

Kapiller Elektrophorez Teknolojisinin Klinik ve Adli Amaçlı DNA Analizlerinde Kullanımı: Geleneksel jel elektrophorez yöntemi ile karşılaştırma

Uzm. Dr. Faruk AŞICIOĞLU*, Bio. Satı TARAK KOLUAÇIK*, Bio. Ümit ÇETİNKAYA*, Bio. Fatih AKYÜZ*

* Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Biyoloji İhtisas Dairesi, İstanbul.

Özet

Kapiller elektrophorez son on yılda genetik, mikrobiyoloji, biyokimya, klinik ve adli tıp gibi bir çok alanda protein, ilaç, nükleik asit vb. moleküllerin ayırımında etkin ve ekonomik bir yöntem olarak geniş kullanım alanı bulmuştur. Son yıllarda kapiller elektrophorez'in UV-VIS absorbans, LIF(lazer destekli floresans), kitle spektrometri gibi cihazlarla kombine edilmesi sonucunda daha hassas ve daha hızlı ayırım imkanı doğmuştur. Yazımızda kapiller elektrophorez teknolojisinin dayandığı prensipler, gelişim süreci günümüzdeki uygulama alanları ve özellikle DNA analizindeki önemi derlenerek yöntemin geleneksel jel elektrophorez yöntemiyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kapiller elektrophorez, geleneksel jel elektrophorezi, adli amaçlı DNA analizi.

Capillary electrophoresis in clinical and forensic DNA analysis:

Comparison to gel-based systems

Summary

During the past decade, capillary electrophoresis(CE) emerged as a promising, effective and economic method for separation a large variety of molecules, including proteins, drugs, and nucleic acids in the fields of human genetics, quantitative gene dosage, microbiology, virology, clinical and forensic medicine. Recent developments in capillary electrophoresis with fluorescence detection and instrumental advances have led to increased sensitivity and, therefore, a growing number of applications. Capillary electrophoresis has been coupled with various techniques such as UV-VIS absorbance detection, LIF(laser-induced fluorescence), and mass spectrometry to achieve effective, and fast separations. This review discusses the principles and important aspects of CE-based analysis, provides an overview of the application and compare this technique with traditional slab gel electrophoresis.

Key words: Capillary electrophoresis, slab gel electrophoresis, forensic DNA analysis

Giriş

Kapiller elektrophorez(CE), elektrophoretik hareket kabiliyeti, faz ayırımı ve moleküler boyuttaki farklılıklara ya da bunların bir kaçına bağlı olarak elektrokinetik ayırım yapan bir tekniktir. Bu elektrokinetik ayırım iki ucu açık, dış yüzeyi silika ile kaplanmış, yaklaşık 25-75 µm iç çaplı ve 15-100 cm uzunluğunda, silindirik kapillerlerde yapılır. Kapiller, elektrotları ve tamponu içeren iki cam hazne arasına yerleştirilmiş olup, kapillerler jel ile dolduktan sonra çok az miktardaki örnek, kapillerin bir ucuna elektrokinetik ve hidrodinamik teknikle yüklenir. Ayırım yüksek voltaj(yaklaşık 5-30 kV, 1-150 µA) uygulayarak yaklaşık 200-500 V/cm doğru akım altında sağlanır. Bu elektrik akımı sadece molekülleri elektrikle yüklemeyi (elektrophorez) aynı zamanda tüm solüsyonun hareketini sağlar(elektro-ozmoz). Basınçlı akımlarda gözlediğimiz parabol şeklindeki akım eğrisinin yerine elektro-ozmozda düz akım eğrisi oluşur. Kapillerdeki çözünür maddenin dağılımı temel olarak diffüzyon ile kapiller duvarı-örnek etkile-

şimi, ısı ve iletkenlikteki değişkenliğe bağlı olarak elektroforetik dağılıma dayanır. Kapiller duvarı-örnek etkileşimi, duvar iç yüzeyinin tampona eklenen dinamik maddeler ile kaplanması ile en aza indirilir. Örnekler kapillerin anot ucuna yakın yerleştirilen sensörler ile kapiller üzerinden saptanırlar. Yöntemin en önemli avantajları çok az miktarda örnek gerektirmesi(birkaç nL), ileri derecede hassas olması[LIF (laser-induced fluorescence)teknolojisi ile birleştiğinde atto-mol seviyeleri], hızlı ayırma gücü, on-line pik olarak görüntülenebilme, otomatizasyon ve ek cihazlarla uyum olarak sıralanabilir.(1, 2)

