

# İnsan Genomu, Suç ve Suçun Önlenmesi

HUMAN GENOME, CRIME AND CRIME PREVENTION

Ersi Abacı KALFOĞLU, Hülya YÜKSELOĞLU

*İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü*

## ÖZET

İnsan Genomu projesinin gelişmesi ile yaşam denilen olgunun en derin gizlerine ulaşmak üzereyiz. Tüm özelliklerimiz bizi insan yapan benzerliklerimiz ve bizi özel kişi yapan farklılıklarımızın tümü DNA molekülümüz üzerinden okunabilmektedir. Adli bilimler bizim bu farklılıklarımızı kullanarak kişi identifikasyonu gerçekleştirmektedir. Saç kepeğinden, kullanılmış diş fırçasından hatta parmakızından hareketle elde edilebilen DNA moleküllerimiz laboratuvarlarda bilgi verici bir barkod haline gelebilmektedir. Bu barkod herhangi bir olguda olaya karışmış kişilerin genetik bilgisi ile karşılaştırılır. Bilgiler uyuşmaz ise dışlama, uyuşur ise dahil etme yolu ile olay çözülür. Adli Bilimci genetik alanındaki her tür gelişmeden yararlanma yolunu bulmuş, yeni teknolojiyi laboratuvarlarına uyarlamıştır. 1990'larda RFLP teknolojisi ve restriksiyon enzimlerini kullanarak kriminal identifikasyon yaparken, 5 yıl sonra mucizeler yaratan PCR teknolojisini laboratuvarına aktarmış polimorfizm tayinlerini bu şekilde yapmaya başlamıştır. Bu gün akrabalık ilişkilerinin belirlenmesinde maternal aktarımlı mt DNA ve tecavüz olgularında paternal aktarımlı Y kromozomu polimorfizminden yararlanma yolları bulunmuştur. Amaç suçun aydınlatılmasından ziyade suçun önlenmesi olduğundan, son çalışmalarda davranış genetiği çalışmaları bu alanda hız kazanmış, nörotransmitter reseptör polimorfizmi incelemeleri ile çeşitli bağımlılık ve davranış bozuklukları incelemeleri gerçekleştirilmektedir. Bu sayede uyuşturucu madde veya alkol bağımlılığı eğilimli kişilerin saptanabileceği ve gerekli önlemlerle suç önleme stratejileri oluşturulabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Kriminal identifikasyon, babalık tayini, DNA polimorfizmi, DNA-STR, mt DNA, Y kromozomu polimorfizmi, dopamin D2 reseptör polimorfizmi

## SUMMARY

We are witnessing one of the most exciting and rapid expansions of knowledge about life's innermost secrets. All of our characteristics can be traced on DNA. The general characteristics that make us human beings and those wonderful differences that make us unique individuals. It is those differences of ours that forensic sciences use for personal identification. Tiny samples of DNA taken from dandruff, a used toothbrush or even a fingerprint help for the identification of individuals and laboratories can produce a barcode pattern unique to the individual from whom the sample comes. This information can be compared to samples taken from anyone else involved in the case. Matches that implicate suspects and nonmatches that eliminate innocent people are equally valuable. The forensic scientist took advantage of every single development in the field of genetics. In 1990's fragmentation of DNA by restriction enzymes was used to end up to different patterns for different individuals. 5 years later the revolutionary PCR technology entered the routine laboratories of the field. Today we are in a position to get very valuable information from nuclear DNA but also from the maternally inherited mitochondrial DNA and

Ersi Abacı KALFOĞLU,  
Hülya YÜKSELOĞLU  
İstanbul Üniversitesi Adli Tıp  
Enstitüsü 34303 Cerrahpaşa, İstanbul  
Tel: +90 0212 588 08 80  
Fax: +90 0212 588 11 00  
e posta: Ersi@turk.net  
GSM 0542 435 69 00



paternally inherited y chromosome polymorphism. Both of them are basic in the examination of familial relationships. In the area of crime prevention, DNA evidence as prediction of genetic influence on physical and emotional abnormality is just now in the early stages of development. Genetically caused abnormal levels of neurotransmitters may be the reason for reward deficiency, which may lead, to substance abuse and alcoholism. The last two may be prevented based in the information that can be obtained by the DNA.

**Key words:** DNA polymorphism, DNA-STR, MtDNA, Y Chromosome polymorphism, opamine D<sub>2</sub> receptor polymorphism

### İnsan genomu projesi ve kriminal identifikasyon

İnsan Genomu projesinin gelişmesi ve ulaştığı nokta dünyadaki tüm araştırma laboratuvarlarında bir patlamaya neden olmuş, çalışmalar baş döndürücü bir ivme kazanmıştır. Biyolojik geleceğin hakimiyetini elde tutabilme olasılığı insanoğlunu çok heyecanlandırmıştır. Tartışmasız, insan genomunun haritalanması tarihte bir "milestone"dur. İnsan hayatının bu gelişmeden etkilenmeyeceği bir bölümünü düşünmek olanak dışıdır. Gen haritamızı okumayı öğrendikçe, bizi belli bir türün üyesi yapan benzerliklerimizi ayrıca bizi dünyada tek yapan bu muhteşem farklılıklarımızı keşfedebileceğimiz, son derece karmaşık görülen insan davranışını anlamaya başlayacağımız bir gerçektir. Şu anda kimin hangi ölçüde ve nasıl yararlanabileceği açıklığa kavuşmadı ise de proje ile birlikte sağlığımız, çocuklarımızın sağlığı, yaşam süremizin uzaması ve uzayan yaşam süremizin kalitesinin düzelmesi umudu herkesin içinde! Yakında sağlık normlarımızın ne olduğunun tekrar saptanması, beslenme ve yaşam şeklimizin değişmesi ile birlikte demografik değerlendirmelerin tekrar yapılması gerekeceği gibi yaşlılık olgusu yenilecek, gelecek nesiller tümü ile farklılaşacak ve beklentilerimizin sorumluluk yükünün ne denli ağır olduğunun farkına varacağız. Beraberinde getireceği ve hatta kısmen getirmeye başlamış olduğu soru, sorun, güzellik ve dilemler ile birlikte insan genomu projesi bilim tarihinde yepyeni bir sayfa olarak çoktan yerini almıştır.

Tüm bu gelişmelerden Adli Bilimler doğrudan etkilenmiş günümüz ve gelecekte işlenebilecek suçların aydınlatılması yolunda bir çığır açılmıştır. Birkaç yıl öncesinde polisiye veya bilim kurgu roman yazarlarının ancak hayal edebildikleri teknik olanaklarla bugün saç kepeğinden, kullanılmış diş fırçasından, sigara izmarit-

lerinden ve insan hücresi içerebilecek akla gelen her örnekten hareketle suçluya ulaşmak mümkün olabilmektedir. Artık bir veya birkaç hücreden hareketle örneğin kime ait olduğu tespit edilebilmekte, kişilerin barkodu oluşturulabilmektedir. Oluşturulan bu barkod olaya karıştığı varsayılan şüpheli kişilerin barkodları ile karşılaştırıldığında herhangi bir örnekte bire bir bir uyuşma söz konusu olduğunda **dahil etme**, olmadığında eşit düzeyde önem arzeden **dışlama** yargılarına varılır. Gerek dışlama gerekse dahil etme, olayları çözümlenmede eşit oranda önemli rol oynar (1).

DNA verilerinin ilk kez delil olarak kabulü, 1985'te İngiltere'de bir cinsel saldırı olgusunun Leichesten Üniversitesi profesörlerinden Sir Alec Jeffreys tarafından sonuçlandırılması ile olmuştur (2). İnceleme sonucunda suçlanan kişinin dışlandığı kanısına varılmış, daha detaylı bir inceleme ile büyük bir popülasyon taraması sonucunda gerçek suçluya ulaşılmıştır. Aynı yıl A.B.D'de bir tecavüz olayında DNA verileri başarı ile kullanılmış hemen sonrasında DNA verilerinin delil olarak kullanımının legal temeli oluşturma çalışmaları başlanmıştır. 1996 yılında bu yolla incelenecek olan delillerin toplanma ve inceleme şekillerinin standardizasyonu tamamlanmış, bu tarihten sonra DNA verileri deneysel olmaktan çıkmış, kanuna uygun delil kategorisinde yerini almıştır. Dünyada Adli Bilimlerde DNA çalışmaları bu noktada iken yurtdışında konu ile ilgili çalışmalar eşzamanlı yürütüldü ve kullanıma sunuldu (3,4).

Son derece yüksek duyarlılık, ayırım gücü ve güvenilirlik gösteren DNA analizlerinin uygulamaya konması ile birlikte daha önce güvenilir teknikler olarak bilinen kan grup ve alt gruplarının tayini ile polimorfik enzim ve protein çalışmalarına son verildi. DNA incelemeleri çok az başlangıç materyali gerektirdiklerinden, olay



yerinde bulunabilecek minimal düzeydeki örneklerden hareketle sonuca ulaşılabilir. Ayrıca DNA molekülü stabildir, kan hücreleri ve enzimler gibi bozunmaya eğilimli değildir ve teknik hata olmadığı sürece yanlış kişileştirme yapılmaz. Oysa şimdiye kadar kullanılan tekniklerde hata yapma ve yanlış yere suçlama çok olası idi. Bu nedentle ABD'nin New York kentinde 'Suçsuzluk projesi' adı altında cezası eski teknikler kullanılarak kesinleşmiş, ancak suçsuz olduklarını iddia eden kişilerin biyolojik delillerinin DNA düzeyinde tekrar incelenmesi yoluna gidilmiş, yargıda yepyeni bir uygulama gerçekleştirilmiştir.

Söz konusu projede öncelikle tekrar değerlendirilecek örnek arandı ancak eski tekniklerin çok fazla materyal kullanmaları veya örneklerin imha edilmiş olmaları nedeni ile davaların %70'i incelenemedi. Son derece etkileyici olan gerçek ise geri kalan olguların %60'ının, suçlu olarak tespit edilmiş kişilerin lehine sonuçlanması olmuştur. Bu güne kadar A.B.D ve Kanada'da çok sayıda insanın suçsuzluğu kanıtlandı ve DNA incelemeleri aniden ortaya çıkan ve 'suçsuzluğun altın standardı' olarak etkili olan bir kara kutu olarak nitelendirildi.

DNA delillerinin adli alanda kullanılmaları, yanlış yere suçlanmış kişilerin suçsuzluklarının açığa çıkması veya suçun aydınlanmasındaki önemleri ile birlikte çeşitli teknik, pratik ve etik sorunların doğmasına da neden olmuşlardır. DNA delillerinin hukuka uygun olup olmadıkları her zaman gündeme gelmektedir. Dünya kamuoyunun oldukça yoğun bir biçimde ilgisini çeken O.J. Simson davasında, her ne kadar pozitif bir DNA identifikasyonu gerçekleşmiş ise de, toplanan delillerin hukuka uygunlukları kesin olmadığı şüphesi bulunduğu jüri sanığı suçsuz bulmuştur.

### Delil Olarak DNA ve Genetik İşaretler

Adli bilimlerde kişileştirme dendiğinde esasen iki biyolojik örneğin genetik materyalinin karşılaştırılması sonucunda, kaynak belirtimine gidebilmek anlaşılır. Aynı mantık parmak izi, diş izi, kurşun tayini, kıl ve lif tayini, ses spektrogramları, nötron aktivasyon analizi kan grubu ve serum proteini tayini ve son olarak DNA incelemeleri için geçerlidir. Bu tür karşılaştırmaların

sonucunun mahkemede delil oluşturabilmesi, ancak kullanılan tekniklerin kabul görmüş bilimsel teknikler olması durumunda mümkündür. DNA analizine uygun örnekler çekirdekli hücreleri içeren biyolojik materyal ile sınırlanmıştır. Günümüzde başarıyla DNA çekitlemesi ve tiplendirmesi yapılabilen biyolojik materyaller kan ve kan lekesi, semen ve seminal sıvılar, doku ve organlar, kemik ve dişler, saç ve tırnaklar, tükürük, idrar ve diğer biyolojik sıvılar şeklinde sıralanabilir (5).

### Genetik Polimorfizm DNA ve Adli Bilimler

Adli bilimler alanında genetik polimorfizmin kullanımı yeni değildir. 1904 yılından bu yana kan, semen, saç ve diğer biyolojik materyallerin analiziyle bireylerin identifikasyonu gerçekleştirilmektedir. Tarihsel olarak ABO kan grubu sistemleri Rh tiplendirme sistemi, HLA doku uygunluk antijenleri veya PGM, ADA ve GC gibi enzim, protein ve izoenzimlerin kullanımıyla gerek dünyada gerekse yurdumuzda uzun yıllar identifikasyon gerçekleştirilmiştir (6). DNA parmakizi veya DNA profilinin oluşturulması kişiler arasında farklılık gösteren ünitelerin sayılması ve tiplendirilmesi anlamına gelir. Bu tekrar ünitelerinin oluşturduğu uzunluk polimorfizmine dayanarak kişi identifikasyonu gerçekleştirilebilmektedir. Değişken sayıda ardışık tekrar (VNTR) olarak adlandırılan bu tekrarlar ilk yıllarda sınırlandırılmış parçacık uzunluk polimorfizmi (RFLP) adı ile bilinen teknik ile incelendi. Söz konusu teknikte DNA molekülünü belli yerlerden parçalayarak farklı uzunluklarda zincirler oluşturma özelliğine sahip restriksiyon enzimleri kullanıldı. Elde edilen parçalar daha sonra radyoaktif bir izotop ile DNA'ya bağlanabilen kısa bir zincir halindeki gerek tekli gerekse çok lokuslu probalar kullanılarak identifiye edildi. Otoradyografi kullanılması sonucunda son ürün, çeşitli yoğunluk ve aralıklarla bir seri çizgiler taşıyan radyograf şeklinde elde edildi. Her insan farklı çizgiler göstereceğinden dolayı şahit örnek ile karşılaştırma yapıldı. Yöntem hızla Adli Bilimler laboratuvarlarına adapte edildi ve 15 yıl içinde olay yeri incelemelerinden neseb tayini olgularına kadar her alanda uygulamaya alındı. Bu arada sürekli olarak teknikler geliştirildi ve mükemmelliğe ulaşılmaya çalışıldı.



Önceleri 6 ile 8 hafta sürebilen incelemeler artık birkaç saat içinde tamamlanabilmektedir. