



## FlexISH

### ALK/ROS1 DistingulSH Probe

REF	Z-2203-50	Σ	5 (0.05 ml)
REF	Z-2203-200	Σ	20 (0.2 ml)

Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) ile 2p23.1-p23.2'de ALK genini ve 6q22.1'de ROS1 genini içeren translokasyonların kalitatif tespiti için



Vücut dışında kullanılan (*in vitro*) tıbbi tanı cihazı  
98/79/EC AB Yönetmeliğine göre

## 1. Kullanım amacı

FlexISH ALK/ROS1 DistingulSH Probe (PL161) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) dokusu gibi formalin-fikse, parafine gömülü örneklerde 2p23.1-p23.2'de ALK genini ve 6q22.1'de ROS1 genini içeren translokasyonların floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) ile kalitatif tespitinde kullanılmak içindir. Bu prob FlexISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2182-5/-20) ile kombine olarak kullanılmak içindir.

Sonuçların yorumlanması hastanın diğer klinik ve patolojik verileri dikkate alınarak hastanın klinik geçmişi kapsamında yetkin bir patoloj tarafından yapılmalıdır.

## 2. Klinik bağlantısı

ALK ve ROS1 genlerinin her ikisi de transmembran reseptör tirozin kinazlar kodlar. ALK veya ROS1 gen lokuslarını etkileyen yeniden düzenlenmeler küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) sıklıkla bulunur. NSCLC'de en sık görülen ALK yeniden düzenlenmesi her ikisi de 2. kromozomda yer alan ALK ve EML4 genlerini etkileyen bir inversiyondur [inv(2)(p21p23)]. Bu inversiyon sonucunda otofosforillenme yoluyla konstitütif olarak aktive olan, sonra da aşağı efektörleri aktive ederek malin hücre transformasyonuna aracılık eden bir füzyon proteini meydana gelir. NSCLC'da birkaç ROS1 translokasyon partneri tespit edilmiştir ve bunların hepsinin sonucunda TPM3, SDC4, SLC34A2, CD74, EZR veya LRIG3 gibilerinin çeşitli kesilmiş formlarının ROS1'in kinaz kısmına füzyonu meydana gelir. NSCLC'da GOPC'nin de ROS1 ile füzyon yaptığı bulunmuştur. GOPC-ROS1 füzyonları 6q22.1'de yaklaşık 240 kb'ın interstitiyal delesyonu sonucunda meydana gelir. ROS1 geni evrimsel olarak ALK ailesi ile yakından ilişkilidir ve bu da ALK inhibitörlerinin ROS1 inhibitörleri olarak kullanılmasının bilimsel temelini bir parçasıdır. ALK ve ROS1 pozitif olan NSCLC hastaları crizotinib gibi bir tirozin kinaz hedefli terapiden fayda görür. Bu yüzden, ALK ve ROS1 yeniden düzenlenmelerinin floresan *in situ* hibridizasyon ile tespit edilmesi terapötik öneme sahip olabilir.

## 3. Test prensibi

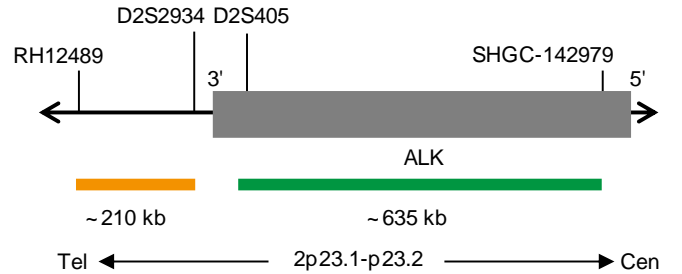
Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) tekniği hücre preparatlarında spesifik nükleik asit dizilerinin tespit edilmesine ve görüntülenmesine izin verir. FISH problemleri denen floresan işaretli DNA fragmentleri ve bunların preparatlardaki komplementer hedef DNA iplikleri birlikte denatüre edilir ve sonra da hibridizasyon sırasında kaynaşmaları sağlar. Daha sonra da, spesifik olmayan ve bağlanma yapmayan prob fragmentleri güçlü yıkama adımları ile ortadan kaldırılır. DAPI ile DNA'nın zit boyanmasının ardından, hibridize olmuş prob fragmentleri, FISH prob fragmentlerinin doğrudan işaretlendiği florokromlara spesifik eksitasyon ve emisyon filtreleri bulunan bir floresan mikroskobu ile görüntülenir.

