



FlexISH

## IGK/IGL Distinguish Probe

REF Z-2295-50

5 (0.05 ml)

2p11.2'deki IGK lokusunu ve 22q11.22'deki IGL lokusunu içeren translokasyonların floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) ile kalitatif tespiti için



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

## 1. Kullanım amacı

FlexISH IGK/IGL Distinguish Probe (PL249) 2p11.2'deki IGK lokusunu ve 22q11.22'deki IGL lokusunu içeren translokasyonların lenfoma dokusu gibi formalin-fikse, parafine gömülü örneklerde 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

İmmüoglobulin (IG) genlerini içeren translokasyonlar B-hücresi onkogeninin tekrarlayan olaylarıdır. Bu translokasyonların hepsinde bir onkogen aktive olur ve IG düzenleyici dizilerin yanına gelerek aşırı eksprese edilir. Burkitt lenfoma (BL) MYC genini ve IG lokuslarından birini içeren karşılıklı translokasyonlar ile karakterize edilir. Translokasyonların büyük çoğunluğu immüoglobulin ağır zincir (IGH) lokusunu içerirken küçük bir kısım da ya kappa hafif zincir (IGK) ya da lambda hafif zincir (IGL) olarak immüoglobulin hafif zincir lokuslarını içerir. IGK ve Igl yeniden düzenlenmeleri BL vakalarının %25 kadarında tespit edilmiştir. Non-Hodgkin Lenfoma, atipik Burkitt/Burkitt-benzeri lenfoma, difüz büyük B-hücreli lenfoma ve multipl myelom gibi birçok diğer malin oluşumda IG translokasyonları bildirilmiştir. Diğer yeniden düzenlenme olayları IGK ve IGL genini BCL2 ve BCL onkogenleri translokasyon partnerleri olarak içerir. MYC-IG sahibi büyük B-hücreli lenfoma hastalarının toplam sağkalımları translokasyon partner geni IG olmayan MYC translokasyonuna ve MYC translokasyonu bulunmamasına kıyasla daha kısadır. Bu nedenle, MYC translokasyon partnerinin FISH ile tespit edilmesi değerli bir tanı ve prognoz aracıdır.

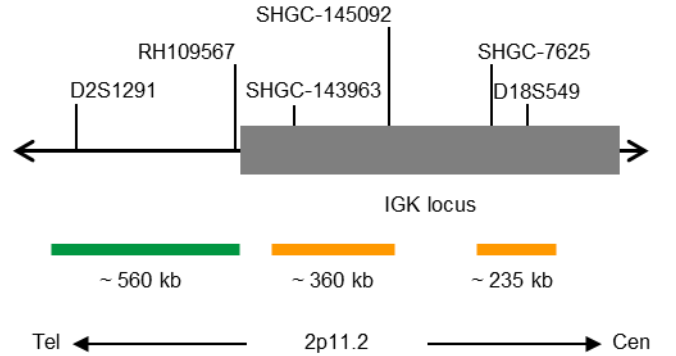
## 3. Test prensibi

Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) tekniği hücre preparatlarında spesifik nükleik asit dizilerinin tespit edilmesine ve görüntülenmesine izin verir. FISH probları 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 zıt boyanmasının ardından, hibridize olmuş prob fragmentleri, FISH prob fragmentlerinin doğrudan işaretlendiği florokromlara spesifik eksitasyon ve emisyon filtreleri bulunan bir floresan mikroskobu ile görüntülenir.

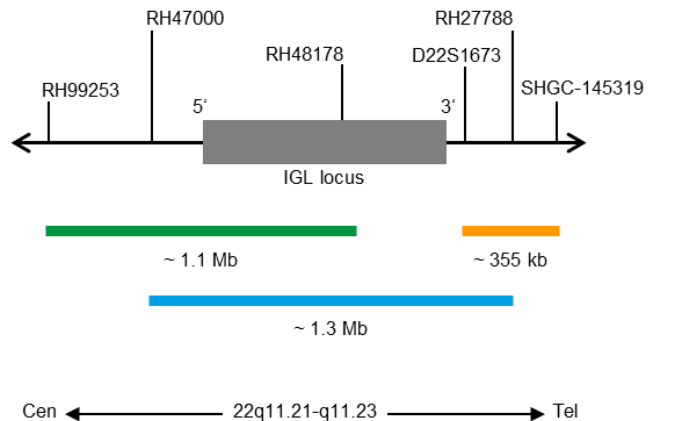
## 4. Sağlanan reaktifler

FlexISH IGK/IGL Distinguish Probe şunları içerir:

- ZyGreen (eksitasyon 503 nm/emisyon 528 nm) işaretli polinükleotidler (~10.0 ng/μl), 22q11.21-q11.22\* (chr22:21,807,535-22,942,402) konumunda bulunan IGL kırılma noktası bölgesinin proksimalindeki ve 2p11.2\* (chr2:88,592,864-89,153,517) konumunda IGK kırılma noktası bölgesinin distalindeki dizileri hedef alır (bknz. Şekil 1 & Şekil 2).
  - ZyOrange (eksitasyon 547 nm/emisyon 572 nm) işaretli polinükleotidler (~2.5 ng/μl), 2p11.2\* (chr2:89,246,977-89,609,390 ve chr2:89,853,315-90,089,156) konumunda bulunan IGK kırılma noktası bölgesinin proksimalindeki ve 22q11.22-q11.23\* (chr22:23,324,781-23,679,042) konumunda IGL kırılma noktası bölgesinin distalindeki dizileri hedef alır. IGK kırılma noktası bölgesinin proksimalindeki homolog dizi segmentleri nedeniyle turuncu probun birbirine yakın olan iki hibridizasyon bölgesi vardır ((bknz. Şekil 1 & Şekil 2).
  - ZyBlue (eksitasyon 418 nm/emisyon 467 nm) işaretli polinükleotidler (~70.0 ng/μl), 22q11.21-q11.23\* (chr22:22,185,288-23,512,555) konumunda bulunan IGL lokusunu barındıran dizileri hedef alır.
  - Formamid tabanlı hibridizasyon tamponu
- \*Human Genome Assembly GRCh37/hg19'a göre.



Şekil 1: IGK Probe yapısı (ölçekli değildir)



Şekil 2: IGL Probe yapısı (ölçekli değildir)

FlexISH IGK/IGL DistinguishSH Probe tek şekilde temin edilir:

- Z-2295-50: 0.05 ml (5 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 lamaları, 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.

Işıktan 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 giysileri 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 lamaların 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 değişikliklerden 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 doğrulaması kullanıcı tarafından yapılmalıdır.

## 9. Etkileşimli maddeler

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

Aşağıdaki fiksatifler ISH 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) [F/exlSH-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. Lamaları bir sıcak levha üzerine ya da bir hibridizasyon cihazına yerleştirin ve örnekleri 75°C'de 10 dakika denatüre edin.
  4. Lamaları 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) [F/exlSH-Tissue Implementation Kit](#) kullanma kılavuzuna göre yapın.

## 13. Sonuçların yorumlanması

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

**Normal durum:** Normal hücrelerin veya IGK ya da IGL yeniden düzenlenmesi olmayan hücrelerin interfazlarında, uygun bir iki bant geçişli filtre seti kullanıldığında dört yeşil/turuncu birleşik sinyal, uygun bir tek bant geçişli filtre kullanıldığında iki mavi sinyal gözlenir. Uygun bir üç bant geçişli filtre seti kullanıldığında iki yeşil/turuncu/mavi birleşik sinyal ve iki yeşil/turuncu sinyal birleşik sinyal gözlenebilir. Turuncu IGK probunun iki hibridizasyon bölgesinin olması nedeniyle turuncu sinyaller çift halde sinyal noktaları şeklinde görülebilir (bknz. Şekil 3).

**Anormal durum:** IGK lokusunun IGL lokusunu içermeyen bir yeniden düzenlenmesi mavi sinyaller ile aynı bölgede bulunmayan ayrı bir yeşil ve ayrı bir turuncu sinyal ile belli olur. IGL lokusunun IGK lokusunu içermeyen bir yeniden düzenlenmesi her biri bir mavi sinyal ile aynı bölgede bulunan ayrı bir yeşil ve ayrı bir turuncu sinyal ile belli olur. Turuncu IGK probunun iki hibridizasyon bölgesinin olması nedeniyle turuncu sinyaller çift halde sinyal noktaları şeklinde görülebilir (bknz. Şekil 3).

*Üst üste gelen yeşil ve turuncu sinyaller sarı sinyaller 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          |  |                                   |  |
| IGK-yeniden düzenlenmesi |  |                                   |  |
| IGL-yeniden düzenlenmesi |  |                                   |  |

Şekil 3: Normal ve yeniden düzenlenme olan interfaz hücre çekirdeklerinde beklenen sonuçlar

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:

- Kromafinin 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 doğrulanmalıdır.

## 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 mikroskopu yanlış ayarlanmış          | Doğru ayarlayın   |
| Uygun olmayan filtre setleri kullanılmış       | Probun florokromlarına uygun filtre setleri kullanın.<br><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 yapışmamış**

| Olası sebep                    | Önlem                                 |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| Lamin 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 | <u>DAPI/DuraTect-Solution (ultra)</u> (Ürün No. MT-0008-0.8) kullanın |
| DAPI inkübasyon süresi çok kısa        | DAPI inkübasyon süresini ayarlayın                                    |

**18. Literatür**

- Cario G, et al. (2000) *Br J Haematol* 110: 537-46.
- Copie-Bergman C, et al. (2015) *Blood* 126: 2466-74.
- Einerson RR, et al. (2006) *Leukemia* 20: 1790-9.
- Henglein B, et al. (1989) *Mol Cell Biol* 9: 2105-13.
- Kievits T, et al. (1990) *Cytogenet Cell Genet* 53: 134-6.
- Martín-Subero JI, et al. (2002) *Int J Cancer* 98: 470-4.
- Pedersen MØ, et al. (2014) *Eur J Haematol* 92: 42-8.
- Poulsen TS, et al. (2002) *Leukemia* 16: 2148-55.
- 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.