Çalışmamızda kapiller elektroforezin temel prensipleri yanında bu teknolojinin gelişim süreci ve günümüzde ki uygulama alanları ve özellikle DNA analizindeki önemi derlenerek yöntemin geleneksel jel elektroforez teknolojisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Tarihsel gelişim:

1970'lerin başında Hjerten'in 3 mm çaplı dönen tüplerle yaptığı çalışmalar bugün atto-mol ve daha düşük miktardaki maddenin analizini yapabilen ve bilimin pek çok dalında kullanılan bir analiz tekniği haline gelmiştir.1974'te Virtanen tüp çapını 0,2 mm'ye indirmiş, böylece ısı kaybından kaynaklanan problemleri ortadan kaldırarak sistemin optimizasyonu konusunda önemli bir aşama kaydetmiştir(3).1981 yılında Jorgensen ve Lukacs'ın kapiller çapını 10 µm'nin altına indiren çalışmaları (4) günümüzde çapı 1 µm'den ince ve boyları daha kısa kapillerlerin kullanılabildiği elektroforez işlemi için en büyük ilerleme olmuştur.

Kapiller elektroforez teknolojisine floresans görüntülemenin girmesi 1980'li yıllar ile 1990'lı yılların başında yapılan çok sayıda çalışma ile mümkün olmuştur. Doğal floresans görüntüleme ilk kez 1991'de Swaile ve Sepaniak tarafından gösterilmiş böylece tirozin ve triptofan gibi bir çok biyolojik molekülde bulunan aminoasitler doğal floresans özelliklerinden dolayı görüntülenebilmiştir. (3, 5).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar da doğal floresans özelliklerinden dolayı görüntülenebilmekte ve memeli hücreindeki kanserojen mekanizma hakkında faydalı bilgiler vermektedirler. Ancak çok az sayıda biyolojik molekülün laser ışığı altında kolaylıkla okunabilen dalga boylarında doğal floresans özelliği taşıması, moleküllerin türevlerinin çalışılmasını gerektirmiştir. Başlangıçta kapiller öncesi türevlendirme denenmiş, fakat aynı molekülün çeşitli türevleri farklı elektroforetik hareket kabiliyeti göstererek çok sayıda pik oluşmasına yol açtığından daha sonraları türevlendirme işlemi, molekül ayrılıp gözlem penceresine gelmeden hemen önce yapılmıştır. Böylece doğal floresans özelliğine sahip olan türevler kısa süre sonra gözlem penceresine geldiklerinden ayrılma imkanı bulamamışlardır. Doksanlı yılların ortalarından itibaren sistemin çalışma koşullarını iyileştirici bir çok ilerleme kaydedilmiş ve özellikle kapiller duvarlarında kırılan lazerin dağılmasını önleyecek, böylece az miktarda örneğin etkin analizini sağlayacak tasarım değişikliklerine gidilmiştir (5,6). Pahalı, büyük ve su soğutmalı lazer yerine ekonomik, kompakt ve hava soğutmalı, 248 nm'de ışın veren KrF (krypton fluoride) lazer geliştirilmiştir (7).

Kullanım alanları:

CE inorganik iyon saptanması (3,8,9), çevresel analiz (10), ilaçlar, oligonükleotidler, peptit ve protein analizleri (11-13), konularında kullanım alanı bulmuştur. Bir başka önemli kullanım alanı ise nörokimyasal analiz ve DNA dizilemesidir. Alzheimer'lı hastaların beyin omurilik sıvısında primer aminler CE_LIF teknolojisi ile saptanabilmektedir.(14,15) Kapiller elektroforez Mycobacterium tuberculosis, Hepatitis C virus, Polio virus, HIV-1 gibi mikrobiyolojik ve viral DNA'nın saptanmasında(16), Kistik fibrozis, Duchenne kas distrofisi, Konjenital adrenal hiperplazi gibi genetik hastalıkların tanısında(17,18) Down sendromu, Foliküler lenfoma gibi kantitatif gen dozajı gereken hallerde ve Adli tıpta genetik polimorfizmin saptanmasında da kullanılmaktadır(19). İnsan genomundaki dizi değişikliklerinin büyük çoğunluğu tek baz değişikliğinden kaynaklandığı için mutasyon ve polimorfizmi göstermede kullanılacak yöntemler tek baz değişikliğini saptayabilmelidir. Mutasyon ve polimorfizm analizinde hali hazırda kullanılan yöntemler ; PCR(polymerase chain reaktion),RFLP(restriction fragment length polymorphism),

SSCP(single strand conformation polymorphism), VNTR(variable number tandem repeat), microsatellite analizi, hybridization teknikleri, DGGE(denaturing gradient gel electrophoresis), TGGE(temperature gradient gel electrophoresis), HA(heteroduplex analysis) ve CMC(chemical mismatch cleavage) olup bu çeşitli tekniklerin her birinin üstün ve eksik tarafları bulunmaktadır. Tüm bu metodlar başlangıçtan günümüze kadar geleneksel jel elektrophorez yöntemine dayanarak çalışılmakta iken kapiller elektrophorez teknolojisi son on yılda protein ve nükleik asitleri de kapsayan çok çeşitli moleküllerin ayırımında etkin ve ekonomik bir yöntem olarak geniş bir kullanıcı kitlesine sahip olmuştur.(20)

Ayrıca klinik analizlerde serum proteinleri, hemoglobin varyantları(21), üriner proteinler, Na, K, Ca gibi küçük iyonlar, kreatinin, oksalat, sitrat gibi endojen moleküller, tanı, tedavi ve araştırma amaçlı ilaçlar ve eksojen bileşikler(22), uyutucu ve uyuşturucu maddeler(23), doping amacı ile kullanılan anabolik steroidler, efedrin, norefedrin, narkotik analjezikler gibi maddeler(24), toluen, ksilen gibi kötü kullanım ya da mesleki olarak maruz kalınılabilen maddelerin metabolitleri (hippurik ve metilhippurik asit)(25), ateşli silah atış artışı, mürekkep, fotokopi toneri gibi biyokimyasal olmayan maddelerin saptanmasında da(1,26,27) kapiller elektrophorezden yararlanılmaktadır. Bunun dışında adli bilimler alanında analitik sonuçların farklı fiziko-kimyasal prensiplere dayalı yöntemlerle doğrulanması beklenir. Kapiller elektrophorez bu konuda da geleneksel analitik yaklaşımlar için hassas ve güvenilir bir karşılaştırma yöntemidir.(1)

Diğer tekniklerle entegrasyonu

Klinik ve adli tıpta kullanılan kapiller elektrophorez teknolojisine dayalı analiz yöntemleri CZE(capiller zone electrophoresis), MECC(micellar electrokinetic capillary chromatography, CGE(capillary gel electrophoresis),CITP(capillary isotachophoresis), CIEF(capillary isoelectric focusing) olarak sıralanabilir. Bu teknikler kombine edilen cihazlarla birlikte farklı alanlarda kullanıma olanak tanır(3). UV-VIS(ultraviolet/visible) absorbans inceleme (28), radyokimya ve elektrokimya (29-30) alanları ile kombine bir şekilde kullanılabildiği gibi kütle spektrometresi ile birlikte bilinmeyen bileşiklerin tanımlanmasında da kullanılabilmektedir. LIF ile desteklenen CE kapiller içerisindeki tek bir molekülü dahi saptayabildiği gibi bir çok kapilleri de aynı anda gözleme olanağı sağlamaktadır. Bu avantajı DNA dizileme tekniğinde büyük yarar sağlar. Ters faz likid kromatografi ile kombine olarak daha hızlı ve etkin ayırma olanak tanır.(31) Push-pull kanul ve mikrodializ ile kombine edilerek in vivo nöropeptid salgılanması gösterilebilir. Bu yöntemle adli analizlerde ilaç kötü kullanımı saptanabilir.(32)

Kapiller elektrophorez ve jel elektrophorez yöntemlerinin karşılaştırılması

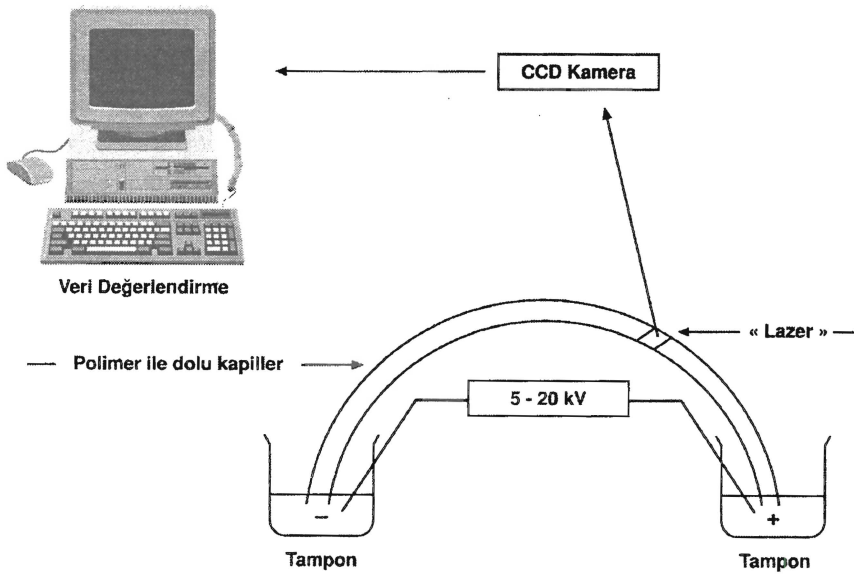
CE'nin LIF ile desteklenmesi sonucunda bu teknik DNA fragmanlarının ayırımında en hızlı gelişen yöntem olmuştur. Primer ismi verilen, çoğaltılması istenilen bölgeye ait başlatıcı elemanlar kullanılarak DNA fragmanları eksponansiyel olarak çoğaltılmaktadır. Geleneksel jel metodlarında DNA, zincire bağlanan kimyasallar yardımıyla görünür hale getirilirken CE tekniğinde DNA'nın algılayıcı sistem tarafından tanınması floresan boyalı primerler sayesinde olmaktadır. Bu amaçla primerler dört ve daha fazla, farklı renkte floresan boya ile boyanmaktadır (33). Bu da benzer büyüklükte fragmanların farklı boylarla boyanarak aynı zamanda analizini sağlamaktadır. Ticari olarak hazırlanan kitlerle 9,10 ve 16 polimorfik DNA bölgesini bir PCR reaksiyonu ile çoğaltılıp yine bir yürütmeye analiz etme şansı doğmuştur. Geleneksel jel yönteminde ise bir arada çoğaltılabilen ve analiz edilebilen bölge sayısı sınırlıdır. Böylece CE ile zaman tasarrufu yanında emekten de tasarruf sağlanmaktadır.

Adli DNA çalışmalarında herhangi bir protein kodlamayan ve bu sebeple kişiden kişiye farklılık gösterebilen aynı baz gruplarının belirli sayılarda tekrarlanmasıyla oluşmuş kısa tekrar dizileri kullanılmaktadır (33). Bunlar değişen büyüklüklerdedir ve sistem bu büyüklüklerin analizlerinin yapılacağı optimum şartların (ısı, voltaj, süre) düzenlendiği programlarca yönetilir (34). Bir örneğin analizi bittiğinde işleme diğeriyle devam edilmektedir.

Negatif yüklü DNA molekülü uygun bir destek sistem (jel, polimer) içerisinde ve elektrik akımı altında pozitif

kutup olan anoda doğru hareket eder. Hareket, destek sistemin yapısı, DNA molekülünün şekli ve büyüklüğü ile elektriksel kuvvetin büyüklüğünden etkilenir. Bu amaçla kullanılan gen analiz cihazlarında kapiller elektroforez işleminin her basamağı otomatize olmuştur (34-36). Bu cihazlar anot ve katot kutuplar arasında uzanan bir kapiller, sıcaklığı sabit tutacak bir ısıtıcı bölge ve anot uca yakın bir bölgede lazer ışık kaynağı ile CCD kameradan oluşur. Kapillerin içine polimer dolduran bir şırınga ve her iki kutupta elektrik geçirgenliği sağlayacak tampon hazneleri bulunmaktadır. Her bir örnek için yeniden polimerle doldurulan kapiller, örnek tüpüne girdiğinde PCR ile çoğaltılmış ve denatüre edilmiş DNA fragmanlarını elektrokinetik yöntemle (37) kapiller içerisine alır ve bu aşamadan sonra sabit voltaj ve sabit sıcaklıkta anot kutba doğru hareket eden DNA fragmanları kapillerin silika ile kaplanmamış bölgesinden geçerken lazer ışığını bağlandıkları primerin rengine göre değişik dalga boylarında yansıtarak CCD kamera tarafından algılanırlar(Şekil 1). Uygun bilgisayar yazılımı tarafından değerlendirilen bu veriler ekranda büyüklük ve yoğunluğu ifade eden pikler şeklinde belirir. Bu pikler bahsedilen yazılım tarafından daha önce bu yazılıma tanıtılan floresan boyalı ve fragman büyüklüğü bilinen standartlarla karşılaştırılarak değerlendirilmektedir.

