik olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hastanın kromozom analizi sonucunda, de novo 46,XY, r(22)(p11.2;q13) kromozom kuruluşuna rastlanmıştır. Hastanın, klinik olarak, sendromun önde gelen özelliklerini taşıdığı belirlenmiştir. Hastanın gösterdiği klinik durumlar arasında ileri derecede zeka geriliği, konuşma kusuru, dismorfik özellikler, büyük kulaklar, epikantik katlanmalar, hiperaktivite ve davranış bozuklukları sayılabilir.

SONUÇ: Literatürde kayıtlı hastalar ile sunulan bu olgunun gösterdikleri klinik bulgular arasında bir takım tutarsızlıklar olduğu kaydedilmiştir. Bu durum, ring kromozom 22 sendromunun farklı fenotipik belirtiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Ortaya çıkan fenotipik belirtilerin çeşitliliğinin, ring oluşumu sırasında kaybolan parçanın büyüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Davranış bozuklukları, dismorfik özellikler, ring 22, zeka geriliği

P127

Atipik yüz görünümü ve zeka geriliği olan bir olguda homolog olmayan iki kromozomun her iki eşleri arasındaki translokasyonun [T(16;19)(Q24;Q12)X2] varlığı

Nilgün Tanrıverdi, Dilara Süleymanova Karahan, Deniz Taştemiş, İlker Güney, Zeynep Karakan, Ceyhan Bereketoğlu, Erdal Tunç, Osman Demirhan

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ADANA

AMAÇ: Zeka geriliği, genel popülasyonda %2-3 gibi oldukça yüksek bir oranda bulunan ve vakaların %50'sinden fazlasında sebebi bulunamayan bir sağlık problemidir. En önemli nedenlerinden birisi kromozom düzensizlikleri olup hasta seçimi ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak zeka özrümlü vakalarının %4-28'inde saptanmaktadır. Özellikle, kromozomların subtelomerik bölgelerinde gözlenen yeniden düzenlenmeler, zeka özrümlülüğü ve/veya malformasyon sendromlarında en önemli neden olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada; anormal yüz görünümü ve zeka özrümlülüğü ile homolog olmayan kromozomların her iki eşleri arasında görülen translokasyon [t(16;19)(q24;q12)x2] arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.



Poster Bildiriler

YÖNTEM: Çalışmamızda Ç.Ü. Balcalı Hastanesi, Pediatrik Nöroloji polikliniğinden anormal yüz görünümü ve zeka geriliği tanısı ile Anabilim Dalımız, Genetik laboratuvarına kromozom analizi için gönderilen 15 yaşındaki kız çocuğunun 72 saatlik lenfosit kültürü standart protokollere uygun olarak yapıldı.

BULGULAR: Yapılan kromozom analizinde hastanın, 16. ve 19. kromozomlarının her iki eşleri arasında dengeli homozigot translokasyona [t(16;19)(q24;q12)x2] sahip olduğu bulundu. Buna göre, ebeveynlerin de karyotip analizleri yapıldı. Annenin ve babanın bu translokasyonu heterozigot olarak taşıdığı belirlendi.

SONUÇ: Çok nadir gözlenen homozigot dengeli translokasyonun [t(16;19)(q24;q12)x2] varlığı indeks olguya ebeveynlerden geçmiş olup, bu yeniden düzenlenmenin hem homozigot halde olması hem de subtelomerik bölgede gerçekleşmesi nedeni ile anormal yüz görünümü ve zeka geriliğinin geliştiği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Atipik Yüz Görünümü, Kromozom 16 ve 19, Translokasyon, Zeka Geriliği.

P128

Faktör II, Faktör V Leiden ve MTHFR C677 T mutasyonlarının tespitine yönelik mültipleks Real Time PCR kit geliştirilmesi

Funda Karateke¹, Nuray Altıntaş¹, Ayhan Kubar², Mahir Zeydanlı³

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Manisa

²GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Dr.Zeydanlı Hayat Bilimleri Arge Laboratuvarı, Ankara

AMAÇ: Dünyada, günümüzde direkt mutasyon bölgesini/bölgelerini hedefleyen primer-prob kullanarak mutasyon analizlerine yönelik hızlı, güvenilir ve konfirmasyona dayalı bir Real Time test sistemi bulunmamaktadır. Geliştireceğimiz ve know-how içerecek bu yeni metod, halen hiç uygulanmayan, "Mutasyon analizi" ve "5' Nükleaz assay" metodlarının kombinasyonunu kapsamaktadır. Araştırma tez çalışması ve aynı zamanda SANTEZ Projesidir

YÖNTEM: Çalışmamızda Dr. Zeydanlı Hayat Bilimleri Tic. Ltd Şti Ar-ge arşivinde bulunan kan örnekleri kullanıldı. DNA izolasyonu için alkali fenol kloroform yöntemi kullanıldı. DNA izolasyonu için her hastadan EDTA'lı tüplere 2cc alınan perifer kan örnekleri kullanıldı. DNA ekstraksiyonu yapılmış bütün örnekler PE 7500 (Perkin Elmer, ABD) cihazında

TaqMAN real time PCR ile analiz edildi. Her bir örnek için Master Miks ve oligonükleotidler kullanıldı.

BULGULAR: Prototip olarak Faktör II tek tüp mutasyon analiz sistemini test edildi. Faktör II tek tüp multipleks mutasyon analiz sistemi yapılan çalışmalar ile teorik olarak kurgulanan şekilde LNA propları ile çalıştı ve tamamen orijinal know-how içeren bir metod olarak ortaya çıktı. Belirtilen primerlerin değişik kombinasyonları kullanılarak testler yapıldı. "Verim elde edilenler" olarak adlandırılan proplar ile Faktör II testleri başarı ile özgün bir yöntem ile analiz edildi.

SONUÇ: Araştırmamızda Faktör II Mutasyonunda bu test sistemi gerçekleştirildi. Bundan sonraki aşama FVL ve MTHFR C677 T mutasyonlarına özgün primer ve prob dizaynları ile uygulanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Faktör II, Faktör V Leiden, MTHFR C677T

P129

Hepatosellüler yetmezlik / siroz gelişiminde paraoksonaz gen polimorfizmlerinin rolü

Mevlüt Aldırmaz¹, Nuray Altıntaş¹, Ender Ellidokuz², Ahmet Var³

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji BD, Manisa

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Manisa

AMAÇ: Antioksidan ve antiinflamatuvar yollarda işlev gösteren PON (paraoksonaz) ailesinden PON1-192, PON1-55, PON2-148 ve PON2-311 genlerine ait polimorfik genotiplerin kronik hepatitden siroz gelişiminde olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen siroz olmayan kronik hepatitli 64 hasta ile biyopsi ile tanısı konulmuş siroz olan 30 hasta ve kontrol grubu olarak hepatit markırları negatif olan 68 sağlıklı gönüllü birey çalışmamıza dahil edilmiştir. Moleküler analiz; periferik kan örneklerinden, DNA izolasyonları yapılarak gerçekleştirildi. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile amplifikasyonu yapılan örnekler Hinfl restriksiyon enzimi ile kesilerek ürünler %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütüldü ve görüntülendi. Veriler, Odd Ratio oranları %95 güven aralığı içerisinde SPSS 10,0 programı ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil ettiğimiz gruplarımız arasında PON1-192, PON1-55 ve PON2-148 genlerine ait genotipik

farklılıklar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. PON2-311 geni için ise "SS" ve "SC" genotiplerinin frekansları hepatitli ve sirozlu hastalarda yüksek bulundu ve istatistikî çalışmada da bu genotiplere ait frekansların Odd Ratio oranları anlamlı görüldü.

SONUÇ: Siroz gelişmiş hepatitli hastalarda PON2-311 geninin "SS" ve "SC" genotiplerinin siroz gelişmemiş hepatitli hastalarla kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek görülmesi hepatit ve siroz gelişimine "SS" ve "SC" genotiplerinin katkısı olabileceği ve/veya "CC" genotipinin siroz gelişimini önleyici bir rolü olabileceği sonucuna varıldı. Daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalarda diğer genlerin polimorfik yapıları açısından da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunabileceğini kanısına varıldı. Araştırmamızın projesi Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonunca desteklendi.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler Yetmezlik, Paraoksonaz gen

P130

İnsan östrojen reseptör 1 gen polimorfizmlerinin fertilitate ve in vitro fertilizasyona etkisi

Özge Üner Ayyaz¹, Abdullah Ekmekçi¹, Volkan Baltacı², Hacer İlke Önen¹, Evrim Ünsal³

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

²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balgat, Ankara

³Gen-Art Kadın Sağlığı Tüp Bebek ve Üreme Bioteknoloji Merkezi, Çankaya, Ankara

Folikül oluşumu ve yumurta olgunlaşmasında rol oynayan östrojenin, hedefe ulaşması için hücre içinde özgün reseptörlerine bağlanması gereklidir. Yardımcı üreme tekniklerinde, bu nedenle Östrojen Reseptör 1 gen polimorfizmleri gelişen folikül sayısı, yumurta kalitesi ve olgunlaşması, fertilizasyon ve gebelik oranlarını etkileyebilmektedir. Çalışmamızda, Östrojen Reseptör 1 gen polimorfizmleri ve haplotiplerinin fertilitate üzerindeki etkilerinin ortaya çıkarılmasını ve bu polimorfizmler ile in vitro fertilizasyon (IVF) parametreleri arasındaki bağlantıyı belirlemeyi amaçladık. Çalışmamıza 104 infertil, 107 fertil kadın dahil edildi. Östrojen Reseptör 1 gen polimorfizmlerine ait genotipler, PCR-RFLP ve fragment analizi yöntemleriyle belirlendi. Fertil ve infertil gruplar arasındaki genotip dağılımı karşılaştırılarak IVF parametreleri üzerindeki etkileri analiz edildi. c. 454-397 (Pvull T/C, rs2234693), c. 454-351, (Xbal A/G, rs9340799) ve

(TA)n tekrar genotipleri ile alel sıklıklarının dağılımına bakıldığında infertil ve fertil kadınlar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu. Ayrıca, Px haplotipli bireylerde, infertilite riskinin 2 kat arttığı belirlendi. Pvull, Xbal ve (TA) genotipleri ile fertilizasyon ve maturasyon oranları arasında, Pvull genotipleri ile embriyo kalitesi arasında anlamlı ilişki bulundu. Ancak, gebelik oranı ile Östrojen Reseptör 1 gen varyantları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sonuçlarımıza göre, diğer çalışmalarla desteklenmesi durumunda, infertilite riskinin, IVF hastalarının ovaryan yanıtı ve IVF başarı oranının hesaplanmasında östrojen reseptör genotiplerinin belirteç olarak kullanılabilme olasılığı bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ikili tekrar polimorfizmi infertilite, in vitro fertilizasyon, Östrojen Reseptör 1 geni, RFLP

P131

Çölyak hastalığı ile IL-10 ve TNF- α gen polimorfizmlerinin ilişkisi

Çiğdem Kekik¹, Fatma S. Oğuz¹, Yalçın Seyhun¹, Erdoğan Aslan², Oya U. Bayramiçli², Mahmut Çarın¹

¹İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

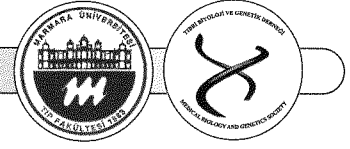
²Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Çölyak hastalığı, glutene intoleransın sebep olduğu, ince barsak anormalliyi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tüm dünyada yaygın olarak görülüp, genetik, immünolojik ve çevresel faktörler etkindir. HLA-DQ genleri (DQA1*0501, DQB1*02) ile hastalık arasında güçlü bir birliktelik vardır. HLA genlerinin yanı sıra HLA dışı genler de hastalığın patogenezinde etkilidir. Yapılan çalışmalarla özellikle TNF- α geninin -308 pozisyonundaki polimorfizmin hastalıkla ilişkisi kesinleşmiştir. Ancak diğer birçok genin (MICA, CTLA4, MYO9B vb) etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır.

AMAÇ: Çalışmada Çölyak hastalığı ile IL-10 ve TNF- α gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Otuzüç hasta ve 93 sağlıklı bireyin alındığı çalışmada sitokin gen polimorfizmleri, PCR-SSP (One Lambda sitokin tiplleme kiti) yöntemi ile belirlenmiştir. **BULGU:** TNF- α -308 GG ve AA genotiplerinin hastalarda yüksek olduğu belirlenirken IL-10 ile hastalık arasında bir ilişki saptanamamıştır. **SONUÇ:** Yapılan çalışmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde TNF- α gen polimorfizminin de, hastalığın patogenezinin açıklamakta yetersiz olduğu ve MHC gen bölgesi içinde veya dışındaki diğer genlerin de hastalığın patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, IL-10, TNF- α , sitokin gen polimorfizmi



Poster Bildiriler

P132

Türk popülasyonunda tekrarlayan düşük, infertilite ve venöz tromboz endikasyonu bulunan hastalarda kalıtsal trombofilik risk faktörlerinin prevalansı: Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve Metilentetrahidrofolatredüktaz C677T

Burcu Yazar¹, Levent Erkan¹, Orkan İlba¹, Havva Cömert¹, Berrin Öztürk², Nesrin Erçelen¹

¹Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

²Pediyatri Departmanı, Klinik Genetik Bölümü, East Carolina Üniversitesi Brody School of Medicine, Greenville, NC, USA

GİRİŞ: Kalıtsal trombofilik tekrarlayan gebelik kaybı, infertilite ve venöz tromboz ile ilişkili bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmanın amacı Türk popülasyonunda tekrarlayan düşük, infertilite ve venöz tromboz endikasyonu bulunan hastalarda kalıtsal trombofilik risk faktörlerinin prevalansını belirlemektir.

MATERYAL-METOD: Bu çalışma kapsamına tekrarlayan düşük, infertilite ve/veya venöz tromboz endikasyonu ile Amerikan Hastanesi, Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi'ne kalıtsal trombofilik risk faktörleri analizi için başvurmuş 596 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınarak, periferik kan örneklerinden izole edilen DNA analiz edilmiştir. 596 hasta Factor V Leiden, 567 hasta Protrombin G20210A ve 558 hasta metilentetrahidrofolatredüktaz C677T mutasyonu açısından değerlendirilmiştir.

SONUÇ: Türk popülasyonunda tekrarlayan düşük, infertilite ve venöz tromboz endikasyonu bulunan hastalarda FVL, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T mutasyon prevalansları tespit edilmiştir. Hasta grubumuzda mutasyon prevalansları sırasıyla FVL (%26.84), Protrombin G20210A (%7.93) ve MTHFR C677T (%55.55) olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA: Literatürde sağlıklı Türk popülasyonunda FVL, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T prevalansları %7.9, %2.74 ve %40.56 olarak belirtilmiştir. Sonuç olarak hasta grubumuzda tespit ettiğimiz yüksek FVL, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T prevalanslarından dolayı tekrarlayan düşük, infertilite ve/veya venöz tromboz endikasyonu bulunan hastalar değerlendirilirken bu kalıtsal trombofilik risk faktörlerinin analizi önerilmektedir.

Referanslar:

1) Akar N. Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. Turk J Hematol 2009; 26:9-11.

2) Çeliker G., Can U., Verdi H., Yazıcı C., Ozbek N., Atac B. Prevalence of Thrombophilic Mutations and ACE I/D Polymorphism in Turkish Ischemic Stroke Patients. Clin Appl Thromb Hemost 2008; April.

Anahtar Kelimeler: Faktör V Leiden, infertilite, Metilentetrahidrofolatredüktaz C677T, Protrombin G20210A, tekrarlayan düşük, venöz tromboz

P133

Multiple myeloma hastalarında sitokin gen polimorfizmi ve 13. kromozom delesyonu

Çiğdem Kekik¹, Gonca Karahan¹, Yalçın Seyhun¹, Sonay Temurhan¹, Sevgi K. Beşişik², Fatma S. Oğuz¹, Filiz Aydın¹

¹İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Multiple myeloma (MM), plazma hücrelerinin kemik iliği, lenfoid dokular ve çevre kanında birikmesidir. MM'de görülen en sık anomalilerden biri 13/13q delesyonudur ve yaklaşık %40-50 oranında görülür. Yapılan çalışmalar, hastaların çoğunda kromozom anomalisinin %80-90'ının monozomi 13 şeklinde iken %10-20'sinin bölgesel delesyonlar şeklinde olduğunu göstermiştir. Monozomi 13, sağkalımı belirleyen en önemli belirteçlerden biridir. Sitokinler, immün sistem hücrelerince salınan ve bu hücrelerin birçok fonksiyonunu düzenleyen proteinlerdir. Plazma hücresi, immünglobin üretiminde IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α gibi sitokinleri üretirler. Tek nükleotid polimorfizimleri de tek amino asit değişikliği ile sitokin fonksiyonunda ve üretiminde farklılıklar oluştururlar. Sitokinler ve kromozom 13 delesyonu (del13), MM hastalığı için önemli olan faktörlerden ikisidir.

AMAÇ: Biz de çalışmamızda MM ile del13 ve sitokin gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmaya multiple myeloma tanısı konmuş 38 hasta dahil edildi. Sitokin gen polimorfizm tiplemesi için PCR-SSP (Protrans) yöntemi kullanıldı. Delesyon 13 için LSI D13S25 SO DNA probu kullanılarak FISH yöntemi uygulandı.

BULGU: Hastaların %40'ında del 13 saptandı. Sitokin polimorfizimleri ve del13 arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir sonuç elde edilmedi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Sitokin polimorfizmi ve del13 varlığının hastalığın prognozu ile ilişkisi ayrı ayrı incelendi.

Anahtar Kelimeler: Multiple myeloma, Kromozom 13 delesyonu, Sitokin gen polimorfizmi

P134

Down sendromlu ve sağlıklı kontrollerinin in vivo lenfosit nükleoplazmalarındaki AgNOR protein düzeylerinin karşılaştırılması

Nefise Nalan İmamoğlu Şirvanlı¹, Halil Demirtaş², Çetin Saatçi³

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Kayseri.

²Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

³Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri.

AMAÇ: Down Sendrom (DS)'u çok sık rastlanan ve çok çalışılmış bir sendromdur. Ancak bu sendromda, diğer kusurlarla birlikte zeka kusurunu oluşturan etmenler henüz tam olarak açıklanamamıştır. DS'lu hastalar, taşıdıkları fazladan 21.kromozomdan dolayı fazladan bir rRNA gen familyasına sahiptirler. Daha önceki çalışmalarımızda, mitojenle uyarılmış trizomi 21'li lenfositlerin hem interfaz hem de metafazında, AgNOR proteinleri sentezini, sağlıklı kişilerinki gibi yapamadıklarını, sağlıklı kontrollere göre fazladan AgNOR proteinleri sentezlediklerini göstermiştik. Bu hastaların in vivo lenfosit AgNOR-protein düzeylerinin de sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bir diğer çalışmamızda gösterilmiştir. Bu çalışmamızda ise, DS'lu lenfositlerinin nükleoplazmalarındaki AgNOR-protein düzeyinin in vivo olarak sağlıklı kontrollere göre değişim gösterip göstermediği araştırılmıştır.

YÖNTEM: 0-7 yaş arası 10 hasta ve aynı yaş grubundan 10 sağlıklı kontrollerinden alınan kanlar, doğrudan lam üzerine yayılarak AgNOR boyama yapıldı. Her iki grubun nükleoplazmalarındaki AgNOR protein düzeyleri, bu amaç için özel hazırlanmış bir bilgisayar programı ile ölçüldü. AgNOR ile boyanan lenfositlerdeki nükleoplazmanın boyanma şiddeti, içerdiği AgNOR protein miktarına bağlı olarak değişmekte olup, fazla miktarda protein içerenler düşük, daha az miktarda protein içerenler ise yüksek algılama düzeyi ile görüntülenmektedir. Her bir kişiden 100'er adet lenfosit çekideğinin AgNOR-proteini ölçüldü ve sonuçlar Student - T testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: DS'luların lenfosit nükleoplazmalarındaki in vivo AgNOR protein düzeylerinin kontrollere göre daha fazla miktarda olduğu bulundu: (173.67 ± 10.47) ye karşılık (203.02 ± 6.55) , $(p < 0.001)$.

SONUÇ: İn vivo ortamda, DS'lu hasta lenfositleri sağlıklı kontrollere göre daha fazla AgNOR-proteini sentezlemektedirler. Elde edilen sonuç, önceden yayınladığımız ve sendromun sebebini açıklayan "wasted energy" (boşa harcanan enerji) hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: AgNOR-proteinleri, Down sendromu, trizomi 21

P135

Amerikan Hastanesi Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi'nde prenatal tanı analizi yapılan olguların retrospektif değerlendirmesi

Ebru Perim Akçay, Meral Gültomruk, Havva Coşkun Uçar, Reyhan Uluocak, Derya Doğan, Hande Ünal, Gülleyla Kılıç, Nesrin Erçelen

Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

AMAÇ: Prenatal tanı amaçlı yapılan 4764 olgunun değerlendirilmesi.

MATERYAL-METOD: Başlıca prenatal tanı endikasyonları olan ileri anne yaşı, tarama testlerinde artmış risk, ultrasonografik incelemede (USG) patolojik bulgu, ailede bilinen bir genetik hastalığın varlığı gibi nedenlerle merkezimize başvuran toplam 4764 olgunun, 4635'ine amniyosentez (AS), 57'sine koryon villus biyopsisi (CVS) ve 72'sine de kordosentez (KS) yapılmıştır. Amniyosentez yapılan vakalarda en sık görülen endikasyon ileri anne yaşı (n=1605) iken KS (n=67) ve CVS (n=31) yapılan olgularda anormal ultrasonografik bulgudur. Tüm olgularda rutin sitogenetik tekniklerle kromozom analizi yapılmıştır.

SONUÇ: Bu sitogenetik çalışmalar sonucunda, ileri anne yaşı endikasyonu ile merkezimize başvuran 1620 olgunun 52'inde (%3,24), pozitif tarama testi nedeniyle başvuran 1429 olgunun 46'sinde (% 3,22), USG'de patolojik bulguyla başvuran 535 olgunun 45'inde (% 8,41), kötü obstetrik öyküyle başvuran 81 olgunun 2'sinde (%2,46), ailevi traslokasyon taşıyıcılığı nedeniyle başvuran 6 olgunun 4'ünde (%66,6) ve diğer endikasyonlarla başvuran 93 olgunun da 7'sinde (%7,53) sayısal ya da yapısal kromozom anomalisi saptanmıştır. Çalışmamızda ileri anne yaşı (%34) prenatal tanı yapılan tüm olgularda en sık görülen endikasyondur. Prenatal tanı için sitogenetik çalışma yapılan ve sonuç verilen olguların %3,27'sinde kromozom anomalisi saptanmıştır. Sayısal anomaliler içinde Trizomi 21, yapısal anomaliler içinde robertsonian traslokasyonlar en sık görülen anomalilerdir. Endikasyonlara göre en sık kromozom anomalisi saptanan gruplar sırasıyla ailevi traslokasyon taşıyıcılığı (%66,6), USG'de patolojik bulgu (%7,85), tarama testinde artmış risk (%3,63) ve ileri anne yaşıdır (%3,61).

Sitogenetik analizleri yapılan 4764 olgunun 1854'ünde (%38,9) merkezimize refere eden doktorunun isteği doğrultusunda ayrıca FISH çalışması da yapılarak sitogenetik sonuçlar doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: amniyosentez, kordosentez, koryon villus biyopsisi, sayısal kromozom anomalisi, yapısal kromozom anomalisi

Poster Bildiriler

P136

İnfertil erkeklerde nadir görülen kromozom anomalileri: XX erkek ve XYY sendromu

Gülleyla Kılıç, Havva Coşkun Uçar, Meral Gültomruk, Derya Doğan, Reyhan Uluocak, Hande Ünal, Emel Kutludur, Havva Cömert, Ebru Perim Akçay, Nesrin Erçelen

Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

AMAÇ: İnfertilite nedeni ile sitogenetik analiz için yönlendirilmiş iki erkek olgunun analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ve yardımcı üreme teknikleri açısından önemi.

MATERYAL-METOD: İki erkek hastanın periferik kan örneklerinden rutin sitogenetik teknikler kullanılarak yapılan kromozom analizi sonucunda nadir görülen iki farklı cinsiyet kromozomu anomalisi saptanmıştır. İlk olgudan alınan kültür edilmemiş periferik kan örneğine yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışmasında LSI SRY(Yp11.3)/CEPX, WCP Y ile telomerik Xp/Yp (Vysis, inc.) problemleri kullanılmış ve PCR tekniği ile Y kromozom mikrolelesyon taraması yapılmıştır. İkinci olguda ise yanak mukozası örneğine CEPX/CEPY (Vysis, inc.) probu ile FISH çalışması uygulanmıştır.

SONUÇLAR: Olgulardan ilkinde sitogenetik çalışma sonucunda 46,XX kromozom kuruluşu saptanması üzerine Y kromozomunun araştırılması amacı ile kültür edilmemiş periferik kan örneğine yapılan FISH çalışmasında, analiz edilen metafaz ve interfaz hücrelerinde Y kromozomuna özgü sinyal alınmamıştır. Y kromozom mikrolelesyon taraması için yapılan moleküler genetik çalışmada SRY, AZFa, AZFb, AZFc, AZFc/AZFd proksimal bölgelerinde delesyon gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda olgunun SRY-negatif XX male sendromu ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Analiz edilen tüm metafazlarında 48,XXYY kromozom yapısı belirlenen ikinci olgunun yanak mukozası örneğine CEPX/CEPY probu kullanılarak yapılan FISH çalışmasında incelenen tüm interfaz hücrelerinde aynı sonuç elde edilmiştir.

TARTIŞMA: 46,XX male ve 48,XXYY sendromları nadir görülen cinsiyet kromozom anomalileri olup görülme sıklıkları sırası ile erkeklerde 1/20.000-1/25.000 ve 1/18.000-1/40.000 arasındadır. Konjenital azospermi dışında klinik olarak oldukça heterojen olan her iki sendromun karyotipleme ve moleküler çalışmalar ile ayırıcı tanısının yapılması hastaları yardımcı üreme teknikleri gibi pahalı girişimlerden ve bunların yaratacağı psikolojik etkilerden koruyacaktır.

Anahtar Kelimeler: cinsiyet kromozomları, erkek infertilitesi, tüp bebek

P137

Üreme problemi olan Hastalarda sitogenetik değerlendirme

Meral Gültomruk, Havva Coşkun Uçar, Hande Ünal, Reyhan Uluocak, Derya Doğan, Emel Kutludur, Ebru Perim Akçay, Gülleyla Kılıç, Nesrin Erçelen

Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

AMAÇ: Üreme problemi olan 1586 olgunun sitogenetik çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi.

MATERYAL-METOD: Olgular 2 grup altında incelendi: 1. grup, tekrarlayan düşük hikayesi ve kötü obstetrik öykü, 2. grup ise infertilite ve tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları nedeni ile yönlendirilen olgulardı. Periferik kandan GTG bantlama tekniği kullanılarak kromozom analizi yapıldı.

SONUÇ: Üreme problemi nedeni ile gelen 1586 olgu [937 erkek (%59.1), 649 kadın (%40.9)] sitogenetik olarak incelendiğinde, 138 (%8.7) olguda görülen anormal karyotip yapısının erkek olgulardaki oranı %9.7 (n=91), kadın olgulardaki ise %7.2 (n=47) olarak gözlemlendi. Görülen kromozom anomalileri, yapısal (%40.6), sayısal (%0.7) ve cinsiyet kromozom anomalileri (%58.7)'dir. Saptanan anomalilerin %34.8'i translokasyon, %4.3'ü inversiyon, %57.2'si sayısal cinsiyet kromozom anomalileri ve %1.4'ü diğer anomalilerdir.

1. grupta, kromozom analizi yapılan 752 (382 kadın, 370 erkek) olgunun 698'inde normal karyotip yapısı gözlenirken, 54 olguda kromozomal anomali saptandı. 2. grupta ise, 750 (%89.9)'si normal, 84 (%10.1)'ü anormal kromozom kuruluşuna sahip toplam 854 (267 kadın ve 567 erkek) olgu değerlendirildi.

32'si azospermi ve 3'ü oligospermi olmak üzere erkek infertilitesi sebebi ile başvuran toplam 370 olgunun %18.9 (n=70)'unda kromozomal anomali görüldü. %70'i cinsiyet kromozom anomalisi, %14.3'ü yapısal anomaliler, %15.7 oranında da cinsiyet kromozomlarını ilgilendiren mozaik kromozom anomalileri saptandı.

TARTIŞMA: Üreme problemi, çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir ve bu hastaların kromozomal anomali taşıma olasılığı yüksektir. Anormal karyotip yapısına sahip çiftlerde kadın ya da erkek taşıyıcılığının bilinmesi alınacak genetik danışma için önemlidir. Verilen genetik danışmanlıkta her bir anomaliye özgü klinik bağlantı, genetik açıdan etkilenmiş çocuk riski ve prenatal tanı olasılıkları detaylı bir şekilde verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: anomali, infertilite

P138**Translokasyon taşıyıcısı hastalarda preimplantasyon genetik tanı'nın canlı doğum oranına etkisi**

Meral Gültomruk¹, Emel Kutludur¹, Levent Erkan¹, Havva Cömert¹, Ebru Perim Akçay¹, Aycan Işıklar², Başak Balaban², Ramazan Mercan², Bülent Urman², Nesrin Erçelen¹

¹Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

²Kadın Sağlığı Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

AMAÇ: Bu çalışmada resiprokal (rsp) ve robertsonian (rob) translokasyon taşıyıcılığı olan 20 hastanın 26 PGT/ICSI siklusu sonuçları verilmektedir.

GEREÇ-YÖNTEM: Merkezimize başvuran çiftlerin periferik kanlarından standart sitogenetik yöntemler kullanılarak karyotipleme yapıldı. Translokasyonu oluşturan kromozomlara özgü distal ve(ya) proksimal problara ek olarak sentromerik problar translokasyon taşıyıcısı bireyin metafaz plakları üzerinde kontrol edildi. Çifte ait üçüncü gün embriyolardan birer blastomer biyopsisi yapıldı. Embriyolar translokasyona uygun problarla ve PGT(13,18,21,X,Y)(Vysis,Inc.) probu ile analiz edildi. Normal/dengeli taşıyıcı olan embriyolar beşinci gün transfer edildi. Gebelik durumunda çiftlere doktorumuz tarafından prenatal tanı önerildi.

BULGULAR: PGT yöntemi 26 rsp ve rob translokasyon taşıyıcılığı olan siklusda uygulanmıştır. Ortalama anne yaşı 32.4'dür. Toplanan 233 oositin 189'u M2 olup 165'i (%87.3) 2PN olarak gözlemlenmiştir. Ortalama transfer edilen embriyo sayısı 1.7'dir. Biyopsi yapılan 153 embriyonun 31'i (%20.3) normal/dengeli olarak analiz edilmiştir. Analiz edilen embriyoların %16.3'ü (14/86) rsp, %25.4'ü (17/67) rob translokasyon taşıyıcılığı olan sikluslarda normal/dengeli olarak bulunmuştur. Klinik gebelik/ ET oranları rsp ve rob translokasyon vakalarında sırasıyla %20(2/10) ve %42.9(3/7) olarak görülmüştür. ET yapılan 17 siklusun 5'inde gebelik gerçekleşmiştir. 5(3 tek, 1 ikiz) bebek doğmuştur, 1 tek gebelik devam etmektedir.

TARTIŞMA: Translokasyon taşıyıcısı bireyler fenotipik olarak normal görünümü olmalarına rağmen parental gamet oluşumu sırasında dengesiz kromozomal oluşumlara ve dengesiz kromozomal düzensizliği olan fetus(lara) neden olurlar(1). Gebelik kaybı olan ve(ya) canlı doğum yaşamamış olan translokasyon taşıyıcısı çiftlerin, yardımcı üreme tekniklerinden faydalanarak elde edilen embriyolarına uygulanan PGT yöntemi ile sağlıklı bebek doğumları elde edildiği gösterilmiştir(2).

KAYNAKLAR

1.MunneS., Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation heterozygotes, *Cytogenet Genome Res.* 2005; 111(3-4):305-9
2.OtaniT, RocheM, MizuikeM, CollsP, EscuderoT, Munne S, Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies, *Reprod Biomed Online*, 2006 Dec; 13(6):869-74

Anahtar Kelimeler: PGT, rob, rsp, translokasyon

P139**344 Spontan-IVF/ICSI abort materyalinde fluoressan in situ hibridizasyon (FISH) ve sitogenetik tanı yöntemlerinin karşılaştırılması**

Levent Erkan, Emel Kutludur, Meral Gültomruk, Havva Cömert, Derya Doğan, Reyhan Ulucak, Hande Ünal, Ebru Perim Akçay, Gülleyla Kılıç, Nesrin Erçelen

Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

GİRİŞ-AMAÇ: Abort materyallerinin fluoressan in situ hibridizasyon(FISH) tekniği ve/veya sitogenetik olarak sayısal kromozomal anomaliler açısından değerlendirilmesi.

GEREÇ-YÖNTEM: Laboratuvarımıza gelen 344 olguya ait abort materyalinin bir kısmı karyotip analizi için kültür edilirken bir kısmı da direkt FISH çalışması için ayrıldı. Kültür edilmemiş abort materyalinden elde edilen abort hücrelerine AneuVysion DNA Probe Kit (13,18,21,X,Y), LSI PML/RARA(15,17), CEP16 ve LSI 22(Vysis,Inc.) probları ile toplam 9 kromozom için FISH çalışması yapıldı.

BULGULAR: FISH ve sitogenetik çalışma için gelen 344 abort materyalinin %91(313/344)'ine 9 kromozom FISH uygulaması ile, %70.9(244/344)'una ise karyotipleme ile sonuç verilebilmiştir. %62(213/344)'sinde FISH ve karyotip sonuçları aynı olup, %14.2(49/344)'sine FISH ve sitogenetik çalışılmış olmasına rağmen sadece FISH sonucu verilebilmiş, %14.8(51/344)'ine sadece FISH çalışılmış, %9(31/344)'unda ise 9 kromozom dışında sayısal anomali veya yeniden düzenlenme saptanmıştır. Ortalama anne yaşı 35.6, ortalama gebelik haftası 8.9'dur. Abort materyallerinin %49.4(170/344)'u spontan, %20.3(70/344)'u IVF/ICSI, %30.3(104/344)'u bilinmeyen gebelik materyali olup, 9 kromozom FISH ve sitogenetik çalışma ile sonuç alınan abort materyallerinin %31.1(107/344)'inde FISH ve karyotip sonuçları normal, %30.8(106/344)'inde anomali saptanmıştır. Sırasıyla en sık görülen anomaliler trizomi (16>21>22>13>15>18), triploidi, monozomi (cinsiyet>21) ve tetraploididir. Sadece

Poster Bildiriler

9 kromozom FISH uygulaması düşünüldüğünde çalışılan abort materyallerinin %43.1(135/313)'inde,sadece sitogenetik çalışma düşünüldüğünde %56.1(%137/244)'inde anomali tespit edilmiştir. En fazla görülen anomali farklı kromozom trizomileridir. Ortalama anne yaşının trizomilerin görüldüğü vakalarda daha büyük olduğu gözlemlenmiştir(37.3-38.5).Sitogenetik sonuç verilemeyen vakaların %32.7(16/49)'sinde FISH çalışması ile anomali saptanmıştır.

SONUÇ-YORUM: İnterfaz FISH tekniği istenilen

P140

Trombofilik durum incelenmesi açısından laboratuvarımızdan istenen FVL (Arg 506 Gln), FII (G20210A) mutasyonları ve MTHFR (C677T) gen polimorfizminin dağılımı

Gönül Zişan Öncel, Nilnur Eyerci, Eda Diyarbakır, İbrahim Pirim

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum

Amaç; Kadın doğum, Dahiliye, Nöroloji, Pediatri, Genel Cerrahi, Kardiyoloji, Göğüs Cerrahi, FTR kliniklerinden trombofilik durum değerlendirmesi için laboratuvarımızdan istenen rutin Faktör V Leiden (FVL; Arg 506 Gln), Protrombin (FII; G20210A) mutasyonları ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR; C677T) gen polimorfizmi testlerinden elde ettiğimiz sonuçların kliniklere göre dağılımını görmek amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

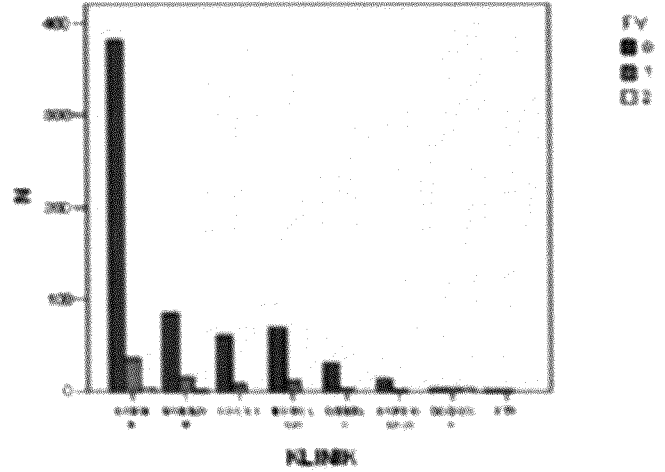
Metod; Hastalardan izole edilen DNA'larda, FVL, FII(G20210A) mutasyonları ve MTHFR (C677T) gen polimorfizmi için real time PCR yöntemi ile spesifik primerler kullanılarak elde edilen fargmentlerin spesifik Tm (melting points) derecelerine göre tanımlandı.

Bulgular; FVL, FII(G20210A) mutasyonları ve MTHFR (C677T) gen polimorfizmi testleri için 8 farklı klinikten 733 hastanın dahil edildiği çalışma sonucuna ait veriler Tablo.1'de verildi.

Sonuç; Farklı kliniklerden çalışma grubuna dahil edilen 733 hastada %10,6 heterozigot, %0,7 mutant FVL mutasyonu, %2,6 heterozigot FII(G20210A) mutasyonu, %34,6 heterozigot, %5,9 mutant MTHFR (C677T) polimorfizmine sahip olduğu tespit edildi.

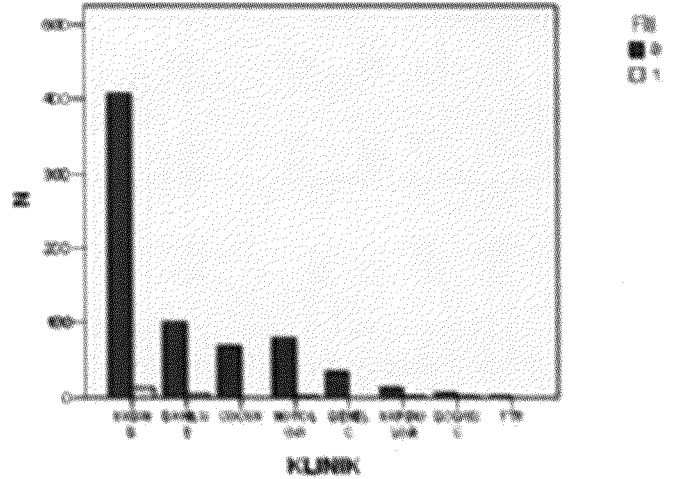
Anahtar Kelimeler: FVL, FII(G20210A), MTHFR (C677T), mutasyon

Şekil 1



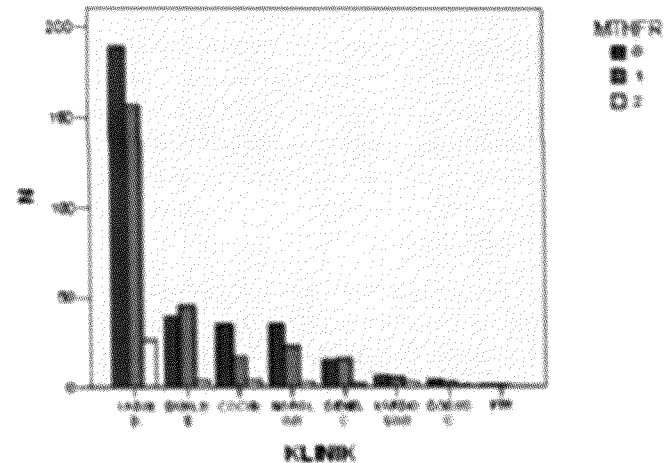
FVL mutasyonunun kliniklere göre dağılımı

Şekil 2



FII(G20210A) mutasyonunun kliniklere göre dağılımı

Şekil 3



MTHFR (C677T) gen polimorfizminin kliniklere göre dağılımı

Tablo

Klinik	FVL(Arg 506 Gln)			FII(G20210A)			MTHFR(C677T)					
	Mutaz	Heterozigot	Wild	Mutaz	Heterozigot	Wild	Mutaz	Heterozigot	Wild			
Kadın Doğum	2	36	281	421	0	15	408	471	26	167	186	372
Doğum	1	14	25	104	0	1	101	102	4	45	39	28
Hızlı	0	17	69	81	0	1	80	81	3	23	35	61
Doğum	0	8	90	98	0	0	98	98	4	17	35	59
Genel	0	3	36	35	0	0	35	35	2	16	15	33
Genel	0	1	13	14	0	1	13	14	3	5	6	18
Çocuk	2	3	0	8	0	1	7	8	1	3	4	8
Çocuk	0	1	0	2	0	0	2	2	0	1	1	2

Faktör V Leiden (FVL; Arg 506 Gln), Protrombin (FII; G20210A) mutasyonları ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR; C677T) gen polimorfizmin farklı kliniklere göre dağılımı

P141

Olgu sunumu: Talasemi majör tanısı ve HLA doku tiplemesi için preimplantasyon genetik tanı yöntemleri

Havva Cömert1, Burcu Yazar1, Orkan İlbay1, Levent Erkan1, Aycan Işıklar2, Başak Balaban2, Ramazan Mercan2, Bülent Urman2, Nesrin Erçelen1

1Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

2Kadın Sağlığı Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

AMAÇ: 12 ve 13 yaşlarındaki talasemi majör kızkardeşlerin allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) için HLA doku uyumlu kardeşlerin seçiminde preimplantasyon genetik tanı (PGT) yönteminin kullanılabilirliğinin gösterilmesi.