## 4. Sağlanan reaktifler

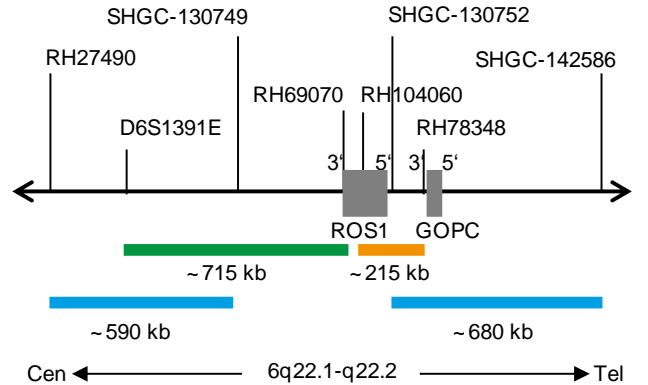
FlexISH ALK/ROS1 DistingulSH Probe şunları içerir:

- ZyGreen (eksitasyon 503 nm/emisyon 528 nm) işaretli polinükleotidler (~10.0 ng/μl), 2p23.1-p23.2\* (chr2:29,460,144-30,095,822) konumunda bulunan ALK kırılma noktası bölgesinin proksimalindeki ve 6q22.1\* (chr6:116,912,298-117,627,255) konumunda bulunan ROS1 kırılma noktası bölgesinin proksimalindeki dizileri hedef alır (bknz. Şekil 1 ve Şekil 2).
- ZyOrange (eksitasyon 547 nm/emisyon 572 nm) işaretli polinükleotidler (~2.5 ng/μl), 2p23.2\* (chr2:29,174,204-29,383,335) konumunda bulunan ALK kırılma noktası bölgesinin distalindeki ve 6q22.1\* (chr6:117,659,135-117,871,701) konumunda bulunan ROS1 kırılma noktası bölgesinin distalindeki dizileri hedef alır (bknz. Şekil 1 ve Şekil 2).
- ZyBlue (eksitasyon 418 nm/emisyon 467 nm) işaretli polinükleotidler (~70.0 ng/μl), 6q22.1\* (chr6:116,671,642-117,260,761) konumunda bulunan, ROS1 kırılma noktası bölgesinin proksimalinde yeşil-ışaretili ROS1 polinükleotidleri ile birlikte yer alan dizileri ve 6q22.1-q22.2\* (chr6:117,765,211-118,444,005) konumunda bulunan, ROS1 kırılma noktası bölgesinin distalinde turuncu-ışaretili ROS1 polinükleotidleri ile birlikte yer alan dizileri hedef alır (bknz. Şekil 2).
- Formamid tabanlı hibridizasyon tamponu

\*Human Genome Assembly GRCh37/hg19'a göre.



Şekil 1: ALK Probe yapısı (ölçekli değildir)



Şekil 2: ROS1 Probe yapısı (ölçekli değildir)

FlexISH ALK/ROS1 DistingulSH Probe iki şekilde temin edilir:

- Z-2203-50: 0.05 ml (5 reaksiyon, her biri 10 μl)
- Z-2203-200: 0.2 ml (20 reaksiyon, her biri 10 μl)