Şekil 1. Lazer destekli kapiller elektroforezin şematik görünümü.



Geleneksel jel elektroforezinde de DNA iki cam plaka arasında dökülen poliakrilamid jelin porları arasından elektrik kuvveti varlığında ilerler, ve gözlenebilmesi için DNA zincirine gümüş iyonları bağlanarak bu iyonlar ayrı bir solüsyon içinde görünür hale getirilir. Böylece jel üzerinde koyu renkli bantlar şeklinde DNA gözlenebilir. Bu fragmanların büyüklükleri yanlarında beraberce yürütülen marker DNA'larla karşılaştırılarak tespit edilir. Burada karşılaşılan güçlük yeterince gümüş iyonuyla muamele görmeyen ya da fazla miktarda bulunmayan DNAların silik bantlar oluşturmalarıdır. Kapiller elektroforez bu açıdan küçük hacimde örneklerde ya da degrade DNA'larla yapılan çalışmaların sonucunda düşük miktarda PCR ürünü bulunduğu durumlarda daha etkin sonuç vermektedir. Kapiller elektroforez kullanılarak farklı laboratuvarlarda yapılan çalışmalarda standart sapmasının 0,075-0,1175 baz çifti arasında bulunması, bu teknolojiyi standart sapması 0,2 baz çifti olan geleneksel jel elektroforezinden daha etkin ayırım yapabildiğini göstermektedir(34,37). Yüksek voltaj kullanımı geleneksel jel elektroforezine göre çok da-

ha hızlı ayırım yapabilmeyi sağlar (38-41).Kapiller elektrophorez tekniği ile geleneksel jel elektrophorez tekniğinin karşılaştırılması Tablo 1’de yapılmıştır.

Tablo 1. Kapiller elektrophorez ve geleneksel jel elektrophorez yöntemlerinin karşılaştırılması

KAPİLLER ELEKTROFOREZ	GELENEKSEL YÖNTEM
* Yüksek voltaj altında hızlı ayırım gücü	* Düşük voltaj uygulanabilirliği
* Otomatizasyon	* Tüm aşamalar manuel
* Zaman ve emek tasarrufu	* Fazla zaman ve emek sarfı
* Az miktarda örnek ile etkin ayırım	* Daha fazla örnek gereksinimi
* Çok sayıda lokusu birlikte çalışabilme	* Sınırlı sayıda lokus çalışabilme
* Standardizasyon	* Değişkenlik

Laboratuvarımızda floresan boyalı primerler ile kapiller elektrophorez teknolojisine dayalı DNA tiplemesine başlandığından beri özellikle geceleri ve hafta sonları gibi eskiden atıl olan saatler verimli kılınmış bu sayede incelemede yüzde yüze varan bir hız artışına ulaşılmıştır. Sistemin yüksek hassasiyetinden dolayı eski yöntemle silik dahi olsa sinyal vermeyen örnekler yeni yöntemde ölçülebilir pikler oluşturmakta ve pikler değerlendirmeye alınmaktadır. Ancak bu derece yüksek hassasiyet daha titiz çalışmayı zorunlu kılmakta ve kontaminasyon riskini ortadan kaldıracak kurallara harfiyen uyulmasını zorunlu kılmaktadır. Tipleme sonuçlarının pik olarak alınması, gerektiğinde piklerin ladder ile üst üste çakıştırılmasına olanak tanımakta , pikler bilgisayar ortamında muhafaza edilerek istendiğinde yeniden değerlendirmeye imkan vermektedir. Geriye yönelik olarak pik sonuçlarının değerlendirildiği güne ait voltaj, ısı gibi tüm parametrelerin yıllarca sonra bile değerlendirmeye uygun olması izlenebilirliği sağlayan çok önemli bir olanaktır.