MATERYAL-METOD: Talasemi majör hastası kızlarının tedavisi için başvuran aileye, doğrulayıcı moleküler genetik analizleri ve insan lökosit antijen (HLA) doku tiplemesi testlerinin ardından standart in vitro fertilizasyon (IVF) tekniği uygulanmıştır. Üçüncü gün embriyolardan alınan blastomerler talasemi mutasyonu ve HLA genleri için incelenmiştir. Embriyolar HLA uyumsuz olduğundan çifte ikinci kez IVF siklusu uygulanmıştır. HLA doku tiplemesi için yapılan PGT işlemi sonunda kız kardeşlere HLA uyumlu olduğu belirlenen embriyolar transfer edilmiş ve sonrasında ikiz gebelik oluşmuştur.

SONUÇ: HLA doku tiplemesi için uygulanan ikinci PGT siklusu sonunda 3 embriyonun HSCT için potansiyel verici olduğu belirlenmiştir. Bunlardan birisi etkilenmiş çocuk 1 ile, geri kalan ikisi ise etkilenmiş çocuk 2 ile HLA uyumlu bulunmuş ve transfer edilmiştir. Yeni doğan ikizlere uygulanan postnatal doğrulayıcı testler sonucunda herbir ikizin herbir kız kardeş için HLA uyumlu olduğu belirlenmiştir. Literatürde daha önce yayınlanmamış olan bu olgu bir ilk olması açısından önemlidir. Doğumlarından hemen sonra

ikizlere ait kord kanı örnekleri saklanmış, 3 yıl sonra ikizlerden birine ait kord kanı örneği allojenik HSC kaynağı olarak alıcı kız kardeşin transplantasyonunda kullanılmıştır.

TARTIŞMA: Gebelik oluşmadan önce etkilenmemiş embriyoların seçilmesini sağlayan PGT yöntemi gebelik sonlandırma riskini önleyen etkili bir tanı yöntemidir. Bu çalışmayla HLA doku tiplemesi için uygulanan PGT yönteminin sağlıklı ikizlerin oluşmasını sağladığı gibi, etkilenmiş kız kardeşlerin tedavisine de olanak sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HLA doku tiplemesi, preimplantasyon genetik tanı, tek tücre PCR

P142

Wilson hastalarında ATP7B genindeki mutasyonların DNA dizi analizi ile taranması

Özlenen Şimşek Papur¹, Sezin Aşık Akman², Orhan Terzioğlu¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

²T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İzmir

Wilson Hastalığı, metabolik yollarda kullanılan bakırın fazlasının karaciğerde birikerek safra yoluyla atılamaması sonucu ortaya çıkan, ailesel geçişli otozomal resesif kalıtmalı ölümcül bir hastalıktır. Wilson hastalığı dünya çapında yaklaşık olarak 1/30000'de görülür, taşıyıcılık sıklığı 1/90'dir. Hastalıkla ilişkilendirilen ATP7B geni kromozom 13q14.3'de yer almaktadır. ATP7B, 21 ekzondan oluşmaktadır ve genin ürünü 7.5kb büyüklüğündedir. Hastalıkla ilgili klinik verilerin çeşitliliği ve tanı koymadaki zorluk göz önüne alınarak uluslar arası bir skorlama sistemi oluşturulmuştur; bu sistemde tanıdaki en yüksek puanı hastalıkla ilişkili mutasyonların saptanması almaktadır.

Wilson Hastalığı tanısı konmuş bireyden, ailesinden ve kontrol olarak kullanılmak üzere sağlıklı bireylerden alınan periferik kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA örneklerinin uygun konsantrasyonda ve intakt oldukları kontrol edildikten sonra, ilgili ekzonlara spesifik primerlerle PCR optimizasyonu yapılmıştır. PCR ürünlerinin uygun büyüklükte oldukları agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildikten sonra DNA dizi analizi ile mutasyon saptanması yapılmıştır.

Elde edilen dizi analizi sonuçları genin normal sekansı ile karşılaştırıldığında bir hastada, genin 9. ekzonunda pT788I

Poster Bildiriler

mutasyonu homozigot olarak tanımlanmıştır; anne ve babası yapılan dizi analizi değerlendirmesine göre pT788I mutasyonu heterozigot, bir kız kardeşi normal, diğer kız kardeşi heterozigot olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı bireylerden elde edilen DNA örneklerinden ATP7B geninin 9. ekzonu dizi analizi ile tarandığında tüm bireylerin normal diziyi sahip olduklarının gözlenmesiyle pT788I değişiminin yeni bir mutasyon olduğu belirlenmiştir ve bu yeni mutasyon literatürde tanımlı değildir. Böylelikle Türk hastalarda Wilson Hastalığıyla ilişkili gendeki mutasyonların tüm aile taranarak saptanmasıyla kliniğe tanı ve tedavi açısından önemli katkı sağlanmıştır. Saptanan DNA dizi değişiminin kontrollerde bulunmamasıyla, yeni bir mutasyon tanımlanmış ve böylelikle literatüre katkı yapılabilecek duruma gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Wilson Hastalığı, Bakır, ATP7B, mutasyon

P143

Migren olgularında atak ve atak dışı dönemde kan antioksidan enzim düzeyleri ve genotip ilişkisi

Ülkü Özbey¹, Seda Özel², M.said Berilgen², Ayşe Seyran³, Mine Erişir³

¹Yüzcü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Ana Bilim Dalı, Van

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Elazığ

³Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Elazığ

AMAÇ: Primer baş ağrıların önemli bir grubunu oluşturan migren, en fazla işgücü kaybı yapan baş ağrısıdır. Son yıllarda çoğu hastalıkta olduğu gibi migren patogenezinde de oksidatif stresin önemi araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, antioksidan enzimlerden Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Katalaz (CAT), antioksidan Glutasyon (GSH) ve lipid peroksidasyon ürünü Malondialdehit (MDA)'in migren patogenezindeki rollerini araştırmaktır. Ayrıca Mangan Süperoksit Dismutaz (Mn-SOD), Glutasyon Peroksidaz-3 (GSH-Px3) ve Katalaz (CAT) enzimlerinin gen polimorfizmine bakılarak bu polimorfizmin Türk popülasyonundaki insidansını araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya 30 kadın ve 10 erkekten oluşan 40 migrenli hasta ve 40 sağlıklı gönüllü alındı. Antioksidan enzimler (GSH-Px, CAT ve SOD), kan GSH ve plazma MDA düzeylerini, migren hastalarıyla kontrol grubu arasında ayrıca migrenli hastalarda atak ve atak dışı dönemde karşılaştırıldı. Vaka kontrol çalışması ile allel ve genotip dağılımları analiz edildi. Periferik kandan izole edilen DNA kullanılarak PCR temelli RFLP metoduyla genotipik özellikler tespit edildi.

BULGULAR-SONUÇ: Migren hastalarıyla kontrol grubu arasında, GSH-Px, CAT, SOD ve GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edildi (GSH, CAT için $p < 0.001$, GSH-Px için $p = 0.017$, SOD için $p = 0.04$). Migrenlilerde atak ve atak dışı dönemi arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı ($p > 0.05$). Çalışmamızın moleküler kısmında ise; hasta ve kontrol grubu arasında Mn-SOD ve CAT genotipleri için istatistiksel olarak farklılık saptanmamışken, GSH-Px3 genotipinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Üç gen için de allel frekansı açısından hasta ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, migren patogenezinde oksidatif stres ve antioksidan enzimlerin rol oynayabileceğini ve verilerimize göre GSH-Px3 geni polimorfizminin en azından toplumumuz için migrene yatkınlık oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Migren, Mangan Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz-3, Katalaz, Polimorfizm.

P144

STZ ve STZ-NA ile diyabet oluşturulan sıçanlarda DNA hasarı

Özlem Sağlam, İrfan Değirmenci, Mehmet Cengiz Üstüner, Hasan Veysi Güneş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

Diyabet hiperglisemi gibi birçok komplikasyona neden olan karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Hipergliseminin neden olduğu, oksidatif stres ve buna bağlı oluşan DNA hasarının, tip 1 ve tip 2 diyabetin her ikisinde de diyabetik komplikasyonların patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Mutajenik nitroz ajanlarla birlikte streptozotozin (STZ) ve alloxan gibi diyabetojenik etkiye maruz kalındığında nöronlarda, endotelial hücrelerde ve pankreatik beta hücrelerinde kalıcı hasarlar indüklenmektedir.

Çalışmamızın amacı, STZ'nin diyabetik sıçanlarda oluşturduğu DNA hasarını tarçın ile şeker çayı ekstraktlarının tedavi gruplarındaki etkisini belirlemektir. Çalışmada 2-3 aylık dişi Sprague-Dawley türü sıçanlar kullanıldı. Diyabet streptozotozin (STZ) ve nikotinamid (NA)'in intraperitoneal olarak verilmesi ile indüklendi. Bu hayvanlar, diyabetin oluşması için 12 hafta beklenildikten sonra deneyde kullanıldı. Diyabetik gruplar tarçın ve şeker çayı ekstraktları ile 30 gün boyunca tedavi edildi. Deneyden sonra, eter anestezisi altında uygun teknikler kullanılarak kan örnekleri toplandı.

DNA hasarı kesim esnasında alınan kanda, tek hücre jel elektroforezi (SCGE) ya da COMET olarak isimlendirilen metod ile belirlendi. Yaptığımız bu çalışmada; Comet değerleri bakımından, kontrol grubu ile STZ verilmiş 10. grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde artış gözlenirken, diğer gruplarla arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Tarçın, şeker çayı ve tarçın+şeker çayı kombinasyonu ile tedavi edilmiş gruplarda (6., 7., 8. ve 9.) ise STZ+NA verilmiş diyabetik kontrol grubuna göre azalma görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: COMET, Diabetes mellitus, DNA Hasarı, Nikotinamid, STZ

P145

Serum sTRAIL konsantrasyonunun romatoid artrit tanısındaki yeri

Atıl Bişgin¹, Çiğdem Aydın¹, Funda Erbasan², Ender Terzioğlu², Salih Şanlıoğlu¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gen Tedavi Ünitesi ve Tıbbi Biyoloji-Genetik Anabilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı, Antalya

AMAÇ: Tanısı yeni konmuş RA (Romatoid Artrit) hastalarında bugüne kadar yapmış olduğumuz çalışmalarda TRAIL (Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis Inducing Ligand) ligand ve reseptör ekspresyon miktarlarının, hastalara ait periferik T hücrelerinde sağlıklı bireylere oranla artmış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca RA hastalarında DR4, DcR1 ve DcR2 sentezi ile hastalık aktivitesi ilişkili olarak bulunmuştur. Bir başka otoimmün hastalık olan SLE (Sistemik Lupus Eritematozis)'de yapılan çalışmada ise hastalarda serum sTRAIL (çözünabilir TRAIL) konsantrasyonunun arttığı ve bu artışın SLE patofizyolojisinde önemli bir role sahip olabileceği vurgulanmıştır. Bizde bu çalışmamızda sistemik çözünabilir TRAIL'in yeni RA tanısı almış hastalarda diyagnostik bir öneminin olup olmadığını ortaya çıkarmayı amaçladık.

YÖNTEM: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran yeni RA tanısı almış 20 hastadan periferik kan örnekleri toplandı. Bu örneklerden ayrıştırılan serumlarda, solid faz sandviç ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile sTRAIL düzeyleri tayin edildi. Bu değerler, yaş ve cinsiyet dağılımı eşit olan kontrol grubu (n=13) ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: RA'lı hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, serum sTRAIL konsantrasyonları açısından herhangi bir farklılık belirlenmedi.

SONUÇ: Bulgularımıza göre çözünabilir TRAIL'in RA'lı hastaların tanısında diyagnostik bir öneme sahip olmadığını düşünüyoruz. Çözünabilir TRAIL'in hastalığın prognozunu ve tedaviye vereceği yanıtı gösteren bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ise ilerleyen çalışmalarımızda belirlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, STRAIL

P146

Tip II diyabette nNOS ekspresyonu ve mikronükleus sıklığı üzerine L-NNA ve stevia rebaudiana (Bertoni)'nin etkileri*

Cansu Özbayer, Hülyam Kurt, Derya Üstüner, Mehmet Cengiz Üstüner, Hasan Veysi Güneş, İrfan Değirmenci

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

AMAÇ: Tip II diyabet, uzun süreli insülin direnci ve beta hücre yetmezliği sonucunda gelişen metabolik bir hastalıktır ve hastalığın tedavisi ilgili çalışmalara her geçen gün yenisi eklenmektedir. Stevia rebaudiana Bertoni(SrB), sakkarozaya göre 250-300 kat daha fazla doğal tatlandırıcı özelliğine sahip olan ve Güney Afrika'nın belli bölgelerinde yetişen çok yıllık bir bitkidir. İnsülinotropik ve antihiperlipidemik etkisi olduğu bilinen bitkinin yapraklarından elde edilen ekstrakt yıllardır Hindistan, Paraguay ve Brezilya'da diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Nitrik oksit, hücre ve dokularda fizyolojik ve patofizyolojik reaksiyonları düzenleyen önemli bir mesajcı moleküldür. Nitrik oksit sentazın(NOS) nöronal izoformu olan nNOS'un, insülin salgılayan beta- ve INS-1 hücrelerinde eksprese olduğu belirlenmiştir. N-Nitro-L-Arginine(L-NNA), bir arginin analogudur ve nNOS'u predominant ve seçici olarak inhibe ettiği bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda tip II deneysel diyabetteki fonksiyonel anormalliklerin beta-hücrelerindeki nNOS ekspresyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda, insülinotropik etkisi olan SrB'nin ve bir nNOS inhibitörü olan L-NNA'nın deneysel diyabette pankreatik nNOS ekspresyonu ve mikronükleus sıklığı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: İki-üç aylık dişi Sprague-Dawley sıçanları 3'ü kontrol olmak üzere 7 gruba ayrıldı. Dört grupta, streptozotozin(STZ) ve nikotinamid'in(NA) sistemik olarak uygulanması ile diyabet indüklendi. Diyabetin indüklenmesinden 5 hafta sonra deneye başlandı. Onbeş gün boyunca diyabetik gruplar SrB, L-NNA ve SrB+L-NNA ile tedavi edildi. Deney sonunda, eter anestezisi altında örnekler toplandı. Sıçanlardan alınan heparinize kandan

Poster Bildiriler

mikronükleus frekansı belirlendi. Panreatik homojenatta Western Blot yöntemi ile nNOS ekspresyonu değerlendirildi.

BULGULAR-SONUÇ: Yapılan çalışmanın sonunda diyabetik-kontrol grubunda ve L-NNA-uygulanmış-diyabetik grupta mikronükleus sıklığı artarken SrB ile tedavi edilmiş grupta düşük bulundu. Diyabetik grupların pankreas dokusunda nNOS ekspresyonu artış gösterirken, L-NNA uygulanan gruplarda önemli oranda azalma belirlendi.

Anahtar Kelimeler: L-NNA, Mikronükleus, nNOS, Tip II diyabet, Stevia rebaudiana. *Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 200411017).

P147

İnme ve alt tiplerinde NOS (nitrik oksit sentaz) aktivitesi

Banu Bayram¹, Didem Coşan², Hasan Veysi Güneş², Gazi Özdemir³, İrfan Değirmenci², Demet Özbabalık Özbabalık³

¹Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, MUŞ

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

AMAÇ: NO (nitrik oksit), NOS (nitrik oksit sentaz) tarafından sentezlenen inorganik bir gazdır. Endotel kaynaklı NO'nin lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasının ve düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi gibi etkilerinin yanında trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe etme etkileri de vardır. NO endotel mediatörlerin en önemlisi olup vasküler tonusun düzenlenmesinde ve damar bütünlüğünün korunmasında hayati bir rol oynar. Yapılan çalışmalar, NO'nin vasküler endotel üzerindeki bu rolü nedeniyle, miyokard iskemisi, hipertansiyon, ateroskleroz ve serebral iskemisi gibi hastalıkların gelişiminde de etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, NO sentezini sağlayan plazma NOS aktivitesinin inme ve alt tiplerinin ortaya çıkışında bir etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM: Bu çalışmada 34 akut inme hastası (21 erkek, 13 kadın) ile 14 sağlıklı birey (10 erkek, 4 kadın) yer almıştır. Akut inme hastaları CT (bilgisayarlı tomografi) ve MRI (manyetik rezonanslı görüntüleme) sonuçlarına göre büyük damar hastalığı ve küçük damar hastalığı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda, plazma NOS aktivitesi Nitric Oxide Synthase Assay Kit kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak Student's t-testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: NOS aktivitesi hasta grubunda 0.853 ± 0.890 iM, kontrol grubunda 0.943 ± 0.009 iM hasta alt gruplarında

0.793 ± 0.117 iM (büyük damar hastalığı) ve 0.931 ± 0.141 iM (küçük damar hastalığı) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık ($p > 0.05$) bulunmamıştır.

SONUÇ: Bu ön çalışma sonucunda plazma NOS aktivitesinin inme ve alt tipleri için önemli bir kriter olmadığını söyleyebiliriz. Ancak plazma NOS aktivitesinin inme ve alt tiplerine kesin etkisinin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnme, Nitrik Oksit Sentaz

Hasta ve Kontrol Gruplarında Plazma NOS Aktivitesi

Gruplar	Plazma NOS Aktivitesi (iM)
Hasta Grubu	0.853 ± 0.890
Kontrol Grubu	0.943 ± 0.009
İstatistik	$p > 0.05$

İnme Alt Tiplerinde Plazma NOS Aktivitesi

İnme Alt Tipi	Plazma NOS Aktivitesi (iM)
Büyük Damar Hastalığı	0.793 ± 0.117
Küçük Damar Hastalığı	0.931 ± 0.141
İstatistik	$p > 0.05$

P148

Karaciğer hepatoksisitesinde mitokondriyal lipid peroksit ve süperoksit dismutaz seviyeleri*

Mehmet Cengiz Üstüner, Fulya Doğaner, Cansu Özbayer, İrfan Değirmenci, Faruk Saydam, Hasan Veysi Güneş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

AMAÇ: Reaktif Oksijen Türleri (ROS) hücre dışı işlemlerden olduğu kadar, hücre metabolizmadan da oluşur. ROS, hücre dengenin sağlanmasında gerekli bazı fonksiyonları yerine getirmektedir. Bunlardaki artış, kanserin meydana gelmesinde rol oynamaktadır. Hücre fonksiyonlarında önemli rol oynayan mitokondriler, ROS'un temel kaynaklarından biri olarak görünmektedirler. Çalışmamızda, hepatoksisitede mitokondriyal lipid peroksidasyon ve antioksidan seviyelerini belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Bu çalışmada, 2-3 aylık dişi Sprague Dawley sıçanları kullanıldı. Hayvanlar 4 gruba ayrıldı: İlk grup kontrol grubu olarak kullanılırken, ikinci gruba

diethylnitrosamine (DEN), üçüncü gruba 2-acetylaminofluorene (2-AAF) ve dördüncü gruba DEN + 2-AAF uygulandı. İlk gün, DEN gruplarına 175 mg/kg DEN intraperitoneal olarak enjekte edildi. 7. 8. ve 9. günlerde 2-AAF grubuna gavaj tekniği ile 20 mg/kg 2-AAF verildi. Beşinci hafta sonunda hayvanların karaciğerlerinden izole edilen mitokondrilerde, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) seviyesi ve antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri belirlendi.

BULGULAR-SONUÇ: SOD seviyelerinde kontrol grubuna göre, 2-AAF ve DEN + 2-AAF uygulanan gruplarda anlamlı oranda azalma belirlendi. MDA seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Hepatoksisite, lipid peroksidasyonu, mitokondri, süperoksit dismutaz. *Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 200711031).

P149

DeneySEL Tip I ve Tip II diyabet modellerinde mitokondriyal lipid peroksidasyonu ve antioksidan seviyeleri *

İrfan Değirmenci, Özlem Sağlam, Cansu Özbayer, Mehmet Cengiz Üstüner, Azra Akın, Hasan Veysi Güneş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: Diyabet patogenezi ve komplikasyonlarında oksidatif stres önemli bir rol oynar. Mitokondriyal reaktif oksijen türleri hem diyabetik komplikasyonları hem de diyabetin altında yatan nedenlerin ilerlemesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Yapılan bu çalışmada, diyabetli sıçanların karaciğerlerinden izole edilen mitokondrilerdeki lipid peroksidasyonu ve antioksidan seviyelerini belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamızda 2-3 aylık dişi Sprague-Dawley sıçanları kullanıldı. Sıçanlar rastgele üç gruba ayrıldı; ilk grup kontrol olarak kullanılırken, ikinci gruba tip II diyabet oluşturmak amacıyla streptozotolin (STZ) (60mg/kg, i.p.) ve nikotinamid (NA) (290mg/kg, i.p.) sistemik olarak uygulandı ve son grupta da STZ (60mg/kg, i.p.) ile tip I deneysel diyabet modeli oluşturuldu. Her iki diyabet tipi oluşturulduktan 9 hafta sonra, kontrol ve diyabetik gruplarının karaciğer dokusundan mitokondriler izole edildi ve mitokondriyal lipid peroksidasyonu göstergesi olan malondialdehit (MDA) ve bir antioksidan enzimi olan süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri belirlendi.

BULGULAR-SONUÇ: Çalışmamız sonunda, kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında mitokondri MDA seviyeleri her iki diyabetik grupta da yüksekti. Bununla birlikte mitokondri SOD seviyeleri STZ-NA diyabet grubunda anlamlı oranda düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Lipid Peroksidasyonu, Mitokondri, Süperoksit Dismutaz, Tip I Diyabet, Tip II Diyabet. * Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 200711031).

P150

Behçet hastalarında MEFV geni mutasyon frekansının değerlendirilmesi

Ayşenur Cetişli¹, Mustafa Kulaç¹, Fadime Mutlu İçduygu², Asuman Özgöz², Kuyuş Hekimler², Necat İmirzalıoğlu²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyon

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyon

Behçet hastalığı, tekrarlayan aftöz ülserler, genital ülserler, üveit, deri lezyonları ve artiküler, nörolojik, vasküler, gastrointestinal tutulumla karakterizedir. Hem Behçet hastalığının, hem de MEFV geni mutasyonu ile karakterize FMF hastalığının Ortadoğu ve Akdeniz populasyonlarında özellikle Türkler, Araplar ve Aşkenazi olmayan Yahudilerde prevalansı yüksektir. Behçet hastalarında MEFV geni ile ilgili çalışmaların bir kısmında, bu genle ilişkiyi destekleyen sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmalarda, Behçet hastalığındaki bazı bulguların gelişiminde E148Q, M694I, M680I, M694V, V726A gibi MEFV geni mutasyonlarının risk oluşturabileceği bildirilmiştir.

AMAÇ: Behçet hastalığı görülme sıklığı açısından, bugüne kadar üzerinde çok durulmayan bir populasyon içeren İç-Batı Ege bölgesindeki Behçet hastalarında MEFV mutasyon sıklığı ve ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD'da Behçet hastalığı için yeni tanı konmuş veya takip edilen, İç-Batı Ege bölgesinde yaşayan, ailesinde ve kendisinde FMF semptomları veya tanısı olmayan, Anabilim Dalımıza refere edilmiş 40 hasta ve 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait kan örnekleri EDTA'lı tüpe alınarak, DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA izolasyonunu takiben, real time PCR yöntemiyle M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q

Poster Bildiriler

mutasyonları taraması yapılmıştır.

BULGULAR: MEFV geni mutasyon taraması sonucunda, 8 hasta, 1 kontrolde heterozigot M694V, 2 hasta, 1 kontrolde heterozigot M680I, 2 hastada heterozigot V726A, 4 hastada heterozigot, 1 kontrolde homozigot, 2 kontrolde de heterozigot E148Q mutasyonları saptanırken, M694I mutasyonu her iki grupta da gözlenmemiştir.

SONUÇ: Çalışma sonucunda yapılan istatistiksel değerlendirme neticesinde, Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında MEFV geni mutasyonları açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Buna rağmen toplam mutasyon sıklığı %35 olarak bulunmuş, en yüksek mutasyon frekansını M694V mutasyonu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, FMF, MEFV

P151

MDR1 (ABCB1) geni fonksiyonel C3435T polimorfizminin Türk populasyonunda çocukluk çağı Akut Lenfoblastik Lösemiye genetik yatkınlık üzerine etkisi

Güvem Gümüş Akay¹, Aynur Karadağ¹, Nuray Varol¹, Derya Öztuna², Tülin Şaylı³, Asuman Sunguroğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., Ankara/ TÜRKİYE

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D., Ankara/ TÜRKİYE

³Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/TÜRKİYE

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisine (ALL) neden olan genetik mekanizmalar tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ksenobiyotikleri ve ilaç taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki polimorfizmler olası etmenler gibi görülmektedir. MDR1 (ABCB1) geni, enerji-bağımlı olarak bazı ilaçları ve ksenobiyotikleri hücre dışına pompalayan P-glikoprotein (P-gp)'i kodlamaktadır. Transmembran taşıyıcı protein olan P-gp'nin, kesenobiyotikleri hücre dışına taşıyabilmesi ve immün sistemi düzenleyebilmesi özelliklerine dayanarak lösemi etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. MDR1 geninin kodlayıcı bölgesinde bu güne kadar 60'dan fazla tek nükleotit polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır ki bunlardan en çok araştırılanı ve P-gp ekspresyonu ve fonksiyonunu etkilediği gösterilmiş olanı C3435T polimorfizmidir. Türk poplasyonunda 42 hasta ve 100 sağlıklı kontrol bireyi ile gerçekleştirilen bu çalışmada, C3435T polimorfizmi ve çocukluk çağı-ALL riski arasındaki ilişki PCR-RFLP yöntemi ile araştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun alel ve genotip

sıklıkları arasındaki farklar $\div 2$ yöntemi ile test edilmiş, $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hasta grubunda C ve T alellerinin sıklıkları sırasıyla %32,1 ve %67,9 olarak bulunurken, kontrol grubunda sırasıyla %44,5 ve %55,5 olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun alel sıklıkları anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($P = 0,05$). C3435T SNP'nin genotip sıklık dağılımı hasta grubunda CC:%2,4, CT:%59,5 ve TT: %38,1; kontrol grubunda ise CC: %24,0, CT: %41,0 ve TT:%35,0 olarak saptanmıştır. Genotip sıklıklarının iki grup arasında önemli derecede farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($P = 0,006$). Özellikle CC ve CT/TT genotip sıklıkları hasta ve kontrol grubunda farklı bulunmuştur ($P = 0,002$). CC genotipi çocukluk çağı ALL riski açısından koruyucu faktör olarak görülmüştür (OR=0,08, %95 CI: 0,010-0,592). Bu ön sonuçlarımız C3435T SNP'nin Türk populasyonunda çocukluk çağı ALL gelişiminde etkili olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: ABCB1, C3435T, Çocukluk çağı ALL, MDR1, SNP

P152

Aydın ili populasyonunda NF- κ B1 (Nükleer Faktör-kappaB1) ve NF- κ BIA (Nükleer Faktör-kappaB İnhibitör Alfa) genlerinin polimorfizminin PCR-RFLP yöntemi ile belirlenmesi

Serap Şenol Tuncay¹, Pınar Okyay², Fevzi Bardakcı¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Aydın

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı Aydın ili populasyonunda birçok enflamatuvar hastalık ve kanser patogenezi ile ilişkili olduğu bilinen NF- κ B1(Nükleer Faktör-kappaB1) ve NF- κ BIA (Nükleer Faktör-kappaB İnhibitör Alfa) genlerinin polimorfizminin Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile sıklıklarını saptamaktır.

YÖNTEM: Aydın ilinden 565 sağlıklı bireyin kan örneğinden izole edilen ilgili genom bölgeleri PCR ile spesifik olarak amplifiye edilmiş ve RFLP yöntemi ile polimorfizmler saptanmıştır.

BULGULAR: Çalışma grubunda, NF- κ B1 -94ins/delATTG polimorfizmindeki genotip sıklıkları (ins: insersiyon, del:

delesyon) del/del: 55 (%10.3), del/ins: 252 (%49.1), ins/ins: 217 (%40.6); NF- κ B1A 3'UTR A \rightarrow G polimorfizmindeki genotip sıklıkları A/A: 106 (%19.2), A/G: 233 (%42.3), G/G: 212 (%38.5) olarak bulunmuştur.

SONUÇ: NF- κ B1 polimorfizmi genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengesinde iken ($\chi^2=3.402$, $p>0.05$), NF- κ B1A polimorfizmi genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengesinden sapan bir dağılım sergilemiştir ($\chi^2=8.293$, $p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Genetik polimorfizm, NF- κ B1, NF- κ B1A, PCR-RFLP

P153

Aynı ailedeki endotel hücre disfonksiyonu ile ilişkili genetik hastalıklar

Selma Düzenli, Dilek Doğruer, Ebru Kaplan

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Bolu

Endotel hücre disfonksiyonu çeşitli sebeplerle endotele bağlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Endotel disfonksiyonu (ED) Alzheimer Hastalığı (AD) ve Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) gibi genetik hastalıkların da dahil olduğu çeşitli hastalıkların gelişim ve ilerleyişinde önemli role sahiptir. Endotel disfonksiyonunun genetik ve çevresel birçok faktörün karşılıklı etkileşimi sonucu oluştuğu bilinmektedir.

AD genetik olarak kompleks, santral sinir sisteminde serebral kortikal fonksiyonları etkileyen dejeneratif bir hastalıktır. AD hastalarının beyin ve serebral kan damarlarında beta-amiloid birikimleri ve nörofibriller yumaklar gözlenir.

AAA ise MEFV genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı atakları ile seyreden ve uzun dönemde amilodoza sebep olan otoimmün bir hastalıktır. En son çalışmalarda AAA'nin MEFV geni dışında, henüz bilinmeyen genler tarafından da oluşturulabileceği ortaya atılmıştır. Ailedeki AD hastaları farklı kliniklerde tanı almıştır.

Amacımız endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden hastalıklardan olan AD ve AAA'nin birlikte görüldüğü nadir bir aileyi sunmaktır. Ailede üç farklı bireyde geç-başlangıçlı AD'nin ve sekiz farklı bireyde de AAA'nin klinik bulguları olduğu tespit edilmiştir.

Klinik olarak AAA bulguları olan ve mutasyon tespiti için yönlendirilen bir aile bireyinin DNA izolasyonu ve gerekli primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu işleminden sonra ürünler hibridizasyon yöntemi ile MEFV geninde en sık

görülen 12 mutasyon açısından değerlendirilmiş ve herhangi bir mutasyon saptanmamıştır.

Endotel disfonksiyonunun çeşitli genetik hastalıklar için önemli bir medyatör olduğuna işaret eden kanıtlar günden güne artmaktadır. Bilinen yatkınlık genleri dışında endotel disfonksiyonuna sebep olan başka genlerin varlığının yüksek muhtemel olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple aile öyküsünde ED gösteren hastalıkların birlikteliklerinin özellikle sorgulanması ayrı bir önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Alzheimer Hastalığı, Endotel disfonksiyonu

P154

Türk urolithiasis hastalarında osteopontin gen polimorfizminin araştırılması

Tuğba Tarhan¹, Fatmahan Atalar², Volkan Tuğcu³, Alper Bitkin³, Tuncay Altuğ¹

¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme - Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Laboratuvarı, İstanbul

³Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

AMAÇ: Osteopontin (OPN), makrofaj ve T lenfositler tarafından üretilen bir sitokin olup Erken T Lenfosit Aktivasyon 1 (Eta-1) olarak da bilinmektedir. T lenfosit aktivasyonu ve differensiyasyonu, hücre adhezyonu gibi birçok biyolojik işlevi vardır. Kalsiyum bağlama kapasitesi ve hücre adhezif görevi ile in vivo kalsifikasyon sürecinde rol oynayan OPN, bu özelliği ile böbrek taşı oluşumunda önemli bir proteindir. OPN'deki 9250 pozisyonundaki tek nükleotid değişimini (C \rightarrow T) böbrek taşı hastalığı (urolithiasis) tanısı konmuş hastalardan ve normal kontrollerde araştırdık.

YÖNTEM: 54 (40 erkek, 14 kadın) kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat taş hastası ve 23 sağlıklı kontrollerden alınan kan örneklerinden elde edilen lökositlerden genomik DNA izole edildi. Osteopontin geninde, ekzon 7'de yer alan 9250 pozisyonundaki tek nükleotid değişimleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile amplifiye edildikten sonra restriksiyon uzunluk parça polimorfizm (RFLP) yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR-SONUÇ: Daha önceki çalışmalarda sağlıklı bireyler, 9250 pozisyonunda C/C alleli taşıırken urolithiasis hastası olan bireyler ise C/T alleli taşımakta olduğu bildirilmiştir. Urolithiasis hastalarımızda Eta-1 / osteopontin geninde 9250 konumdaki C/C, C/T, T/T gen frekansları

Poster Bildiriler

sırasıyla %35.18, %50, %14,81 olarak bulunurken kontrol grubumuzdaki gen frekansları ise C/C %100 olarak saptanmıştır. Kontrol grubumuzda C/T ve T/T polimorfizmine rastlanmamıştır.

TARTIŞMA: Bu çalışmamızdaki ön bulgular Türk Urolithiasis hastalarında C/T polimorfizm sıklığının %50 olduğunu göstermiştir. Urolithiasis hastalığı için bu polimorfizmin geniş ailelerde taranması hastalığın kalıtımı ile ilgili ve hastalık hakkında ailelere erken dönemde prediktif bilgi vermek amacıyla çok önem taşımaktadır. Araştırmamıza, hasta ve kontrol populasyon sayısını arttırarak devam etmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Eta1/Osteopontin, Polimorfizm, Urolithiasis

P155

Koroner arter hastalığında matriks metalloproteinaz-7 gen polimorfizmlerinin önemi

Ebru Alp¹, Murat Tulmaç², Rıdvan Yalçın², Atiye Çengel², Sevdâ Menevşe¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

AMAÇ: Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriks elemanlarının parçalanmasından sorumlu metal bağımlı endopeptidaz ailesini oluşturur. MMPler' in kollojenazlar, jelatinazlar, stromelinler ve membran bağımlı tipleri vardır. MMP-7 (matrilisin, PUMP-1) ailenin şimdiye kadar tanımlanan en küçük üyesidir. MMP ler aterosklerotik plaklardaki ekstraselüler matriks' in parçalanmasında önemli rol oynar. Çalışmamızda MMP-7 geninin promotor bölgesinde tanımlanmış -181 A/G, -153 C/T ve -115 C/T polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı (CAD) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Çalışma kapsamına Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında anjiyografisi yapılan 76 hasta ve 88 kontrol bireyi dahil edildi. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden genomik DNA izole edildi ve örnekler otomatik DNA dizi analizi yöntemi ile genotiplendirildi.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu arasında -181 A/G ve -153/ C/T polimorfizminin genotip sıklıkları birbirine benzer bulundu ($p>0.05$). -115 C/T polimorfizminde ise hasta ve kontrol grubunda sadece CC genotipi gözlemlendi.

SONUÇ: Yaptığımız ön çalışmada -181 A/G, -153 C/T ve -115 C/T polimorfizmler ile CAD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: CAD, MMP-7, Polimorfizm, PCR-RFLP

P156

Kolesterol 7 α -hidrolaz (CYP7A1) genin promoter bölgesindeki -203 A>C polimorfizmin barrett özofaguslu hastalarda araştırılması

Zuhal Uçkun¹, Halit Sinan Süzen¹, Lizzy Mcadam², Garrett Jenkins²

¹Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara

²University of Swansea, Swansea School of Medicine, England

AMAÇ: CYP7A1 genin kodladığı kolesterol 7 α hidrolaz (CYP7A1, EC 1.14.13.17) enzimi karaciğerde kolesterolden safra asitlerin sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzimdir. CYP7A1 genindeki polimorfizmler CYP7A1 enzimin aktivitesini değiştirmekte dolayısıyla kolesterol metabolizmasında ve safra asitlerin oluşmasında bazı değişikliklere neden olmaktadır. Barrett Özafagusun (BÖ) etiolojisinde safra asitleri önemli bir rol almaktadır. Safra asitleri yüksek dozda oldukça toksik olup düşük dozda hücre sinyallerini hızlandırmaktadır. Bundan dolayı safra asitleri dolayısıyla BÖ kanser gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın amacı CYP7A1 A-203C polimorfizmi ile BÖ arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Polimorfizm 55 BÖ hastada ve 104 sağlıklı kontrolde incelenmiştir. Polimorfizm, polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon fragman uzunluk polimorfizm yöntemleri ile analiz edilmiştir. Genotip ve allel frekansları hesaplanarak BÖ riskiyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hasta grubundaki genotip dağılımı AA % 49, AC % 38, CC % 13, kontrol grubundaki genotip dağılımı AA % 35, AC % 51, CC % 14'tür. Hasta grubundaki A ve C allellerin frekansları sırasıyla 0.682 ve 0.318 iken kontrol grubunda sırasıyla 0.600, 0.400'dür. Çalışma populasyonun genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengesi ile uyumludur. Hasta ve kontrol grubu arasındaki genotip ve allel frekansların dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak AC genotipin frekansı kontrol grubuna (%51) göre hasta grubunda (38) daha düşüktür. BÖ hastalarda AA genotipine göre CC ve AC genotipli hastaların olasılık oranı sırasıyla 0.622 (95% CI

0.229-1.704; $p= 0.363$), 0.528 (95% CI 0.261-1.070; $p= 0.077$)' dir.

SONUÇLAR: C alleli taşıyan bireylerin bu allelden dolayı daha düşük enzim aktivitesine sahip olduklarından BÖ riski daha düşüktür sonucuna ulaşılabilir. Ancak daha büyük ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Barrett Özafagus, kanser, safra asitleri

P157

Alveolar mikrolitiazisli üç olguda SLC34A2 frameshift mutasyonu

Tamer Doğan¹, Öztürk Özdemir², Binnur Köksal², Sefa Özşahin¹, Eylem Gül², Sulhattin Arslan¹, İbrahim Akkurt¹

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 58140 -Sivas

AMAÇ: Pulmoner alveolar mikrolitiazis (PAM) akciğer ve nadiren diğer dokularda kalsiyum fosfat birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Çeşitli organlarda fosfat homeostasisinde rol alan Tip 2b sodyum fosfat taşıyıcı geni (SLC34A2) bu hastalıktan primer olarak sorumludur. Bu çalışmada klinik olarak PAM tanısı alan üç etkilenmiş bireyi içeren bir aile çalışıldı. **YÖNTEM:** Hasta bireyler ve ailenin diğer fertleri hedef gen açısından PCR temelli direkt sekanslama tekniği ile tarandı. **BULGULAR:** Birinci derece yakın akraba evliliği yapan ebeveynlerin mutasyon açısından heterozigot taşıyıcı oldukları saptandı. PAM tanısı alan üç kardeşte ise SLC34A2 geni exon1-2 bölgesinde homozigot frameshift mutasyon saptandı. **SONUÇ:** SLC34A2 gen açısından homozigot frameshift mutasyona sahip bireylerde non-fonksiyonel protein sentezine bağlı olarak olgularda PAM tablosunun geliştiği düşünülmüş, hasta ve taşıyıcı bireylere mutasyon açısından genetik danışma verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: alveolar mikrolitiazis, SLC34A2 geni, frameshift mutasyonu, non-fonksiyonel protein

P158

Osteopetrosis hastalarının kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin adipojenik farklılaşmalarında rol oynayan miRNA ekspresyon profilinin saptanması

Aysen Günel Özcan¹, Emine Kılıç², Fatima Aerts Kaya³, Mualla Çetin¹, Duygu Uçkan Çetinkaya¹

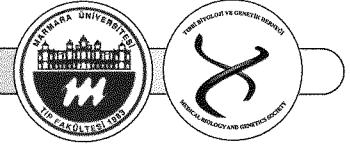
¹Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi ve Araştırma Laboratuvarı

(PEDI-STEM), Ankara

²Hemosoft IT ve Eğitim Hizmetleri AR-GE Birimi, Ankara

³Hollanda Erasmus Tıp Merkezi, Monogenik ve Hematopoetik Hastalıklar Gen Tedavisi Birimi, Rotterdam

Adipogenez multipotent mezenkimal kök hücrelerin (MKH) matür adipositlere farklılaşabildiği gelişimsel bir süreçtir. Bu süreç yüksek derecede düzenlenen ve koordine edilen ve birlikte farklılaşma konumunu tespit eden transkripsiyon faktörleri kaskatını içerir. Laboratuvarımızda Uçkan D ve ark infantil malign osteopetrosis hastalarının kemik iliğinden geliştirilen MKH'lerin adipositlere farklılaşmadığını gözlemlemiştir (Duçkan ve ark.nın, 2009). MKH'ların kendilerini yenileme özelliği ve birçok kökenden hücre tipine farklılaşma kapasiteleri genetik ve epigenetik mekanizmalar ile sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Elde edilen deliller, microRNA (miRNA) bu işleyişde önemli rolü olabileceğini işaret etmektedir. Gerek embriyonik gerekse adult kök hücrelerinin çeşitli tipleri ile yapılan çalışmalar transkripsiyon faktörlerini ve diğer genleri düzenleyen ve dolayısı ile hücre kaderini belirleyen microRNA'ların karmaşık ağını ortaya koymaktadır. Bu bulgular miRNA'ların doku kimliğinin belirlenmesinde önemli rolü olabileceğini önermektedir (Chen ve ark, 2007). Amacımız infantil malign osteopetrosis hastalarının kemik iliğinden (KI) geliştirilen MKH'lerin adipositlere farklılaşması esnasındaki global miRNA profilindeki olası değişiklikleri donör kemik iliğinden geliştirilen MKH ile karşılaştırmalı olarak saptamaktır. Bu amaçla bir osteopetrosis hastası ve bir sağlıklı KI vericisinin mononukleer hücreleri ayrılarak MKH kültürü yapıldı. MKH'lar stromal ve hematopoetik belirteçler ile flow sitometride immunofenotiplendirmesi yapıldıktan sonra hücreler adipojenik farklılaşma ortamına alındı ve farklılaşmanın 3. gününde Oil Red O ile boyayarak adiposit gelişim olup olmadığı saptandı. Sağlıklı donörlerin MKH'lerinden geliştirilen adipositler Oil Red O ile boyanırken hasta MKH'lerinden geliştirilen adipositler boyanamamıştır. Bunun üzerine 376 miRNA'ı kapsayan insan tüm genom qPCR miRNA array'i (SABiosciences) yapılmak üzere 4. gün farklılaşma ortamındaki hücrelerden miRNA izole edildi ve cDNA sentezi yapıldı. qPCR miRNA array sonuçları poster'de ayrıntılı olarak tartışılacaktır.



Poster Bildiriler

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal kök hücre, miRNA, adipojenik farklılaşma, osteopetrosis

AuthorToEditor: Çalışmamız miRNA qPCR array aşamasında olduğundan ve bildiri son gönderim tarihine yetişmediğinden dolayı array sonuçlarımızı ancak poster sunumu esnasında verebileceğiz.

P159

GST polimorfizminin sigara içen erkeklerde fertilite üzerine etkisi

Sena Aydos¹, Mehmet Taşpınar¹, Kaan Aydos², Asuman Sunguroğlu¹

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D, Ankara

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üreme Sağlığı, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara.

AMAÇ: Çevresel toksik moleküllerin zararlı etkilerinin idiyopatik infertilite nedenlerinden biri olabileceği bilinmektedir. Sigara, içerdiği toksik ve kanserojen moleküller nedeniyle en tehlikeli çevresel maddelerden biridir. Sigaranın en çok etkilediği sistemlerden biri de diferansiyasyon potansiyeli yüksek olan testisler ve dolayısıyla spermatogenezdir. Sigaranın hücre membranında bozulmaya neden olduğu ve DNA fragmantasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Çevresel toksik moleküllerin hücre içi detoksifikasyonunda Glutathione S-Transferase (GST)'ların rolü büyüktür. GST enzimlerine ait genetik polimorfizmler bu enzimlerin aktivitesini değiştirmektedir. Bu çalışmamızda sigara içen fertil ve infertil erkek bireylerde GST M1 ve T1 polimorfizmlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmamıza sigara içen 87 fertil ve 65 infertil erkek birey dahil edilmiştir. Bu bireylerden elde edilen DNA'lardan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) metodu kullanılarak genotiplendirme yapılmıştır.

BULGULAR: Fertil ve infertil grupta GST M1 null genotipi sırasıyla %41.4 ve %56.9 olarak saptanmıştır. GST T1 null genotipi ise fertil grupta %20.9 infertil grupta %23.4 olarak saptanmıştır. Her iki grupta GST M1 ve GST T1 genotip oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

SONUÇ: Hücre içerisinde toksik maddelerin detoksifikasyonunda GST enzimlerinin rolü çok büyüktür. Sigaranın infertilite üzerine etkisine ilişkin çalışmalar, hücre içi detoksifikasyon enzimlerinin fonksiyonunu etkileyen genetik yapıların önemini ön plana çıkarmaktadır. Bizim çalışmamızda, GST T1 ve özellikle GST M1 polimorfik varyanta sahip olma eğiliminin infertil grupta fertil gruba

göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamız, sigara içen erkeklerde GST polimorfizminin fertilite üzerine etkisini gösteren ilk ve tek çalışma olması bakımından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Fertilite, GST, Polimorfizm, Sigara

P160

Prm1 gen polimorfizmi ve erkek infertilitesi

Sena Aydos¹, Mehmet Taşpınar¹, Onur Şakırağaoğlu¹, Asuman Sunguroğlu¹, Kaan Aydos²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

²Ankara Üniversitesi, Üreme Sağlığı, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara.

AMAÇ: Spermatid haploid DNA'sının sperm başında gerçekleşen kondensasyonu protamin isimli proteinlerce gerçekleştirilmektedir. Protaminler küçük, arjinin ve sisteince zengin proteinlerdir ve histonlarla yer değiştirerek sperm DNA'sıyla disülfid köprüleri oluşturarak DNA'nın korunmasında, paternal genomun paketlenmesinde, spermatid farklılaşmasında rol oynamaktadırlar. İnsanda 2 tip protamin proteini bulunur ve bunları kodlayan genler haploid genom başına 16. kromozomda lokalize bir adet Protamin1 geni (PRM1) ve Protamin 2 geni'dir (PRM2). Protaminlerin yapılarında veya ekspresyonlarında meydana gelen anormal değişikliklerin DNA-protamin birlikteliğini etkileyerek sperm DNA hasarına, anormal kromatin yapılanmasına ve erkek infertilitesine neden olabileceği düşünülmektedir. Protamin1 G197T polimorfizminde proteinin korunmuş arjinin kümesinde R34S protein değişikliğine yol açmaktadır. Bu değişimin erkek infertilitesine yol açabileceği düşünülmekte olup, konuyla ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Türk toplumunda fertil ve infertil erkeklerde G197T polimorfizminin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya 106 idiyopatik infertilite tanısı almış erkek ve kontrol olarak 91 sağlıklı fertil erkek dahil edilmiştir. Polimorfizmlerin genotiplendirilmesinde PZR-RFLP metodları kullanılmıştır.

BULGULAR: Değerlendirilen hasta ve kontrol bireylerinin tamamının PRM1 geni 197. pozisyonundaki G[?]T tek nükleotid polimorfizmi açısından GG (homozigot normal) genotipine sahip olduğu saptanmıştır.

SONUÇ: Protamin1 G197T polimorfizmi yeni tanımlanan bir polimorfik belirteç olarak öne sürülmüş ve etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu polimorfizm ile ilgili olarak literatürde yapılmış olan 2 çalışmada toplam 5 infertil olguda belirtilen polimorfizm saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda şu ana kadar bu polimorfizm açısından fertil ve infertil grup arasında bir fark saptanmamış olup, çalışma her iki grupta incelenen birey sayısı artırılarak devam etmektedir. Çalışmamız PRM1 geni G197T polimorfizminin Türk toplumunda infertil ve fertil olgularda incelendiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Polimorfizm, Protamin 1

P161

Fertil ve infertil Türk erkeklerinde FSH reseptör gen polimorfizmi

Sena Aydos¹, Mehmet Taşpınar¹, Onur Şakırağaoğlu¹, Asuman Sunguroğlu¹, Kaan Aydos²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

²Ankara Üniversitesi, Üreme Sağlığı, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara.

AMAÇ: Gamet oluşumu FSH ve LH'in gonadlar üzerindeki etkilerine bağlıdır. FSH erkekte, Sertoli hücrelerinin sayısını, fonksiyonunu, normal spermatogenezin indüksiyonunu, kalite ve kantitesini belirler. FSH "G-protein-coupled" reseptör ailesinin bir üyesi olan spesifik bir reseptöre (FSHR) bağlanarak iş görür. Kadınlarda, FSH reseptör geninin (FSHR) tek nükleotid polimorfizmlerinin (single nucleotide polymorphisms, SNP) FSH konsantrasyonunu ve FSHR'in FSH'a duyarlılığını etkilediği saptanmışken erkekte değişik toplumlarda yapılan az sayıdaki çalışmada elde edilen farklı sonuçlar nedeniyle durum tam açıklığa kavuşmamıştır. Biz bu çalışmada Türk toplumunda FSHR -29. pozisyonundaki SNP'yi infertil ve fertil erkeklerde incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Bu çalışmaya 87 idiopatik infertilite tanısı almış erkek ve 67 sağlıklı fertil erkek dahil edilmiştir. Polimorfizmlerin genotiplendirilmesinde PZR-RFLP metotları kullanılmıştır.

BULGULAR: FSHR GG, GA ve AA genotip oranları, kontrol grubunda sırasıyla %43.3, %43.3 ve %13.4 şeklinde saptanırken, hasta grubunda bu oranlar %49.4 GG, %42.6 GA, %8.0 AA olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında FSHR genotipi dağılımı açısından ($p=0.689$) ve alel dağılımı açısından bir fark yoktur ($p=0.505$). Hasta grubunda yer alan bireylere ait FSH düzeyleri ve sperm parametreleriyle FSHR genotipi arasında da herhangi bir fark saptanmamıştır ($p=0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, FSHR promotör bölge (pozisyon -29) polimorfizmi ile erkek infertilitesi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını

göstermektedir. Bulgularımız diğer toplumlarda yapılan çalışmaların bulgularıyla uyum göstermektedir. Bu çalışma Türk toplumunda erkek infertilitesi ile FSHR gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi analiz eden ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: FSH reseptör, infertilite, Polimorfizm

P162

Açıklanamayan infertilitede imprint kontrol bölgelerindeki metilasyon düzeylerinin araştırılması

Hacer İlke Önen¹, Ebru Alp¹, Ece Konaç¹, Ümit Korucuoğlu², Aydan Asyalı Biri², Sevda Menevşe¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

AMAÇ: DNA metilasyonu, genomun işlevini yapabilmesi için kullandığı epigenetik düzenleyicilerden en önemlisidir. DNA metilasyonundaki değişimler beraberinde üreme bozukluklarına yol açarak infertiliteye neden olabilir. Memelilerde tanımlanmış 90'dan fazla imprint gen vardır. Imprint genler kromozomlar üzerinde kümeler halinde yer alırlar ve genomda farklı bölgelerde dağılmışlardır. Bunlardan biri 11p15.5' de yer alan KCNQ1, H19 ve IGF-2 gen kümesidir. Bu genlerin kontrol mekanizmalarından biri imprinting kontrol bölgesi' nin (ICR) metilasyonudur. H19 ICR bölgesi IGF-2 ve H19 genlerini kontrol ederken, KCNQ1OT1 ICR bölgesi ise KCNQ1, CDKN1C ve PHLDA2 gibi genlerin kontrolünü sağlar. Çalışmamızda açıklanamayan infertilite hastalarında H19 ve KCNQ1OT1 ICR bölgesinin metilasyon düzeyini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Açıklanamayan infertilitesi olan 15 hastadan ve fertilite sorunu olmayan 13 kadından siklusun geç sekretuar döneminde endometrial biopsiler alınıp DNA izolasyonu yapıldı. ICR bölgelerinin metilasyon düzeyini belirlemek için, elde edilen DNA'lar metilasyona özgü HpaII enzimi ile 370C' de bir gece boyunca inkübe edildi. KCNQ1OT1 ICR bölgesi iki kısma ayrılarak farklı primerler ile çalışıldı. Metilasyon oranları, bölgeye özgü primerler eşliğinde kesilmiş ve kesilmemiş DNA' lar kullanılarak Real Time PCR yöntemiyle belirlendi.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında H19 ICR bölgesinin metilasyon düzeyinin infertil kadınlarda fertil olanlara oranla daha düşük olduğu, KCNQ1OT1 ICR

Poster Bildiriler

bölgesinde ise farklı kromozomal yerleşimlerde metilasyon oranları arasında değişim gözlemlendi.

SONUÇ: Sonuçlarımız, açıklanamayan infertilitenin moleküler mekanizmalarının belirlenmesinde, metilasyon örüntüsünde meydana gelen değişimlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metilasyon, H19, KCNQ1OT1, ICR

P163

Romatoid artrit için bir risk olarak DNA tamir gen polimorfizmleri XRCC1 Arg194Trp ve XRCC1 Gln399Gln arasındaki olası ilişki

Funda Karakurt¹, İlhan Onaran¹, Çiğdem Bayram Gürel¹, Esra Çetin², Levent Özgönenel², Bahadır Batar¹, Mehmet Güven¹, Gönül Kanıgür¹

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. İstanbul

²SGK İstanbul Eğitim Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü /İstanbul

AMAÇ: Romatoid artrit hastalığının etyolojisi tam bilinmemekle birlikte patogenetik mekanizmaların çevresel tetikleyicilerle birlikte klinik bulguların ortaya çıkışında önemli olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada, DNA tamir enzimlerinden olan ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi gösterilen XRCC1, ve OGG1 genlerindeki, XRCC1-Arg194Trp, XRCC1-Arg399Gln ve OGG1-Ser326Cys tek nükleotid polimorfizmlerinin romatoid artrit hastalığının ortaya çıkışındaki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 100 sağlıklı birey ve Romatoid artrit tanısı konmuş 100 hastadan periferik kan örneklerinden izole edilen DNA kullanılarak, polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile XRCC1-Arg194Trp, XRCC1-Arg399Gln ve OGG1-Ser326Cys polimorfizmleri tespit edildi. Hasta genotipleri kontrol grubu genotipleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: XRCC1 Arg194Trp ve XRCC1 Gln399Gln genotipleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$ ve $p=0.03$, sırasıyla). OGG1 Ser326Cys polimorfizmi açısından ise hasta grubu ve kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ: bulgularımız XRCC1 Arg194Trp ve XRCC1 Gln399Gln genotiplerinin romatoid artrit gelişimi açısından risk faktörü olabileceğini göstermektedir. XRCC1 ve OGG1 genlerinin DNA tamir fenotipleri ile ilişkisini inceleyen

moleküler epidemiyolojik çalışmalar, gelecekte bu genlerin romatoid artrit gelişimindeki rollerinin anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: DNA tamir geni, OGG1, polimorfizm, Romatoid artrit, XRCC1

P164

Marie Unna Herediter Hipotrikozu olan bir hastada U2HR gen mutasyonu

Selma Düzenli¹, Mualla Polat², Dilek Doğruer¹, Silke Redler³, Regina Betz³

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Bolu

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Bolu

³Bonn Üniversitesi, İnsan Genetiği Enstitüsü, Bonn, Almanya

Marie Unna herediter hipotrikozis (MUHH) izole alopezinin otozomal dominant bir formudur. Hastalık saç, kaş ve kirpiklerin doğuştan az bulunması veya hiç olmaması ile karakterizedir. Kalın, tel benzeri saçlar çocukluk çağında oluşmaya başlar fakat bu olayı genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkan saç kaybı takip eder. Bu çalışmada amacımız hipotrikozisli, Türk kökenli bir hastada U2HR mutasyonu taramaktır.

DNA standart metodlara göre periferik kan lökositlerinden ekstrakte edilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) standart koşullarda ve U2HR9 bölgesini kapsayan primer çiftleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PCR ürünleri GFX™ PCR DNA purification kit (GE Healthcare) ile pürifiye edildikten sonra BigDye® Terminator v1.1 cycle sequencing kit kullanılarak ABI 3100 genetic analyzer (Applied Biosystems) ile direkt dizi analizine tabi tutulmuş ve mutasyon tespit edilmiş olup Nocl enzim sindirimi ile de hastada mutasyon teyit edilmiştir. Etkilenmiş bireyde mutasyon yerinde T-A transisyonu sonucu restriksiyon bölgesi kaybedilmiştir. MUHH hastasının dizi analizi ve uygun restriksiyon enzimi (Nocl) ile muamelesi inisiyasyon kodonunu etkileyen c.2T>A (p.M1K) U2HR mutasyonunun varlığını göstermiştir.

Hastamız daha önce tarif edilmiş olan MUHH hastalarına benzer bir klinik tablo sergilemektedir. Hastamızdaki saç kaybı diffüz ve genel olarak temporal bölgeyi etkilemiştir. MUHH hastalarında U2HR mutasyonunun kısa süre önce tanımlanmış olması sebebi ile bu mutasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bizler ilk defa MUHH'li bir Türk hastada bu mutasyonu tespit etmiş bulunmaktayız. c.2T>A (p.M1K) mutasyonu bundan önce İsviçre kökenli bir ailede

tanımlanmıştır. Bu sebeple bulgularımız bu mutasyonun farklı popülasyonlardaki prevalansını yansıtmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hereditör hipotrikozis, Marie Unna, MUHH, mutasyon, U2HR

P165

Bir Ailevi Akdeniz Ateşi ailesinde fenotip II prezentasyonu

Dilek Doğruer¹, Selma Düzenli¹, İbrahim Pirim²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Bolu

²Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Erzurum

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) genellikle otozomal resesif kalıtılan hereditör bir hastalıktır ve genellikle Yahudi, Ermeni, Türk ve Araplarda görülür. Hastalık rekürren ateş ve seröz membranların enflamasyonu sonucu oluşan abdominal, artiküler ve torakal ağrı ile karakterizedir. AAA'nin başlama yaşı değişkendir. AAA hastalığı genellikle ilk bulgu olarak bu ateş ve ağrı ataklarını göstermektedir. Nadiren ileri evrelerde amiloid birikimi görülmektedir. Çok nadir durumlarda ise hastalık klinik bulgu vermeksizin renal amiloidozis başlar. Bu durum fenotip II olarak adlandırılır. Amacımız nadir görülen böyle bir AAA fenotip II hastasını sunmaktır.

Kardeşine de klinik olarak AAA tanısı konmuş olan hastanın periferik kanından standart metodlara göre DNA izolasyonu yapılmış olup, mutasyonu tespit için hibridizasyon yöntemi kullanılarak en sık görülen 12 mutasyon (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H) taranmıştır.

Hastanın herhangi bir AAA klinik bulgusu göstermeden renal fonksiyonlarında tespit edilen bozukluk sonucu renal amiloidoz düşünülmuş ve MEFV mutasyon taraması sonucunda homozigot M694V mutasyonu tespit edilmiştir. Herhangi bir klinik bulgu göstermeksizin diğer aile bireylerinde de MEFV mutasyonları tespit edilmiştir.

Presemptomatik aşamadaki AAA hastalarının tespitinde MEFV gen mutasyonu taramaları değerli göstergeler olacaktır. Özellikle hiç klinik bulgu vermeden amiloidoz gelişen (fenotip II veya AAA Tip II) veya müphem bulguları olup doğru teşhis alamayan AAA hastalarının moleküler testler ile taranmasının önemi tekrar vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, fenotip II

P166

Ailevi Akdeniz Ateşi ve sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) -318C/T polimorfizmi birlikteliği

Ramazan Güneşçar¹, Eren Erken², Suzan Dinkçi²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Hatay

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı, Adana

GİRİŞ-AMAÇ: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) Türk, Yahudi, Ermeni ve Araplarda sık görülen, ateş, karın ağrısı, artrit ve plörit ataklarıyla seyreden otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. CTLA-4, antijenik uyarımdan sonra T hücreleri yüzeyinde eksprese edilen ve T hücre aktivasyonunun negatif düzenleyisi olarak fonksiyon gören ko-stimülatör bir moleküldür. CTLA-4 genindeki polimorfizmlerle çeşitli otoimmün hastalıklar, kanser ve transplant rejeksiyonu arasındaki ilişkiye işaret eden çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, literatürde AAA ve CTLA-4 arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda CTLA-4 genindeki -318C/T ve +49A/G polimorfizmlerinin AAA hastalığının gelişimine etkisi ve hastalığın majör klinik bulgularıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Çalışmaya 75 AAA hastası ve 179 sağlıklı kontrol dahil edildi. CTLA-4 gen polimorfizmlerinin belirlenmesinde PCR-RFLP, MEFV geni 10. ekzon majör nokta mutasyonları (M694V, M694I, M680I ve V726A) sıklığının belirlenmesinde ise ARMS-PCR ve PCR-RFLP yöntemleri uygulandı.

BULGULAR: AAA hastalarında CTLA-4 -318CT genotipi (%21.3) ve T alleli sıklığı (%10.7) kontrol grubuna göre (CT: %10.6, T: %5.3) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (P=0.029 ve P=0.035). CTLA-4 +49A/G polimorfizmi açısından bakıldığında ise AAA ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanamadı. Ayrıca, ne çalışılan CTLA-4 gen polimorfizmleri ile AAA hastalarının ateş, karın ağrısı, artrit, artralji, plörit ve erizipel benzeri eritem gibi klinik bulguları arasında ne de M694V, M694I, M680I ve V726A MEFV majör gen mutasyonları arasında ilişki saptanamadı.

SONUÇ: Çalışmamızda AAA hasta grubunda CTLA-4 -318CT genotipi ve T alleli sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması, CT genotipi ve T allelinin hastalığın gelişimine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, CTLA-4, polimorfizm, PCR

Poster Bildiriler

P167

MEFV gen mutasyonlarının aynı ailedeki farklı fenotipik etkileri

Ebru Kaplan¹, Selma Düzenli¹, Dilek Doğruer¹, Cemal Bes²,
Esra Tuğ¹, Mehmet Soy²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Bolu

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji AD, Bolu

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif kalıtım gösteren otoimmün bir hastalıktır. Karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ile birlikte tekrarlayan ateş en bilinen semptomlarıdır. Günümüze kadar MEFV geninde hastalıkla ilişkisi olduğu bildirilen 70 civarında mutasyon tanımlanmıştır. Halen genotip-fenotip ilişkisi ile ilgili belli kurallar tespit edilememiştir. Bu eksikliğe katkıda bulunmak amacı ile biz bu çalışmada aynı ailede üç farklı MEFV gen mutasyonu ve bu mutasyonlara bağlı farklı klinik manifestasyonları göstermek istedik.

DNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra, 2. ve 10. ekzonlar için biyotinlenmiş primerler kullanılarak multipleks PCR gerçekleştirilmiştir. Amplikonlar, en sık görülen 12 MEFV gen mutasyonunu içeren allel spesifik oligonükleotid primerler ile test striplerine hibridize edilmiştir.

Dört jenerasyondan birçok aile bireyinde M694V, E148Q ve P369S mutasyonları tespit edilmiştir. Burada ön plana çıkan bulgu aile bireylerinin taşıdığı mutasyonlar ile gösterdikleri klinik bulguların hiç bir paralellik göstermemesidir.

Mutasyon varlığında aile bireylerinde tekrarlayan ateş, göğüs ve eklem ağrısı belirgin semptomlar olurken, benzer mutasyon taşıyıcılarında herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Aynı mutasyona sahip bir aile bireyinde ciddi karın ağrısı, distansiyon, eklem ağrısı ve renal amiloidozis tespit edilirken diğerinde herhangi bir şikayet ortaya çıkmamıştır. Aile öyküsünde bir çok aile bireyinin sebebi bilinmeyen böbrek hastalığı sonucu kaybedildiği dikkat çekmiştir. Sonuç olarak, toplumumuzda henüz tanı almamış birçok AAA hastasının renal fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kaybedildiği aşıkardır. MEFV mutasyonları ile fenotip arasındaki uyumsuzluk MEFV geni dışında farklı mutasyonların varlığını, bilinmeyen diğer genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini ve bu faktörlerin fenotip-genotip ilişkisindeki rollerini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: AAA, fenotip-genotip ilişkisi, MEFV

P168

Azatiopürin ile tedavi edilen hastalarda tiopürin S-metiltransferaz genotiplerinin önemi

Ahmet Genç¹, Suhan Günaştı², Soner Uzun², Abdullah Tuli¹, Mehmet Akif Çürük¹, Davut Alptekin³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana

AMAÇ: Tiopürin S-metiltransferaz (TPMT) enzim aktivitesi düşük veya olmayan hastalar tiopürin ilaçlarıyla standart dozla tedavi edildiğinde ağır hematolojik toksisite riski çok yüksektir. Bu nedenle hastaların tanımlanması komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Pemfigus tanısı konmuş ve azatiopürin tedavisi yapılacak hastalarda TPMT genotip incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak TPMT mutant allelini taşıyan homozigot hastalara tiopürinlerin standart dozunun %5-15'ini, heterozigotlara ise %50-60'ını vererek Tioguanin Nükleotid (TGN) birikimi önlenip hematotoksosite riski azaltılmaktadır.

YÖNTEM: Bu çalışmada toplam 64 hastadan tam kan örneği alınarak lökositlerden DNA izole edildi. PCR temeline dayalı yöntemler ile mutasyon taraması yapıldı. ARMS yöntemi ile belirlenen mutasyonlar RFLP ile kontrol edildi.

BULGULAR: Yapılan bu çalışmada hastaların birinin TPMT*3A alleli taşıdığı tespit edildi. Bu hastanın ailesinden toplam 8 kişi incelendi. Probandın TPMT*3A mutant allelini annesinden aldığı ve üç kızından ikisine aktardığı belirlendi. Bu hastanın babası, eşi, erkek kardeşi ve bir kız çocuğunun mutant allellerden (TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B ve TPMT*3C) hiçbirini taşımadığı tespit edildi.

SONUÇ: Pemfigus tanısı ile klinikte tedaviye alınmış olan bir hastaya genotip tayini yapılmadan standart doz Azatiopürin verilmiştir. Bu hastada ağır kemik iliği süpresyonunun gelişmesi üzerine ilaç kesilmiş, TPMT enziminin eksikliği düşünülerek genotip tayini istenmiştir. Yapılan analiz sonucunda hastanın TPMT*3A mutasyonunu taşıdığı belirlenmiştir. Sonuç olarak Pemfigus tanısı konulan ve Azatiopürin tedavisi yapılacak olan hastalara mutlaka genetik analizin yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Azatiopürin, Pemfigus, Tiopürin S-metiltransferaz

P169**Kronik Hepatit B tedavisi alan hastalarda yaygın rtL80V/I ve rtM204V/I YMDD mutasyon profilleri**

Öztürk Özdemir¹, Hakan Alagöz², Binnur Köksal¹, Meryem Timuçin², Hande Küçük Kurtulgan¹, Fazilet Yıldız¹, İlhan Sezgin¹, Merdan Ozcan³

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

²Gastroentoloji Bilim Dalı

³Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 58140 Sivas

AMAÇ: Araştırmada lamivudin ve adefovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında yaygın YMDD mutasyon analizleri yapıldı. **YÖNTEM:** Araştırmaya aktif olarak tedavi edilen toplam 33 hasta dahil edildi. HBV-DNA periferik kan örneklerinden Invisorb, Instant Spin DNA/RNA Virus Mini Kit, Germany kullanılarak izole edildi. Genotipleme direk sekanslama ve Revers Hibridizasyon Strip Assay (INNO-LIPA HBV DR v2; INNOGENETICS N.V, Ghent, Belgium) teknikleri ile yapıldı. **BULGULAR:** Virus Polimeraz Gen bölgesine ait 18 farklı kodonda toplam 25 adet mutasyon saptandı. Bu hastaların 8 inde (%24.2) lamivudin, adefovir ve / veya her ikisi de kombine dirençlilik gösteren mutasyon saptanmıştır. Bunlardan 5 tanesinde (%62,25) rtM204V/I ve rtL80V/I missens mutasyonlarına bağlı lamivudin, 3 tanesinde (%37.5) adefovir ve 2 tanesinde ise (%25) her iki ilaca dirençli olduğu saptanmıştır. **SONUÇ:** Bu çalışma HBV-DNA polimeraz geni rtL80V/I ve rtM204V/I mutasyonlarının geleneksel antiviral tedaviye karşı zayıf cevaba neden olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: kronik hepatit B, viral polimeraz gen mutasyonu, zayıf antiviral cevap

P170**Hipofizde aromataz gen ekspresyonu ve prolaktinoma ilişkisi**

Nevin Erensoy¹, Müge Sayitoğlu², Pınar Kadioğlu³, Nurperi Gazioğlu⁴

¹Balıkesir Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD, Balıkesir

²İst. Üniv. DETAE, Genetik AD, İstanbul

³İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak., İç Hast. AD, Endokrinoloji Bilim D, İstanbul

⁴İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak., Beyin Cerrahisi AD, İstanbul

GİRİŞ: Hipofiz tümörleri hormon salgıları ile endokrinolojik tablolara yol açarak veya yer kaplayan kitle özellikleriyle klinikte sık rastlanan neoplazilerdir. Prolaktinomalar %40-60 sıklıkla en sık rastlanan hipofiz tümör grubudur. Deneysel çalışmalarda uzun süre östrojen (E2) kullanımının başta prolaktinoma olmak üzere hipofiz tümörlerine yol açtığı bilinmektedir. Bunun yanında erkek hastalarda rastlanan prolaktinoma çoğunlukla makroprolaktinomadır ki bunun sebebi erkekte prolaktinomaya bağlı şikayetlerin belirgin olmadığı ve bu yüzden erkeklerin kliniğe geç geldikleri şeklinde yorumlanmaktadır. İntratümöral E2 miktarını arttıran çeşitli mekanizmaların (aromataz gibi) erkeklerde rastlanan prolaktinomaların boyutlarının kadınlara oranla büyük olmasının sebebini açıklayabilir.

Bu çalışmada amaç, normal sıçan hipofizinde aromatazın cinsler arası miktar farkının tespiti, bunun yanında, prolaktinomada cinsler arası klinik farkın açıklanmasında aromataz ekspresyonunun etkisinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmamızda DES ile indüklenmiş 20 erkek-20 dişi Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Deney bitiminde serum prolaktin düzeyleri çalışılmak üzere kan alındı. Çıkarılan hipofizler aromataz mRNA ekspresyonu çalışılmak üzere sıvı nitrojene alındı. Aromataz mRNA düzeyleri QRT-PCR yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR: DES ile indüklenmiş ve indüklenmemiş sıçan hipofizlerinde aromataz geni relatif ekspresyon düzeyleri QRT-PCR yöntemi ile belirlendi. Erkek ve dişi kontrollerin %50'sinde aromataz gen ekspresyonu belirlendi. Aromataz mRNA düzeyleri kontrol gurubu erkek sıçanlarda, dişilere göre artmış olarak bulunmuştur. DES indüklenmiş erkek ve dişi sıçanlarından da %50'sinin aromataz genini eksprese ettikleri belirlenmiştir.

SONUÇ: Elde ettiğimiz sonuçlara göre, aromataz geni mRNA düzeyleri normal erkek sıçanlarda dişilere göre daha fazla, ayrıca DES ile indüklenmiş erkeklerde kontrol guruba oranla ~2,3 kat artmış, ancak dişilerde DES ile indüklenme sonucu aromataz gen ekspresyon değerlerinin ~1,3 oranında artış gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prolaktin, Aromataz

Poster Bildiriler

P171

XRCC1 ve XPD DNA tamir gen polimorfizmleri ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu riski

Bahadır Batar¹, Mehmet Güven¹, Ebru Görgün², Melda Yenerel², Mustafa Ünal³

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, İstanbul

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Oksidatif stresin ve buna bağlı olarak oksidatif DNA hasarlarının yaşa bağlı makula dejenerasyonu patogenezinde önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. DNA tamir gen polimorfizmleri kişisel DNA tamir kapasitesini etkilediğinden, çalışmamızda x-ray repair cross- complementing group 1 (XRCC1) kodon 194 ve 399 ve xeroderma pigmentosum complementation group D (XPD) kodon 312 ve 751 DNA tamir gen polimorfizmleri ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceledik.

YÖNTEM: Periferik kandan DNA izolasyonunu takiben, XRCC1-Arg194Trp, XRCC1-Arg399Gln, XPD-Asp312Asn ve XPD-Lys751Gln polimorfizmlerinin belirlenmesi için polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanıldı. Çalışma 107 yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastasında ve 60 sağlıklı bireyde gerçekleştirildi.

BULGULAR: XRCC1 Gln399Gln genotipi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarını kuru ve yaş tip olarak ikiye ayırdığımızda ise XRCC1 Gln399Gln ve XPD Gln751Gln genotipleri açısından kuru tip hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.02$ ve $p=0.04$, sırasıyla).

SONUÇ: XRCC1 Gln399Gln ve XPD Gln751Gln genotipleri yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişimine karşı koruyucu etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: DNA Tamir Geni, Polimorfizm, XPD, XRCC1, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

P172

GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmleri yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişimi için risk faktörü müdür?

Bahadır Batar¹, Mehmet Güven¹, Ebru Görgün², Melda Yenerel², Mustafa Ünal³

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, İstanbul

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Makula dejenerasyonu, glokom ve katarakt gibi yaşlanma ile ilişkili hastalıkların gelişiminde oksidatif hasarlar önemli rol oynamaktadır. Detoksifikasyon enzimlerinden olan Glutasyon S-transferazlar (GST) oksidatif hasara karşı hücre savunma mekanizmasında önemli rol oynadığından, çalışmamızda GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmleri ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi inceledik.

YÖNTEM: Yaşa bağlı makula dejenerasyon'lu 107 ve sağlıklı 121 bireyden alınan periferik kandan izole edilen DNA'da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılarak GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmleri tespit edildi.

BULGULAR: GSTM1 negatif genotipi açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarını kuru ve yaş tip olarak ikiye ayırdığımızda ise GSTM1 negatif genotipi açısından kuru tip hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.009$).

SONUÇ: GSTM1 negatif genotipi yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişimi için risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: GSTM1, GSTT1, Polimorfizm, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

P173**Romatoid artrit hastalarında glukokortikoid receptör gen (Bcl1) polimorfizminin araştırılması**

Ali Aydeniz¹, Tuğçe Sever², Sacide Pehlivan², Özlem Altingağ¹, Selin Büdeyri², Savaş Gürsoy¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Gaziantep.

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Gaziantep.

Glukokortikoidlerin (GK) Romatoid Artrit (RA)'daki eklem inflamasyonu baskıladığı ilk olarak Hench ve ark. tarafından açıklanmış ve daha sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. GK'ler bu etkiyi sitozolik ve membrana bağlı GK reseptörleri aracılığıyla yapmaktadır. Glukokortikoid receptörü birçok gendeki ekspresyonu kontrol eden ligand-uyarımli bir transkripsiyon faktörü olup NR3C1 geni tarafından kodlanmakta ve bu gendeki mutasyonlar glukokortikoid direncine sebep olabilmektedir. Glukokortikoidler Romatoid Artrit (RA)'te yaygın olarak kullanıldıklarından bu çalışmada NR3C1 gen (Bcl1-CG) polimorfizmi ile Romatoid Artrit (RA) arasında bir ilişkinin olup-olmadığını araştırılmıştır. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerine göre RA tanısı alarak tedavi gören 64 hasta ile 75 sağlıklı kontrole ait kanlardan DNA izolasyonu yapıldı. NR3C1 genine ait (Bcl1-CG) polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile araştırıldı. Bu polimorfizm ile RA arasındaki ilişki ki-kare testi ve de-Finetti programı kullanılarak analiz edildi. Hardy-Weinberg Eşitsizliği (HWE) açısından kontrol ile RA hasta grubu karşılaştırıldığında NR3C1 genine ait polimorfizmin RA hasta grubunda sapma gösterdiği kontrolde ise HWE'den bir sapmanın olmadığı gözlenmiştir (RAp:0.044, Kp:0.554). Allel ve genotip sıklığı açısından kontrol ile RA grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak; RA hastalarında NR3C1 genine ait (Bcl1-CG) polimorfizminin RA etyopatogenezinde rolünün olamayabileceği gösterilmiş olup daha geniş hasta gruplarında çalışılmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, NR3C1, polimorfizm, PCR-RFLP

P174**Helikobakter pylori infeksiyonu ve IL1-RN gen polimorfizmi**

Pınar Aslan Koşar¹, Nilüfer Şahin Calapoğlu¹, Mustafa Soyöz¹, Altuğ Şenol², Mete Akin²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana bilim Dalı, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta

Helikobakter pylori mide ve duodenumun çeşitli alanlarına yerleşerek kronik inflamasyona yol açarak ülser veya kanser gelişimine sebep olabilen gram negatif bakteridir. H. pylori nedeniyle ortaya çıkan gastrik inflamasyonda IL-1 anahtar görev üstlenen pro-inflamatuvar sitokindir. IL-1B gastrik asit sekresyonunun önemli inhibitörü olup, H. pylori infeksiyonuna karşı inflamasyonun başlamasında ve amplifikasyonunda ana görevi üstlenmektedir. IL1-RN geni IL-1 reseptörüne bağlanma yeteneğine sahip antiinflamatuvar sitokinolan IL-1 reseptör antagonistini kodlamaktadır. IL-1RN direkt cevap oluşturmamasına karşılık IL-1'in hasar neden olan etkilerini hafifleterek etki göstermektedir. Çalışmanın amacı, IL-1RN geninin H. pylori infeksiyonuyla ilişkisini açıklamaktır.

MATERYAL-METOD: 18 H. pylori pozitif bireyle 31 negatif kontrol bireyden alınan periferik kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA örnekleri kullanılarak IL-1RN geninin ikinci intronunda bulunan pente-allelilik 86 bç'lik VNTR bölgesi polimeraz zincir reaksiyonu parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) devamında agaroz jel elektroforezi yöntemiyle genotiplendirilmiştir. IL1-RN allelleri iki kategoriye ayrılmaktadır. L alleli birinci alleldir ve 3, 4, 5 tekrarların tamamını ifade etmektedir. İkinci allel, 2 alleli ise yalnızca iki tekrara karşılık gelir. Kategoriler dikkate alınarak genotiplendirmeler yapılmıştır.