## 5. Gerekli diğer malzemeler

- FlexISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2182-5/-20)
- Pozitif ve negatif kontrol örnekleri
- Mikroskop lamları, pozitif yüklü
- Su banyosu (37°C, 98°C)
- Hibridizasyon cihazı veya sıcak levha
- Hibridizasyon cihazı veya hibridizasyon etüvünde nemli kutu
- Ayarlanabilir pipetler (10 µl, 25 µl)
- Boyama kapları veya banyoları
- Zaman Sayacı
- Kalibre edilmiş termometre
- Etanol veya reaktif dereceli alkol
- Ksilen
- Deiyonize veya distile su
- Lamel (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Lastik yalıtım solüsyonu, örn., Fixogum Rubber Cement (Ürün No. E-4005-50/-125) veya benzeri
- Uygun donanımlı floresan mikroskobu (400-1000x)
- Floresan mikroskobu için onaylanmış immersiyon yağı
- Uygun filtre setleri

## 6. Saklama ve kullanma koşulları

2-8°C'de dik olarak ve ışıktan koruyarak saklayın.

ışıktan koruyarak kullanın. Kullandıktan sonra hemen saklama koşullarına ulaştırın. Reaktifleri etiketleri üzerinde belirtilen son kullanma tarihlerinden sonra kullanmayın. Ürün, uygun şekilde kullanıldığında ve saklandığında etiketi üzerinde belirtilen son kullanma tarihine kadar kullanılabilir.

## 7. Uyarılar ve önlemler

- Prob uzun süreli olarak ışığa, özellikle de güçlü ışığa maruz kalmamalıdır, yani, tüm adımlar mümkün olduğu ölçüde karanlıkta ve/veya ışık geçirmez kutular içinde yürütülmelidir!
- Kullanmadan önce kullanma kılavuzunu okuyun!
- Son kullanma tarihi gelen ürünleri kullanmayın!
- Bu ürün sağlığa zararlı ve potansiyel olarak enfeksiyöz maddeler içerir (düşük konsantrasyonlarda ve hacimlerde). Reaktiflere doğrudan temas etmekten sakının. Uygun önlemleri alın (tek kullanımlık eldiven, koruyucu gözlük ve laboratuvar giysisi giyin)!
- Reaktifler cilt ile temas ederse cildi derhal bol miktarda su ile yıkayın!
- Profesyonel kullanıcılar için istedikleri takdirde ulaşabilecekleri bir güvenlik bilgi formu bulunmaktadır.
- Reaktifleri tekrar kullanmayın.
- Örnekler arasında çapraz kontaminasyon olmasından sakının, aksi halde hatalı sonuçlara yol açılabilir.

### Zararlılık ve önlem ifadeleri:

Zararlılık belirleyici bileşen Formamid'tir.



### Tehlike

H319	Ciddi göz tahrişine yol açar.
H351	Kansere yol açma şüphesi var.
H360FD	Üremeye zarar verebilir. Doğmamış çocukta hasara yol açabilir.
H373	Uzun süreli veya tekrarlı maruz kalma sonucu organlarda hasara yol açabilir.
P201	Kullanmadan önce özel talimatları okuyun.
P260	Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumayın.
P280	Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın.
P305+P351+P338	GÖZ İLE TEMASI HALİNDE: Su ile birkaç dakika dikkatlice durulayın. Takılı ve yapması kolaysa, kontak lensleri çıkartın. Durulamaya devam edin.
P308+P313	Maruz kalınma veya etkileşme halinde İSE: Tıbbi yardım/bakım alın.
P337+P313	Kilit altında saklayın.

## 8. Sınırlamalar

- Yalnızca vücut dışı (*in vitro*) tıbbi tanı amaçlı kullanım içindir.
- Yalnızca profesyonel kullanım içindir.
- Herhangi bir pozitif boyanmanın veya boyanma olmamasının klinik yorumlaması başka tanı testleri ile birlikte klinik geçmiş, morfoloji ve diğer histopatolojik kriterler kapsamında yapılmalıdır. Preparatın boyanmasında kullanılan FISH problemleri, reaktifler, tanı panelleri ve yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmak yetkin bir patoloğun sorumluluğudur. Boyama işlemi onaylı ve lisanslı bir laboratuvarında, boyanmış lamların incelenmesinden sorumlu olan ve pozitif ve negatif kontrollerin yeterliliğini garanti eden bir patoloğun gözetiminde yapılmalıdır.
- Örneğin boyanması, özellikle de sinyalin yoğunluğu ve zemin boyanması, örneğin boyamadan önce geçtiği işlem ve hazırlık süreçlerine bağlıdır. Kötü fiksasyon, dondurma, çözme, yıkama, kurutma, ısıtma, kesit alma veya diğer örneklerle ya da sıvılarla kontamine etme artefaktlara veya yanlış sonuçlara yol açabilir. Tutarsız sonuçlar fiksasyon ve gömme yöntemlerindeki değişkenliklerden ve de örneğin kendi içinde olan düzensizliklerden meydana gelebilir.
- Prob yalnızca 4. "Sağlanan reaktifler" bölümünde tanımlanan lokusların tespit edilmesi için kullanılmalıdır.
- Ürünün performansı bu kullanma kılavuzunda tanımlanan prosedürler kullanılarak doğrulanmıştır. Bu prosedürlerde yapılan değişiklikler performansı değiştirebilir ve doğrulanması kullanıcı tarafından yapılmalıdır.

## 9. Etkileşimli maddeler

Örnek içinde bulunan alyuvarlar otofloresan gösterebilir ve sinyalin tanınmasına engel olabilir.

Aşağıdaki fiksatifler FISH ile uyumlu değildir:

- Bouin's fiksatif
- B5 fiksatif
- Asidik fiksatifler (örn., pikrik asit)
- Zenker's fiksatif
- Alkoller (tek başına kullanıldığında)
- Civa klorür
- Formaldehit/çinko fiksatif
- Hollande's fiksatif
- Tamponsuz formalin

## 10. Örneklerin hazırlanması

Örnekleri FlexISH-Tissue Implementation Kit kullanma kılavuzunda belirtilen şekilde hazırlayın.

## 11. Ürünün kullanıma hazırlanması

Ürün kullanıma hazırdır. Yeniden sulandırmaya, karıştırmaya veya dilüsyon yapmaya gerek yoktur. Kullanmadan önce probun oda sıcaklığına (18-25°C) ulaşmasına izin verin, ışıktan koruyun. Tüpü açmadan önce vorteks ile çalkalayın ve kısaca spin edin.

## 12. Çalışma prosedürü

### Örneğin ön işlemi

Örneğin ön işlemini (parafin giderme, proteoliz) FlexISH-Tissue Implementation Kit kullanma kılavuzuna göre yapın.

### Denatürasyon ve hibridizasyon

1. Ön işlemi yapılmış her bir örneğin üzerine 10 µl prob pipetleyin.
2. Örnekleri 22 mm x 22 mm boyutlarında bir lamel ile kapatın (hava kabarcığı bırakmadan) ve lamelin yalıtımını sağlayın.  
*Yalıtım için lastik solüsyonu (örn., Fixogum) kullanılmasını öneririz.*
3. Lamları bir sıcak levha üzerine ya da bir hibridizasyon cihazına yerleştirin ve örnekleri 75°C'de 10 dakika denatüre edin.
4. Lamları ya bir hibridizasyon cihazına ya da etüv içindeki bir nemli kutuya aktarın ve 37°C'de 2 saat ile 16 saat (yani gece boyu) arasında bir süre hibridize edin.

*Hibridizasyon aşamasında örneklerin kurumaması gerekir.*

**Hibridizasyon sonrası**

Hibridizasyon sonrası işlemleri (yıkama, zıt boyama, floresan mikroskobu incelemesi) FlexISH-Tissue Implementation Kit kullanma kılavuzuna göre yapın.

**13. Sonuçların yorumlanması**

Uygun filtre setleri kullanıldığında probun hibridizasyon sinyalleri yeşil (ALK ve ROS1 kırılma noktası bölgesinin proksimali), turuncu (ALK ve ROS1 kırılma noktası bölgesinin distali) ve mavi (ROS1 kırılma noktası bölgesinin proksimali ve distali) olarak gözlenir.

**Normal durum:** Normal hücrelerin veya ALK veya ROS1 gen bölgesini içeren yeniden düzenlenmesi olmayan hücrelerin interfazlarında uygun bir iki bant geçişli filtre seti ile dört yeşil/turuncu birleşik sinyal, uygun bir tek bant geçişli filtre seti ile iki mavi sinyal gözlenir (bkz. Şekil 3).

**Anormal durum:** Bir translokasyondan etkilenmiş bir ALK gen bölgesi mavi sinyaller ile birlikte yer almayan ayrı bir yeşil sinyal ve ayrı bir turuncu sinyal olarak görülür. Bir yeşil sinyalin kaybolması ile meydana gelen izole bir turuncu sinyal 5'-ALK dizilerinde bir delesyonun sonucudur. Bir translokasyondan etkilenmiş bir ROS1 gen bölgesi her biri bir mavi sinyal ile birlikte yer alan ayrı bir yeşil sinyal ve ayrı bir turuncu sinyal olarak görülür. Bir turuncu sinyalin kaybolması ile meydana gelen, bir mavi sinyal ile birlikte yer alan izole bir yeşil sinyal ROS1 kırılma noktası bölgesinin distalindeki bir delesyonun veya bu kromozom bölgesini etkileyen bir dengesiz translokasyonun sonucudur. (bkz. Şekil 3).

*Üst üste gelen yeşil ve turuncu sinyaller sarı olarak görülebilir.*

	Yeşil/Turuncu İki Bant Geçişli Filtre Seti	Mavi Tek Bant Geçişli Filtre Seti	Birleştirilmiş Görsel veya Üç Bant Geçişli Filtre Seti
Normal hücreler			
ALK yeniden düzenlenmesi			
ROS1 yeniden düzenlenmesi			

**Şekil 3: Normal ve anormal hücre çekirdeklerinde beklenen sonuçlar**

Küçük delesyonlar, duplikasyonlar veya inversiyonlardan kaynaklanan genomik anormallikler sonucunda dikkat çekmeyen sinyal modelleri meydana gelebilir.

Bazı anormal örneklerde yukarıda belirtilenden farklı bir sinyal modeli oluşturabilen başka sinyal dağılımları gözlenebilir ve bu varyant yeniden düzenlenmelerini gösterir. Beklenmeyen sinyal modelleri daha fazla araştırılmalıdır.

**Lütfen dikkat edin:**

- Kromatinin yoğunluğunu kaybetmesinden dolayı tek FISH sinyalleri küçük kümeler gibi görünebilir. Bu yüzden, aralarında 1 sinyal çapından daha düşük veya ona eşit mesafe bulunan aynı büyüklükteki iki veya üç sinyal tek sinyal sayılmalıdır.
- Üst üste olan hücre çekirdeklerini değerlendirmeyin.
- Aşırı sindirilmiş hücre çekirdeklerini (çekirdek içinde görülen karanlık alanlar sayesinde belli olur) saymayın.
- Güçlü otofloresan gösteren hücre çekirdeklerini saymayın; bunlar sinyal tanınmasına engel olurlar.
- Negatif veya spesifik olmayan bir sonuç çok sayıda etken sebebiyle meydana gelebilir (17. Bölüme bakınız).

- Sonuçları doğru yorumlamak için kullanıcı bu ürünü tanı prosedürlerinde kullanmadan önce ulusal ve/veya uluslararası yönergelere göre doğrulamalıdır.

**14. Önerilen kalite kontrol prosedürleri**

İşlenen örneklerin ve test reaktiflerinin doğru performans gösterdiklerini izlemek için her deneye iç ve dış kontroller dahil edilmelidir. İç ve/veya dış kontroller uygun boyanma göstermezse hasta örnekleri ile alınan sonuçlar geçersiz kabul edilmelidir.

**İç kontrol:** Örnek içindeki normal sinyal modeli gösteren neoplastik-olmayan hücreler, örn., fibroblastlar.

**Dış kontrol:** Doğrulanmış pozitif ve negatif kontrol örnekleri.

**15. Performans özellikleri**

**Doğruluk:** Probu hibridizasyon lokasyonu karyotip olarak normal bir erkeğin metafaz yaymalarında değerlendirilmiştir. Test edilen tüm örneklerde prob yalnızca beklenen lokuslara hibridize olmuştur. Başka sinyal veya çapraz-hibridizasyon gözlenmemiştir. Bu yüzden doğruluk %100 olarak hesaplanmıştır.

**Analitik duyarlılık:** Analitik duyarlılık değerlendirmesinde prob, karyotip olarak normal erkeklerin metafaz yaymalarında değerlendirilmiştir. Test edilen tüm örneklerde tüm hücre çekirdeklerinde beklenen normal sinyal modeli gözlenmiştir. Bu yüzden analitik duyarlılık %100 olarak hesaplanmıştır.

**Analitik özgüllük:** Analitik özgüllük değerlendirmesinde prob, karyotip olarak normal erkeklerin metafaz yaymalarında değerlendirilmiştir. Test edilen tüm örneklerde tüm sinyaller yalnızca beklenen hedef lokuslara hibridize olmuş, başka lokusa olmamıştır. Bu yüzden analitik özgüllük %100 olarak hesaplanmıştır.

**16. Atık bertarafı**

Reaktiflerin bertarafı yerel düzenlemelere uygun olarak yapılmalıdır.

**17. Sorun giderme**

Çalışma talimatlarına uyulmaması hatalı sonuçların alınmasına veya sonuç alınamamasına sebep olabilir.

**Zayıf sinyaller veya hiç sinyal bulunmaması**

Olası sebep	Önlem
Hedef dizi bulunmuyor	Uygun kontroller kullanın
Örnek doğru fikse olmamış	Fiksasyon süresini ve fiksatifi optimize edin
Isı ön işlemi, proteoliz, denatürasyon, hibridizasyon veya güçlü yıkama sıcaklığı doğru değil	Kullanılan tüm teknik araçların sıcaklığını kalibre edilmiş bir termometre ile kontrol edin
Proteolitik ön işlem doğru yapılmamış	Pepsin inkübasyon süresini optimize edin, gerekirse artırın veya azaltın
Prob buharlaşması	Bir hibridizasyon cihazı kullanırken ıslak şeritlerin / su dolu haznelerin kullanılması zorunludur. Bir hibridizasyon etüvü kullanırken bir nemli kutunun kullanılması gerekir. Ayrıca, hibridizasyon sırasında örneğin kurumasını önlemek için lamel iyice yalıtılmalıdır (örn. Fixogum ile)
Çok düşük konsantrasyonlu güçlü yıkama tamponu	Güçlü yıkama tamponunun konsantrasyonunu kontrol edin
Eski dehidrasyon solüsyonları	Taze dehidrasyon solüsyonları hazırlayın
Floresan mikroskobu yanlış ayarlanmış	Doğru ayarlayın

Uygun olmayan filtre setleri kullanılmış	Probun florokromlarına uygun filtre setleri kullanın. <i>Üç bant geçişli filtre setleri tek veya iki bant geçişli filtrelere göre daha az ışık sağlar. Sonuç olarak, bu üç bant geçişli filtre setleri kullanıldığında sinyaller daha zayıf görünebilir</i>
Probların/floroforların ışıktan zarar görmesi	Hibridizasyon ve yıkama adımlarını karanlıkta yapın

**Çapraz hibridizasyon sinyalleri; kötü zemin**

Olası sebep	Önlem
Parafin giderme tamamlanmamış	Taze solüsyonlar kullanın; parafin giderme işleminin süresini kontrol edin
Proteolitik ön işlem çok güçlü	Pepsin inkübasyon süresini azaltın
Alana düşen prob hacmi çok yüksek	Örneğe/alana düşen prob hacmini azaltın, bir yerde fazla olmasını önlemek için probu damlatarak dağıtın
Lamlar hibridizasyondan önce oda sıcaklığına soğutulmuş	Lamları çabucak 37°C'ye geçirin
Güçlü yıkama tamponunun konsantrasyonu çok yüksek	Güçlü yıkama tamponunun konsantrasyonunu kontrol edin
Hibridizasyonu takip eden yıkamanın sıcaklığı çok düşük	Sıcaklığı kontrol edin; gerekirse yükseltin
İnkübasyon adımları arasında örnekler dehidre olmuş	Lamların yalıtımını sağlayarak ve inkübasyonu nemli ortamda yaparak dehidrasyon olmasını önleyin

**Hücre çekirdekleri üst üste gelmiş**

Olası sebep	Önlem
Doku kesitlerinin kalınlıkları uygun değil	2-4 µm kalınlığında mikrotom kesitleri alın

**Doku morfolojisi bozulmuş**

Olası sebep	Önlem
Hücre veya doku örneği doğru fikse olmamış	Fiksasyon süresini ve fiksatifi optimize edin
Proteolitik ön işlem doğru yapılmamış	Pepsin inkübasyon süresini optimize edin
Probun uygulanmasından önce yeterli kurutma yapılmamış	Havada kuruma süresini uzatın

**Örnek lama iyi yapılmamış**

Olası sebep	Önlem
Laminin kaplaması uygun değil	Uygun lamlar (pozitif yüklü) kullanın
Proteolitik ön işlem çok güçlü	Pepsin inkübasyon süresini düşürün

**Zayıf zıt boyanma**

Olası sebep	Önlem
DAPI solüsyonunun konsantrasyonu düşük	DAPI/DuraTect-Solution (ultra) (Ürün No. MT-0008-0.8) kullanın
DAPI inkübasyon süresi çok kısa	DAPI inkübasyon süresini ayarlayın

**18. Literatür**

- Bergethon K, et al. (2012) *J Clin Oncol* 30: 863-70.
- Birchmeier C, et al. (1987) *Proc Natl Acad Sci* 84: 9270-74.
- Bos M, et al. (2013) *Lung Cancer* 81: 142-3.
- Brockhoff G, et al. (2016) *Histopathology* 69: 635-46.
- Kievits T, et al. (1990) *Cytogenet Cell Genet* 53: 134-6.
- Koivunen JP, et al. (2008) *Clin Cancer Res* 14: 4275-83.
- Martelli MP, et al. (2009) *Am J Pathol* 174: 661-70.
- Morris SW, et al. (1994) *Science* 263: 1281-4.
- Ou SH, et al. (2012) *Exp Rev Anticancer Ther* 12: 447-56.
- Palmer RH, et al. (2009) *Biochem J* 420: 345-61.
- Sasaki T, et al. (2010) *Eur J Cancer* 46: 1773-80.
- Selinger CI, et al. (2017) *Histopathology* 70: 402-411.
- Shaw AT, et al. (2014) *N Engl J Med* 371: 1963-71.
- Wilkinson DG: *In Situ Hybridization, A Practical Approach*, Oxford University Press (1992) ISBN 0 19 963327 4.

Uzmanlarımız sorularınızı yanıtlamaya hazırdır.  
Lütfen [help@zytovision.com](mailto:help@zytovision.com) adresine yazınız.



ZytoVision GmbH  
Fischkai 1  
27572 Bremerhaven/ Germany  
Telefon: +49 471 4832-300  
Faks: +49 471 4832-509  
[www.zytovision.com](http://www.zytovision.com)  
E-postal: [info@zytovision.com](mailto:info@zytovision.com)

**Ticari markalar:**

ZytoVision® ve FlexSH® ZytoVision GmbH'nin ticari markalarıdır.