Daha öncede vurguladığımız gibi kapiller elektrophorez tekniğine dayalı yöntem analiz süresini kısaltarak zaman ve emekten tasarruf sağladığı gibi, tüm sürecin otomatize olması ve günümüzün olmazsa olmazlarından olan standardizasyona imkan tanınması dolayısı ile gittikçe genişleyen bir kullanıcı kitlesine ulaşmaktadır.

Kaynaklar

1. Heeren V F, Thormann W. Capillary electrophoresis in clinical and forensic analysis. Electrophoresis, 1997;18:2415-2426.
2. Landers J P, editor. Handbook of capillary electrophoresis . CRC Press, Boca Raton,1997:45.
3. MacTaylor CE, Ewing AG. Critical review of recent developments in fluorescence detection for capillary electrophoresis. Electrophoresis, 1997; 18: 2279-90.
4. Jorgensen JW,Lukacs KD. Clin Chem, 1981; 27(9):1551-3.
5. Gassmann E, Kuo JE, Zare RN. Electrokinetic separation of chiral compounds. Science 1985; 230:813-14.
6. Chen DY, Dovichi NJ. Yoctomole detection limit by laser induced fluorescence in capillary electrophoresis. J. Chromatogr A, 1994; 657:265-69.
7. Chan KC, Janini GM, Muschik GM, Issaq HJ. Pulsed UV Laser-induced fluorescence detection of native peptides and proteins in capillary electrophoresis. J. Liq. Chromatogr, 1993; 16: 1877-90.
8. Huggins TG, Henion JD. Capillary electrophoresis/mass spectrometry determination of inorganic ions using on ion spray sheath flow interface. Electrophoresis, 1993; 14: 531-39.
9. Chen M, Cassidy RM. Separation of metal ions by capillary electrophoresis. J. Chromatography, 1993; 640: 424-431 .
10. Crosby D, El Rassi Z. Micellar electrokinetic capillary chromatography with cationic surfactants. J. Liq. Chromatogr, 1993; 16: 2161-2187.
11. Tagliaro F,Turrina S, Smith FP.Capillary electrophoresis:principles and applications in illicit drug analysis. Forensic Sci Int, 1995;77(3):211-29.
12. Issaq HJ,A decade of capillary electrophoresis. Electrophoresis. 2000; 21(10):1921-39.
13. Deyl Z,Miksik I,Tagliaro F. Advances in capillary electrophoresis.Forensic Sci Int, 1998; 92(2-3):89-124.
14. Bergquist J, Gilman SD, Ewing A G, Ekman R. Analysis of human cerebrospinal fluid by capillary electrophoresis with laser induced fluorescence detection. Anal. Chem, 1994; 66:3512-18.
15. Nouadje G, Rubie H, Chatelut E, Canal P, Nertz M, Puig P, Couderg F. Child cerebrospinal fluid analysis by capillary electrophoresis and laser induced fluorescence detection J Chromatogr A, 1995; 717: 293-98.
16. Felmler TA,Oda RP,Persing DA,Landers JP.Capillary electrophoresis of DNA potential utility for clinical diagnosis. J Chromatography A, 1995;24-717(1-2):127-37.
17. Gelfi C, Righetti P G, Magnani C, Cremonesi L, Ferrari M. Simultaneous detection of delta F 508,G542X,N1303K,and 1717-1G mutations in cystic fibrosis by capillary electrophoresis in polymer networks.Clin. Chim Acta, 1994; 229:181-89.

18. Gelfi C, Orsi A, Leoncini F, Righetti P G, Spiga I, Carrera P, Ferrari M. Amplification of 18 dystrophin gene exons in DMD/BMD patients:simultaneous resolution by capillary electrophoresis in sieving liquid polymers.BioTechniques, 1995; 19: 254-63.
19. McCord B R, McClure D M, Jung J M. Capillary electrophoresis of PCR-amplified DNA using fluorescence detection with an intercalating dye. J Chromatogr, 1993; 652:75-82.
20. Righetti P G, Gelfi C. Capillary electrophoresis of DNA for molecular diagnostics.Electrophoresis, 1997; 18: 1709-14.
21. Molteni S, Frischknecht H, Thormann W.Application of dynamic capillary electrophoresis to the analysis of human variants. Electrophoresis, 1994; 15: 22-30.
22. Xu X, Kok W T, Kraak J C, Poppe H. Simultaneous determination of urinary creatine, calcium and other inorganic cations by capillary zone electrophoresis with indirect ultraviolet detection. J Chromatogr, 1994; 661: 35-45.
23. Tsai J L, Wu W S, Lee H H. Qualitative determination of urinary morphine by capillary zone electrophoresis and ion trap mass spectrometry. Electrophoresis, 2000;21(8):1580-90.
24. Lurie I S, Sperling A. R, Meyers R. P. The determination of anabolic steroids by MECC ,gradient High pressure liquid chromatography and capillary gas chromatography.J Forensic Sci, 1994; 39: 74-85.
25. Lee K J, Lee J J, Moon D C. Application of micellar electrokinetic capillary chromatography for monitoring of hippuric and methyl hippuric acid in human urine.Electrophoresis, 1994; 15: 98-102.
26. Rohde E,Vogt C,Heineman W R.The analysis of fountain pen inks by capillary electrophoresis with ultraviolet/visible absorbance and laser-induced fluorescence detection.Electrophoresis, 1998;19(1):31-41.
27. Cengiz S, Sakul Ö. Capillary Electrophoresis in Forensic Soil Analysis. Trace Elements And Electrolytes 2001;18:2.
28. Guzman NA, Moschera J, Balley CA, Iqbal K, Malick AW, Assay of protein, drug, substances present in solution mixtures by fluorescamine derivatization and capillary electrophoresis J. Chromatogr, 1992; 598: 123-31.
29. Ewing AG, Mesaros JM, Gavin PF. Electrochemical detection in microcolumn separations. Anal Chem, 1994;66:527-37.
30. Lunte SM, O'Shea TJ. Pharmaceutical and biomedical applications of capillary electrophoresis/electrochemistry. Electrophoresis, 1994;15:79-86.
31. Monnig C A, Jorgenson J W, On-column sample gating for high speed capillary zone electrophoresis. Anal. Chem, 1991; 63: 802-807.
32. Paez X, Rada P, Tucci, S, Rodriguez N, Hernandez, L. Capillary electrophoresis laser induced fluorescence detection of amphetamine in the brain. J Chromatogr A, 1996;735: 263-69.
33. Budowle B, Moretti T R. İçinde:Epplen J T, Lubjuhn T. (Ed.) DNA profiling and DNA fingerprinting. Birkhauser Verlag, 1999:103.
34. Wenz H, Robertson JM, Menchen S, Oaks F, Demorest DM, Scheibler D, Rossenblum BB, Wike C, Gilbert DA, Efcavitch JW. High precision genotyping by denaturing capillary electrophoresis. Genome Res, 1998; 8: 69-80.
35. Deforce DL, Millecamps RE, Van Hoostat D, Van den Eeckhout EG. Comparison of slab gel electrophoresis and capillary electrophoresis for the detection of the fluorescently labeled polymerase chain reaction products of short tandem repeat fragments. J. Chromatogr A, 1998; 806: 149-55.
36. Wang X, Sawaguchi T, Sawaguchi A. Application of electrophoresis technology to DNA analysis. Elektrophoresis, 2000; 21:334-37.
37. Buel E, Schwartz MB, La Fountain MJ. Capillary electrophoresis STR analysis : comparison to gel-based systems. J. Forensic Sci, 1998; 43: 164-70.
38. Luckey JA, Drossman H, Kostichka AJ, Mead DA, DiCunha JD, Norris TB, Smith LM. High speed DNA sequencing by capillary electrophoresis. Nucleic Acids Res, 1990; 18: 4417-21.
39. Karger AE, Harris JM, Gestland RF. Multiwavelength fluorescence detection for DNA sequencing using capillary electrophoresis. Nucleic Acids Res, 1991;19: 4955-62.
40. Butler J M, içinde:Lincoln P J, Thomson J (Ed.) Forensic DNA Profiling Protocols, Humana Press Newjersey, 1998:279.
41. Cengiz S. Adli Bilimlerde Analitik Kimyanın Bazı Uygulamaları.Türkiye Kimya Teknolojileri dergisi, 2001;2: 56-61.

İletişim Adresi: Dr. Faruk Aşıcıoğlu
Adli Tıp Kurumu Biyoloji
İhtisas Dairesi, Esekapi-İstanbul