SONUÇ: Allel frekansları değerlendirildiğinde, hasta grubunda IL-RN&L allelinin frekansı %94.4, IL-RN&2 frekansı %5.8 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda oranlar sırasıyla %80.6, %19.4 olarak bulunmuştur. H.pylori infeksiyonuyla IL-1RN polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

TARTIŞMA: IL-RN&2, proinflamatuvar allel olup gastrik mukozada akut-kronik inflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Pro-inflamatuvar allel açısından iki grup arasında anlamlı farkın olmaması hasta grubumuz açısından H.pylori infeksiyonuna yatkınlıkta allelin etken olmadığını düşündürmektedir. Farklı toplumlarda IL-RN&2 allelinin gastrik kanserlerle ilişkisi gösterilmiştir. Hasta grubumuzda bu allelin nadir görülmesi ayrıca pozitif etki yaratmaktadır.

Anahtar Kelimeler: IL1-RN gen polimorfizmi, IL-1B gen, PCR-RFLP

Poster Bildiriler

P175

Helicobacter pylori infeksiyonlarında kardeş kromatid değişim (KKD) sıklığının gösterilmesi

Pınar Aslan Koşar¹, Altuğ Şenol², Esin Sakallı Çetin¹, Mete Akın², Nurten Özçelik¹

¹SDÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta

²SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta

AMAÇ: KKD genotoksik ajanların DNA'da oluşturduğu hasarı kromozom düzeyinde tespit etmemizi sağlayan doğrudan metodlardan birisidir. DNA hasarının ve indüklenmiş DNA tamirinin gösterilmesinde en basit, duyarlı ve kısa zamanda sonuç veren bir yöntem olarak kullanılmaktadır. KKD çoğalmakta olan hücrelerde spontan olarak meydana gelir. DNA hasarına neden olan pek çok ajanın KKD sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Helicobacter pylori, aktif kronik gastrit ve peptik ülserli hastaların mide ve duodenumun epitelyumunda tanımlanmış gram-negatif, mikroaerofilik spiral bir bakteridir. H. pylori'nin dünya popülasyonunda gastrit ve peptik ülserli hastaların yarısında gastrik mukozayı infekte ettiği ayrıca gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid lenfoma ve gastrik kanserden de sorumlu bir patojen olduğu gösterilmiştir. H.pylori infeksiyonları antibiyotiklerle tedavi edilerek potansiyel kanser riski önlenmektedir. Bu çalışmada amaçlanan H. pylori pozitif gastrit ve mide ülserli hastaların periferik kan lenfositlerinde KKD sıklığını belirlemektir.

MATERYAL ve METOD: 15 H.pylori pozitif ve 15 H. pylori negatif sağlıklı kontrol bireyden alınan 5 ml heparinize periferik kan örnekleri zenginleştirilmiş besiyeri içerisinde kültüre edilmiştir. 72. saatte rutin harvest işlemi uygulanmıştır. Hasta ve kontrol kan örneklerinden elde edilen metafaz plaklarında ortalama 25 saha değerlendirilerek KKD analizi yapılmıştır.

SONUÇ: 15 H.pylori pozitif bireyin (6 kadın, 9 erkek) yaş ortalaması 40.2 ± 18.2 ve kontrollerin 36.5 ± 9.3 (25-85) Man-Whitney U testine göre ($p > 0.05$) anlamsız olarak bulundu. Hastaların ortalama KKD değerleri 11.7 ± 1.9 , kontrollerin KKD değerleri 6.1 ± 1.3 olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p = 0.0001$).

TARTIŞMA: KKD sıklığının artması genotoksik bir potansiyeli göstermektedir. H. pylori gastrik mukozada inflamasyona neden olmaktadır. Bu çalışmada, H.pylori infeksiyonu ile artmış KKD sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: KKD, Helicobacter pylori, DNA hasarı

P176

Alzheimer hastalığında vitamin D reseptör geni tru9 I polimorfizmi

Duygu Gezen Ak¹, Erdiç Dursun¹, Burak Önal¹, Turan Ertan², Hakan Gürvit³, Murat Emre³, Engin Eker³, Selma Yılmaz¹

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Geropsikiyatri Bilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, Davranış ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul

AMAÇ: Vitamin D, nörotrofin sentezini, kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek ve oksidatif stresi önleyerek sinir sistemi üzerinde koruyucu bir rol oynar. Vitamin D'nin reseptörüne karşı afinitesini etkileyebilecek polimorfizmler nörotrofik faktör ekspresyonunu da etkileyeceğinden nörodejeneratif hastalıklarda nöron hasarı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca grubumuz tarafından yürütülen çalışmalarda vitamin D reseptör geni Apa I polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada Alzheimer hastalarında vitamin D reseptör (VDR) genindeki Tru9 I polimorfizmini araştırmayı ve bu polimorfizmle Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Klinik teşhisi DSM-IV kriterlerine göre konulmuş 60 Alzheimer hastasından ve hastalarla yaş paralellliği gösteren 48 sağlıklı bireyden kan örnekleri alındı. DNA izolasyonunu takiben Tru9 I restriksiyon enzimleri kullanılarak VDR geni Tru9 I polimorfizmi genotip dağılımları saptandı. Her iki gruptaki genotip ve allel dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Alzheimer hastalarında, TT genotipi %46.6, Tt genotipi %50, tt genotipi %3.4; kontrol grubunda, TT genotipi %67.4, Tt genotipi %30.4, tt genotipi %2.2 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları Tru9 I genotipleri için karşılaştırıldığında genotip dağılımlarının ki-kare testine göre anlamlı bir fark göstermediği görüldü ($p = 0.909$). Hasta ve kontrol grupları T ve t allelleri açısından karşılaştırıldığında hastalarda T alleli %71.6, t alleli %28.4, kontrol grubunda ise T alleli %82,6, t alleli %17,4 olarak saptandı. Buna göre t allelinin hasta grubunda T alleleline göre daha fazla bulunduğu ve istatistiksel olarak yakın anlamlı olduğu bulundu ($p = 0,06$)

SONUÇ: Çalışmamızda Alzheimer hastalığı ile VDR geni Tru9 I polimorfizmi arasında ilişki belirlenememesine rağmen hasta sayısı artırıldığında allel dağılımları açısından anlamlı bir ilişki saptanabileceği sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, Tru9 I, Vitamin D

P177**Azoospermik ve şiddetli oligozoospermik infertil olgularda sitogenetik ve moleküler genetik analiz sonuçları**

Sezgin Güneş¹, Ramazan Aşçı², Gülsen Ökten¹, Emre Taşkın¹, Şengül Tural¹, Mehmet Necmettin Mercimek², Mehmet Elbistan¹, Hasan Bağcı¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Samsun

AMAÇ: Çalışmamızda şiddetli oligozoospermi veya azoospermik infertil erkeklerde kromozomal yapının belirlenmesi ve Y kromozomu mikrolelesyonlarının araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Üroloji polikliniğine infertilite nedeniyle başvuran 200 azoospermik veya şiddetli oligozoospermik hasta ve fertil olan 20 erkek kontrol olarak dahil edildi. Karyotip analizi periferik kandan lenfositlerinde standart yöntemlerle yapıldı. Her hasta için GTG bantlama yöntemiyle hazırlanmış 20 metafaz incelendi. Y kromozomu mikrolelesyon testi için periferik venöz kandan elde edilen DNA örneği kullanılarak 11 bölge (AZF a, b, c ve SRY bölgeleri) multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak çoğaltıldı.

BULGULAR: Sitogenetik analiz yapılan hastalardan 9'unda sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptandı. Kromozom anomalisi rastlanan hastaların 11'i (%8) 47,XXY, 2'si (%1.3) 47,XYY, ve 3'ü (%2.6) seks kromozom mozaizizimi [47,XXY/48,XXXY/46,XY (45,X/46,X,delY), biri 48,XXXY, ve biri 46,X,idic(Y)(pter→q12::q12→pter) göstermekteydi. Mozaik karyotipe sahip olan hastalarda Y kromozomunun AZFb ve AZFc bölgelerini kapsayan delesyonları, bir hastada AZFa, AZFb ve ve AZFc ve diğer hastada ise AZFa ve AZFb mikrolelesyonları saptandı.

SONUÇ: Azoospermik ve şiddetli oligozoospermik infertil erkeklerde kromozom analizi ve Y mikrolelesyon testlerinin önerilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: infertilite, karyotip, Y kromozomu mikrolelesyonu

P178**Tiroidektomi öyküsü olan bir graves hastasında tiroglobulin genine ait E33SNP C/C polimorfizmi**

Emine Sacide Çağlayan¹, Yasemin Soysal¹, Yalçın Aral², Ahmet Yıldırım², Hacer İlke Önen³, Necat İmirzalıoğlu³

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D., Ankara

AMAÇ: Graves, otoimmüniteye bağlı olarak gelişen multifaktöriyel kalıtmı yaygın bir tiroid hastalığıdır. Farklı populasyonlarda yapılan çalışmalar neticesinde tiroglobulin geninin graves hastalığı ile güçlü bir ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Özellikle E33SNP C/C genotipine sahip, sigara kullanan, oftalmopati belirlenen ve tirotropin reseptör antikor (TRab) pozitifliği görülen hastalarda, tedavi sonrasında relaps veya tedaviye direnç görülebilmektedir. Bunun yanı sıra E33SNP C/C genotipinin, HLA-DRB1 R alleli ile birlikteliğinin, hastalığın ağır klinik tablo sergileyen formları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı, ağır klinik seyirli bir graves hastasında tiroglobulin gen polimorfizminde, özellikle E33SNP C/C genotipinin önemini vurgulamaktır.

YÖNTEM: Çalışmamızda tiroglobulin gen polimorfizmi, PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar yorumlanırken hastadaki klinik bulgular ve hastalığın seyri dikkate alınmıştır.

BULGULAR: 26 yaşındaki erkek olgu, ilk defa bir yıl önce endokrinoloji kliniğine başvurmuştur. Hipertiroidi, difüz guatr, oftalmopati ve yüksek titrede TRab pozitifliği belirlenmiş hasta sigara kullanmaktaydı. Tramazol tedavisine başlanmış hastaya total tiroidektomi uygulanmış, alınan biyopsi örneğinde mikropapiller ca belirlenmiştir. Hastaya cerrahi girişim sonrasında radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış ve levatiroksin sodyum tedavisine başlanmıştır. Hastanın erkek kardeşi graves hastasıdır ve babasının kız kardeşinde hipertiroidi mevcuttur. Tiroglobulin genine ait elde edilen sonuçlara göre E33SNP bölgesinde C/C genotipi belirlenmiş olup, hastada ayrıca E12SNP'de G/G ve E10SNP158'de T/T polimorfizmleri saptanmıştır.

SONUÇ: Sonuç olarak graves hastalarında tiroglobulin gen polimorfizmlerinin araştırılmasının kalıtsal geçişin ortaya konmasında yol gösterici olabileceğini, özellikle E33SNP genotipinin belirlenmesinin, hastalığın seyri ve şiddeti hakkında klinisyene yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: E33SNP, Graves, polimorfizm, tiroglobulin

Poster Bildiriler

P179

Monoorşizm ve hipospadyası olan mos 45,X karyotipine sahip bir erkek olgu sunumu

Şükriye Yılmaz¹, Yelda Tarkan Argüden¹, Dilhan Kuru¹, Ayşe Çırakoğlu¹, Elif Yosunkaya², Ayhan Deviren¹, Adnan Yüksel², Seniha Hacıhanefioğlu¹

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

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

45,X erkek vakalar oldukça nadir görülmektedir. Literatürde rapor edilmiş yaklaşık 30 vaka bulunmaktadır. Sitogenetik olarak 45,X karyotipi saptanan erkek olgularda, genelde "sex determining region of the Y chromosome"(SRY) geninin X kromozomuna ya da otozomlardan birine lokalize olduğu moleküler ya da FISH teknikleriyle tespit edilmiştir. Hipospadiyas ve monoorşizm nedeniyle refere edilen 8 yaşındaki erkek olgunun yapılan sitogenetik incelemesi sonucunda 45,X karyotipine sahip olduğu görüldü. Literatürde Y kromozom materyalinin X kromozomunun kısa koluna transloke olduğunu bildiren 45,X erkek vakalar mevcuttur. Y/otozom translokasyonları sıklıkla akrosentrik kromozomların kısa kollarında görülmektedir. Y kromozomunun diğer kromozomlar ve akrosentrik kromozomların uzun kollarıyla da translokasyon yaptığı nadiren bildirilmiştir. Bu vakaların fenotipleri otozomlar üzerindeki kırık noktası ve delesyona uğrayan parçanın büyüklüğü ile ilişkilidir. Literatürde t(Y;15) gözlenen 45,X'li iki erkek olguda Prader Willi sendromu, ve der(5)t(Y;5) taşıyan 45,X karyotipine sahip bir erkek olguda da cridu chat sendromu tespit edilmiştir. Bizim olgumuz da, mos 45, X karyotipine sahip, nadir erkek fenotipi görülen vakalardan biridir. Olguya sitogenetik ve moleküler sitogenetik teknikler uygulandı. SRY dizilerinden oluşan SRY probu (Vysis), Di George/VCFS TUPLE1 Region Probe (22q11.2) ve 22q13.3 Subtelomere Spesifik Probe (Cytocell, Aquarius Probes) ve DXZ1, DYZ1 (Cytocell) sentromer problemleri ile FISH uygulamaları yapıldı. İncelemeler sonucunda SRY dizilerin 22q bölgesinin distaline yerleştiği ve Y kromozomunun sentromer bölgesine ait dizileri içeren küçük bir marker kromozomunda düşük oranda bulunduğu tespit edildi. Sunulan bu bildiri, testis gelişimi ve erkek fenotipinin oluşması ile ilgili son teoriler, gelişen araştırma yöntemlerinin ışığında tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: cinsiyet değişimi, moleküler genetik teknikler, sitogenetik

P180

Crohn hastalığında lipoprotein lipaz gen (Ser447X) polimorfizmi ilişkisi

Fatih Eren¹, Nurdan Tözün¹, Filiz Türe Özdemir¹, Hakan Akın¹, Neşe İmeryüz¹, Osman Özdoğan¹, Hülya Över Hamzaoğlu², Erol Avşar¹

¹Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul.

GİRİŞ-AMAÇ: Hipertrofik mezenterik adipoz doku Crohn hastalığının (CH) karakteristik bir özelliğidir. Zengin bir TNF kaynağı olması; inflamatuvar yanıtta etkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde poliansatüre ve hayvansal yağların alımı ile CH gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir. Ayrıca bu gen yine CH ile ilişkili olduğu bildirilen N-asetiltransferaz-2 (NAT2) genin yanında aynı kromozomda lokalizedir. Amacımız Lipid metabolizması ile ilişkisi gösterilmiş olan LPL geni S447X polimorfizminin CH üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇLER VE YÖNTEM: CH tanısı konmuş 101 hasta ve 78 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Genotip tayini LPL S447X polimorfizmine spesifik olarak dizayn ettiğimiz hibridizasyon problemleri kullanılarak Light Cycler 1.5 aletinde real-time PZR ile yapıldı. Sonuçlar PZR-RFLP (restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi) ile konfirme edildi.

BULGULAR: LPL geni S447X polimorfizmi, CH grubundaki 101 hastanın 26'sında (%25,7) [24'ünde (%23,7) heterozigot, 2'sinde (%1,98) homozigot], kontrol grubunda ise 78 olgunun 16'sında (%20,4) [15'inde (%19,2) heterozigot ve 1'inde (%1,2) homozigot] saptandı. CH grubunda S447X polimorfizmi görülme sıklığı kontrollere göre daha yüksek bulunmasına (OR: 1,00 95%CI: 0,51-1,97) karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Ayrıca inflamatuvar tipte ve tanı yaşı 20 veya altı olan CH'li hastalarda da polimorfizm sıklığı, diğer alt gruplara göre daha yüksek idi (sırasıyla OR: 1,385 95%CI: 0,48 - 3,95, p=0,6 ve OR: 3,077 95%CI: 0,67 - 14, p=0,2).

SONUÇ: Lipoprotein Lipaz geni S447X polimorfizmi istatistiksel anlam yakalanmamasına karşın Türk populasyonunda hem tüm CH grubunda hem de CH inflamatuvar türünde daha sık saptanmıştır. Ayrıca tanı konulan yaş üzerine de etkili olabileceği gösterilmiş olması daha geniş çalışmalarda lipid metabolizması ile CH patogenezi arasında anlamlı ilişki olabileceği kanısını vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Chron hastalığı, lipoprotein lipaz geni, stop kodon polimorfizmi

P181**Türk populasyonundaki P53 kodon 72 polimorfizmi frekansı, ülseratif kolit hastalarında steroid kullanımı, kolektomi ve ailede inflamatuvar barsak hastalığı varlığı ile artmaktadır**

Fatih Eren¹, Nurdan Tözün¹, Filiz Türe Özdemir¹, Hakan Akın¹, Hülya Över Hamzaoğlu¹, Osman Özdoğan¹, Neşe İmeryüz¹, Erol Avşar¹, Ayşe Özer²

¹Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü,ve Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı İstanbul.

AMAÇ: Tümör baskılayıcı bir gen olan p53, genomik stabilite, hücre siklus kontrolü ve apoptoz gibi hayati mekanizmaları kontrol etmektedir. Son yıllarda P53'ün diğer bölgeleri dışında ekzon 4 bölgesindeki 72. Kodonda prolin (pro) veya arjinin (arj) bulunduğu polimorfizmin neoplastik transformasyonlara genetik yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmayla amacımız Türk toplumundaki ülseratif kolit (ÜK) hastalarının klinik parametreleri ve P53 geni kodon 72Arj/Pro polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: ÜK tanısı almış 95 hasta ile 112 sağlıklı kontrollerin periferik kanlarından izole edilen DNA'larda p53 kodon 72 Arg/Pro allele spesifik- polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu ile tayin edildi. Gruplar arasındaki polimorfizm frekansları ki kare testi ya da Fisher testi ile karşılaştırıldı, hastalığa yatkınlık %95 güven aralığı [CI] ile odds ratio [OR] olarak ifade edildi.

BULGULAR: Prolin allel frekansı, ÜK grubunda %38,4 iken kontrollerde %33,9 olup iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ancak ülseratif kolit hastalarında pro/arg genotipi kolektomi geçirme riskini anlamlı olarak 18 kat daha artırmaktadır (OR= 17,769, 95% [CI]= 0,97 – 323,34, p= 0,01). Ayrıca pro/pro veya arg/arg homozigot genotiplerinden birini taşıyan ÜK hastalarında pro/pro genotipini taşıyanlara göre steroid kullanımı anlamlı olarak daha yüksekti (OR, 10,14; 95%CI, 2,6-39,116, p= 0.0002). ÜK hastalarından pro/arg genotipine sahip bireylerin 1.derece akrabalarında inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) hikayesi varlığı da diğer genotipi taşıyanlara göre anlamlı olarak yüksekti (OR= 9,032, 95% [CI]= 1,068 – 76,375, p= 0,02).

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçlarına p53 kodon 72 Arg/Pro polimorfizmi türk populasyonundaki ülseratif kolit hastalığının şiddeti ve aile öyküsünde İBH varlığı ile güçlü bir ilişki göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: p53 geni, 72Arj/Pro polimorfizmi, ülseratif kolit hastalığı

P182**Türk popülasyonundaki metabolik sendrom ile peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama (PPAR-γ) Pro12Ala Gen Polimorfizmi ilişkisi**

Fatih Eren¹, Mustafa Akkiprik², Zehra Atabey², Özlen Atuş¹, Erol Avşar¹, Ayşe Özer²

¹Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü,İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı İstanbul.

GİRİŞ-AMAÇ: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama (PPAR-γ) geni insülin direnci patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle metabolik sendrom (MetS) gelişiminde de potansiyel etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmayla amacımız PPAR-γ geninde en yaygın görülen ve 12. kodonda prolinin (Pro) alaninin (Ala) aminoasiti dönüşmesine neden olan Pro12Ala polimorfizminin Türk popülasyonundaki Metabolik Sendromlu (MetS) hastalardaki sıklığını araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: 70 MetS'lu hasta ile 100 sağlıklı kontrol'ün periferik kanlarından genomik DNA izolasyonu yapıldı. Primerleri mutajenik olarak allelelere spesifik hale getirilmiş (MS)- polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile polimorfizm tayin edildi. Sağlıklı ve hasta gruplarındaki polimorfik varyantların frekansları ve MetS'lu polimorfik ve doğal tip allel taşıyıcıların kategorik olmayan değişkenleri arasındaki istatistiksel fark sırasıyla "Fisher's test", ve "Student's t" testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Polimorfik Ala alleli sıklığı MetS grubunda %13,5 kontrolde ise % 5,5 olup iki grup arasında anlamlı olarak farklı saptanmıştır (OR, 2,698; %95 CI, 1,240-5,868; p=0.01). Her iki grupta da polimorfik Ala varyantı homozigot olarak görülmedi. Bununla birlikte MetS grubunda Pro/Ala genotip frekansı (% 27,1) kontrollere (% 11) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (OR, 3,014; 95%CI, 1.329-6.835; p= 0.008). İlginç olarak polimorfizm hiçbir hasta değişkeniyle (trigliserid, LDL, HDL, açlık glukoz seviyesi, beden kitle indeksi, v.b.) ilişkili olarak çıkmadı.

SONUÇ: Elde ettiğimiz sonuçlara göre polimorfik Ala allel sıklığı MetS varlığı ile anlamlı olarak ilişkilidir ve Pro/Ala genotipi Türk popülasyonundaki MetS için potansiyel olarak genetik bir risk faktörü olabilir. Ancak bu bulguların daha geniş sayıdaki hasta gruplarında doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: metabolik sendrom, PPAR-γ, Pro12Ala polimorfizmi

Poster Bildiriler

P183

DNA onarım mekanizması ile ilişkili; XRCC1, PARP1 ve OGG1 gen polimorfizmleri ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkinin araştırılması

Lokman Karataş¹, Nihal Meşecikli², Çiğdem Kekik¹, Gonca Karahan¹, Yaşar Kerem Çalışkan³, Aydın Türkmen³, Mahmut Çarın¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul

²Özel Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi İmmünoloji Bölümü, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji AD, İstanbul

Diyabetik nefropati, Diyabetin yaygın mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik nefropatinin patogenezinde rol oynayan glikotoksisite sonucunda, reaktif oksijen türleri ortaya çıkar ve bu serbest radikaller DNA hasarına neden olabilir. Hasar sonrası DNA'nın tamirinde XRCC1, PARP1, OGG1 genlerinin kodladığı proteinler önemli rol oynar. Çalışmalarda; DNA tamir genlerinden XRCC1 kodon 399, PARP1 kodon 762 ve OGG1 kodon 326'daki tek baz değişimleri sonucu oluşan polimorfizmlerin, enzim aktivasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu bilgilerin ışığında

çalışmamızda onarım mekanizmasında görevli enzimlerden olan XRCC1, PARP1, OGG1 ve APE1 polimorfizmleri ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 116 diyabetik nefropatili hasta, 116 diyabet hastası ve 116 sağlıklı kontrolden temin edilen DNA örneklerinde belirtilen polimorfizmler Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi metodu ile belirlendi. Çalışmamızda XRCC1 (kodon 399) ve PARP1 (kodon 762) polimorfizmlerini diyabetik nefropati, diyabet ve kontrol grupları arasında karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. OGG1 (kodon 326) polimorfizmi için diyabetik nefropati ile kontrol grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Ser/Ser genotipi anlamlı olarak kontrol grubunda yüksek ($p=0.026$) bulunurken Ser/Cys genotipi ise diyabetik nefropati grubunda anlamlı olarak yüksek ($p=0.015$) bulundu. diyabetik nefropati ile diyabet grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Ser/Ser genotipi anlamlı olarak diyabet grubunda yüksek bulunurken Ser/Cys genotipi ise diyabetik nefropati grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamız, Türk popülasyonunda diyabetik nefropati ile XRCC1, PARP1 ve OGG1 polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: XRCC1, PARP1, OGG1, Tamir, Diyabetik Nefropati

**XI. Ulusal
Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi**

**SÖZLÜ
BİLDİRİLER**

Sözlü Bildiriler

S1

Kronik miyeloproliferatif hastalık veya miyelodisplastik sendrom olarak tanımlanan olgularda JAK2 V617F mutasyon bulguları ve tanıda önemli diğer testler ile sonuçların karşılaştırılması

Salih Kozan¹, Deniz Torun¹, Muhterem Bahçe¹, Kürşat Kaptan², Ahmet İfran², A. Avni Atay³, Ahmet Emin Kürekçi³, Cengiz Beyan², Şefik Güran⁴

1Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

2Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

3Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara

4Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

JAK2 genine ait V617F mutasyonu kronik miyeloproliferatif hastalıkların tanısında önemlidir. Çalışmamızda JAK2-V617F genine ait mutasyonlar miyeloproliferatif hastalık ve/veya miyelodisplastik sendrom tanısı alan olgularda sunulmakta, sonuçlar tüm klinik ve laboratuvar veriler ile karşılaştırılmaktadır. Myeloproliferatif hastalık ve/veya miyelodisplastik sendrom tanısı alan 47 olgunun 13' ü polistemia vera, 6' sı esansiyel trombositemi, 5' i kronik myeloid lösemi, 7' si sınıflandırılmamış kronik miyeloproliferatif hastalık, 4' ü miyelodisplastik sendrom, 1' i juvenil miyelomonositik lösemi ve 12' si kontrol olgusu (9 sekonder eritrositoz, 3 reaktif trombositemi) olarak kabul edilmiştir. 13 polistemi vera olgusunun 10' unda JAK2 V617F mutasyonu saptanmıştır (%76.92). 9 sekonder eritrositoz olgusunun tümünde mutasyon saptanmamıştır. 6 esansiyel trombositemi tanısı almış olguların ikisinde JAK2 V617F mutasyonu tanımlanmıştır (%33,33). 3 reaktif trombositemi, 5 kronik myelositik lösemi olgusunda mutasyon saptanmamıştır. Kronik myelositik lösemi olgularında tanı sitogenetik ve/veya FISH ile desteklenmiştir. 7 sınıflandırılmamış kronik miyeloproliferatif hastalık tanısı konmuş olgunun birinde JAK2 V617F mutasyonu tanımlanmıştır (%14.28). Myelodisplastik sendrom olarak tanımlanan 4 olguda mutasyon saptanmamıştır. Sonuçlar, olguların tüm klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, bu gene ait mutasyonların tanımlanması özellikle polistemia vera ve sekonder eritrositozis için önemli olarak bulunmuştur. Doğru tanı için tüm bu çalışmaların her hastada yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik miyeloproliferatif Hastalık, JAK2 mutasyonu, Myelodisplastik Sendrom, Polisitemi vera, Esansiyel trombositoz

S2

Meme kanseri gelişiminde FHIT gen metilasyonunun önemi

Gülşah Çeçener¹, Ünal Egeli¹, Berrin Tunca¹, İsmet Taşdelen², Şahsine Tolunay³

1Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa

2Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa

3Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

AMAÇ: Meme kanseri ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Son yıllarda kanser tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmesine rağmen, meme kanserli hastaların dörtte biri bu hastalıktan dolayı yitirilmiştir. Bu nedenle meme kanserinin oluşum ve gelişiminde rol oynayan mekanizmaların anlaşılabilmesi önemlidir. Mutasyonlar ve allelik delesyonlar gibi genetik değişiklikler, promotor bölge metilasyonu gibi epigenetik değişiklikler hücre çoğalmasının ve hücre siklusunun kontrol mekanizmalarında görevli genlerin inaktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bir tümör supressör gen olan FHIT, meme kanserinin de içinde bulunduğu birçok kanser tipinde inaktive olmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız; FHIT geninin inaktivasyon mekanizmalarından biri olan promotor bölge metilasyonunun meme karsinogenezindeki rolünü araştırmaktır.

YÖNTEM: 58 meme kanserli vakada FHIT geninin promotor bölgesindeki CpG adacıklarındaki metilasyonun varlığı metilasyon spesifik polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırıldı.

BULGULAR: Meme kanserli hastalarda %44.83 oranında metilasyon belirlendi. Elde edilen bulgular ile hastaların yaş, aile hikayesi, kötü prognoz, menaposal durum, tümör tipi gibi klinik özellikleri arasındaki ilişki Chi square (χ^2) pearson's testi kullanılarak istatistiki olarak değerlendirildi.

SONUÇ: Daha önce aynı grupta yaptığımız FHIT genindeki nokta mutasyonları ile ilgili çalışmamızda % 19.4 oranında sekans değişimleri belirlenmiş iken, bu çalışmamızda FHIT geninin metilasyonu % 44.8 oranında belirlendi. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, meme karsinogenezinde FHIT geninin sessizleştirilmesinde epigenetik değişimlerin genetik değişimlerden daha önemli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, FHIT, Metilasyon

S3

Kanser hücrelerinde Nek2A kinaz'ın sentrozomal küme oluşumunu engellemesi

Ceyda Açılan¹, Sara E. Hileman², Lindsay F. Peterson², William S. Saunders²

¹Tübitak MAM, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Kocaeli

²Pittsburgh Üniversitesi, Moleküler Hücre ve Gelişim Biyolojisi Bölümü, Pittsburgh, USA

Kanser hücrelerinin en tipik özelliklerinden biri hücre bölünmesi sırasında kromozomların eşit dağılımının gerçekleşememesidir. Buna yol açan temel sebepler arasında sentrozom sayısında meydana gelen artış gelir. Sentrozom, memeli hücre siklusunun dengesinde önemli bir parçayı oluşturan ve "Mikrotübül Organize Edici Merkez" olarak görev yapan hücre organelidir. Kanser hücrelerinde sıklıkla görülen ekstra sentrozomlar, mitoz sırasında ekstra kutuplar oluşturma ve ikiden fazla kutuplu bölünmeye yol açma özelliğine sahiptir. Bu tür bir bölünme, dengesiz kromozom dağılımına ve dolayısıyla hem anöploid yavru hücrelere hem de genomik instabiliteye yol açarak başka anomalileri de tetikleyebilir. Fakat ekstra sentrozoma sahip her hücre çok kutuplu bölünmeye girmez. Özellikle de normal hücreler henüz tam olarak anlaşılmamış mekanizmalar yoluyla ekstra sentrozomlarını kümeleyerek olması gerektiği gibi ikiye bölünebilirler. Ancak kanser hücreleri çoğunlukla "kümeleme mekanizma"larını kaybetmiştir ve bu hücrelerde sıklıkla çok kutuplu bölünmeler gözlenebilmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmada, söz edilen mekanizmaların aydınlatılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM: Bu amaçla, bir mitotik kinaz olan Nek2'nin (NIMA (never in mitosis gene A-related kinase 2) sentrozomal kümelenmeleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Nek2'nin sentrozom ayrılmasında görev aldığı bilinmektedir ve ekspresyonunun birçok tümörde arttığı gözlenmiştir.

BULGULAR: Yapılan çalışmalarda, Nek2 ekspresyonu bir plazmid aracılığı ile artırıldığında çok kutuplu bölünmelere neden olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan, Nek2 ekspresyonu siRNA veya dominant negatif olarak çalışan plazmidlerle düşürüldüğünde sentrozomların kümelenmeye başladığı ve hücrelerin normal ikiye bölünmelerle çoğaldığı tespit edilmiştir.

SONUÇ: Bu sonuçlar, kanser hücrelerinde görülen Nek2 artışının normal sentrozomal kümelenmeyi engellemek ve genomik instabiliteyi artırmak için kullanılan bir mekanizma olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışma, to W. S. Saunders'a verilen NIH (5R01DE016086-03) projesi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nek2 kinaz, kanser, çok kutuplu bölünme, sentrozom

S4

Rho kinaz ve siklooksijenaz inhibitörleri ile siklofosamid kombinasyonlarının insan nöroblastoma SK-N-MC hücre serisine etkileri

Ebru Derici Eker¹, Nurcan Aras Ateş², Ahmet Özçimen³, Öznur Düzovalı⁴

¹Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

³Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

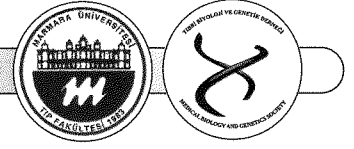
Apoptoz programlanmış hücre ölüm mekanizması olup yavaşladığı durumlarda otoimmün hastalıklar ve kanser ortaya çıkmaktadır. Rho GTPaz'lar hücre büyümesi, gelişmesi, apoptoz, tümörigenezis ve metastaz gibi çeşitli hücre fonksiyonlarda görevli olan proteinlerin bir ailesi olup NF- κ B bağımlı mekanizma ile epitel hücrelerde COX-2 ekspresyonunu indükler.

Bu çalışmada insan nöroblastoma SK-N-MC hücre hattında Rho kinaz inhibitörü olan Y-27632, spesifik COX-2 inhibitörü olan niflumik asit ve siklofosamidin tek başlarına ve kombine olarak apoptoza etkileri araştırılmıştır. Oluşturulan deney gruplarında, kaspaz-3 ve kaspaz-8 için gen ve protein ekspresyonu düzeylerindeki değişiklikler incelenmiştir.

SK-N-MC hücre hattında kaspaz-3 geni için negatif kontrole göre niflumik asit 10-8 M (N8), niflumik asit 10-8 M/Y-27632 10-5 M kombinasyonu (N8Y5) ve niflumik asit 10-7 M/Y-27632 10-5 M kombinasyonu (N7Y5) gruplarında; kaspaz-8 geni için N8 grubundaki ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Kaspaz-3 ve kaspaz-8 proteinleri için negatif kontrol, N8Y5 ve N7Y5 gruplarında ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bulgular, Rho kinaz ve COX inhibitörü ile siklofosamid kombinasyonlarının, apoptozu kısmen de olsa indükleyebileceğine ve tümör regresyonuna katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: apoptoz, niflumik asit, siklofosamid, SK-N-MC hücre hattı, Y-27632



S5

Akciğer kanseri olgularında K-ras kodon 12-13 mutasyon sıklığı ve tümör dokularına özgü TS promotör bölge metilasyon profilleri

Sulhaddin Arslan1, Binnur Köksal2, Öztürk Özdemir2, Tamer Doğan1, Fazilet Yıldız2, İbrahim Akkurt1

1Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 58140 Sivas/TÜRKİYE

2Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı 58140 Sivas/TÜRKİYE

AMAÇ: Fonksiyonel genlerde promotör bölge CpG dinükleotidlerinin metilasyon düzeyleri gen ifadesinde önemli bir role sahiptir. Bu genlerin metilasyon düzeyindeki değişimlerin tümör spesifik gen ifadesi ve tümör oluşumu üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Araştırmada akciğer kanseri tanısı almış toplam 42 olguda K-ras kodon 12-13 nokta mutasyon sıklıkları ve 5 farklı tümör süpresör genin (TS) promotör bölge metilasyon profilleri araştırıldı.

YÖNTEM: Total Genomik DNA izolasyonu için olgulara ait taze tümör dokuları kullanıldı. Tümör süpresör gen promotörlerinin metilasyon düzeyleri bisülfid modifikasyonu, metilasyon spesifik PCR ve revers hibridizasyon strip assay metodu ile yapıldı.

BULGULAR: Olguların %47,3'ünde K-ras kodon 12-13 bölgelerinde nokta mutasyon saptandı. Çalışılan TS genlerin tam ve/veya kısmi hipermetilasyon profilinde olduğu saptandı. Metastatik tümörlerde SFRP2, p16, DAPK1, HIC1, MGMT promotör hipermetilasyon prevalansı sırasıyla 11/40 (27.5%), 8/40 (20%), 30/40 (75%), 16/40 (40%) and 10/40 (25%) olarak saptandı. DAPK1 geninin adenokarsinom tip tümörlerin hepsinde (5/5, 100%), epidermoid tip tümörlerin %73'ünde (13/19), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) tümörlerin %66.7'sinde (6/9) ve malign epitelyal tümörlerin %57.1'inde (4/7) tamamen inaktif olduğu gözlemlendi. **SONUÇ:** Olguların tamamının aktif sigara içicisi, %50'sinin ise sigara ile asbest maruziyetinin olduğu saptanan çalışmada K-ras nokta mutasyonunun beklenenden çok yüksek düzeyde olduğu ortaya konuldu. Bunun yanı sıra TS gen inaktivasyonundan sorumlu promotör bölge epigenetik değişimlerinin akciğer kanseri etiyojisinde önemli bir sebep olduğu düşünülmüştür. DAPK1 geninin metastatik akciğer kanseri olgularında önemli oranda inaktif olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri, tümör baskılayıcı genler, epigenetik değişimler

S6

Metilprednizolon ve vitaminD3 uygulanmış lösemik hücrelerde sinerjistik etkinin DRnm23 gen ifadesi ve apoptoz üzerindeki etkileri

Ahmet Ata Özçimen1, Ahmet Sencer Yurtsever2, Kansu Büyükaşar2

1Mersin Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çiftlikköy Yerleşkesi, Mersin

2Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, yenişehir Yerleşkesi, Mersin

AMAÇ: Doz ve zaman bağımlı metilprednizolon ve Vit-D3 uygulanan K562 hücrelerinde DRnm23 gen ifadesinin ve apoptozun araştırılması.

YÖNTEM-GEREÇLER: Bu çalışmada K562 hücrelerine 6, 12 ve 24 saat sürelerde tek tek ve birlikte metilprednizolon ve Vit-D3 kombinasyonları uygulanmıştır. İnkübasyonu takiben hücrelerin total RNA'ları saflaştırıldıktan sonra cDNA sentezleri gerçekleştirilmiştir. DRnm23 geninin primer kullanılarak Light Cycler cihazında Real Time PCR yöntemi ile kantitatif ifade çalışmaları yapılmıştır. DRnm23 geninin ifadesi Beta actin geni ile normalize edilmiştir. İstatistik testleri olarak non-parametrik Freidman ve Willcoxon testleri kullanılmıştır.

BULGULAR: Roche Light Cycler Run3 Software programı ile yapılan incelemede, ekspresyon oranları hesaplandıktan sonra, doz ve zamana bağlı olarak özellikle 24. saatte 10-4 M derişimdeki MP ve 5x10-8 M derişimdeki Vit-D3'ün kombine kullanımının DRnm23 geninin ifadesini 2030 kat arttırdığı gözlemlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, doz ve zamana bağlı olarak MP ve Vit-D3 uygulanan K-562 hücrelerinde DRnm23 geninin ifadesi seviyesindeki artış Freidman ve Willcoxon istatistik testlerine göre anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

SONUÇLAR: Yukarıdaki bulgular değerlendirildiğinde, metilprednizolon ve vitamin-D3'ün kombine kullanımının doz ve zaman bağımlı olarak DRnm23 seviyelerinde artışa yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu da bu ajanların sinerjistik olarak K562 hücrelerinde apoptotik olduğu düşünülen DRnm23 geni aracılığıyla apoptozu indüklediğine işaret etmektedir. Bulgularımızı desteklemek amacıyla, çalışmalarımız annexin-V FITC testi ile akım sitometrik olarak da devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, DRnm23, Kronik Miyeloblastik Lösemi, K562, Metilprednizolon, vitamin-D3

S7

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile ilişkili tümörlerde amiloid prekürsör proteini ve sAPP α 'nın rolü ve Schwann hücrelerinin bölünme hızına etkisi

Esra Serdaroğlu, Yunus Kasım Terzi, Şükriye Ayter

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

NF1 (Nörofibromatozis tip 1) yaygın görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Hastalığın karakteristik bulgularından olan nörofibromlar heterojen kitlelerdir, ancak tümörjenik yapıdan NF1 -/- Schwann hücreleri sorumlu tutulmaktadır.

Nf1 gen ürünü nörofibrominin yokluğu Ras yolağının hiperaktivasyonuna yol açarak tümör oluşumuna neden olur. Nf1 -/- Schwann hücreleri tümör oluşumu esnasında çevrelerindeki hücrelerin salgılarından da etkilenecek aşırı bölünmeye itilir. Çalışmamızda mikroçevrenin nörofibrom oluşumuna etkisi kapsamında Amiloid prekürsör proteini (APP) ele alınmıştır. Literatürde APP'nin tümör oluşumunda rol oynadığı belli tümörler için gösterilmiştir. APP ekspresyonu Ras yolağı tarafından pozitif kontrol edilmektedir. APP sentez sonrası membrana yerleşmekte ve α sekretazlar aracılığı ile kesime uğrayarak hücre dışında sAPP α 'yı oluşturmaktadır. sAPP α 'nın da bir büyüme faktörü gibi davranıp Ras yolağını uyardığı düşünülmektedir. APP ve Ras yolağı arasındaki ilişki, Ras yolağının hiperaktivasyon modeli olan NF1 tümörlerinde incelenmiştir. Çalışmamız sonucunda nörofibrom oluşumunda APP ifadesi ve sAPP α üretiminin Schwann hücrelerinde bölünmeyi artırıcı etkisi olduğu saptanmıştır. sAPP α blokajı uygulanarak bulgular doğrulanmıştır. APP ve sAPP α 'nın Ras yolağı üzerindeki etkileri sunum esnasında tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1 (NF1), nörofibromin, Ras, APP, sAPP α

S8

İnvazif meme kanserinde tümör ve komşu normal dokuda CDH1 ve P16 genlerinin promotör metilasyon durumları ve ekspresyon değişiklikleri

Aydan Çavuşoğlu Çelebiler¹, Yalın Kılıç², Serdar Saydam³, Tülay Canda⁴, Zühal Başkan⁵, Ali İbrahim Sevinç³, Meral Sakızlı²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi. Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi. Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi. Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi. Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

AMAÇ: Karsinogenezde kritik öneme sahip olan P16 ve CDH1 genlerinin meme tümörü ve komşu normal dokusundaki promotör metilasyon durumlarını ve ekspresyon düzeylerini, sağlıklı normal meme dokusu ile karşılaştırarak belirleyip, histopatolojik parametreleriyle korelasyonlarını incelemek istedik.

YÖNTEM: Çalışmaya 62 meme kanseri hastasından alınan 124 örnek (tümör ve komşu normal dokular olmak üzere) ile 4 sağlıklı normal gönüllüden alınan meme dokuları dahil edildi. Metilasyon durumunu ve gen ekspresyon düzeylerini

belirlemek için metilasyon spesifik PCR (MSP) ve kantitatif gerçek zamanlı PCR (q-RT-PCR) yöntemlerini tercih ettik.

BULGULAR: Tümör örneklerinde P16 ve CDH1 genlerinde metilasyon sıklığı sırasıyla %24.2 ve %33.9 idi. Tümör örneklerinin %58.1'inde en az bir gen metile durumda idi. Sağlıklı normal dokuların hiçbirinde CDH1 veya P16 genlerinde metilasyon gözlenmedi. CDH1 ekspresyon düzeylerinin düşmesi, ileri evre, histolojik tip, yüksek tümör gradı ve lenf düğümü tutulumuyla anlamlı derecede ilişkiliydi (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.037$, $p=0.000$ ve 0.001). Hem P16 hem de CDH1 için ekspresyon düzeyleri, tümör dokularında komşu normallerden ve komşu normallerde de sağlıklı normal dokulardan anlamlı derecede farklı idi (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.001$ and $p=0.000$, $p=0.000$).

SONUÇ: Sonuç olarak, metilasyon durumları ve ekspresyon düzeylerinin geniş ve homojen hasta serilerinde ve çoklu gen gruplarında belirlenmesi ile tümör subtiplemesi ve muhtemel moleküler prognostik belirteçlerin tanımlanması mümkün olabilirken, klinik müdahale için de faydalı bilgiler sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, metilasyon, gen ekspresyonu, P16, CDH1, tümör subtiplemesi

S9

MDA-MB-435 meme kanseri hücre serisinde Igfbp-5 ve Igfbp-2 ilişkisi

Sevgi Karabulut, Mustafa Akkiprik, Ayşe Özer

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-bağlayan protein-5 (IGFBP5) gerek IGF ve gerekse IGF bağımsız etki mekanizmaları ile meme kanseri gelişiminde etkin bir rol oynamaktadır. Özellikle apoptoz ve hücre büyümesini kontrol ederek bu sürece etki etmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı MDA-MB-435 meme kanseri hücre serisinde IGFBP5'in PTEN ve IGFBP2 protein ekspresyonu üzerindeki etkisini inceleyerek Akt sinyal ileti yolağındaki değişimleri araştırmaktır.

YÖNTEM: IGFBP5 ekspresyonunu etkilemeyen MDA-MB-435 meme kanseri hücre serisine IGFBP5 geni ve vektör transfeksiyonu FuGene HD kiti kullanılarak yapılmıştır. Transfeksiyonu takiben protein analizi 24. ve 48. saatlerde western blot ile değerlendirilmiştir. Transfeksiyon etkinliği GFP (Yeşil Flüoresan Proteini) içeren bir plasmid vektörün transfeksiyonu ile saptanmıştır.

Sözlü Bildiriler

BULGULAR: Gen transfeksiyonu etkinliğinin özellikle 48. saatte istenilen düzeyde olduğu western blot sonuçları ile gözlenmiştir. IGFBP-5 eksprese etmeyen bu hücrelere IGFBP-5 kazandırıldığında düşük düzeyde eksprese edilen IGFBP-2 düzeyinde belirgin bir artış olduğu vektör ile transfekte hücreler ile kıyaslandığında saptanmıştır. Bununla birlikte PTEN ekspresyonunda ve fosforile-Akt düzeyinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir.

SONUÇ: MDA-MB-435 meme kanseri hücrelerinde IGFBP-5 gen ekspresyonunun IGFBP2 protein ekspresyonunu arttırdığı buna karşın PTEN ekspresyonu ve Akt sinyal yolağının aktivasyonunda bir değişime neden olmadığı tespit edilmiştir. Bu etkinin hangi mekanizma/lar tarafından kontrol edildiği araştırılmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: IGF, IGFBP, PTEN, Meme kanseri, MDA-MB-435

S10

MDA-MB-435 meme kanseri hücre serisinde IGFBP5'in nükleer lokalizasyon dizisinin önemi

Mustafa Akkiprik¹, Limei Hu², Ayşegül Şahin², Wei Zhang², Can Erzik¹, Ayşe Özer¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Department of Pathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

GİRİŞ: İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-bağlayan protein-5 (IGFBP5) meme kanserinin gelişimde özellikle hücre sağkalımı ve apoptoz üzerine etki eden önemli bir gendir.

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı MDA-MB-435 meme kanseri hücre serisinde IGFBP5'in NLS (nükleer lokalizasyon sinyal) dizisini kapatarak protein lokalizasyonundaki ve fonksiyonundaki değişimleri araştırmaktır.

YÖNTEM: IGFBP5 geni üzerindeki NLS bölgesi site-directed mutagenesis yöntemi ile Stratagene Quickchange kiti kullanılarak delesyona uğratılmış ve dizi analizi ile doğrulanmıştır. Ardından doğal tip IGFBP5 ve NLS-delesyonlu IGFBP5 plazmidleri ile MDA-MB-435 hücreleri Eugene HD kiti ile transfekte edilip görüntüleme western blot ve floresans mikroskop yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir. Her iki vektör ve kontrol vektör için stabil klonlar oluşturulduktan sonra hücrelerin migrasyon yetenekleri Boyden chamber kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR: Doğal tip IGFBP5'in çekirdekte lokalize olmasına karşın NLS-delesyonlu IGFBP5'in sitoplazmada birikimi tespit edilmiştir. Oluşturulan stabil klonlardan NLS-delesyonlu IGFBP5 kazandırılan hücreler doğal tip IGFBP5 taşıyan ve IGFBP5 taşımayan kontrol hücreleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak migrasyon yeteneklerinin arttığı tespit edilmiştir.

SONUÇ: MDA-MB-435 meme kanseri hücre serilerinde yapılan bu çalışma ile IGFBP5 geni NLS dizisinin hem bu proteinin hücre içi lokalizasyonu hem de migrasyon yeteneğini etkilediği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: IGFBP-5, MDA-MB-435, Meme Kanseri

S11

Hematolojik malignitelerde GADD45 γ epigenetik disregülasyonu

Enise Çavuşoğlu¹, Edgar Jost², Oliver Galm², Claudia Schubert²

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

²Medizinische Klinik IV, Universitaetsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Aachen, Almanya

GADD45 γ MTK1 kinazı aktive ederek p38/c-jun-NH2-kinaz aktivasyonunu ve apoptozu indüklemektedir. Yapılan çalışmalarda GADD45 γ 'nın tümör hücrelerinin koloni oluşturmasını ve bölünmesini baskıladığı gösterilmiştir. Birçok kanser türünde GADD45 γ 'nın metile durumda bulunmasının ekspresyonu baskıladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmanın amacı hematolojik malignitelerde GADD45 γ promotorunun metilasyon durumunun belirlenmesi ve metilasyonun ekspresyona etkisinin saptanmasıdır. Bunun için hematolojik malignite hücre soylarından ve 117 akut miyeloid lösemi (AML), 94 multipl miyelom (MM) teşhisi konmuş hastadan alınan kan ve kemik iliği örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Bisüfit modifikasyonunun ardından örneklerle metilasyon spesifik polimeraz zincir reaksiyonu (MSP) yapılmıştır. Non-Hodgkin lenfoma hücre serileri L-428 ve L-1236, Burkitt lenfoma hücre serisi Raji hücrelerinde GADD45 γ promotoru tamamiyle metillenmiş olduğu, AML hücre serileri GDM-1, HL-60, KG1a ve MM hücre serisi OPM-2 hücrelerinde ise kısmen metillenmiş olduğu görülmüştür. İncelenen AML hasta örneklerinde metilasyon saptanmazken 94 MM hasta örneğinden 8'inde metilasyon saptanmıştır. GADD45 γ 'nın metile durumda olduğu hastaların ortalama sağ kalım sürelerinin 13,7 ay, genin metillenmemiş olarak bulunduğu hastalarda ise bu sürenin 57,1 ay olduğu görülmüştür. Metilasyonun

ekspresyona etkisinin belirlenmesi amacıyla hücre soyları DNA metiltransferaz (DNMT) inhibitörü DAC ile 96 saat boyunca inkübe edilmiş ve RT-PCR uygulanmıştır. GADD45y promotörünün tamamıyla metillenmiş durumda bulunduğu L-1236 hücrelerinde DAC uygulaması sonrası genin ekspresyonunda değişiklik olmazken, Raji, L-428, HL-60, KG1a, OPM-2 hücrelerinde DAC uygulaması sonrası genin ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgular hematolojik malignitelerde GADD45y geninin epigenetik mekanizmalarla sessizleştirilebileceğini ve metilasyonun hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtla ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, GADD45y, metilasyon

S12

Edirne bölgesi'nde F II, FV Leiden, MTHFR mutasyonlarının görülme sıklıkları ve fenotip-genotip ilişkisinin araştırılması

Hilmi Tozkır¹, Hakan Gürkan², Emre Tekgündüz³, Kıymet Tabakçoğlu¹, Çetin Algüneş¹

1Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., Edirne

2İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D., İstanbul

3Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

AMAÇ: F II (protrombin, 20210 G/A), FV Leiden (1691 G/A) ve MTHFR (Metilentetrahidrofolatredüktaz, 677 C/T) mutasyonlarının Trakya Bölgesi'nde görülme sıklıkları ve genotip-fenotip ilişkisinin araştırılması.

YÖNTEM: Çalışmaya 2008 ile 2009 yıllarında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.'na farklı kliniklerden FV Leiden, F II ve MTHFR mutasyonlarının araştırılması amacı ile gelen 106 hastadan 101'i dahil edildi. Hastalardan 2 cc. periferik venöz kan alınarak kullanılan kitin protokolüne uygun olarak DNA izolasyonu yapıldı. FV Leiden, F II, MTHFR mutasyonlarının analizi ARMS (amplifikasyon refractory mutation system) PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve gerçek zamanlı PZR (Real Time PCR) yöntemi ile kullanılan kitlerin protokollerine uygun olarak yapıldı.

BULGULAR: Hastalar F II 20210 G/A mutasyonu için % 93 GG, % 7 GA genotipini, FV Leiden 1691 G/A mutasyonu için % 85,1 GG, % 11,8 GA, % 3 AA genotipini, MTHFR 677 C/T mutasyonu için % 41,5 CC, % 48,5 CT, % 10 TT genotipini taşımaktaydı. Hastalıklara göre mutasyonların görülme sıklıkları Tablo 1'de yer almaktadır.

SONUÇ: Çalışmamıza dahil olan bireyleri farklı tanılarına sahip hastaların oluşturması nedeni ile çalışmamızın sonuçları,

Hastalık gruplarına göre mutasyonların görülme sıklıkları

Mutasyon-Genotip/Tanı	Venöz Tromboz (23)	Serebrovasküler Hastalıklar (19)	Pulmoner Emboli (11)	Rekürren Abortus (11)	Hematolojik Hastalık (anemi, lösemi), (10)	Ağrı (8)	Epilepsi/Nöropati (7)	İskemik Kalp Hastalığı (4)	Preeklamsi (3)	İnfertilite (3)	Amenore (2)	TOPLAM (101)
F II 20210 G/A												
GG	22	19	8	11	10	7	7	3	3	2	2	94
GA	1	0	3	0	0	1	0	1	0	1	0	7
AA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FV Leiden 1691 G/A												
GG	16	19	8	11	9	6	7	3	2	3	2	86
GA	7	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	12
AA	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	3
MTHFR 677 C/T												
CC	10	6	3	9	3	2	4	2	1	2	0	42
CT	12	12	7	2	4	4	2	2	2	1	1	49
TT	1	1	1	0	3	2	1	0	0	0	1	10

Sözlü Bildiriler

Vurkun, M., ve ark. (2002)'lerinin Edirne popülasyonundaki 467 sağlıklı bireyde FV Leiden mutasyonu için genotip frekanslarını % 95,7 GG, % 3,8 GA, % 0,5 AA olarak rapor ettikleri çalışmalarının sonuçları ile uyumlu değildir.

Fenotip-genotip ilişkisi açısından değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği, hasta sayısının artırılması durumunda fenotip-genotip ilişkisinin kurulabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: F II, FV Leiden, MTHFR, mutasyon, fenotip, genotip

S13

Osteoartrit tanısı konmuş hasta bireylerde Smad3 gen mutasyonlarının analizi

Mustafa Soyöz¹, Nurten Özçelik¹, Nilüfer Şahin Calapoğlu¹, Selami Akkuş², Erdem İlgin²

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

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Isparta

AMAÇ: Eklem kıkırdığının harabiyeti ile karakterize bir hastalık olan osteoartrit (OA), insanları etkileyen eklem hastalıklarından en yaygın olanıdır. Osteoartritli eklemlerde kondrosit aktivitesinin artışı, kıkırdakta meydana gelen yıkımın habercisidir. Transforming Growth Factor-beta (TGF- α) sinyal yolunun aracı molekülü olan Smad3, kondrositlerin olgunlaşma sürecinde inhibitör etkiler oluşturur. Çalışmamızda, primer diz osteoartriti ile Smad3 genindeki nükleotid değişimleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Primer diz OA'li hasta (n=40) ve kontrol bireylerde (n=40) Smad3 geni, polimeraz zincir reaksiyonu-tek zincir konformasyon polimorfizim (PCR-SSCP) analiziyle mutasyonlar açısından tarandı. SSCP'de farklı bant paterni gözlenen bireylere DNA dizi analizi yapıldı.

BULGULAR: DNA dizi analizleri sonucunda intron 2'nin 59. pozisyonunda G→9 transversiyonu, 103. kodonda sessiz A→9 transisyonu ve 170. kodonun ikinci pozisyonunda A→' transisyonu olmak üzere üç farklı tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tespit edildi. Intron 2'nin 59. pozisyonundaki SNP için hızlı tarama metodu geliştirildi ve örnek sayısı artırılarak (Kontrol, n=87; Hasta, n= 92) bu polimorfizmin Türk toplumundaki prevalansı ilk kez ortaya kondu. Intron 2'nin 59. pozisyonundaki G/C allel frekansları değerlendirildiğinde OA hastaları ve kontrol grubu (P= 0,030) ile şiddetli OA hastaları ve kontrol grubu (P= 0,037) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunurken genotip frekansları açısından farklılık tespit edilmedi. C allel frekansının radyografik

olarak şiddetli OA hastalarında farklı olması, C allelinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösterdi.

SONUÇ: Bu çalışmada Smad3 geninde OA ile ilişkili bir bölge tespit edilmiş ve bu bölgenin frekanslarının hızlı bir şekilde çalışılması için Bme1390I enzim kesim metodu geliştirilmiştir. Osteoartrite yönelik Türk toplumundaki prevalansın ilk kez ortaya konduğu bu çalışmanın ilgili araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mutasyon, Osteoartrit, Smad3, Tek nükleotid polimorfizmi (SNP), Transforming Growth Factor-beta (TGF- α)

S14

Romatoid artrit hastalarında nitrik oksit (+894, intron 4 VNTR), myeloperoksidaz (-463) ve makrofaj inhibitör faktör (-173) genlerine ait polimorfizmlerin araştırılması

Sacide Pehlivan¹, Ali Aydeniz², Tuğçe Sever¹, Özlem Altındağ², Sibel Oğuzkan Balcı¹, Savaş Gürsoy²

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Gaziantep.

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Gaziantep.

AMAÇ; Nitrit Oksit (NO), Myeloperoksidaz (MPO) ve Makrofaj İnhibitör Faktörü (MİF) gen polimorfizimleri ile Romatoid Artrit (RA) arasında bir ilişkinin olup-olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM; RA tanısı konulan 65 hasta ile 65 sağlıklı kontrole ait kanlardan DNA izolasyonu yapıldı. NO (+894), MPO (-463) ve MİF (-173) genlerine ait polimorfizmler PCR-RFLP ile NO (intron 4 VNTR) PCR yardımı ile analiz edildi. Bu polimorfizmler ile RA arasındaki ilişki ki-kare testi ve de-Finetti programı kullanılarak analiz edildi.

SONUÇ; Hardy-Weinberg Eşitsizliği (HWE) açısından kontrol ile RA hasta grubu karşılaştırıldığında NO (+894, intron 4 VNTR), MPO (-463) polimorfizmlerinde her 2 grupta da bir sapma gözlenmezken, MİF (-173) polimorfizminde RA hasta grubunda bir sapmanın bulunduğu belirlendi (p:0.003). Analiz edilen 4 polimorfizmede allel sıklığı açısından kontrol ile RA grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Genotip sıklığı açısından NO (intron 4 VNTR), MPO (-463) açısından 2 grup arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken, MİF (-173) NO (+894) açısından anlamlı bir ilişkinin bulunduğu saptanmıştır (MİFp:0.009, NO-894p:0.004).

Tartışma; RA hastalarında MİF(-173) polimorfizmi CC alelinin anlamlı şekilde artmış olmasının RA oluşumu açısından

sağlıklı gruba göre 4 kat risk oluşturduğu düşünülmektedir (OR:1.960/0.588). RA hastalarında NO (+894) polimorfizmi TT alelinin anlamlı şekilde artmış olması RA oluşumu açısından sağlıklı gruba göre 6 kat risk oluşturduğu düşünülmektedir (OR:3.501/0.586). RA'lı hastalarda aynı anda 3 gene ait 4 polimorfizm ilk olarak bu çalışmada analiz edilmiş ve MİF(-173) ile NO (+894) polimorfizmlerinin RA etyopatogenezinde rolünün olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, NOS3(+894, intron 4 VNTR), MPO(-463), MİF(-173), Polimorfizm

S15

Sağlıklı güneydoğu anadolu popülasyonunda tümör nekrozis faktör- α (-238, -308 ve -857), myeloperoksidaz (-463), nitrik oksit sentetaz (-894 ve intron 4 VNTR) gen polimorfizmlerinin dağılımı

Tuğçe Sever¹, Sacide Pehlivan¹, Selin Büdeyri², Volkan Necmi Ülgezer², Sibel Oğuzkan Balcı¹, Ali Aydeniz³, Mustafa Pehlivan⁴

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Gaziantep.

²Gaziantep Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji B., Gaziantep.

³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Gaziantep.

⁴Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erişkin-Hematoloji BD, Gaziantep.

Bu çalışmanın amacı; sağlıklı Güneydoğu Anadolu popülasyonunda Tümör nekrozis faktör (TNF- α ; -238,-308 ve -857), Myeloperoksidaz (MPO;-463), Nitrik oksit sentaz (NOS3;-894 ve intron 4 VNTR) genlerinin polimorfizm oranını belirlemek ve farklı ülke popülasyonlarıyla bir farklılık olup olmadığını karşılaştırmaktır. Klinisyen tarafından sağlıklı olduğuna karar verilen 150 kişilik sağlıklı grubunda, PCR ve/veya PCR-RFLP yöntemi ile 3 gene ait 6 polimorfizm araştırıldı. Analizler sonucunda TNF- α geni -308/-238, MPO geni -463 ve NOS3 genindeki intron 4 polimorfizmlerinde Hardy-Weinberg Dengesi (HWE)'nden sapma gözlenmezken TNF- α geni -857 ile NOS3 geni +894 polimorfizminde HWE'den bir sapmanın olduğu gözlemlendi ($p < 0.0033, p < 0.0102$, sırasıyla). Elde edilen genotipler; TNF- α 'da 13 farklı sağlıklı popülasyon ile, MPO'da 9 farklı sağlıklı popülasyon ile ve NOS3'de 8 farklı popülasyon ile karşılaştırıldı. TNF- α geninde yer alan -308 polimorfizmi için GG genotip dağılımı Almanya, Yeni Zelanda, Kanada ile benzer iken Tayland, Brazilya, Hindistan, İngiltere, Çin'den daha düşük olduğu; -238 polimorfizmi için GG genotip

dağılımı diğer popülasyonlarla benzerlik gösterirken, -857 polimorfizmi için TT genotipi diğer popülasyonlara göre yüksek, TC genotipi ise Japonya, İsrail ve Kore ile benzer iken Yeni Zelanda, Almanya ve Kanada'dan yüksek olduğu belirlendi. MPO geni-463 polimorfizmi için, AA genotipi Tayvan ve Koreye göre daha düşük, GG genotipinin ise Çin, Almanya, Fransa'ya göre yüksek olduğu belirlendi. NOS3 +894 polimorfizmi için TT genotipinin diğer popülasyonlara göre düşük olduğu, NOS3 intron 4 VNTR polimorfizminin ise diğer popülasyonlarla benzer olduğu belirlendi. Sonuç olarak; elde edilen veriler antropolojik karşılaştırmalarda, akut ve kronik rejeksiyonların dahil olduğu transplant durumlarında ve farklı hastalıklarla ilişkili çalışmalarda kullanılabilmesi açısından literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Güneydoğu Anadolu Popülasyonu, TNF- α (-238, -308 ve -857), MPO(-463), NOS3 (-894 ve intron 4 VNTR), Gen Polimorfizmleri.

S16

Amiloid beta birikimi ile ASC (apoptosis associated speck like protein containing a caspase recruitment domain) ilişkisi

Zihni Ekim Taşkıran¹, Banu Peynircioğlu¹, Figen Söylemezoğlu², Engin Yılmaz¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Birçok doku ve organda hücreler arasında depolanan ve çözünmeyen protein birikimleri amiloid olarak adlandırılır. Önceki çalışmamızda, inflamasyonda önemli rol oynayan ASC (Apoptosis associated Speck like protein containing a Caspase recruitment domain) proteininin AA tipi amiloid fibrilleri ile birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise amacımız, ASC proteininin, Alzheimer hastalarının beyin dokusunda görülen senil plaklardaki A β birikimi ile birlikte bulunup bulunmadığının araştırılmasıdır.

YÖNTEM: 12 Alzheimer hastasının post-mortem beyin dokusu kesitlerinde önce Kongo kırmızısı boyaması ile amiloid fibrilleri görüntüledikten sonra, diğer kesitlerde ASC-A β immünfloresan eş-boyaması yapılarak iki proteinin yerleşimi aynı preparat üzerinde incelendi. COS-7 hücrelerine APP (Amyloid Precursor Protein) ve ASC vektörleri ile eş-transfeksiyon yapılarak, ASC proteini ile hücre içi A β peptidlerinin birlikte bulunup bulunmadığı araştırıldı.

BULGULAR: ASC proteininin, otopsi kesitlerinde, senil plakların amiloid kor kısımlarında, COS-7 hücrelerinde ise,

Sözlü Bildiriler

hücre içi amiloid birikiminde, A β ile birlikte yeraldığı gösterildi.

SONUÇ: ASC proteininin AA tipi amiloid birikiminin yanı sıra A β fibrilleri ile de birlikte olduğu gösterildi. ASC proteinin, senil plak oluşumundaki rolünü aydınlatılabilmek için hücre veya hayvan modelleri üzerinde fonksiyonel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASC, A β , APP, Alzheimer Hastalığı

S17

MEFV geni metilasyon paterni ve ekspresyon analizleri

Eda Tahir Turanlı¹, Esra Karaca¹, Sinem Karaman¹, Aslı Kireçtepe¹, Işık Cesur¹, Gülen Hatemi², Hüri Özdoğan², Aslı Çurgunlu³, Deniz Erdinçler³, Tanju Beğler³

¹İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, MOBGAM, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, İstanbul

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

AMAÇ: MEFV geninin ürünü olan Pryn proteininin işlevinin iltihap yanıtı ve apoptoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak genin transkripsiyona bağlı regülasyon mekanizması net değildir. MEFV'nin ikinci ekzonunda 41 CpG dinükleotidinden oluşan (%63 yoğunlukta) bir CpG adacığı vardır. Amacımız başlıca MEFV polimorfizmleri ile ikinci ekzondaki metilasyonun MEFV mRNA ekspresyonu üzerindeki etkilerinin in vivo ve in vitro araştırılmasıdır.

GEREÇ-YÖNTEM: Sağlıklı (s=21) ve FMF (s=9) hastalarının venöz kan örneklerinden genomik DNA ve total RNA izolasyonu yapılmıştır. M694V ve E148Q polimorfizmleri PCR-RPLP yöntemleri ile genotiplendirilmiştir. 2. ekzon metilasyonu bisülfid dizileme yöntemi ile seviyelendirilmiştir. In vivo deneylerde MEFV relatif mRNA ekspresyonu (β 2M iç kontrol olarak) Realtime RT-PCR Roche LightCycler 2.0 sisteminde Δ CT değerleri üzerinden elde edilmiştir. In vitro deneylerde sağlıklı kişilerden izole edilen MEFV cDNA'larının tamamen ekzon 2 kırılmış ve ekzon 2'nin yarısı kırılmış olmak üzere iki alternatif formu phCMV-C-luc ekspresyon vektörüne klonlandıktan sonra HeLa hücrelerine aktarılmış transkripsiyon aktivitesi luminometrik yöntemlerle ölçülmüştür.

SONUÇ: Ön bulgularımızda, FMF hastaları ve sağlıklı kişilerin MEFV mRNA ekspresyonu karşılaştırıldığında, en yüksek ekspresyonun sırasıyla E148Q +/-, M694V +/-, mutasyon

taşımayan sağlıklılar ve en düşük olarak FMF M694V -/- hastalarında olduğu görülmüştür. MEFV mRNA seviyesi sağlıklılar ile FMF hastaları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (F=7,08, p=0,01). CpG adacığı metilasyonunda FMF hastaları ve sağlıklılar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da adacığın metilli olduğu saptanmıştır. In vitro deneylerde ekzon 2'yi içermeyen konstraktın ekspresyonunun ekzon 2'nin bir kısmını içeren (ilk 471 nt eksik) konstraktın oranla anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (p<0.0001). Ekzon 2'nin ilk kısmını içeren DNA dizisinin MEFV ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bisülfid dizileme, Lusiferaz, MEFV, metilasyon, Real time RT-PCR

S18

Tek gen hastalıkları için uygulanan preimplantasyon genetik tanı verileri

Nesrin Erçelen¹, Havva Cömert¹, Levent Erkan¹, Orkan İlbay¹, Burcu Yazar¹, Aycan Işıklar², Başak Balaban², Ramazan Mercan², Bülent Urman²

¹Genetik ve Genomik Bilimler Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

²Kadın Sağlığı Merkezi, Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

AMAÇ: Merkezimizde tek gen hastalıkları ve/veya insan lökosit antijen (HLA) doku tiplemesi için uygulanan preimplantasyon genetik tanı (PGT) çalışma sonuçlarının sunulması.

MATERYAL-METOD: Preimplantasyon HLA doku tiplemesi, talasemi gibi genetik hastalıklar açısından etkilenmiş çocuğu bulunan ve bu çocuğun tedavisi için gerekli donor kök hücrelere sahip, sağlıklı bebek sahibi olmak amacıyla merkezimize başvuran taşıyıcı çiftler için uygulanmıştır. Standart in-vitro fertilizasyon(IVF) teknikleri sonrasında oluşan 3.gün embriyodan alınan tek blastomer hücrelerine ileri DNA analizleri uygulanmıştır. Mutasyon analizinde mutasyon bölgesine ve polimorfik belirgeçlere özgü primerlerle multiplex semi-nested PCR tekniğı kullanılmıştır. Alele özgü amplifikasyon eksikliğinin (ADO) tespitinde çiftlere ve etkilenmiş çocuğa önceden haplotip analizi uygulanmıştır. Blastomerlere ait HLA genleri ve kısa tandem tekrarları(STRs) multiplex semi-nested PCR sistemi ile çoğaltılmıştır.

SONUÇ: Çalışmada 27 çiftin 38 PGT siklusundan elde edilen 281 embriyo incelenmiştir. Toplamda analiz edilen embriyoların %23,5'i(66/281) transfer edilmiştir. Bu embriyolardan 11 çiftte ait 105 embriyo spesifik gen mutasyonu ve HLA doku uyumu açısından değerlendirilmiştir.

Sağlıklı ve etkilenmiş kardeşine HLA doku uyumlu olduğu belirlenen 17 embriyo transfer edilmiştir. HLA doku tiplemesi için PGT işlemini takiben oluşan 2 klinik gebelik sonucunda, etkilenmiş kardeşleri için potansiyel kök hücre vericisi 3 sağlıklı bebek dünyaya gelmiştir. Toplamda elde edilen 9 klinik gebelik sonucunda 10 sağlıklı bebek doğmuştur(klinik gebelik oranı/ET siklusu: %32).

TARTIŞMA: Çalışmamıza ait veriler, tek gen hastalıkları için PGT işleminde tek hücre PCR ile DNA analizinin uygulanabilirliğini göstermektedir. Ayrıca, HLA doku tiplemesi için uygulanan PGT ile sağlıklı bebekler oluşmakta ve bu yöntemle doğan sağlıklı çocuğa ait kordon kanı ve/veya kemik iliği kök hücreleri ile hasta kardeş tedavi edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: HLA doku tiplemesi, Preimplantasyon genetik tanı, Tek hücre PCR.

S19

Gaucher hastalığında kütle spektrometresi yöntemiyle yeni biyobelirteçlerin tanımlanması

Duygu Ozel Demiralp¹, Çağrı Gümüştekin¹, Pharisa Sharafi³, Aysel Yüce², Figen Gürakan², Serap Emre³

¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Proteomiks Birimi

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroentoloji ve Hepatoloji Bölümü

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümü

Gaucher hastalığı(GD), otozomal resesif geçişli olup asitβ glukosidaz (GBA, E. C. 3. 2. 1. 45: MIM # 60463: GenBank accessionno: J03059.1) enzimi eksikliği sonucu meydana gelen ve glukoserebrosid birikimi ile karakterize en yaygın görülen lizozomal glikolipid depo hastalığıdır. Makrofaj lizozomlarında glukoserebrosidin depolanması sonucu dalak ve karaciğerin büyümesine neden olur, anemi, trombositopeni görülür. Nörolojik bulguların varlığı ve ortaya çıkış yaşına göre 3 ayrı klinik form görülmektedir ve genotipik ilişkiden bağımsızdır. Bu çalışmada; insidansı yüksek olmamasına rağmen izlediği ağır prognozdan dolayı ve ekonomik olarak ömür boyu tedavi ("Enzim replacement therapy"(ERT) ve "Substrate reduction therapy(SRT))gerektirmesi nedeniyle GD için günümüzde gelişmekte olan ileri proteomik yöntemler ile yeni tanı ve tedavi yöntemleri için biyobelirteç tanımlanması hedeflenmiştir.

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Pediatrik gastroenteroloji bölümünde yaş, organomegali, iskelet bulguları, progresif sinir sistemi semptomlarının olup olmaması ve enzim

aktivitesinin değerlerine göre GD klinik tanısını alan ve enzim eksikliği saptanan hasta örneklerinden ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı örneklerden 5'er fibroblast kültürü örneği dahil edilmiştir. 2D(iki boyutlu)jel elektroforezi ile protein profillenmesi amacı ile pH 3-10, 17cmIPG(Immobilize pH gradient) şeritler kullanılarak IEF(İzo-elektrik Fokuslama) işlemleri yapılmış ve SDS-PAGE'de haritalanmıştır. Protein profilleri analizleri tamamlanan örneklerden anlamlı bulunan protein spotları MALDI-TOF-MS(Waters LTD.UK)kütle spektrometreleri ile tanımlanmıştır

GBA'da tanımladığımız L296V mutasyonu MS'le protein düzeyinde tayin edilmiştir. Protein profillerindeki farklılıklarının hastalığın şiddeti ile ilgili olabileceği ve hastalık için bir belirteç gibi kullanılabileceği düşünülerek kontrol grubu ile karşılaştırmalı analiz yapılmış ve protein farklılıkları bulunmuştur.

Özellikle belirteçlerinin saptanması hasta takibi, şiddetini ve ERT veya STR gibi tedavi alan hastaların öncesi ve sonrası cevabını izlemek de çok büyük katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Böylelikle yeni tanı yöntemleri geliştirilebileceği gibi pahalı maliyeti olan tedavilere alternatif daha uygun maliyetli tedaviler tanımlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Gaucher Hastalığı, asitβ-glukosidaz enzimi, proteomik, 2D jel elektroforezi, kütle spektrometresi

S20

MEFV Arg202Gln (605G>A) hastalıkla ilişkili bir mutasyon mu?

Ayşenur Öztürk¹, Cennet Akyol², Çiğdem Arslan¹, Ece Akar¹, Nejat Akar¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

AMAÇ: Ailevi Akdeniz ateşi(AAA,FMF), tekrarlayan ateş ve seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan, Akdeniz etnik kökenli toplumlarda sık görülen bir hastalıktır. MEFV geni 2.ekzonda yer alan R202Q(605G>A) gen değişiminin sık görülen bir polimorfizm olmakla birlikte G allelinin M694V ile birlikte kalıtıldığı bildirilmiştir. Çalışmanın amacı, klinik olarak Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış hastalarda R202Q gen değişiminin taranmasıdır.

YÖNTEM: Çalışma, 596 FMF, 60 FMF/amiloid ve 122 sağlıklı kontrolü kapsamaktadır. 10.ekzon DNA dizi analizi yöntemi ile, 2.ekzonda yer alan E148Q ve R202Q mutasyonları ise PCR/RFLP yöntemi ile daha önce tanımlanan tekniklere göre taranmıştır.

Sözlü Bildiriler

BULGULAR: M694V homozigot olan 76 FMF hastasının 5'i, M694V heterozigot olan 139 hastanın 63'ü beklenenden farklı bir haplotip taşımaktadır. Mutasyon saptanamayan 308 hastanın 15'inde ve 60 amiloid hastasının 2'sinde ise R202Q homozigot olarak bulunmuştur. 122 sağlıklı kontrolde homozigot R202Q saptanmamış olup, 41'inin bu gen değişimi için heterozigot olduğu tespit edilmiştir. M694V mutasyonu için heterozigot olan 8 kontrolden 5'i ise R202Q ile birleşik heterozigottur.

SONUÇ: Rutin FMF gen analizi için laboratuvarımıza gönderilen 656 olgu retrospektif olarak R202Q açısından incelenmiştir. M694V ile birlikte kalıtım göstermeyen birden fazla haplotip olduğunun saptanması, R202Q'nun en azından bazı FMF hastalarında hastalıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Amiloidli 2 olguda R202Q homozigot olarak saptanmış olmamızda bu hipotezi desteklemektedir. Kontrol grubumuzda R202Q'nun sıklığı yüksek olması heterozigotluk durumunda etkisinin olmadığını göstermektedir. Buna rağmen, hastalıkla ilişkili bir mutasyonla beraberliği durumunda, hastalıkla ilgili klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu da tanı için R202Q'nun önemli olduğunu vurgulamaktadır. R202Q mutasyon incelemesinin rutin analiz içine alınması için aile çalışmalarının yapılmasının gerekliliğide belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA, FMF), MEFV geni, R202Q

2. ekzon R202Q (c. 605G>A) gen değişiminin FMF ve kontrol grubundaki genotip dağılımı

	2. Ekzon R202Q (c.605 G>A p.Arg202Gln)		
	GG	GA	AA
M694V/M694V (n:76)	1 (%1.3)	4 (%5.3)	71 (%93.4)
M694V/- (n:139)	22 (%15.8)	76 (%54.7)	41 (%29.5)
E148Q/- (n:31)	27 (%87.1)	4 (%12.9)	-
V726A/- (n:21)	18 (%85.7)	3 (%14.3)	-
M680I/- (n:21)	15 (%71.4)	4 (%19.0)	1 (%4.8)
Mutasyon saptanmayan (n:308)	197 (%63.9)	96 (%31.2)	15 (%4.9)
Kontrol (n:122)	81 (%66.4) (n:3 M694V/-) (n:2 M680I/-)	41 (%33.6) (n:5 M694V/-)	-

2. ekzon R202Q (c. 605G>A) gen değişiminin FMF/Amiloid hastalarındaki genotip dağılımı

	2. Ekzon R202Q (c.605 G>A p.Arg202Gln)		
	GG	GA	AA
FMF + Amiloid (n:60)	18 (%30.0)	18 (%30.0)	24 (%40.0)
Mutasyon saptanmayanlar (n:14)	8 (%57.1)	4 (%28.6)	2 (%14.3)
M694V/- (n:13)	1 (%7.7)	4 (%30.8)	8 (%61.5)
M680I/- (n:2)	1 (%50.0)	1 (%50.0)	-
V726A/- (n:2)	2 (%100.0)	-	-
M694I/- (n:1)	1 (%100.0)	-	-
M694V/M694V (n:14)	1 (%7.1)	1 (%7.1)	12 (%85.7)
M680I/M694V (n:4)	-	3 (%75.0)	1 (%25.0)
M680I/M680I (n:3)	3 (%100.0)	-	-
M694V/V726A (n:2)	-	1 (%50.0)	1 (%50.0)
M680I/V726A (n:1)	1 (%100.0)	-	-
(G/A)M680I/M694V (n:1)	-	1 (%100.0)	-
M694V/K695R (n:1)	-	1 (%100.0)	-
M680I/E148Q (n:1)	-	1 (%100.0)	-
M694V/E148Q (n:1)	-	1 (%100.0)	-

S21

Konya popülasyonunda insan leptin reseptör Genindeki Gln223Arg polimorfizmi ile OSAHS arasında ilişki analizi

Serkan Küçüçtürk¹, Şebnem Yosunkaya², Hacer Kuzu Okur³, Sennur Demirel¹

1Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Konya

2Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Konya

3Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Obstrüktif apne/hipoapne sendromu obez bireylerde yaygın görülen çok odaklı bir hastalıktır. Leptin hormonu yağ hücrelerinde üretilen ve metabolik kontrolde önemli rolü olan bir sinyal faktördür. Leptin iştah ve enerji harcanmasının düzenlenmesinden sorumludur. Leptinin spesifik reseptörü olan LEPR genellikle hipotalamusta işlevseldir. Bu çalışmanın amacı OSAHS ve LEPR genindeki Q223R polimorfizmi arasındaki ilişkiyi açıklamaktır.

Çalışmaya Konya popülasyonundan 88 hasta birey ve 32 sağlıklı kontrol birey alınmıştır. Hasta ve kontrol bireylerine polisomnografi testi uygulanmıştır. Gruplar, genotip dağılımı ve allel frekansları, Yaş, BMI (Body Mass Index), boyun ve bel çevresi, AHI (Apne Hipoapne İndeksi), Total Kolesterol, Trigliserit, HDL (High-density lipoprotein), LDL (Low-density lipoprotein), Kan basıncı, SpO2 (Oksijen saturasyonu) ve Epworth Uykululuk skalası değişkenleri ile karşılaştırıldı. Q223R polimorfizminin genotip ve allel frekanslarını belirlemek için PZR-RFLP moleküler tanı yöntemi ve MspI restriksiyon enzimi kullanıldı. Hasta ve Kontrol bireylerinin yaş, BMI ve PSG karakteristikleri bakımından anlamlı bir farklılık vardı. Hem gruplar hem de genotip dağılımları ve allel frekansları arasında lipid paneli ile kan basıncına göre anlamlı bir farklılık bulamadık. Obez/Hasta ve Zayıf/Hasta grupları arasında BMI (P<0,001), AHI, boyun çevresi, bel çevresi, sistolik ve diastolik ve SpO2 arasında anlamlı bir fark vardı. Anlamlı çıkan değişkenlere göre genotip dağılımları ve allel frekansları arasında bir etkileşim belirlenmedi. Sadece dominant modelde (QQ-QR/RR) anlamlı bir fark vardı (P=0,01). Zayıf/Hasta ve Kontrol grupları da benzer ağırlardan değerlendirildi. Anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Leptin reseptöründe belirlenmiş diğer polimorfizmlerin moleküler tarama yöntemleri kullanılarak Türk popülasyonunda leptin reseptörünün OSAHS üzerine etkisinin araştırılması gerekmektedir. OSAHS gibi multifaktöriyel hastalıklarda genetik temelin belirlenmesi için benzer çalışmaların yaygınlaşmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: OSAHS, LEPR, Polimorfizm, Q223R, PZR-RFLP

S22

Dopamin D3 reseptör geni Ser9Gly polimorfizmi, periferik kan lenfositlerindeki DRD3 mRNA düzeyleri ve şizofreni arasındaki ilişki

Meral Urhan Küçük¹, Mehmet Emin Erdal², Murat Eren Özen³, Seval Kul⁴, Hasan Herken⁵

¹Adiyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adiyaman

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin

³Nobel Tıp Merkezi, Psikiyatri Bölümü, Adana

⁴Mersin Üniversitesi Tıp fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin

⁵Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli

Şizofreni, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen kronik bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Ailesinde şizofreni olan bireylerde bu oran yaklaşık % 65-85'e çıkmaktadır. Son yıllarda D3, D4, D5 dopamin reseptör alt tipleri mRNA'larının, periferik kan lenfositlerinde (PBL) de bulunduğu ve şizofreninin tanısında bir marker olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür. Daha önce birçok gen ve polimorfizmin şizofreni ile ilişkisi araştırılmış ve bunlar arasında D3 dopamin reseptör geni (DRD3) Ser9Gly polimorfizminin şizofreni ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

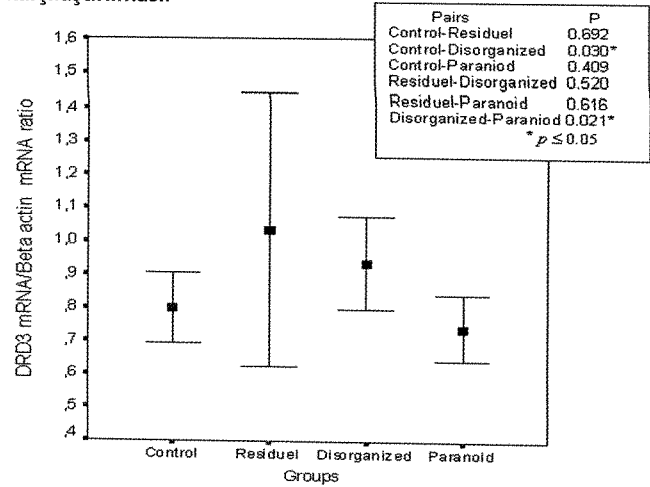
Bu çalışma, şizofreni hastalarında PBL DRD3 geni mRNA düzeylerinin şizofreni tanısında bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek ve PBL DRD3 geni mRNA düzeyleri ile DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı. Çalışmamıza 55 şizofrenik hasta ile 51 sağlıklı birey dahil edildi. Kan örneklerinden RNA izole edilerek RT-PCR yapıldı. DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmi, genomik DNA'nın PCR ile amplifikasyonundan sonra MslI endonükleaz restriksiyon enzimi ile kesilerek genotiplendirildi.

DRD3 mRNA düzeyleri ile Ser9Gly polimorfizmi genotip dağılımı ve alel frekansları bakımından şizofrenik hastalar ile kontrol grubu arasında farklılık gözlenmedi. DRD3 geni mRNA/beta aktin mRNA oranı bakımından şizofrenik hastalar, kontrol grubu bireyleriyle karşılaştırıldığında, şizofrenik hasta grubunda DRD3 geni mRNA /beta aktin mRNA düzeyi, kontrol grubuna göre bir artış gözlenmekle birlikte önemli bir farklılık bulunmadı ($p=0,411$). Ancak şizofreni alt tipleri (rezidüel, disorganize ve paranoid) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,030$).

Şizofreni alt tipleri ile PBL DRD3 mRNA ekspresyonları arasında bir ilişkinin bulunmasından dolayı şizofreni hastalarında PBL DRD3 mRNA ekspresyonu artışının kliniksel bir önemi olabileceği ve şizofreni alt tiplendirilmesinde periferik bir marker olarak kullanılabilirliği önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Dopamin, DRD3 mRNA, PBL, RT-PCR, Ser9Gly polimorfizmi, şizofreni

Resim1: DRD3 mRNA /Baktin mRNA oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması.



Tablo 1. Şizofrenik Hastalar, şizofreni alt tipleri ile kontrol gruplarının DRD3 mRNA /Baktin mRNA(ortalama ±standart sapma) oranlarına göre karşılaştırılması

Gruplar	N (%)	Ort±Std sapma	P
Kontrol	51 (48,1)	0,7988±0,37309	0,411
Şizofrenik Hastalar	55 (51,9)	0,8993±0,49553	
Şizofreni Alt tipleri			
Rezidüel	17 (30,9)	1,0338±79704	0,026*
Disorganize	19 (34,5)	0,9371±28873	
Paranoid	19 (34,5)	0,7410±10867	

* $p < 0.05$

Tablo 2. Gruplarda DRD3/Baktin mRNA oranları (Ort±standart sapma) ve DRD3 gene Ser9Gly Polimorfizmi genotip dağılımı

	Şizofrenik Hastalar (N=55)	Kontrol Bireyleri (N=51)	P*	Odds Ratio	95,0% C.I. for Odds Ratio		
					Lower	Upper	
DRD3 mRNA /β aktin mRNA	0,799±0,373	0,899±0,495	0,150	2,305	0,740	7,174	
DRD3 gene	Ser9Ser	29(58,0%)	30(60,0%)	Reference			
	Ser9Gly	17 (34,0%)	18 (36,0%)	0,868	1,078	0,444	2,618
	Gly9Gly	4 (8,0%)	2(4,0%)	0,328	2,590	0,384	17,449

*p değerleri yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiştir

* $p < 0.05$

Tablo 3. Şizofrenik Hastalar ile Kontrol Bireylerinde DRD3/Baktin mRNA oranları (Ort±standart sapma) ve DRD3 gene Ser9Gly Polimorfizmi genotip dağılımı

Genotip	Gruplar			
	Kontrol Bireyleri		Şizofrenik Hastalar	
	N (%)	DRD3/Baktin mRNA oranı	N (%)	DRD3/Baktin mRNA oranı
Ser9Ser	30 (%60)	0,7633±19967	29 (% 58)	0,9467±62326
Ser9Gly	18 (%36)	0,8628±57811	17 (%34)	0,7989±21388
Gly9Gly	2 (%4)	0,7382±04828	4 (% 8)	1,1195±58220
Toplam	50 (%100)	0,7981±37685	50 (%100)	0,9103±51607
		0,667		0,460

* $p < 0.05$

Tablo 4 Şizofreni Alt tipleri ile Kontrol Bireyleri Arasında DRD3 geni Ser9Gly Polimorfizmi genotip dağılımı

Genotip	Şizofreni Alt tipleri		
	Rezidüel (n=16)	Disorganize (n=17)	Paranoid (n=17)
Ser9Ser	10 (%62,5)	9 (%52,5)	10 (%58,8)
Ser9Gly	5 (%31,25)	5 (%29,41)	7 (%41,2)
Gly9Gly	1 (%6,25)	3(%17,65)	0 (%0)

$\chi^2: 0,481, P>0,05$

Sözlü Bildiriler

S23

Panik bozuklukta serotonin-2A reseptör (HTR2A) ve katekol-o-metil transferaz (COMT) gen polimorfizmlerinin incelenmesi

Burcu Bayoğlu¹, Müjgan Cengiz¹, Neşe Kocabaşoğlu², Reha Bayar², Gül Karaçetin², İbrahim Balcıoğlu²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Serotonin, katekolamin ve dopamin metabolizmasındaki değişiklikler psikiyatrik hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Panik bozukluğun (PD) temel özelliği, yoğun korku ve anksiyete ile karakterize edilen ani ataklarla ortaya çıkan bir hastalık olmasıdır. Genetik ve farmakolojik çalışmalar, serotonerjik ve katekolaminerjik proteinleri kodlayan genlerin hastalığa sebep olduğu görüşünü öne sürmektedir. Çalışmamızın amacı; PD gözlenmiş hastalarda serotonin 2A reseptör (HTR2A) T102C ve katekol-O metil transferaz (COMT) Val158Met polimorfizmlerinin PD gelişimindeki rollerini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmamız, PD tanısı konmuş 98 hasta ve PD olmadığı tespit edilen 130 sağlıklı kontrol ile yapıldı. HTR2A T102C ve COMT Val158Met genotipleri PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) yöntemleri ile saptandı.

BULGULAR: HTR2A T102C genotip frekansları PD hastalarında %50.0 TC, %26.5 TT, %23.5 CC; kontrol grubunda ise %43.1 TC, %24.6 TT, %32.3 CC olarak belirlendi. COMT Val158Met genotip frekansları ise PD hastalarında %48.9 HL, %18.4 HH, %32.7 LL; kontrol grubunda %66.9 HL, %12.3 HH, %20.8 LL olarak bulundu. HTR2A T102C polimorfizmi için PD hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında genotip frekansları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0.05$), COMT Val158Met polimorfizmi için genotip frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0.05$). PD hasta grubunda LL genotipi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek düzeyde bulundu. PD grubunda agorafobiye sahip hastalarda HH genotipi sağlıklı kontrollerle kıyasla düşük bulundu ($p < 0.05$).

SONUÇ: Sonuç olarak, PD ve kontrol grupları arasında HTR2A T102C genotip sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmayışı ancak COMT Val158Met genotip sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunması, COMT Val158Met polimorfizminin HTR2A T102C polimorfizmi ile karşılaştırıldığında, PD patogeneğinde önemli bir rol oynadığı sonucunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COMT, HTR2A, Panik bozukluk

S24

Epileptogenezise proteomik analizler ile kişiye özgü tedavi yaklaşımları

Duygu Ozel Demiralp¹, Gönül Bambal², Çağrı Gümüştekin¹, Ayşe Karson², Nurbay Ateş²

¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Proteomiks Birimi

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD

AMAÇ: Bu çalışmada absans epilepsi modeli olarak seçtiğimiz genetik bir model olan WAG/rij sıçanlarda, karşılaştırmalı proteom analizleri ile farklı beyin dokularında (korteks, hipokampus, talamus) proteom profillerinin proteomiks yöntemleri ile tanımlanması amaçlanmıştır.

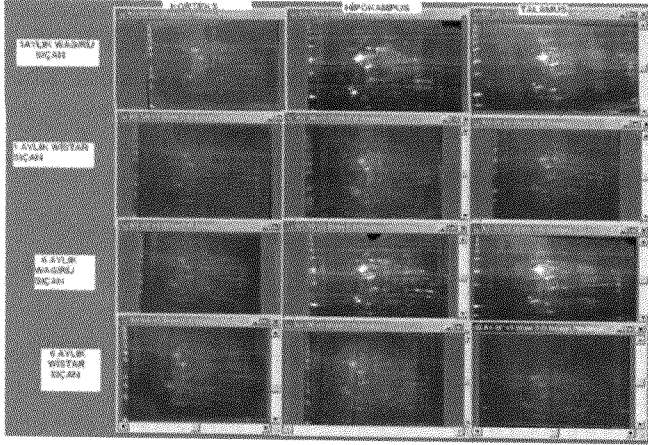
YÖNTEM: Dokulardan protein miktarları Bradford (Pierce, USA) yöntemi ile değerlendirilen örneklerin, 2 boyutlu jel elektroforezi ile proteinlerin ayrımı gerçekleştirilmiştir. I. boyut ayrımı pI noktalarına göre ve II. boyut ayrımı moleküler ağırlığa göre gerçekleştirilen örnekler, floresan boyama (Sypro Ruby) ve PDQuest programı ile (Bio-Rad, USA) protein profil haritası çıkarılarak değerlendirilmiştir (Şekil 1). Aynı sisteme ait Proteome Works Spot kesici robot (Bio-Rad Laboratories, USA) yardımı ile jelden geri kazanılan protein spotları kütle spektrometresi ile detaylı analizlere hazırlanmaktadır. Protein tanımlanmasında matriks tabanlı lazer bağımlı iyonlaşma ile uçuş süresi tanımlanarak m/z değerleri tanımlayan (MALDI-TOF) kütle spektrometresi tercih edilmiştir. MALDI-TOF analizi MasLynx (Waters, UK) programı ile veriler analiz edilecektir.

BULGULAR: İki boyutlu jel elektroforezi sonrası yapılan PDQuest programı analizlerinde, ekspres olan proteinler, 3 farklı beyin bölgesinde de ortak ifade olan proteinlerin sayıları Şekil 2' de verilmiştir. Jeller arasında yapılan kantitatif karşılaştırmalı analiz sonucunda ise istatistiksel olarak 2 kat anlamlılıkta ifadeleri artan ve azalan proteinlere ait spot sayıları Şekil 3A, 3B'de gösterilmiştir. Epileptogenezde anlamlı ifade olan protein listesi Şekil 4'de bulunmaktadır.

SONUÇ: Farklı beyin dokularında gerek ortak olan gerekse de 2 kat artan/azalan protein ifadelerinin MALDI-TOF ile analizi; epileptogenez sürecine eşlik eden moleküler yapıların belirlenmesine, teşhis ve tedavide yeni belirteçlerin tanımlanmasının ve dolayısıyla epilepsi tedavisinde daha etkin ilaçların ayrıca da kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin önemini ortaya koymaya neden olacaktır.

Anahtar Kelimeler: absans epilepsi, Wag/Rij, Proteomiks

Şekil 1



WAG/Rij (1 aylık ve 6 aylık) şıçanlar ile wistar (1 aylık ve 6 aylık) şıçanların 3 farklı beyin bölgesinden (korteks, hipokampus, talamus) elde edilen iki boyutlu (2D) jel elektroforezi görüntüsü

Şekil 2

BEYİN BÖLGELERİ	1 AYLIK				6 AYLIK			
	WİSTAR ŞIÇAN		WAG/RİJ ŞIÇAN		WİSTAR ŞIÇAN		WAG/RİJ ŞIÇAN	
	Toplam Spot Sayısı	Eğelen spot sayısı	Toplam Spot Sayısı	Eğelen spot sayısı	Toplam Spot Sayısı	Eğelen spot sayısı	Toplam Spot Sayısı	Eğelen spot sayısı
KORTEKS	514	245	458	223	402	402	638	281
HİPOKAMPUS	88	88	332	29	95	26	422	38
TALAMUS	545	89	259	39	159	159	247	57

Üç farklı beyin bölgesinde de ortak ifade olan proteinlerin sayıları

Şekil 3A

BEYİN BÖLGELERİ	1 AYLIK (Wag/Wistar)		6 AYLIK (Wag/Wistar)	
	2 KAT ↑	2 KAT ↓	2 KAT ↑	2 KAT ↓
KORTEKS	28		54	55
HİPOKAMPUS	18		6	5
TALAMUS	5		6	5

Kantitatif karşılaştırmalı analiz sonucunda (1 aylıklar ile 6 aylıklar kıyaslandığında) ise istatistiksel olarak 2 kat anlamlılıkta ifadeleri artan ve azalan proteinlere ait spot sayıları

Şekil 3B

BEYİN BÖLGELERİ	WAG/RİJ şıçanlar (1 aylık-6 aylık)		Wistar şıçanlar (1 aylık-6 aylık)	
	2 KAT ↑	2 KAT ↓	2 KAT ↑	2 KAT ↓
KORTEKS	31	35	51	49
HİPOKAMPUS	3	1	4	5
TALAMUS	5	8	11	6

Kantitatif karşılaştırmalı analiz sonucunda (WAG/Rij şıçanlar ile wistar şıçanlar kıyaslandığında) ise istatistiksel olarak 2 kat anlamlılıkta ifadeleri artan ve azalan proteinlere ait spot sayıları

Şekil 4

PROTEİN LİSTESİ	1 AYLIK		6 AYLIK	
	WAG/RİJ ŞIÇAN	WİSTAR ŞIÇANLAR	WAG/RİJ ŞIÇAN	WİSTAR ŞIÇANLAR
Amiloride-sensitive cation channel 1	✓	✓ (2 KAT ↓)	✓	✓
Venular inhibitory amino acid transporter	✓	✓ (2 KAT ↓)	✓	✓
Neuroglobin	✓	✓ (2 KAT ↓)	✓	✓
Neurogranin	✓	✓ (2 KAT ↓)	✓	✓
Gamma aminobutyric acid type B receptor subunit 2	✓ (2 KAT ↓)		✓	
Glutamate [NMDA] receptor subunit 2A	✓ (2 KAT ↓)		✓	
Glutamate receptor-interacting protein 2	✓ (2 KAT ↓)		✓	
Kv channel-interacting protein 2		✓ (2 KAT ↓)		✓

Epileptogenezde anlamlı olarak ifade olan proteinlerin listesi

S25

Mezial temporal lob epilepsili hastalarda selenoproteinlerin ekspresyon düzeylerinin incelenmesi

Ayşe Yüzbaşıoğlu¹, Hülya Karataş², Yasemin Gürsoy Özdemir², Serap Saygı³, Nejat Akalan⁴, Figen Söylemezoğlu⁵, Turgay Dalkara², Çetin Kocaefe¹, Meral Özgüç¹

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

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Mezial Temporal Lob Epilepsisi (MTLE) iyi tanımlanmış, semptomatik, lokalizasyon bağımlı parsiyel bir epilepsi türüdür. Önemli patofizyolojik özelliği hipokampusun "cornu ammonis" bölgesinde seçici nöron kaybı ve reaktif gliozisle karakterize hipokampal skleroza yol açmasıdır. Selenoproteinler yapılarında selenyum taşıyan, oksidatif strese karşı savunmada ve canlılığın sürdürülmesinde önemli rol oynayan enzimlerdir. Literatürde bazı selenoproteinlerin beyinde zaman ve mekana bağlı ekspresyon profillerinin tanımlanmasına yönelik çalışmalar olmasına rağmen, MTLE gibi nöron kaybının söz konusu olduğu bir patolojik durumda selenoprotein işlevi ile ilgili bir bilgi yoktur.

AMAÇ: MTLE hipokampus örneklerinde GPX1, SELW, SELP ve TRXR1 selenoproteinlerinin ekspresyon düzeylerini ve lokalizasyonunu inceleyerek dokudaki nöron kaybına verilen cevaptaki rollerini araştırmaktır. Bu veriler çeşitli gliozis, apoptoz ve otofaji belirleyicileri ile karşılaştırılarak bu hücrel olaylarla nöron kaybı mekanizması ilişkilendirilmeye çalışılmıştır.

YÖNTEM: Çalışma grubunu, 12 MTLE hastasının tedavi amacıyla çıkartılan taze dondurulmuş hipokampus dokuları ve kontrol olarak otopsi hipokampus dokusu oluşturmaktadır. Selenoproteinlerin mRNA düzeyindeki ekspresyon analizleri kantitatif RT-PCR yöntemi ile protein düzeyindeki ekspresyon lokalizasyonu ise immün boyama ve in situ hibridizasyon ile incelenmiştir.

BULGULAR: GPX1, SELP ve SELW mRNA ekspresyonu, 12 hastaya ait hipokampus dokusunda kontrol hipokampus dokusuna oranla artarken, TRXR1 ekspresyonu azalmıştır. Çalışma grubundaki 4 selenoproteinden en fazla değişimi SELW göstermiş ve bu değişim, yalnızca nöronlarda kontrole göre yaklaşık 10 kat artış olarak gözlenmiştir.

Sözlü Bildiriler

SONUÇ: Özellikle SELW proteininde gözlenen artışa GPX1 ekspresyonu eşlik etmekte ve bu durum beyin dokusunda BCL2 ekspresyonu ile güçlü korelasyon sergilemektedir. Sağkalım sergileyen nöronların selenoprotein düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmekte ve bu durum epileptik hasara karşı sinir hücrelerinde selenoproteinlerin rol aldığı koruyucu bir mekanizmaya işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, selenoprotein, RT-PCR, in situ hibridizasyon, apoptoz, otofaji, oksidatif stres

S26

Spinal müsküler atrofi'nin in vitro tedavisinde etkili olan histon deasetilaz inhibitörlerinin araştırılması

Gamze Bora Tatar¹, Didem Dayangaç Erden¹, Ayhan Sıtkı Demir², Sevim Dalkara³, Kemal Yelekcı⁴, Hayat Erdem Yurter¹

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

²Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

⁴Kadir Has Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik ve Bilgisayar Bilimleri Bölümü, İstanbul

AMAÇ: Histon deasetilaz enzimleri (HDAC), gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonunda rol oynayan çinko bağımlı metalloenzimlerdir. HDAC'lar, histon proteinlerinden asetil gruplarının çıkartılmasını katalizleyerek kromatinin sıkı paketlenmesini sağlamakta, böylece transkripsiyonu baskılamaktadır. Histon olmayan proteinlerin deasetilasyonunu da katalizlemeleri nedeniyle biyolojik aktiviteleri geniş olup, ilaç araştırma-geliştirme çalışmalarının hedefleri arasında yer almaktadırlar.

Spinal müsküler atrofi (SMA) çocukluk çağında görülen ve henüz tedavi edilemeyen kalıtsal bir hastalıktır. Tedavide HDAC inhibitörlerinin rol oynadığı gösterilmesine rağmen, daha etkin olanların geliştirilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, SMA tedavisinde etkili olduğu bildirilen sodyum bütirat'tan daha güçlü HDAC inhibisyonu sağlayan bileşiklerin tanımlanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Yapı-aktivite ilişkileri göz önünde bulundurularak çalışmaya alınan 33 karboksilik asit türevi

bileşik, HeLa çekirdek özütüne uygulanmış ve florometrik bir sistem olan "HDAC inhibitör İlaç Tarama Kit"i kullanılarak özütte kalan HDAC aktiviteleri (%) tayin edilmiştir. Aktif bulunan bileşiklerin bilgisayar destekli 3 boyutlu moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. HDAC enzimlerinin yarısını inhibe eden konsantrasyon (IC₅₀) değerleri hesaplanmıştır.

BULGULAR: HDAC inhibisyon aktivite tayini çalışmalarında en yüksek inhibisyonu, klorojenik asit (% 60) ve kurkumin (% 48) göstermiştir. 3 boyutlu moleküler modelleme çalışmalarıyla serbest bağlanma enerjileri (ΔG) ve inhibisyon sabitleri (Ki) analiz edilmiş, klorojenik asit ΔG : -9.37 kcal/mol, Ki: 135 nM, kurkumin ise ΔG : -8.55 kcal/mol, Ki: 539 nM olarak saptanmıştır. Kurkuminin IC₅₀ değeri 115 uM, klorojenik asitin 375uM, kafeik asitin ise 2,54 mM olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ: Araştırmalarımız sonucunda kafeik asit türevleri olan klorojenik asit ve kurkuminin, SMA tedavisinde etkili olan sodyum bütirat'tan daha güçlü HDAC inhibisyonu sağladıkları gösterilmiştir.

*TÜBİTAK (Proje No: 105G014) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Histon deasetilaz inhibitörleri, Spinal müsküler atrofi

S27

Primer nöron kültürüne beta amiloid uygulaması ile oluşturulan alzheimer modelinde vitamin D'nin etkileri

Erdinç Dursun, Duygu Gezen Ak, Selma Yılmaz

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

AMAÇ: Alzheimer patolojisini oluşturan esas yapılardan biri olan amiloid plakların ana bileşeni beta amiloid peptididir. Beta amiloid, membran hasarı oluşturarak, hücre içi kalsiyum dengesini bozarak ve nörotrofik faktör seviyelerini değiştirerek toksik etki göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D'nin oksidatif stresi baskılayarak, nörotrofik faktör sentezini, hücre içi kalsiyum dengesini ve immün cevabı düzenleyerek nöronlar üzerinde koruyucu etki gösterebileceği ileri sürülmüştür.

YÖNTEM: Bu çalışmada sıçan primer kortikal ve hipokampal nöron kültürlerine beta amiloid 1-42 uygulayarak Alzheimer hastalığı benzeri bir model oluşturuldu. Beta amiloidin L tipi kalsiyum kanallarının (LVSCC A1C) ve vitamin D reseptörünün (VDR) gen anlatımı üzerine etkisi qRT-PCR yöntemiyle, sinir büyüme faktörü (NGF) ve sitotoksosite seviyeleri üzerine etkileri ise ELISA yöntemiyle saptandı. Beta amiloid aracılığıyla oluşan bu değişikliklere karşı vitamin D uygulamasının koruyucu ve tedavi edici etkileri araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda beta amiloidin, LVSCC A1C ekspresyonu ve NGF seviyelerini arttırdığı VDR ekspresyonunu azalttığı, nöron hasarına sebep olduğu saptandı. Diğer taraftan beta amiloid uygulamasından önce vitamin D verilmesinin, beta amiloidin bu etkileri göstermesini ve oluşturduğu nöron hasarını engellediği gözlemlendi. Beta amiloid uygulamasından sonra vitamin D verildiğinde ise LVSCC A1C ekspresyonunun ve NGF seviyelerinin artmadığı ancak oluşan nöron hasarının geriye döndürülemediği saptandı.

SONUÇ: Sonuç olarak, beta amiloid uygulamasıyla VDR, LVSCC A1C ve NGF'de görülen değişiklikler vitamin D uygulamasıyla geri döndürülebilmekte, oluşan nöron hasarının engellenmesi ise ancak önceden vitamin D verilmesiyle mümkün olmaktadır

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, vitamin D, VDR, kalsiyum kanalları, sinir büyüme faktörü

S28

Vitamin D reseptör geninin post transkripsiyonel baskılanmasının primer nöron kültürü üzerindeki etkileri

Duygu Gezen Ak, Erdiñ Dursun, Selma Yilmazer

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Uzun yıllardır esas fonksiyonunun kalsiyum ve fosfat dengesini, kemik yapısını korumak olduğu düşünölen vitamin D'nin, yapılan son çalışmalarla birlikte beyinde de önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. Beyinde vitamin D'nin biyosentezi ve yıkımının gerçekleştiği ve vitamin D'nin işlevini gerçekleştirmesi için gerekli olan vitamin D reseptörünün (VDR) ekspresyonunun beyin çeşitli bölgelerinde bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bir çok çalışmada vitamin D'nin sinir sistemi üzerinde koruyucu bir etkisinin olduğu gösterilmiştir.

YÖNTEM: Çalışmamızda, vitamin D ve vitamin D tarafından tetiklenen hücre içi yollarda görev alan ve nöronun sağkalımında rol oynayan anahtar proteinlerdeki değişiklikleri saptamayı ve vitamin D eksikliğinin nöron yaşamı ve nörodejenerasyon üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla hipokampus ve serebral korteksten hazırlanan primer nöron kültürlerinde post transkripsiyonel gen susturulması yöntemi ile VDR geni susturuldu. Daha sonra gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile VDR, Siklofin B, LVSCC A1C genlerinin mRNA seviyelerindeki değişiklikler saptandı. Ayrıca primer kortikal nöron kültüründe NGF proteinindeki değişimler ELISA yöntemi ile belirlendi. Tüm gruplara sitotoksosite testi uygulandı.

BULGULAR: Primer hipokampal ve kortikal nöronlarda LVSCC A1C mRNA miktarlarının VDR baskılanmasına ve kısa süreli vitamin D eksikliğine cevaben oldukça hızlı bir şekilde yükseldiği ve kortikal nöronlarda NGF miktarlarının azaldığı saptandı.

SONUÇ: Bu sonuçlar serebral kortekse ve hipokampusa ait nöronlarda oluşturulan vitamin D eksikliği modelinin, yaşlanmanın ve nörodejenerasyonun oluşum mekanizmaları için in vitro deneysel bir model oluşturabileceğini ve sürekli vitamin D eksikliği durumunda nöronların yaşlanmaya ve nörodejenerasyona karşı korumasız hale gelebileceğini düşündürmektedir. Sonuçlarımız vitamin D'nin beyin için vazgeçilmez bir molekül olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, nörobiyoloji, siRNA, reseptörler-steroid, kalsiyum kanalları

S29

Antifibrotik pirfenidon'un moleküler etki mekanizmasının aydınlatılması

Osman Nidai Özeş

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Kampüs, ArapsuyuANTALYA,07070.

AMAÇ: Anti-fibrotik ilaç adayı pirfenidon'nun moleküler hedefinin belirlenmesi.

YÖNTEM: Pirfenidon'un farklı konsantrasyonları 245 insan protein kinaz enziminin aktivitesine karşı in vitro şartlarda test edilmiş, yabancıl tip ve pirfenidon'a duyarsız p38 gama ekspres eden hücrelerde kollojen sentezine bakılmıştır.

BULGULAR: Akciğer fibrozu alveollerde hücreler arası boşluğun (ekstra cellular matrix, ECM)

Sözlü Bildiriler

kollojen, elastin, fibronektin gibi yapısal proteinlerle doldurulması sonucu ortaya çıkar. p38 ailesi üyeleri SMAD transkripsiyon faktörleri ile ortaklaşa çalışarak kollojen, fibronektin ve elastin gibi proteinlerin transkripsiyonlarını indükler. Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin tetikleyicisi olduğu akciğer fibrozuna karşı çeşitli ilaç geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu bağlamda, anti-fibrotik olarak bilinen Pirfenidon'un moleküler hedefini saptamak için bu ilaç adayı 245 insan protein kinaz üyelerinde test edilmiş ve sadece p38 ailesi üyelerinin pirfenidon tarafından inhibe edildiği belirlenmiştir. Bu üyeler içinde pirfenidon'a karşı enyüksek duyarlılığı sırası ile p38 gama-p38 alfa ve p38 beta göstermiştir. Pirfenidon'un bu üyelere karşı gösterdiği inhibisyon mekanizması bu molekülün enzime ATP bağlanmasını engellenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Bu sonuç paralelinde, p38 gama'nın ekspresyon vektörü yaratılmış ve bu vektörün pirfenidon'a cevap vermeyen G113D mutanı elde edilmiştir. Elde edilen mutant ve yabanıl tip p38 gama'nın ektopik olarak sentezinin yapıldığı hücrelerde TGF-beta bağımlı kollojen ekspresyonuna bakıldığında pirfenidon'un yabanıl tip p38 gama sentezleyen hücrelerde kollojen sentezini inhibe ederken pirfenidon'a duysuz p38 gama sentezleyen hücrelerde kollojen sentezi pirfenidone tarafından inhibe edilmemiştir. **SONUÇ:** Pirfenidon anti-fibrotik özelliğini p38 üyelerini inhibe ederek gösterir.

Anahtar Kelimeler: akciğer fibrozu, p38 MAPK, Pirfenidone

S30

Yağ dokusu modellemesine yönelik polimer bazlı sistemler ve mekanik basıncın farklılaşma üzerine etkisi

Parisa Sharafi¹, Tamer Çırak², Aysen Tezcaner³, Dilek Keskin³, Çetin Kocaefe¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD

²Hacettepe Üniversitesi Nanotıp ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

³Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Mühendislik Bilimleri Bölümü.

GİRİŞ: Çeşitli doku ve hücre tiplerinin farklılaşmasında iç ve dış uyarıların, hücre-hücre ve hücre-çevre etkileşimlerinin

rolü büyüktür. Yağ dokusu özellikle farklılaşma ve modellemede zorluklar içeren bir dokudur. Olgun yağ hücrelerinin mekanik veya enzimatik yöntemlerle ayrıştırılamamaları bunun en önemli nedenidir. Polimer bazlı sistemler, in vitro modelleme çalışmalarında önemli fırsatlar sunmaktadır.

AMAÇ Yağ dokusunun in vitro modellenmesine yönelik olarak agaroz, ve aljinatın jel ve iskelet formları kullanılarak mekanik basıncın farklılaşma üzerine etkisi transkripsiyon düzeyinde incelenmiştir.

YÖNTEM Hazırlanan agaroz ve aljinat polimer sistemleri içine yağ öncülü pre-adiposit hücreleri ve insan mezenkimal kök hücreleri yerleştirilerek gözlem sürecinde farklılaşma kinetiği mikroskopi, protein düzeyinde ve ekspresyon düzeyinde takip edilmiştir.

BULGULAR Agaroz polimer içinde farklılaştırılan adiposit öncülleri ve mezenkimal kök hücreler başarı ile görüntülenebilmekle birlikte hücrelerin bu iskelet içinden uzun dönem sonucunda izole edilme güçlükleri, gen ekspresyonu ve protein düzeyinde çalışmalar yapılabilmesine engeldir. Diğer yandan, Aljinat içine yerleştirilen hücreler, başarı ile depolimerize edilen iskeletten ayrılarak transkripsiyon ve protein analizleri gerçekleştirilebilmiştir. Transkripsiyon faktörü düzeyinde PPAR γ , C/EBP-beta, IGFBP1, yapısal proteinlerden perilipin ve adipophilin, yağ dokusuna özgül enzimlerden GPD1, SCD ve adipokinlerden leptin ve adiponectin ekspresyonları ile farklılaşma kinetiği analizi gerçekleştirilmiştir. Doku iskeletleri üzerine uygulanan mekanik basınç, bu transkriptlerin ekspresyon düzeylerini azaltmış ve bu azalma basınç miktarı ile orantılı göstermiştir.

SONUÇ Agaroz ve Aljinat polimer sistemleri in vitro yağ dokusu modellemede başarı ile kullanılabilmeyle birlikte, basınç altında yağ dokusu farklılaşmasının bozulduğu ortaya konmuştur. Bu değişikliğin, Wnt yolağı ve bunun devamında Rho-Rock yolağı aracılığı ile kontrol edildiği gösterilmiştir. İlave olarak, adiposit farklılaşma yolağının hücre dışı matriks metalloproteinazları salgısının da etkilendiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: adiposit, mezenkimal kök hücre, transkripsiyon, aljinat, agaroz,

S31**Kronik kas dejenerasyonu sürecinin “Microarray” ekspresyon analizi ve fibrozis gelişiminde kas kök hücrelerinin rolü**Uğur Akpulat¹, İlyas Onbaşılar², Çetin Kocaefe¹¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Lab

GİRİŞ: Kronik kas dejenerasyonu, genetik kas distrofilerinde gözlenen, kas atrofisi, kas dokusu fibrozisi ve yağlı infiltrasyonla tariflenen dokunun işlevini kaybederek kalıcı mimari değişiklikler sergilediği durumdur. Hayvanlarda, kas dokusunun hareketsizleştirilmesi ile kronik dejenerasyonda gözlenen tüm değişikliklerin modellenmesi mümkündür. Sıçanlarda, tenotomi veya denervasyon ile zamana karşı bir dejenerasyon modeli oluşturulabilmektedir.

AMAÇ: Tenotomi ve denervasyon aracılığı ile hareketsizleştirilmiş kas dokusunda oluşturulan dejenerasyon modelinde, zamana karşı global gen ekspresyonu değişikliklerini gözlemek ve bu süreci moleküler düzeyde açıklamaktır.

YÖNTEM: Kas dokusundan izole edilen total RNA ile Affymetrix Rat 230 2.0 ekspresyon seti ile gen ekspresyon analizi yapılmış, bulgular RT-PCR ve protein analizleri ile doğrulanarak histopatolojik verilerle karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Global gen ekspresyonu analizi, dejenerasyon sürecinden bağımsız olarak histopatolojik düzeyde etkilenen örneklerde hücre dışı matriks bileşenleri, bağ dokusu bileşenleri gibi çok sayıda doku mimarisi değişiklikleri ile ilişkili genin ekspresyonunun arttığını ortaya koymuştur. Bu süreçte, WNT yolağının bazı çözünebilir bileşenlerinin de artış sergilediği gösterilmiştir. Kronik dejenerasyon süreci sergileyen kas dokusunda özellikle WNT yolağı bileşenlerinin yavaş kasılan liflerden salgılandığı anlaşılmıştır. Tarafımızdan daha önce gösterilmiş olan dejenerasyon sürecinde aktive olarak çoğalan kas dokusu kök hücrelerinin (satellit hücreler) bu sinyal yolağı etkisi ile fibroblastlara farklılaşarak dokunun fibrotik bileşenine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.

SONUÇ: Bu çalışma ile dejenerasyon sürecinin fibrozis bileşeninin kas dokusunda çok erken dönemde (1-2 hafta) başladığı, bunu takip eden süreçte hatalı farklılaşmaya itildiği düşünülen kas kök hücrelerinin fibrosis oluşumunu başlatarak devam ettirdiklerine dair kanıtlar ortaya konmuştur. Bu bulgular ışığında kronik dejenerasyon

sürecinin durdurulabilmesi ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilmesi için yeni ilaç hedefleri ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kas dejenerasyonu, kas kök hücreleri, satelit hücreler, WNT yolağı, microarray, hayvan modeli

S32**Sistemik adenovirüs aracılı gen nakli in vivo olarak CCD kameralar ile başarıyla görüntülenebilir**Sevim Kahraman¹, Ercument Dirice¹, Ahter Dilsad Sanlioglu¹, Burcak Yoldas¹, Huseyin Bagci¹, Metin Erkilic², Thomas Griffith³, Salih Sanlioglu¹¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gen Tedavi Ünitesi, Antalya²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya³Iowa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gen Tedavi Merkezi, Iowa City, IA, ABD

AMAÇ: Moleküler görüntüleme yöntemi, canlı organizmalardaki biyolojik olayların anlaşılmasını kolaylaştıran bir teknolojidir. Dışardan herhangi bir girişim olmaksızın, CCD (cooled charge-coupled) kamera kullanılarak in vivo gen ifadesi kolayca belirlenebilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle hastalık modellerinde tedavi edici gen ifadesinin takip edilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Belirteç genin organizmada ifade olduğu yer, ifade yoğunluğu ve süresi immünohistokimya ya da enzim aktivite deneyi gibi girişimsel yöntemlere ihtiyaç duyulmaksızın çok kısa sürede belirlenebilir. Bu çalışmada, CCD kamera ile BALB/c farelerdeki sistemik adenovirüs aracılı transgen ifadesinin in vivo olarak görüntülenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Yeşil floresan protein (EGFP, enhanced green fluorescent protein) geni taşıyan adenoviral vektörler (AdEGFP), 293 hücrelerinde çoğaltıldı ve Cs-Cl yöntemi ile izole edilerek saflaştırıldı. Elde edilen adenoviral vektörler, BALB/c farelerin kuyruk veninden sistemik olarak farklı dozlarda enjekte edildi. Vektör enjeksiyonundan sonra farelerdeki EGFP sentezinin yeri, yoğunluğu ve süresi CCD kamera ile belirlendi. Alınan görüntülerin teyidi için fare organları disekte edilerek ex vivo analizleri yapıldı.

BULGULAR: Sistemik olarak adenoviral vektör enjeksiyonu sonrasında, transgen ifadesinin yoğun olarak farelerin karaciğerinde gerçekleştiği CCD kamera ile başarıyla görüntülenmiştir. Bununla birlikte, EGFP sentezinin 4.gün maksimum düzeye ulaştığı, sonrasında ise azalarak 30 gün boyunca devam ettiği yine CCD kamera ile belirlenmiştir. Bu yöntemle transgen ifadesinin takip edilebilmesi, enjekte edilen adenoviral vektör dozuna dolayısıyla da transgen ifade

Sözlü Bildiriler

miktarna bağlı bulunmuştur. Ayrıca, doku derinliğinin görüntü hassasiyeti üzerinde oldukça etkili olduğu belirlenmiştir.

SONUÇ: Sistemik adenovirüs aracılı gen aktarımı sonrasında transgen ifadesinin yeri, yoğunluğu ve süresi CCD kameralar kullanılarak başarıyla görüntülenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: adenoviral vektör, CCD kamera, EGFP, gen tedavisi, in vivo görüntüleme

S33

Kemik iliği, yağ dokusu ve diş pulpası gibi farklı insan dokularından elde edilen mezenkimal kök hücrelerin gen ekspresyon profilinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi

Zehra Seda Genç, Erdal Karaöz, Özlem Sağlam, Gülçin Gacar, Ayça Aksoy, Murat Kasap

Kocaeli Üniversitesi, Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kocaeli

Son yıllarda, başta kemik iliği olmak üzere insan kökenli birçok kaynaktan (periferik kan, kordon kanı, yağ dokusu, amniyon sıvısı, plasenta, diş pulpası, periodental ligaman vb. gibi) mezenkimal kök hücrelerin (MKH) izolasyonu, karakterizasyonu ve farklılaşma potansiyelini içeren çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bu araştırmalarda, özellikle MKH'lerin immunofenotipik özellikleri yönünden görüş birliği oluşmamıştır. Laboratuvarlarımızda gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda farklı insan dokularından izole edilen MKH'lerin immunohistokimyasal olarak nanog, oct3/4, SSEA-4 gibi bazı embriyonik gelişme ile ilgili belirteçleri eksprese etmelerinin yanında osteojenik, kondrojenik, adipojenik, miyojenik ve nörojenik farklılaşmış hücrelere özgün bazı immunofenotipik belirteçleri eksprese ettiklerini tespit ettik. Bulgularımızı gen düzeyinde gösterebilmek amacıyla; seçtiğimiz mezenkimal kök hücre kaynaklarından çoğalttığımız hücrelerden elde edilen RNAların miktarları ölçüldü, cDNAya çevrilerek çalışmayı planladığımız genlerin ekspresyonlarına (RT-PCR) bakıldı. İnsan kemik-iliği (Ki), yağ dokusu (YD) ve gömük yirmi yaş dışı pulpa dokusu (DP) kaynaklı MKH'lerde embriyonik gelişimle ilişkili transkripsiyon faktörleri (OCT-4, Nanog ve Rex-1) ve bazı osteojenik (osteopontin, osteokalsin, osteonektin, Runx-2), kondrojenik (SOX-9 ve COMP), adipojenik (leptin, adipofilin ve PPAR-g), miyojenik (desmin, b-aktin ve alfa-düz kas aktin) ve nörojenik (nestin, c-fos, gamma-enolaz, tubulin beta III, nörofilaman L ve H) genlerinin ekspresyonları çalışıldı.

Çalıştığımız genler içinde kemik iliğinde sadece kondrojenik belirteçlerden SOX-9'un ekspresyonu negatifken, YD'da SOX-9, COMP ve Rex-1 negatif, DP'da yalnızca COMP negatif

bulunmuştur. Araştırdığımız diğer genlerin ekspresyonları pozitif olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, farklı insan doku ve/veya organlarından elde edilen MKH'lerin embriyonik transkripsiyon faktörlerini eksprese etmeleri bu hücrelerin çoğalım ve çoklu farklılaşma yeteneklerini açıklamakla birlikte, ilk kez farklılaşmamış hücrelere özgün gen'lerin eksprese edildiğinin gösterilmesi bu hücrelerin in vitro ve in vivo koşullarda farklılaşabilme yeteneklerini açıklayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: mezenkimal kök hücre, kemik iliği, diş pulpası, yağ dokusu, gen ekspresyonu

S34

Allerjik astımlı hastaların lökositlerinde artmış MRP1 aktivite ve gen anlatım seviyeleri

Çiğdem Bayram Gürel¹, Gönül Kanıgür¹, İlhan Onaran¹, Müge Aydın Saitoğlu², Suzan Aydın Çınar³, Uğur Özbek², Günnur Deniz³, Bülent Tutluoğlu⁴

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü(DETAE) Genetik A.D. İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü(DETAE) İmmünoloji A.D. İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D. İstanbul

AMAÇ: LTC4(Lökotrien C4), allerjik astımda inflamasyon sahasına lökosit ve trombositlerin çağırılmasında, vasokonstriksiyon, bronkospazm ve vasküler geçirgenliğin artırılmasında fonksiyon gören kritik bir aracı moleküldür. MRP1(çoklu ilaç dirençliliği ile ilişkili protein-1) aracılıyla hücre dışına taşındığı bilinen ve astımlılarda yükseldiği gösterilen LTC4 ile MRP1 arasındaki ilişkinin astımlı hastalarda ne olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda lökositlerde MRP1 gen anlatım seviyeleri, fonksiyonu ve LTC4 miktarları ile astım arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: bu amaçla lökositlerde; gerçek zamanlı kantitatif PZR yöntemiyle MRP1 gen anlatım seviyeleri, akan hücre ölçerle fonksiyonu ve ELİSA yöntemiyle LTC4 miktarları belirlendi. On sekiz sağlıklı kontrol, 15 hafif intermitant ve 11 hafif persistans astım olmak üzere toplam 26 allerjik astım vakasında çalışıldı.

BULGULAR: referans genlere göre yüzde nispi mRNA seviyesi olarak değerlendirilen MRP1 gen anlatım düzeyleri ortalama

olarak kontrol grubunda $7,74 \pm 3,49$, hafif intermitant astım grubunda $8,32 \pm 4,47$, hafif persistent astım grubunda $26,88 \pm 18,49$ olarak bulundu (kontrole göre; $p < 0,05$). Astım gruplarının ikisinin bir arada değerlendirilmesi sonucu MRP1 gen ifade düzeyleri ortalama $16,17 \pm 15,34$ olarak yine kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu. Calcein-AM probu ile yapılan MRP1 fonksiyonu testinde, astımlı hastaların lökositlerinde kontrol grubundan daha hızlı MRP1 taşıma hızı görüldü. Ancak hastalara ait olan LTC4 seviyeleri kontrol grubundan farklı bulunmadı

SONUÇ: Sonuçlarımız astımda MRP1 fonksiyonu ve MRP1 gen anlatım seviyelerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Allerjik astımlı hastalarda LTC4 seviyelerinin kontrolden farksız olması, MRP1'in bir kompensatuvar mekanizma olarak LTC4'ün seviyelerini belli bir seviyede tutmak için artarak dengelendiğini düşündürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Allerjik astım, LTC4, MRP1 gen anlatım seviyeleri

S35

Primer antifosfolipid sendromunda ADAMTS-13 mutasyonlarının ve gen anlatımının karakterizasyonu

Veysel Sabri Hançer¹, Reyhan Diz Küçükkaya¹, Ayşegül Topal Sarıkaya²

¹İstanbul üniversitesi, İstanbul tıp fakültesi, iç hastalıkları ad, hematoloji bd

²İstanbul üniversitesi, fen fakültesi, moleküler biyoloji ve genetik bölümü

AMAÇ: Antifosfolipid sendrom, tromboz atakları veya tekrarlayan düşüklere seyreden, beraberinde lupus antikoagulanı veya antikardiyolipin antikorlarının saptandığı, otoimmün bir bozukluktur. von Willebrand Faktör (vWF) vasküler endotel hücrelerinden büyük multimerler halinde plazmaya salındıktan sonra, 842. ve 843. aminoasiti arasındaki peptid bağı, ADAMTS-13 ile kesilir. Trombotik trombositopenik purpura (TTP)'da ADAMTS-13 aktivite eksikliğine yol açan nedenlerle plazmada beklenmeyen büyüklükte vWF multimer varlığı gözlenmekte ve bu da tromboz oluşumunu tetiklemektedir. TTP seyriinde gelişen trombozların patolojisi, AFS'de görülenlere çok benzer. Bu çalışmada ADAMTS-13'ün TTP patogenezindeki rolünden yola çıkılarak, AFS'da tromboz gelişimindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Primer Antifosfolipid Sendrom (PAFS) hastası 70 bireyden DNA, total RNA ve plazma örnekleri hazırlandı.

C365del,Q448stop ve P475S mutasyonları RFLP ile genotiplendirildi. C508Y mutasyonu için ise dizi analizi gerçekleştirildi. ADAMTS-13 ve referans gen olan Hipoksantin fosforiboziltransferaz-1 genlerine ait transkriptler Q RT-PCR ile çoğaltıldı. Plazmadaki miktar ve aktivite tayini için FRET ve ELISA temelli bir yöntem uygulandı.

BULGULAR-SONUÇ: Bu tez projesinden elde edilen tüm veriler PAFS için literatürdeki ilk veriler olma özelliğini taşımaktadır. Enzim aktivitesini etkileyen mutasyon saptanmadı. PAFS'lu bireylerin ADAMTS-13 mRNA miktarının, sağlıklı kontrollerin yarısı kadar olduğu hesaplandı. Bu sonuç, PAFS'lu bireylerde ADAMTS-13 geninin transkripsiyon aşamasında negatif düzenlendiğini düşündürmektedir. Genin promotör bölgesinde mutasyon/lar varlığı, transkripsiyon başlangıç faktörlerinin inhibisyonu ya da epigenetik, bu etkiyi yaratmaya adaydır. PAFS grubunda ortalama enzim aktivitesi % 92,55 enzim miktarı ise % 64,88 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise ortalama enzim aktivitesi % 92,72 enzim miktarı ise % 98,2 hesaplandı. Enzim aktivitesinin yaş ile ilgisinin olmamasının aksine cinsiyetle ilişkili, kadınlarda ortalama %10 daha fazla olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: primer antifosfolipid sendrom, ADAMTS-13, gen anlatımı

S36

Kordon kanından elde edilen mesenkimal kök hücrelerin adiposit, osteoblast ve fibroblast yönünde farklılaşmaları

Şule Özdaş, Aysel Yurtsever, Tahire Firuze Başar

Onkim Kök Hücre Teknolojileri, İstanbul Teknik Üniversitesi, Teknoloji Geliştirme Merkezi, İstanbul

AMAÇ: Otolog mezenkimal kök hücreler (MKH) kendilerini yenileyebilme, farklılaşabilme, yabancı dokuya yerleşebilme ve homing özellikleri nedeniyle, rejeneratif tıpta hasarlı doku tamirinde kullanılması mümkün hücrelerdir. Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir ki, MKH'ler in vitro olarak adiposit, osteoblast ve fibroblast hücrelerine kolaylıkla farklılaşabilmektedirler. Çeşitli transkripsiyon faktörleri ve hormonlar kullanılarak yapılan farklılaştırma çalışmalarında çoğunlukla kemik iliği aspirasyonu sonrası elde edilen MKH'ler kullanılmıştır. Yine yapılan bazı çalışmalarda kemik iliği kökenli MKH'lerin farklılaşma potansiyelleri araştırılmış ve bu çalışmalar sonucunda yaşla birlikte farklılaşma potansiyellerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda kordon kanından köken

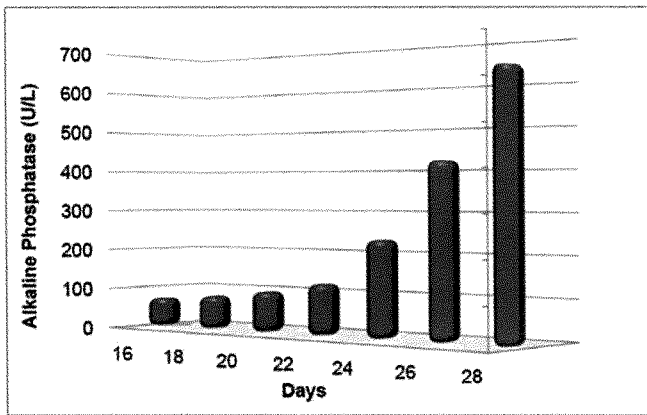
Sözlü Bildiriler

alan MKH'lerin farklılaşma potansiyellerini araştırarak, kordon kanının MKH için önemli bir kaynak olabileceğini göstermeyi amaçladık. Kordon kanından elde edilen MKH'lerin nanoteknolojik temeller ile kullanılarak regeneratif tıpta hasarlı dokuların yenilenmesinde kullanımının diğer mesenkimal kök hücre kaynaklarına nispeten çok daha etkili olabileceği sebebiyle MKH'leri kordon kanından elde ettik.

YÖNTEM: Çalışmamızda MKH kaynağı olarak kordon kanından Ficoll-Histopak yöntemi ile ayrılan hücre fraksiyonu kültür ortamına alındı. Kültür meyumuna uygun konsantrasyonda FCS ve antibiyotikler eklendikten sonra kültüre edildi. Kültürün ilk gününden itibaren alkalin fosfataz düzeyleri ölçüldü. MKH'ler yüzey belirteçlerinden CD105 ve CD90 kullanılarak flow sitometri yöntemi, Adiposit, fibroblast ve osteolast yönündeki hücre farklılaşmaları mikroskopik olarak gösterildi.

BULGULAR: Çalışmamızda uzun süreli alt kültürleme sonrasında kordon kanından elde edilen hücrelerin CD90 ve CD105 belirteçlerini taşıyıp taşımadıkları Flowsitometrik olarak gösterildi. CD 90 ve CD 105+ hücrelerin kültürüne devam edildi ve bu hücrelerin farklılaşma özellikleri incelendi. Adiposit, fibroblast ve osteoblast yönünde farklılaşma tespit edildi.

Alkalin Fosfataz Düzeyleri



MKH kültürünün 16 ve 24. günleri arasında alkalin fosfataz düzeyleri

Flow sitometri sonuçları

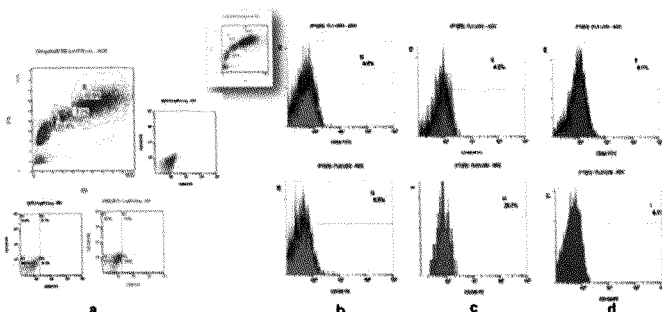
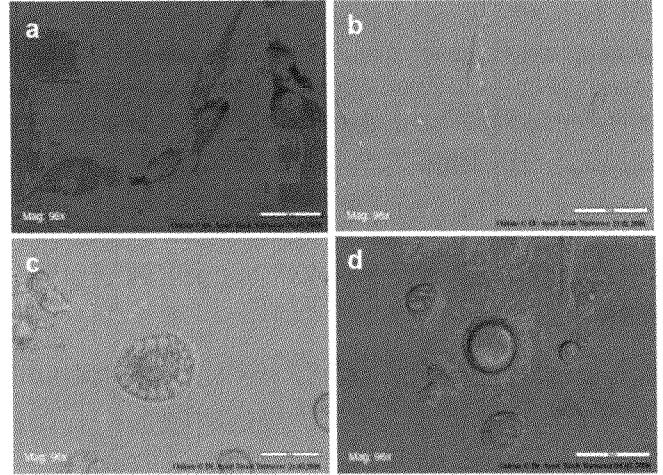


Figure 3. a) Gate C (red)- lymphocytes, Gate B (purple)- monocytes, Gate E (blue)- Granulocytes, b) CD90+/CD105+ lymphocytes, c) CD90+/CD105+ monocytes, d) CD90+/CD105+ granulocytes

CD90 ve CD 105 belirteçlerinin flowsitometrik olarak gösterilmesi

Hücre Farklılaşmaları



Kordon Kanı MKH'lerinden farklı hücre tiplerine farklılaşma (a) MKH, (b) Fibrosit, (c) Adiposit, (d) Osteosit

Anahtar Kelimeler: Mesenkimal Kök Hücre, Kordon Kanı, Adiposit, Fibroblast, Osteoblast

S37

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virusu nükleoproteininin klonlanması, ekspresyonu ve ELISA kiti geliştirilmesi

Ergün Pınarbaşı¹, Gonca Dönmez¹, Emine Gülşen Güneş¹, Hatice Pınarbaşı²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sivas
²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas

AMAÇ: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusü (KKKAV) ülkemizde giderek yaygınlaşan enfeksiyonlardan biridir. Tanısı için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Araştırmamızda KKKAV nükleoprotein geninin bakteride klonlanması ekspresyonu ve ELISA kiti geliştirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: PCR ile 363 ve 488 baz çiftlik KKKAV nükleoprotein geninin iki fragmenti çoğaltıldı ve bu fragmentlerin dizi analizleri yapıldıktan sonra pQE ekspresyon vektörüne klonlandı. 363 baz çiftlik fragment E.coli M15 hücrelerinde eksprese edildi.

BULGULAR: Rekombinant KKKAV proteini afinite ve jel filtrasyonu ile 2mg/ml olacak şekilde saflaştırıldı. Bu protein indirek ELISA yönteminde KKKAV RT-PCR pozitif hasta serumları ile test edildi ve %80 pozitif sonuç elde edildi. Rekombinant protein ayrıca tavşanı immünize etmede kullanıldı ve poliklonal antikorlar üretildi ancak üretilen

poliklonal antikorun rekombinant proteine zayıf ama oldukça spesifik bir bağlanma gösterdiği belirlendi.

SONUÇ: KKKAV tanısında kullanılabilecek ülkemizdeki virus suşuna ait bir ELISA kiti geliştirilmiş ve bu kit düşük bir maliyetle taramalarda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo virusu, ELISA kiti

S38

Angelman sendromu'nda mikroarray tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (array CGH) teknolojisi ile genomik analizler

Hakan Savlı¹, Naci Çine¹, Bülent Kara², Deniz Sünnetçi¹, Esen Gümüşlü¹, Nilüfer Üzülmüş¹, Zeynep Ünal¹, Buket Engüzel¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı & Klinik Araştırmalar Birimi, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

AMAÇ: Angelman Sendromu (AS) ileri derecede zeka geriliği, dismorfik özellikler, ataksi, nöbetler ve mutlu görünüm ile karakterize nörolojimsel bir bozukluktur. Bu çalışmada Angelman Sendromu tanısı almış hastalarda tüm genomu tarayarak, Mikroarray Tabanlı Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array CGH-aCGH) teknolojisiyle, Angelman Sendromu'na neden olan genetik bozuklukları delesyon ve duplikasyonlar düzeyinde araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Angelman Sendromlu hastalara ait periferik kan örneklerinden DNA izole edildi (QIAGEN DNeasy Blood&Tissue Kit, QIAGEN GmbH, Hilden, Germany). Herbir DNA, NanoDrop ND-1000 spektrofotometresi (NanoDrop, ND 1000, USA) ile kantite açısından, agaroz jel elektroforezi tekniği ile kalite açısından değerlendirildi. Mikroarray Tabanlı Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon çalışmaları için platform olarak Agilent Teknolojileri (Agilent Technologies, Palo Alto, CA), hibridizasyon çipleri olarak CytoSure Syndrome Plus (V2) Microarray 4X44K formatı (Oxford Gene Technology, Oxford, UK) kullanıldı. Elde edilen veriler CytoSure (Oxford Gene Technology, Oxford, UK) yazılım programında analiz edildi. Sonuçlar, Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) metoduyla komfirme edildi.

BULGULAR: Sonuçlarımız Angelman Sendromu'nda Türkiye'deki ilk Mikroarray Tabanlı Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array CGH) verilerini temsil etmektedir.

SONUÇ: Mikroarray Tabanlı Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array CGH) teknolojisi, yeni patognomik

ve prognostik belirteçler ile yeni terapötik hedefler önerebilmek açısından elverişli bir teknolojidir.

Anahtar Kelimeler: Mikroarray, Array Tabanlı Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon, Angelman Sendromu

S39

Ex vivo adenovirüs aracılı EGFP gen aktarımı yapılan pankreatik adacık ksenotransplantasyon başarısı CCD kamera ile belirlendi

Sevim Kahraman¹, Ercument Dirice², Ahter Dilsad Sanlioglu¹, Fatma Zehra Hapil¹, Mustafa Kemal Balci³, Abdulkadir Omer², Thomas Griffith⁴, Salih Sanlioglu¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gen Tedavi Ünitesi, Antalya

²Harvard Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Joslin Diyabet Merkezi, Boston, MA, ABD

³Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

⁴Iowa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gen Tedavi Merkezi, Iowa City, IA, ABD

AMAÇ: Pankreatik adacık transplantasyonu, tip 1 diyabet hastalarının tedavisi için oldukça ümit verici olmakla birlikte, donör bulma güçlüğü yöntemin kullanılma sıklığını sınırlamaktadır. Bu nedenle, donör olarak farklı türlerin kullanımına (ksenotransplantasyon) ve bunun yanında nakledilen dokunun sağkalımı ile fonksiyonu hakkında bilgi verici yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, adenovirüs aracılı EGFP (enhanced green fluorescent protein) geni aktarılmış sıçan pankreatik adacıklarının diyabetik farelere nakledilmesi ve nakil sonrası graft sağkalımının CCD (cooled charged-coupled device) kameralar ile takip edilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Diyabet modeli oluşturmak amacıyla BALB/c farelere streptozotosin (STZ) enjeksiyonu yapıldı. Farelerin kan şeker düzeyleri, ağırlıkları ve sağkalım oranları üç ay süre ile takip edilerek uygun STZ dozu belirlendi. Diyabetik farelere nakledilmek üzere sağlıklı Wistar sıçanlardan pankreatik adacıklar izole edildi. Adacıklara adenovirüs aracılığıyla EGFP geni (AdEGFP) aktarıldı ve transdüksiyon etkinliği floresan mikroskop ile belirlendikten sonra diyabetik farelerin böbrek kapsülü altına nakledildi. Nakil sonrası belirli zaman aralıklarında ksenograflar CCD kamera ile görüntülendi.

BULGULAR: 175mg/kg ve 150mg/kg STZ dozu kullanılarak oluşturulan deneysel diyabetik fare modellerinde, yaşam kalitesi ve sağkalım bakımından 150mg/kg STZ optimum

Sözlü Bildiriler

doz olarak belirlendi. Diyabetik farelere farklı sayıda sıçan adacığı nakledildiğinde, normoglisemi süresinin adacık sayısı ile doğru orantılı olduğu belirlendi. AdEGFP ile manipüle edilen sıçan pankreatik adacıkları etkin bir şekilde transdükte edildi. Ayrıca, EGFP geni aktarılan adacıklar, CCD kamera ile görüntülenerek nakil sonrası sağkalım süreleri dışarıdan takip edildi.

SONUÇ: Pankreatik adacık ksenotransplantasyonu, donör bulma güçlüğünü ortadan kaldırmakla beraber, nakledilen adacıkların EGFP ile modifikasyonu graft sağkalımının CCD kamera vasıtasıyla dışarıdan takibini mümkün kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: adenoviral vektör, CCD kamera, EGFP, ex vivo gen tedavisi, ksenotransplantasyon, tip 1 diyabet

S40

Bitki özütlerinden histolojik boya olarak yararlanma denemeleri: ilk sonuçlar

Nurhan Cücer

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

AMAÇ: Hücre ve hücre kısımlarının yün ve ipek boyama teknikleri temel alınarak, değişen çözücüler içerisindeki, çeşitli bitki özütleri, çeşitli mordan maddeleri içeren ve çeşitli pH derecelerindeki boya banyolarında ısı işlem uygulanarak boyanabilirliğinin araştırılması.

YÖNTEM: Kurutulmuş ve öğütülmüş *Rubia tinctorum* (kök) ve *Vitis vinifera* (yaprak) ile Demirsülfat, Bakır sülfat, Krem tartar, Üre, Alüminyum (şap) ve Potasyumbikromat mordan maddeleri ile çözücü olarak; Distile su (DS), DS + Etanol, Heptan ve DS+Metanol farklı kombinasyonlarla kullanıldı. Denenen pH değerleri 1-8 ve 11'di. Deneyler, hazırlanan boya banyolarına yerleştirilen soğan kök (SK) parçaları ve insan lenfosit kromozom yayma preparatlarının (İLKYP) 100 CO de, kaynatılmasıyla yapıldı. Hücrelerin boyanma durumu yarım saatte bir kontrol edildi. Floresan uyarma 30 dakika güneş ışığıyla etkileştirilerek sağlandı. Başarılı bulunan sonuçlar fotoğraflandı.

BULGULAR: SK ve İLKYP hücreleri, 4g toz *R. tinctorum*, 50 ml 1:1 (v/v) metanol: DS, 4g FeSO₄, pH 2.4 (6 ml asetik asit), 90dakika ısı işlem denemesinde tekrarlanabilir solid boyama başarıldı. 0.75g *V. vinifera* tozu, 0.45g şap, 50 ml DS, pH=4.7 boya banyosunda, 90 dakika ısı işlem ile floresan boyama başarıldı.

SONUÇ: Bitkiler düşük maliyetli, çevreye ve sağlığa daha az zararlı, solid veya floresan karakterli, yeni histolojik boyaların ve ayırıcı boyama yöntemlerinin geliştirilmesi için

çok zengin bir kaynak sunmaktadır. *R. Tinctorum* ve *V. Vinifera* ile yaptığımız denemeler ümit verici sonuçlar sağlamıştır. Dolayısıyla, *R. Tinctorum*, *V. Vinifera* ve başka türlerle ileri çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pigments, *R. Tinctorum*, *V. Vinifera*, Mordan, Mikroskopi, Doğal boya, Floresan, Luminesans, Biyoluminesans, Kemiluminesans

S41

Atenüe bakteri aracılı gen tedavisinde plasmid kararsızlığı problemleri ve muhtemel çözümleri

Ayşen Günel Özcan¹, Didem Aydın², Güneş Esendağlı², Mustafa Oğuz Güç³, Emin Kansu², Dicle Güç²

¹Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi ve Araştırma laboratuvarı (PEDI-STEM)

²Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Atenüe bakteri suşlarının gen tedavisinde töröpatik gen aktarım aracı olarak kullanılması son yıllarda diğer gen tedavisi yöntemlerine alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Atenüe suşların taşıdığı rekombinant plazmidler daha güvenilir olmakla birlikte yüksek kopya sayılı plazmidlerin stabilite problemleri, düşük kopya sayılı plazmidlerin ise düşük ekspresyon düzeyleri nedeniyle etkinlikleri günümüzde düşüktür. Bu çalışmada, Fare IL-18 ve CD40L genlerini taşıyan rekombinant plazmidler oluşturuldu ve atenüe *Salmonella typhimurium aroB* (STaroB) suşuna aktarıldı. Rekombinant plazmidleri taşıyan suşun kanser immünogen tedavisinde kullanılma amacı ile stabilitesi ve fonksiyonelliği araştırıldı.

CD40L geni PMA-Ionomycin veya PHA-LPS ile uyarılmış Balb/c fare splenositlerinden ve IL-18 geni lipopolisakkaridle uyarılmış Balb/c fare aderan periferik kan mononükleer hücrelerinden RT-PCR metodu ile amplifikasyonları sağlandı. Bioaktif IL-18 proteini elde etmek amacıyla, overlap extension metodu ile Interferon β sinyali ve matür IL-18 sekanslarından oluşan hibrid IL-18 molekülü oluşturuldu. IL-18 ve CD40L ayrı ayrı pTarget ve pDNA3 memeli ekspresyon vektörlerinin CMV promotörü altına klonlandı. Rekombinant plazmidler atenüe STaroB suşuna elektroporasyon ile aktarıldı. pTarget-IL18 ve pTARGET-CD40L rekombinant plazmidlerinin in vitro stabilitesi çok düşük bulunurken pDNA3-IL18 ve pDNA3-IL18 rekombinant plazmidleri stabil bulundu. CMV

promotorları altındaki IL-18 ve CD40L'nin ekspresyonlarını göstermek amacıyla, NIH/3T3 fare fibroblastlarına ve HEK293 hücrelerine (insan embriyonik böbrek hücre hattı) katyonik lipozomlar kullanılarak rekombinant plazmidlerin transfeksiyonları yapıldı. pcDNA3 vektörlerindeki IL-18 ve CD40L ekspresyonları RT-PCR ile saptandı. Daha sonra, rekombinant pcDNA3 plazmidlerini taşıyan STarOB suşları inbred Balb/c farelere intravenöz yolla verildi. Ancak farelerin karaciğer ve dalaklarında IL-18 ve CD40L mRNA ekspresyonu tespit edilemedi.

Gözlemlediğimiz plazmid kararsızlığının muhtemel nedenleri ve plazmid stabilitesini geliştirmeye yönelik öneriler sunumumuzda tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Salmonella typhimurium aroB, gen tedavisi, IL-18, CD40L

S42

Geven (*Astragalus chrysochlorus*) kök ekstresinin apoptoz etkisinin moleküler düzeyde araştırılması

Gül Özcan Arıcan¹, Özgür Çakır², Ercan Arıcan², Neslihan Turgut Kara², Özlem Dağdeviren¹, Şule Arı²

¹İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 34134, Vezneciler-İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 34134, Vezneciler-İstanbul

AMAÇ: Geven (*Astragalus L.*) kök ekstreleri Çin Tıbbında, astım, diare ve kanser tedavisinde uygulanmaktadır. Anadolu'da *Astragalus* sıvı kök ekstreleri lösemi ve yaraların iyileştirilmesinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Dünyada 3000 türü bulunan bu bitkinin 439 türü Türkiye'de yetişmektedir ve bunların 204'ünün endemik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, *Astragalus chrysochlorus* kök etil asetat ekstresinin HeLa hücrelerinde sitotoksik etkisi ve moleküler mekanizması araştırılmıştır.

YÖNTEM: Bu amaçla, HeLa hücre kültürlerine *Astragalus* kök ekstresinin 1 mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.15 mg/ml, 0.1 mg/ml konsantrasyonları 24, 48 ve 72 saat süresince uygulandı. Deneylerde, kök ekstresinin oluşturduğu sitotoksikite tesbitinde Çoğalma Hızı (MTT analizi), Mitotik İndeks ve Apoptotik İndeks gibi hücre kinetiği parametreleri kullanıldı. Ayrıca kök ekstresinin, apoptoz mekanizmasında rol alan genlerin (Bcl-2, Bax, Bak, Bcl-x, Bik, Mcl-1, Bfl-1) ekspresyon seviyelerine olan etkileri RT-PCR tekniği ile belirlendi.

BULGULAR-SONUÇ: Araştırmamızda değerlendirilen parametrelerin ışığında *Astragalus Chrysochlorus* kök

ekstrelerinin HeLa hücre kültürlerinde sitotoksik bir etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı. Deneylerimizde ortaya çıkan bu sitotoksik etki uygulama zamanına ve konsantrasyona bağlı olarak HeLa hücrelerinin çoğalma hızında anlamlı bir azalma meydana getirdi. Mitotik İndeks ve Apoptotik İndeks değerlerinde de belirli konsantrasyon ve saatlerde anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.001$). Ayrıca, kullanılan kök ekstresinin, apoptoz mekanizmasında rol alan genlerin ekspresyon seviyelerinde anlamlı değişimlere neden olduğu moleküler düzeyde belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Astragalus, Kök Ekstresi, Apoptoz, Mitotik İndeks, RT-PCR,

S43

Apoptotik mekanizmanın hücre kinetiği ve moleküler teknikler ile in vitro incelenmesi

Gül Özcan Arıcan¹, Ercan Arıcan²

¹İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

²İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

AMAÇ: Amifostin, kemoterapi ve radyoterapinin sitotoksik etkilerine karşı geliştirilen bir ön ilaçtır. Daunorubisin, özellikle yaygın tümörlerde sıklıkla kullanılan antiasiklin türevi bir antibiyotiktir. Tümör kemoterapisinde kullanılan bu antibiyotiklerin son yıllarda sitoprotektif ajanlar yardımı ile tümör hücrelerini korunmaksızın, normal dokulardaki doz kısıtlayıcı toksisitenin azaltılması ve böylece klinik etkinliğin artırılması yönünde çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. Bu çalışmada Daunorubisin'in HeLa hücrelerinde sitotoksik ve apoptotik etkileri ile bu etkilerin sitoprotektif bir ajan olan Amifostin ile azalması ve azalmayacağına araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: HeLa hücre kültürlerine hem Daunorubisin hem de Amifostin'in saptanan optimum dozları (sırasıyla, 0,1 μ g/ml, 1 μ g/ml) 24 ve 48 saat süresince uygulandı. Deneyler Kontrol, Daunorubisin, Amifostin ve Daunorubisin+Amifostin olmak üzere dört grup halinde gerçekleştirildi. İlaçların hem tek başlarına hem de kombine olarak uygulandıklarında oluşturdukları etkinin tesbitinde çoğalma hızı (WST-1 kolorimetrik), mitotik indeks ve apoptotik indeks gibi hücre kinetiği parametreleri kullanıldı. Ayrıca deney gruplarının DNA profilleri agaroz jel elektroforezi ile ve apoptozu düzenleyici role sahip olduğu bilinen bcl-2 ve bax genlerinin ekspresyon seviyeleri de RT-PCR tekniği ile belirlendi.

BULGULAR-SONUÇ: Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin ışığında Amifostin'in tek başına uygulandığı

Sözlü Bildiriler

deney grubunda kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın Daunorubisin'in uygulandığı hücre kültürlerinde zamana bağlı olarak artan bir sitotoksik etkiye sebep olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Amifostin'in sitoprotektif etkisinin araştırıldığı kombine uygulamada ise Daunorubisin'in sebep olduğu toksisiteyi meydana getiren DNA degradasyonu ve bcl-2/bax ekspresyon seviyeleri değerlendirilerek Amifostin'in Daunorubisin'in sitotoksik etkisine karşı tümör hücrelerinde koruyucu bir etki meydana getirmediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, bcl-2, bax, DNA, HeLa, RT-PCR

S44

Amiloid hücre modelinde, ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD) proteininin, AA Tipi amiloid patogenezindeki fonksiyonunun aydınlatılması

Banu Balcı Peynircioğlu¹, Z. Ekim Taşkıran¹, Melek E. Uçar¹, Diclehan Orhan², Engin Yılmaz¹

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

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Patoloji Ünitesi, Ankara

AMAÇ: Amiloid hastalıkları, hücre dışı proteinlerin, yanlış olarak katlanmış bir formda bulunmaları ile ortaya çıkan büyük bir hastalık grubudur. Daha çok kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklarda görülen sekonder amiloidozis, serum amiloid A'nın proteolitik kesim ürünü olan amiloidA proteininin hücre dışında depolanması ile karakterizedir. Bu hastalık grubu içerisinde en yaygın olarak görülen ailevi Akdeniz ateşin'de de hastalığa sekonder olarak gelişen AAtipi amiloid gözlenmektedir. MEFV geninden sentezlenen Pyrin proteinindeki bozukluklar AAA hastalığına neden olmaktadır. Birçok çalışmada pyrinin, apoptoz, hücre iskeleti, sinyal iletim yolları ve inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yolaklardaki görevler, pyrin ile interaksyona girdiği bilinen ASC ve PSTPIP1 adaptor proteinleri üzerinden gerçekleştirilmektedir. Pyrin-ASC ilişkisini aydınlatmaya yönelik sürdürdüğümüz çalışmalar sonucunda, amiloid geliştirmiş AAA hastalarının böbrek biyopsi materyallerinden hazırlanan preparatlarda immünohistokimya ile ASC gen ifadesi ve kongo kırmızısı ile amiloid fibrilleri boyanarak değerlendirilmiş ve ASC'nin normalde ifade olmadığı glomerullerde amiloid fibriller ile birlikte bulunduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, ASC'nin, amiloid depolanmasının görüldüğü dokulardaki seviyesinin amiloid patogenezi açısından önemli olduğunu ve amiloidi arttırıcı bir etken

olarak görev aldığını düşündürmektedir. Bu çalışmada amaç, amiloid hücre kültürü modeli oluşturularak; ASC'nin AA tipi amiloid patogenezindeki rolünün aydınlatılmasıdır.

YÖNTEM: J774 fare makrofaj hücre hattı kullanılarak, AAtipi amiloid modeli oluşturulmuş, amiloid fibril oluşumu sırasında değişik zamanlarda ASC gen ifadesi gerçek zamanlı-PCR ve Western Blot yöntemi kullanılarak hem RNA hem de protein seviyesinde izlenmiştir.

BULGULAR: ASC ifadesinin hem RNA hem de protein seviyesinde, amiloid birikimi ile eş zamanlı olarak arttığı gösterilmiştir.

SONUÇ: Bundan sonraki aşamada ASC'nin susturulması sonucunda amiloid birikimi açısından meydana gelen değişikliklerin incelenmesi planlanmaktadır. Bu çalışma sonucunda ASC'nin amiloid gelişimindeki rolü aydınlatılabilecek, bu sayede bu tür hastalıklar için yeni tedavi yaklaşımları öne sürülebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Amiloid, SAA, AAA, Pyrin, ASC

S45

TAF7 ekspresyonunun siRNA ile baskılanması sonrasında apoptotik süreçteki değişikliklerin araştırılması

Dilek Göktürk¹, Melek Pehlivan¹, İlknur Bilkay Görken², Zafer Karagüler², Zeynep Sercan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı İzmir

AMAÇ: Ökaryotik hücrelerde promotörlere ilk bağlanan faktör, bir genel transkripsiyon faktörü olan TFIID'dir. TFIID yapısında, TBP (TATA box binding protein) ve TAF'lar (TBP assosiyasyon faktörleri) bulunmaktadır. Bu TAF'lardan biri olan TAF7'nin, edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu virüsünün (HIV) Tat proteininin fonksiyonel analogu olduğu düşünülmektedir. TAF7, HIV-Tat gibi transkripsiyonel elongasyonu destekleme veya transkripsiyonu baskılayabilme özelliklerini barındırmaktadır. Ancak HIV-Tat gibi programlanmış hücre ölümünde rolü olup olmadığı araştırılmamıştır. TAF7'nin HIV-Tat ile olan fonksiyonel benzerliklerini göz önünde tutarak apoptoz sürecinde rol oynayıp oynamadığını araştırmayı amaçladık. Hedefimiz apoptoz mekanizmaları ile transkripsiyon süreci arasındaki olası etkileşimleri incelemektir.

YÖNTEM: TAF7 yokluğunda ve over-ekspresyonunda apoptoz sürecinin nasıl etkileneceği incelenmiştir. HeLa ve Kelly hücre hatlarında TAF7 ekspresyonunun baskılanması için RNA interferans tekniği kullanılmıştır. Dört farklı diziyeye sahip siRNA oligo nükleotid, lipozom temelli transfeksiyon ajanı kullanılarak hücrelere transfekte edilmiştir. Ekspresyon baskılanması gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve western blot ile doğrulanmıştır. Apoptozu uyarma amacıyla etoposid, MGBG ve radyasyon uygulanmış ve kaspaz3 ile annexinV aktiveteleri ölçülmüştür. Over-ekspresyon deneyleri için GFP-TAF7 ekspresyon vektörü klonlanmış ve kullanılmıştır.

BULGULAR: TAF7 ekspresyonu baskılanan hücre hatlarında radyasyon, etoposid ve MGBG uygulamaları sonrasında apoptotik davranışın kontrol grubu hücrelerine göre 4-6 kat azaldığı gözlenmiştir. Buna karşılık TAF7 over – eksprese edilen hücrelerde spontan hücre ölümünün (apoptotik uyarı olmaksızın) arttığı gözlenmiştir.

SONUÇ: TAF7'nin apoptotik süreçte rol aldığı ve apoptozun genel transkripsiyon mekanizması ile ilişkili olduğu ilk kez gösterilmiştir. TAF7'nin, HIV Tat proteini ile olan işlevsel benzerliklerinin farklı alanlarda gösterilmesi HIV araştırmalarına; programlanmış hücre ölümündeki rolünün aydınlatılması hücre biyolojisi alanına büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: TAF7, HIV TAT, RNA interferans tekniği, transkripsiyon inisiyasyonu

S46

Anevrizmal dokudan izole edilmiş düz kas hücrelerinde apoptoza yatkınlığın, mekanizmalarının ve genomik bozukluklarının incelenmesi

Ceyda Açılan, Müge Serhatlı, Zelay Adıgüzel, Kemal Baysal
TÜBİTAK MAM, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü

65 yaşın üzerindeki insanların %9'unda görülen aortik anevrizmalar, aortun bir bölgesinde oluşan yapısal dejenerasyon ve bunun sonucunda damarın zayıflaması ve genişlemesi olarak tanımlanabilecek önemli bir rahatsızlıktır. Anevrizmaların yol açtığı en tehlikeli komplikasyon damarın giderek incelenerek yırtılmasıdır. Bu genişlemeye yol açan biyolojik mekanizmalar arasında aortu oluşturan ekstrasellüler matris proteinlerinin yıkımı ve vasküler düz kas hücrelerin (VDKH) apoptozu yer alır. VDKH'lerinin apoptozuna immün sistemden gelen uyarıların sebep olabileceği bilinmekle beraber, hücrenin karşılaştığı diğer streslere bağlı gerçekleşebilecek apoptoz spekülasyonu olarak kalmıştır.

AMAÇ: Bu projede aortik anevrizmalarda apoptozun oynadığı rolü aydınlatmak ve mekanizmalarını incelemek hedeflenmiştir.

YÖNTEM: Laboratuvarımızda öncelikle torasik anevrizma ameliyatı geçiren hastalardan elde edilen dokulardan düz kas hücreleri eksplant yöntemi ile izole edilmiş ve kültüre başlanmıştır. Bu hücreler düz kas biyomarkerları için immünohistokimya, reaktif oksijen türleri (ROT) ile indüksiyon sonrası canlılık ölçümü için WST-1, apoptoz için Annexin V analizleri, genomik instabilite için mikronükleus sayımları yapılmıştır.

BULGULAR: İzole edilen VDKH'ler düz kas orijinli olduklarına dair von Willebrand Faktör negatiflik ve düz kas alfa-aktin pozitiflik için teste tabi tutulmuştur. ROT'un anevrizmalı VDKH'lerde düşük dozlarda apoptoza, yüksek dozda nekroza yol açtığı gözlemlenmiştir. VDKH'lerde p53 geni başarı ile susturulmuş, bu genin VDKH apoptozundaki rolü araştırılmaktadır. Yapılan ön mikronükleus analizlerinde anevrizmalı VDKH'lerin kontrole göre daha fazla genomik bozukluğa sahip oldukları gözlenirken, hasta ve kontrol grubunun apoptoz eğilimleri arasında istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

SONUÇ: Bu bulgular anevrizma gelişimindeki apoptozun, genomik bozukluklardaki artış dolayısı ile değil, immün sistem gibi hücre dışı mekanizmalarla tetiklendiği hipotezini desteklemektedir.

Bu çalışma, AB 7. Çerçeve Programı "Fighting Aneurysmal Diseases" (FAD, 200647) projesi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalp anevrizması, Apoptoz, Reaktif oksijen türleri, Düz kas hücresi

S47

Serum apoptotik sitokeratin-18 fragment düzeyinin kronik hepatit B'deki önemi

Fatih Eren¹, Şükran Köse², Filiz Türe Özdemir¹, Yusuf Yılmaz¹, Erol Avşar¹

¹Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü, İstanbul

²Tepecik Devlet Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları, Tepecik, İzmir.

GİRİŞ-AMAÇ: Kronik hepatit B (KHB) klinik olarak heterojen bir tabloya sahiptir. Bu nedenle hastalar biyokimyasal, virolojik ve serolojik profillerine (HBV-DNA, HBeAg ve ALT) göre her biri ayrı prognoza, ve tedaviye yanıt özelliklerine sahip alt gruplara ayrılmışlardır. Buna rağmen inaktif Hepatit B Virus (HBV) taşıyıcıları ile HBeAg negatif KHB'li hastalar

Sözlü Bildiriler

bu parametrelere göre kesin olarak ayıramamaktadır. Sitokeratin -18 (CK-18) hepatositlerin başlıca sitoplazmik ara filament proteinidir ve apoptoz esnasında spesifik olarak fragmente olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar apoptotik kaspazlar (kaspaz 3,6,7) ile kesilmiş serum CK-18 (M30 antijen) düzeyinin kronik hepatit C ve non-alkolik steatohepatitdeki (NASH) karaciğer hasarını anlamlı olarak yansıtabileceğini ve hepatik fibroz ve hastalık şiddeti ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki amacımız; kronik HBV enfeksiyonun alt grupları ile serum CK-18 apoptotik fragment düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

YÖNTEM: Çalışmaya alınan 54 inaktif HBV taşıyıcısı, 47 HBeAg negatif, 42 HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hasta ve 29 sağlıklı kontrol bireyde serum apoptotik M30 antijen düzeyi ELISA ile kantifiye edildi.

SONUÇLAR: M30 antijen düzeyi inaktif HBV taşıyıcıları ile sağlıklı kontrollerde benzer düzeylerde saptandı (sırasıyla

median: 115,2 ve 114,2). HBeAg negatif (median: 352,3) ve HBeAg pozitif KHB gruplarındaki (median: 345,7) apoptoz aktivitesi hem inaktif taşıyıcılardan hem de sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

SONUÇ: Serum apoptotik sitokeratin-18 düzeyi inaktif taşıyıcıların HBeAg negatif hastalardan tanısal olarak ayrılmasında kullanılabilir. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar KHB'de apoptozun inaktif taşıyıcılık evresinde indüklenmediği ve artmış apoptotik aktivitenin de HBeAg seropozitifliğinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: M30 antijen, kronik hepatit B, HBV

John once told me that he had a very interesting experience

**XI. Ulusal
Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi**

DİZİN

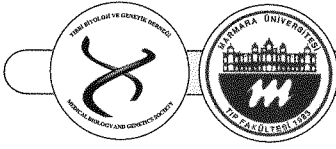
Dizin

ABBASOĞLU UFUK	P67	ATEŞ ÖMER	P3, P13, P15, P89, P90, P94
ACUN TOLGA	P105	ATEŞ CENGİZ	P48
AÇILAN CEYDA	S3, S46	ATEŞ NURCAN ARAS	P48, S4
ADIGÜZEL ZELAL	S46	ATEŞ NURBAY	S24
AK DUYGU GEZEN	P176, S27, S28	ATİNKAYA CANSEL	P42, P43
AKAKIN DİLEK	P80	ATMACA HARİKA	P30
AKALAN NEJAT	S25	ATUĞ ÖZLEN	P182
AKALIN HİLAL	P71	AVCU FERİT	P13
AKAR ECE	S20	AVŞAR EROL	P52, P53, P180, P181, P182, S47
AKAR NEJAT	S20	AVŞAR TİMÜÇİN	P103
AKAY GÜVEM GÜMÜŞ	P33, P63, P151	AYDENİZ ALİ	P173, S14, S15
AKBAŞ MERT	P98	AYDIN FİLİZ	P57, P87, P97, P133
AKBAŞ HALİDE	P98	AYDIN ÇİĞDEM	P145
AKCIL ETHEM	P51	AYDIN DİDEM	S41
AKÇAY EBRU PERİM	P27, P28, P135, P136, P137, P138, P139	AYDINLI KILIÇ	P24
AKER REZZAN	P80	AYDOS SENA	P41, P44, P45, P159, P160, P161, P159, P160, P161
AKGÜN UMUT	P59, P60	AYDOS KAAAN	P50, S7
AKHAVANTABASI SHIVA	P1	AYTER ŞÜKRİYE	P130
AKIN AZRA	P149	AYVAZ ÖZGE ÜNER	P125
AKIN METE	P174, P175	BADUR SELİM	P83, P119, P122, P177
AKIN HAKAN	P180, P181	BAĞCI HASAN	S32
AKKIPRİK MUSTAFA	P182, S9, S10	BAĞCI HÜSEYİN	P3, P13, P15, P88, P89, S1
AKKOR MERAY	P86	BAHÇE MUHTEREM	P28, P138, P141, S18
AKKURT İBRAHİM	P157, S5	BALABAN BAŞAK	P99, S14, S15
AKKUŞ SELAMİ	S13	BALCI SİBEL OĞUZKAN	P109
AKMAN SEZİN AŞIK	P142	BALCI ALAADDİN	S39
AKPULAT UĞUR	S31	BALCI MUSTAFA KEMAL	P93, S23
AKSOY AYÇA	S33	BALCIOĞLU İBRAHİM	P41, P44, P45
AKTAN GÜLŞEN	P97	BALTACI SÜMER	P130
AKTAŞ FİRDEVŞ	P67	BALTACI VOLKAN	S24
AKTEPE FATMA	P105	BAMBAL GÖNÜL	P152
AKYOL CENNET	S20	BARDAKCI FEVZİ	P31
AKYÜZ SEDAT	P65	BARLAS İ ÖMER	S36
ALAGÖZLÜ HAKAN	P169	BAŞAR TAHİRE FİRUZE	P68
ALDIRMAZ MEVLÜT	P129	BAŞARAN AYŞE	P101
ALGÜNEŞ ÇETİN	S12	BAŞARAN SİBEL	P59, P60
ALLINQUANT BERNADETTE	P74	BAŞÇI ONUR	S8
ALP EBRU	P10, P14, P36, P37, P39, P55, P61, P92, P96, P155, P162	BAŞKAN ZÜHAL	P163, P171, P172
ALPTEKİN DAVUT	P85, P112, P118, P123, P168	BATAR BAHADIR	P71
ALTAN SEMA	P46	BATUKAN CEM	P35
ALTAN NİLGÜN	P61	BATUR ALİ FURKAN	P93, S23
ALTINDAĞ ÖZLEM	P173, S14	BAYAR REHA	P40, P107
ALTINOK BUKET	P41, P45	BAYAZIT YILDIRIM	P63
ALTINTAŞ NURAY	P128, P129	BAYDIN PINAR ÖZKAL	P93, S23
ALTUĞ TUNCAY	P38, P154	BAYOĞLU BURCU	P147
AMASYALI AKIN SONER	P87	BAYRAM BANU	P131
ANLAR BANU	P50	BAYRAMIÇLI OYA U.	P40
ARAL YALÇIN	P178	BAYRAMOĞLU İSMET	P25, P75, S46
ARAS GÜLSEREN	P63	BAYSAL KEMAL	S17
ARGÜDEN YELDA TARKAN	P179	BEĞER TANJU	P11
ARI ŞULE	S42	BEKAR AHMET	P127
ARICAN GÜL ÖZCAN	S42, S43	BEREKETOĞLU CEYHUN	P143
ARICAN ERCAN	S42, S43	BERİLGEN M.SAİD	P46, P48
ARICIOĞLU AYSEL	P65, P66	BERKÖZ MEHMET	P167
ARIKAN YUNUS	P98	BES CEMAL	P133, P57
ARIKOĞLU HİLAL	P115	BEŞİŞİK SEVGİ K.	P164
ARSLAN AHMET	P95, P102, P113	BETZ REGİNA	P3, P89, S1
ARSLAN SULHATTİN	P157, S5	BEYAN CENGİZ	P91
ARSLAN ÇİĞDEM	S20	BİDECI AYSUN	P98
ARSLANYÜREĞİ HASAN	P38	BİLGİN TÜRKER	P77
AŞLAN ERDOĞAN	P131	BİLGİN SEYDA	P51
AŞÇI RAMAZAN	P177	BİLİR AYHAN	P75
ATABEY KUTAY DENİZ	P73	BİLSEL SERPİL	P5
ATABEY ZEHRA	P182	BİRİ HASAN	P92, P162
ATAÇ FATMA BELGİN	P120, P121	BİRİ AYDAN ASYALI	P145
ATALAR FATMAHAN	P38, P154	BİŞGİN ATIL	P154
ATAY A. AVNİ	S1	BİTKİN ALPER	P65, P66, P106, P117
		BOZKIRLI İBRAHİM	P90
		BÜDEYRİ NİLAY	

BÜDEYRİ SELİN	P173, S15	DENİZ GÜNNUR	S34
BÜYÜKAŞAR KANSU	S6	DEVİREN AYHAN	P179
CAKO ÖZÜM	P57	DİLSİZOĞLU AYŞEGÜL	P74
CALAPOĞLU NİLÜFER ŞAHİN	P174, S13	DİNKÇİ SUZAN	P166
CAN İLKNUR	P115	DİRİCE ERCÜMENT	S32, S39
CANBAZ DERYA	P72, P86	DIYARBAKIR EDA	P140
CANDA TULAY	P26, S8	DOĞAN İREM	P4, P7, P19, P20, P21,
CENGİZ MÜJGAN	P93, S23	DOĞAN DERYA	P27, P135, P136, P137, P139
CENGİZ BEYHAN	P95	DOĞAN SEDAT	P83
CESUR GÜHER IŞIK	P72, S17	DOĞAN TAMER	P157,
CETİŞLİ AYŞENUR	P150	DOĞANER FULYA	P148
CINAZ PEYAMİ	P91	DOĞRUEK DİLEK	P153, P164, P165, P167
CONTUK GAZİ	P81	DOĞRUMAN HÜSNİYE	P78
COŞAN DİDEM	P68, P147	DOĞUER ÇAĞLAR	P107
CÖMERT HAVVA	P132, P136, P138, P139, P141,	DOĞUSOY GÜLEN BÜLBÜL	P38
	S18	DÖLEK BİLGİN	P94
CUMAOĞLU AHMET	P65, P66	DÖNMEZ GONCA	S37
CÜCER NURHAN	S40	DURDUN ERDİNÇ	P176, S27, S28
ÇAĞLAYAN AHMET OKAY	P71	DÜNDAR MUNİS	P71
ÇAĞLAYAN EMİNE SACİDE	P178	DÜZENLİ SELMA	P153, P164, P165, P167,
ÇAKACI MEHMET	P23	DÜZOVALI ÖZNUR	S4
ÇAKIR ÖZGÜR	S42	EGELİ ÜNAL	P11, P16, S2
ÇAKMAK ECİR ALİ	P95	EKER EBRU DERİCİ	P46, S4
ÇALIŞKAN EZGİ	P41	EKER ENGİN	P176
ÇALIŞKAN YAŞAR KEREM	P183	EKMEKÇİ ABDULLAH	P4, P5, P7, P10, P14, P18, P19,
ÇAMTOSUN AHMET	P106, P117		P21, P34, P35, P36, P39, P55,
ÇARİN MAHMUT	P87, P97, P131, P183	EKŞİOĞLU EMEL	P130
ÇAVUŞOĞLU ENİSE	S11	ELBİSTAN MEHMET	P81
ÇEÇENER GÜLŞAH	P11, P16, S2	ELHAN ATILLA HALİL	P2, P177
ÇEKİN NECMİ	P64	ELKİRAN TAMER	P33, P42, P43
ÇELEBİLER AYDAN ÇAVUŞOĞLU	S8	ELLİDOKUZ ENDER	P29
ÇELENK FATİH	P40, P104	ELMAS ERCAN	P70
ÇELİK SEVİM KARAKAŞ	P48	EMERK KAYA	P75
ÇELİK ALİ	P70	EMRE MURAT	P176
ÇELİK YAPI GÖKÇE	P124	EMRE SERAP	S19
ÇENGEL ATİYE	P96, P155	ENGÜZEL BUKET	S38
ÇETİN MUSTAFA	P17	ER NURAY	P23
ÇETİN ALİ	P49	ERALTAN HAKAN	P78
ÇETİN MUALLA	P56, P158	ERBASAN FUNDA	P145
ÇETİN ESRA	P163	ERCAN FERİHA	P81
ÇETİN ESİN SAKALLI	P175	ERCİYAS KAMİLE	P99, P100, P102, P113, P114
ÇETİNKAYA DUYGU UÇKAN	P158	ERCİYAS ALİ FUAT	P100, P114
ÇINAR SUZAN AYDIN	S34	ERÇELEN NESRİN	P27, P28, P132, P135, P136, P137,
ÇIRAK YALÇIN	P30, P32		P138, P139, P141, S18
ÇIRAK TAMER	S30	ERDAL MEHMET EMİN	S22
ÇIRAKOĞLU AYŞE	P179	ERDEM GÖKHAN	P89
ÇİNE NACİ	P25, S38	ERDEM AHMET	P92
ÇOLAK ERTUĞRUL	P68	ERDEM MEHMET	P92
ÇURGUNLU ASLI	S17	ERDEN DİDEM DAYANGAÇ	S26
ÇÜRÜK MEHMET AKİF	P85, P118, P168	ERDİNÇLER DENİZ	S17
DAĞDEVİREN ÖZLEM	S42	EREN FATİH	P52, P53, P180, P181, P182, S47
DALAY NEJAT	P8	EREN SANİYE	P75
DALKARA TURGAY	S25	ERENSOY NEVİN	P170
DALKARA SEVİM	S26	ERGİN VOLKAN	P104, P107
DALYAN LEVENT	P94	ERGUVEN MİNE	P117, P106
DAR KADRİYE AKGÜN	P78	ERGÜN MEHMET ALİ	P51
DEĞİRMENCİ MUSTAFA	P30, P32	ERGÜN SELİM	P59, P60
DEĞİRMENCİ İRFAN	P68, P144, P146, P147, P148,	ERİŞİR MİNE	P143
	P149	ERKAN LEVENT	P28, P132, P138, P139, P141, S18
DELİGEZER UĞUR	P8	ERKEN EREN	P166
DEMİR GÖKHAN	P38	ERKİLİC METİN	S32
DEMİR AYHAN SITKI	S26	ERKOÇ MEHMET ALİ	P118
DEMİRALP DUYGU ÖZEL	P51, S19, S24	ERMİŞ HAYRİ	P24
DEMİRCİ OYA	P75	ERMİŞ EZGİ	P51
DEMİREL SENNUR	S21	EROĞLU MUZAFFER	P5
DEMİRHAN BEYHAN	P12	ERSON AYŞE ELİF	P1
DEMİRHAN OSMAN	P22, P64, P82, P112, P123, P126,	ERTAN TURAN	P176
	P127	ERZİK CAN	P77, S10
DEMİRTAŞ HALİL	P134		

Dizin

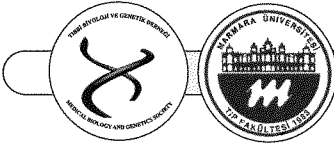
ESENDAĞLI GÜNEŞ	S41	İĞCİ MEHİRİ	P95, P102, P113
ESER BÜLENT	P17	İLBAY ORKAN	P132, P141, S18
EVİRÜKE CÜNEYT	P123	İLERİ FİKRET	P104
EYERCİ NİLNUR	P110, P140	İLGİN ERDEM	S13
GACAR GÜLÇİN	S33	İLHAN MUSTAFA	P92
GALİMBERTİ SARA	P25	İLİ PINAR	P70
GALM OLIVER	S11	İMERYÜZ NEŞE	P52, P53, P180, P181
GAZİOĞLU NURPERİ	P170	İMİRZALIOĞLU NECAT	P105, P150, P178
GENÇ AHMET	P85, P118, P168	İNALÖZSERHAT	P99, P100, P114
GENÇ ZEHRA SEDA	S33	İNANÇ MURAT	P125
GÖGEBAKAN BÜLENT	P95	İNANDIKLIOĞLU NİHAL	P82
GÖKÇE İLKER	P41, P44, P45	İNCE DENİZ ANUK	P120
GÖKTÜRK DİLEK	S45	İŞİTEZ NİLAY ERSÖZ	P115
GÖNÜL İPEK IŞIK	P65, P66	İZMİRLİ MÜZEYYEN	P85
GÖRGÜN EBRU	P171, P172	JENKINS GARRETT	P156
GÖRKEN İLKNUR BİLKAY	S45	JOST EDGAR	S11
GÖRÜMLÜ GÜRBÜZ	P30, P32	KAÇAR ÖMER	P75
GÖZE İSMİHAN	P49	KADAYIÇI OKTAY	P101
GÖZE AYŞEGÜL	P49	KADIOĞLU ATEŞ	P87, P97
GRIFFITH THOMAS	S32, S39	KADIOĞLU PINAR	S170
GÜÇ MUSTAFA OĞUZ	S41	KAHRAMAN SEVİM	S32, S39
GÜÇ DİCLE	S41	KAHYA ZEYNEP	P54
GÜL EYLEM	P157	KANIGÜR GÖNÜL	P163, S34
GÜLBAY GONCA	P76	KANSU EMİN	S41
GÜLEL ASLIHAN	P99	KAPLAN EBRU	P153, P167
GÜLER GÜLNUR	P11	KAPTAN KÜRŞAT	S1
GÜLSU EMRE	P26	KAPUCU AYŞEGÜL	P78
GÜLTOMRUK MERAL	P27, P28, P135, P136, P137, P138, P139	KARA DAMLA	P11
GÜMÜŞLÜ ESEN	S38	KARA NURTEN	P109, P111, P119, P122
GÜMÜŞTEKİN ÇAĞRI	S19, S24	KARA NESLİHAN TURGUT	S42
GÜNAŞTI SUHAN	P168	KARA BÜLENT	S38
GÜNEL TUBA	P24	KARABAY ARZU	P72, P73, P74, P86
GÜNEŞ EMİNE GÜLŞEN	P6, P9, S37	KARABULUT BÜLENT	P30, P32
GÜNEŞ HASAN VEYSİ	P68, P144, P146, P147, P148, P149	KARABULUT SEVGİ	S9
GÜNEŞ SEZGİN ÖZGÜR	P109, P119, P122, P177	KARABÜBER BURCU	P20
GÜNEŞAÇAR RAMAZAN	P166	KARACA BURÇAK	P30, P32
GÜNEY İLKER	P64, P127	KARACA ESRA	P72, S17
GÜNGÖR TAYFUN	P10, P14, P18, P34,	KARAÇETİN GÜL	P93, S23
GÜRAKAN FIGEN	S19	KARADAĞ MEHMET	P16
GÜRAN ŞEFİK	P3, P13, P15, P88, P89, S1	KARADAĞ AYNUR	P33, P41, P151
GÜREL ÇİĞDEM BAYRAM	P163, S34	KARAGÜLER ZAFER	S45
GÜRKAN HAKAN	P87, P97, S12	KARAHAN MUSTAFA	P59, P60
GÜROCAK ÖZDEMİR SERHAT	P35, P65, P66	KARAHAN DİLARA SÜLEYMANOVA	P127
GÜRPINAR AYLİN	P62	KARAHAN GONCA	P133, P183
GÜRSOY SAVAŞ	P173, S14	KARAKAN ZEYNEP	P22, P112, P118, P123, P127
GÜRVİT HAKAN	P176	KARAKAŞ MUTLU	P121
GÜVEN DAVUT	P109, P111	KARAKURT FUNDA	P163
GÜVEN MEHMET	P163, P171, P172	KARAKUŞ NEVİN	P119, P122
GÜZEL ALİ İRFAN	P64, P82, P101	KARAMAN SİNEM	S17
HABERAL ALİ	P121	KARAOĞLU NAZAN	P115
HACIHANEFİOĞLU SENİHA	P179	KARAÖZ ERDAL	S33
HAMZAĞLU HÜLYA ÖVER	P52, P53, P180, P181	KARATAŞ LOKMAN	P183
HANÇER VEYSEL SABRİ	S35	KARATAŞ HÜLYA	S25
HANTA İSMAİL	P22	KARATEKE FUNDA	P128
HAPİL FATMA ZEHRA	S39	KARSLI BİLGE	P98
HASTÜRK SERAP	P22	KARSON AYŞE	S24
HATEMİ GÜLEN	S17	KART AHMET	P56
HEKİMLER KUYAŞ	P150	KASAP MÜLKİYE	P101, P123
HERKEN HASAN	S22	KASAP HALİL	P101
HILEMAN SARA E.	S3	KASAP MURAT	S33
HİÇSÖNMEZ GÖNÜL	P56	KAYA DUDU ERKOÇ	P115
HU LİMEİ	S10	KAYA FATİMA AERTS	P158
IFRAN AHMET	S1	KAYNAR LEYLAGÜL	P17
ILGAZ SEDA	P45	KEKİK ÇİĞDEM	P131, P133, P183
IŞIKLAR AYCAN	P28, P138, P141, S18	KERİMOVA AYLA	P54
İBİŞ ERKAN	P63	KESER İBRAHİM	P98, P116
İÇDUYGU FADİME MUTLU	P150	KESKİN NAZAN	P70
		KESKİN ÖZLEM	P99
		KESKİN DİLEK	S30



KILIÇ GÜLLEYLA	P27, P135, P136, P137, P139	OKUR HAMZA	P56
KILIÇ EMİNE	P158	OKUR HACER KUZU	S21
KILIÇ YALIN	S8	OKYAY PINAR	P152
KILINÇARSLAN CAN	P100	ONAN MEHMET ANIL	P10, P14, P18, P34
KISIM ASLI	P30, P32	ONARAN İLHAN	P54, P163, S34
KIZILDAĞ SEFA	P26	ONARAN METİN	P106, P117
KİREÇTEPE ASLI	S17	ONAT FİLİZ	P80
KOCABAŞOĞLU NEŞE	P93, S23	ONATOĞLU DİLGE	P123
KOCAEFE ÇETİN	S25, S30, S31	ONBAŞILAR İLYAS	S31
KOCAOĞLU BARIŞ	P59, P60	ORBAK RECEP	P113
KOÇ ŞİRİN KORULU	P73	ORHAN DİCLEHAN	S44
KOÇ SEMRA	P118, P123	OSANÇ ESMA	P78
KOÇAK MEHTAP	P51	OZCAN MERDAN	P169
KOÇAK İDRİS	P109	ÖKTEN GÜLSEN	P109, P111, P177
KONAÇ ECE	P4, P5, P7, P10, P14, P18, P34, P35, P36, P37, P39, P55, P91, P92, P162	ÖMER ABDULKADİR	S39
	P1	ÖNAL BURAK	P176
KORKMAZ MEHMET	P92	ÖNCEL GÖNÜL ZİŞAN	P110, P140
KORUCUOĞLU ÜMİT	P174, P175	ÖNEN HACER İLKE	P4, P5, P7, P10, P14, P18, P34, P35, P36, P37, P39, P55, P91, P92, P130, P162, P178
KOŞAR PINAR ASLAN	P8		P90, P94
KOVANCILAR MÜGE	P3, P13, P15, P88, P89, S1	ÖNGEN GÜL	P42, P43
KOZAN SALİH	P157, P169, S5	ÖZ GÜRHAN	P147
KÖKSAL BİNNUR	P63	ÖZBABALIK DEMET ÖZBABALIK	P146, P148, P149
KÖROĞLU REYHAN	S47	ÖZBAYER CANSU	P108
KÖSE ŞÜKRAN	P128	ÖZBEK ÜLFET VATANSEVER	P120, P121
KUBAR AYHAN	S22	ÖZBEK NAMIK	S34
KUL SEVAL	P150	ÖZBEK UĞUR	P29, P143
KULAÇ MUSTAFA	P22	ÖZBEY ÜLKÜ	P158, S41
KULECİ SEDAT	P146	ÖZCAN AYŞEN GÜNEL	P175, S13
KURT HÜLYAM	P76	ÖZÇELİK NURTEN	P47, P56, S4, S6
KURTOĞLU ELÇİN LATİFE	P169	ÖZÇİMEN AHMET ATA	P119, P122
KURTULGAN HANDE KÜÇÜK	P77	ÖZDAMAR KAZIM	S36
KURU PINAR	P179	ÖZDAŞ ŞULE	P52, P53, P180, P181, S47
KURU DİLHAN	P27, P28, P136, P137, P138, P139	ÖZDEMİR FİLİZ TÜRE	P77
KUTLUDUR EMEL	P124	ÖZDEMİR ZARİFE NİGÂR	P115
KUZUOĞLU DUYGU	S21	ÖZDEMİR HÜLYA	P147
KÜÇÜKTÜRK SERKAN	P63	ÖZDEMİR GAZİ	P157, P169, S5
KÜÇÜK ÖZLEM	S22	ÖZDEMİR ÖZTÜRK	S25
KÜÇÜK MERAL URHAN	P20	ÖZDEMİR YASEMİN GÜRSOY	P57
KÜÇÜKGÜZEL CANSU	S35	ÖZDİLLİ KÜRŞAT	P52, P53, P180, P181
KÜÇÜKKAYA REYHAN DİZ	P99	ÖZDOĞAN OSMAN	S17
KÜÇÜKOSMANOĞLU ERCAN	P23	ÖZDOĞAN HÜRİ	P143
KÜÇÜKYILDIRIM SİBEL	P106, P117	ÖZEL SEDA	S22
KÜPELİ BORA	S1	ÖZEN MURAT EREN	P123
KÜREKÇİ AHMET EMİN	P46	ÖZER ONUR	P181, P182, S9, S10
LAWRY JOHN	P25	ÖZER AYŞE	P58, S29
LIMPAIBOON TEMDUANG	P25	ÖZEŞ OSMAN NİDAİ	P67
LIMTRAKUL PORNGARM	P116	ÖZGEN SELDA	P163
LÜLECİ GÜVEN	P32	ÖZGÖNENEL LEVENT	P150
MASAROĞULLARI KANI	P156	ÖZGÖZ ASUMAN	S25
MCADAM LIZZY	P10, P14, P36, P37, P39, P40, P55, P61, P92, P96, P106, P107, P117, P155, P162	ÖZGÜÇ MERAL	P82, P123
MENEVŞE SEVDA	P20, P36, P39, P40, P55, P65, P91, P104, P107	ÖZGÜNEN FATMA TUNCAY	P41, P45
	P77	ÖZKAN TÜLİN	P95
MENEVŞE ADNAN	P64	ÖZKARA ESMA	P71
	P28, P138, P141, S18	ÖZKUL YUSUF	P157
MENTEŞE TİBER	P177	ÖZŞAHİN SEFA	P151
MERAL DEMET	P183	ÖZTUNA DERYA	P95
MERCAN RAMAZAN	P70	ÖZTUZCU SERDAR	P4, P7
MERCİMEK MEHMET NECMETTİN	P94	ÖZTÜRK CAN	P79
MEŞECİKLİ NİHAL	P25	ÖZTÜRK MELEK	P132
METİN HÜLYA	P29	ÖZTÜRK BERRİN	S20
MÜSELLİM BENAN	P13, P15	ÖZTÜRK AYŞENUR	P108
NAGY BALINT	P59, P60	PALA FUNDA SİBEL	P142
NAMLI MUSTAFA	P57, P131, P133	PAPUR ÖZLENEN ŞİMŞEK	P82, P101, P123
NEVRUZ ORAL	P17	PAZARBAŞI AYFER	P17, P99, P100, P102, P113, P173, S14, S15
NURAN RÜŞTÜ		PEHLİVAN SACİDE	P17, S15
OĞUZ FATMA SAVRAN		PEHLİVAN MUSTAFA	P114
OKAN VAHAP		PEHLİVAN SİBEL	

Dizin

- PEHLİVAN MELEK S45
 PERÇİN IŞIK P62
 PETERSON LINDSAY F. S3
 PEYNİRCİOĞLU BANU BALCI S44, S16
 PINARBAŞI ERGÜN P6, P9, S37
 PINARBAŞI HATİCE P6, P9, S37
 PİRİM İBRAHİM P110, P140, P165
 POLAT COŞKUN P105
 POLAT NEVRİYE P105
 POLAT NURAY GÜREL P125
 POLAT MUALLA P164
 POTTER CHRISTOPHER P47
 PURCU DUYGU ÜNÜVAR P30, P32
 REDLER SİLKE P164
 RÜSTEMOĞLU AYDIN P63
 SAATÇİ ÇETİN P71, P134
 SAĞLAM ÖZLEM P144, P149, S33
 SAĞLAR EMEL P62
 SAİP SABAHATTİN P103
 SAİTOĞLU MÜGE AYDIN S34
 SAKIZLI MERAL S8
 SALGIN SEMRA HİLAL P70
 SANLIOĞLU AHTER DİLSAD S32, S39
 SANLIOĞLU SALİH S32, S39
 SAPMAZ AYŞEGÜL P1
 SARIKAYA AYŞEGÜL TOPAL P90, P94, S35
 SARITÜRK ÇAĞLA P82
 SAUNDERS WILLIAM S. S3
 SAVACI SERAP P76
 SAVLI HAKAN P25, S38
 SAYDAM FARUK P148
 SAYDAM SERDAR S8
 SAYGI SERAP S25
 SAYITOĞLU MÜGE P170
 SCHUBERT CLAUDIA S11
 SEL SABRİYE KOCATÜRK P82, P101
 SERCAN ZEYNEP S45
 SERDAROĞLU ESRA S7
 SERHATLI MÜGE S46
 SEVER TUĞÇE P17, P99, P100, P102, P113, P114, P173, S14, S15
 SEVİNÇ ALİ İBRAHİM S8
 SEYAHİ EMİRE P124
 SEYHUN YALÇIN P131, P133
 SEYRAN AYŞE P143
 SEZGİN EZGİ P12, P69, P84
 SEZGİN İLHAN P169
 SHARAFI PHARISA S19, S30
 SIVACI YAŞAR P105
 SİLİĞ YAVUZ P9
 SİVA AKSEL P103
 SİVASLI ERCAN P95
 SOY MEHMET P167
 SOYCAK AHU P68
 SOYÖZ MUSTAFA P174, S13
 SOYSAL YASEMİN P105, P178
 SÖYLEMEZOĞLU FİGEN P50, S16, S25
 SÖZEN TEVFIK SINAN P35
 STARZEC AGNIESZKA P46
 SUNGUROĞLU ASUMAN P33, P41, P42, P43, P44, P45, P63, P151, P159, P160, P161
 SÜNNETÇİ DENİZ P25, S38
 SÜZEN HALİT SINAN P156
 ŞAHİN FERİDE İFFET P12, P69, P84
 ŞAHİN NEFİSE ÖZLEN P46
 ŞAHİN DUYGU P61
 ŞAHİN BARBAROS P70
 ŞAHİN AYŞEGÜL S10
 ŞAKİRAĞAOĞLU ONUR P42, P43, P44, P45, P160, P161
 ŞAN TANGÜL P80
 ŞANLI ULUS ALİ P30, P32
 ŞANLIOĞLU SALİH P145
 ŞAYLI TÜLİN P151
 ŞEN İLKER P66, P106, P117
 ŞENOL ALTUĞ P174, P175
 ŞİRİN BURCU P50
 ŞİRVANCI SERAP P77, P80
 ŞİRVANLI NEFİSE NALAN İMAMOĞLU P134
 TABAKÇIOĞLU KIYMET P108, S12
 TAN MUSTAFA ÖZGÜR P66
 TANERİ AYŞE P120, P121
 TANRIVERDİ NİLGÜN P127
 TAPISIZ ÖMER LÜTFİ P10, P14, P18, P34
 TARCAN AYLİN P121
 TARHAN TUĞBA P38, P154
 TAŞÇIOĞLU NAZİFE P71
 TAŞDELEN İSMET S2
 TAŞKIN ELİF İLKAY P78
 TAŞKIN EMRE P119, P122, P177
 TAŞKIRAN ÇAĞATAY P10, P14, P18, P34
 TAŞKIRAN ZİHNİ EKİM S16, S44
 TAŞPINAR MEHMET P42, P43, P44, P45, P159, P160, P161
 TAŞTEMİR DENİZ P22, P64, P112, P123, P127
 TAŞTEPE İRFAN P42, P43
 TATAR GAMZE BORA S26
 TATE GENSHU P105
 TAZEGÜL GÖKHAN P77
 TEKCAN AKIN P2
 TEKGÜNDÜZ EMRE S12
 TEMURHAN SONAY P57, P133
 TERZİ YUNUS KASIM P50, S7
 TERZİOĞLU ORHAN P142
 TERZİOĞLU ENDER P145
 TEVRUZ FULYA P70
 TEZCAN GÜLÇİN P11, P16
 TEZCANER AYŞEN S30
 TİMUÇİN MERYEM P169
 TOLUNAY ŞAHSİNE P11, P16, S2
 TOPÇU ATILLA P110
 TORUN DENİZ P13, P15, P89, S1
 TOZKIR HİLMİ S12
 TÖZÜN NURDAN P52, P53, P180, P181
 TUĞ ESRA P167
 TUĞCU VOLKAN P154
 TULİ ABDULLAH P168
 TULMAÇ MURAT P96, P155
 TUNALI DİDEM P30, P32
 TUNCA BERRİN P11, P16, S2
 TUNCAY SERAP ŞENOL P152
 TUNCER MURAT P56
 TUNÇ ERDAL P64, P123, P126, P127
 TUNÇDEMİR MATEM P79
 TURAL ŞENGÜL BEKAR P109, P111, P177
 TURAN KAMİL P83
 TURANLI EDA TAHİR P103, P124, S17
 TURHAN AHMET BÜLENT P115
 TUTLUOĞLU BÜLENT S34
 TÜKÜN AJLAN P33
 TÜRKMEN AYDIN P183
 TÜRKÖZ GÖZDE P31
 TÜRKTEKİN MEHMET P37
 TÜRKYILMAZ ESENGÜL P92
 TÜRÜNCÜ MELİH P103
 UÇAR HAVVA COŞKUN P27, P28, P135, P136, P137
 UÇAR MELEK E. S44
 UÇKUN ZUHAL P156
 ULUCAK REYHAN P139



ULUKAYA ENGİN	P78	YEĞEN BERRAK Ç.	P77
ULUOÇAK REYHAN	P27, P135, P136, P137	YELEKÇİ KEMAL	S26
ULUSOY ALİ NAKİ	P2	YEMENİCİOĞLU SEVGİ	P95
ULUTİN TURGUT	P54	YENERAL MUSTAFA	P125
URAL ALİ UĞUR	P15	YENEREL MELDA	P171, P172
URMAN BÜLENT	P28, P138, P141, S18	YEŞİL SÜLEYMAN	P5
USLU RÜÇHAN	P30, P32	YEŞİLADA ELİF	P76
USLU SABRİ	P104	YEŞİLİPEK AKİF	P116
UZASLAN ESRA	P16	YEŞİLKAYA EDİZ	P91
UZUN SONER	P168	YILDIRIM SEHER ŞULE	P38
UZUNOĞLU SELİM	P30, P32	YILDIRIM AHMET	P178
ÜLGER CELAL	P23	YILDIZ AYŞEGÜL	P73
ÜLGEZER VOLKAN NECMİ	S15	YILDIZ FAZİLET	P169, S5
ÜLKÜER MELAHAT KURTULUŞ	P67	YILMAZ MEHMET	P17
ÜNAL HASAN	P23	YILMAZ AKIN	P36, P37, P39, P40, P55, P91, P96, P104, P106, P107, P117
ÜNAL HANDE	P27, P135, P136, P137, P139	YILMAZ MEHMET BERTAN	P82, P101
ÜNAL SELMA	P31	YILMAZ YAPRAK	P120
ÜNAL ALİ EKREM	P33	YILMAZ ŞÜKRİYE	P179
ÜNAL NAİME	P71	YILMAZ ENGİN	S16, S44
ÜNAL MUSTAFA	P171, P172	YILMAZ YUSUF	S47
ÜNAL ZEYNEP	S38	YILMAZER SELMA	P176, S27, S28
ÜNSAL TUĞBA	P91	YİĞİT YEŞİM	P24
ÜNSAL EVRİM	P130	YOLDAS BURÇAK	S32
ÜRE İYİMSER	P35, P65, P66	YOSUNKAYA ELİF	P179
ÜREN NİHAL	P76	YOSUNKAYA ŞEBNEM	S21
ÜRÜNSAK İBRAHİM FERHAT	P101	YURDAKUL AHMET SELİM	P4, P7
ÜSTÜN CAZİP	P111	YURT ERDAL	P112
ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ	P144, P146, P148, P149	YURTCU ERKAN	P69, P84
ÜSTÜNER DERYA	P146	YURTER HAYAT ERDEM	S26
ÜZÜLMEZ NİLÜFER	P25, S38	YURTSEVER AHMET SENCER	S6
VAR AHMET	P129	YURTSEVER AYSEL	S36
VAROL AYHAN	P4, P7	YÜCE HÜSEYİN	P29
VAROL NURAY	P63, P151	YÜCE AYSEL	S19
VATAN ÖZGÜR	P16	YÜKSEL ERDİNÇ	P26
VERDİ HASİBE	P120, P121	YÜKSEL SELCEN	P63
YAĞMURDUR MAHMUT CAN	P12	YÜKSEL ŞENGÜL	P76
YAKİCİER M. CENGİZ	P105	YÜKSEL ADNAN	P179
YALÇIN RIDVAN	P96, P155	YÜKSELEN İŞİL	P41
YALIN SERAP	P48	YÜKSELOĞLU HÜLYA	P48
YAR ATIYE SEDA	P61	YÜZBAŞIOĞLU AYŞE	S25
YAZAR BURCU	P132, P141, S18	ZEYDANLI MAHİR	P128
YAZICI ÜLKÜ	P42, P43	ZHANG WEI	S10
YAZICI AYŞE CANAN	P120, P121	ZİLİFDAR FATMA	P62
YAZICI HASAN	P124		
YAZIHAN NURAY	P51		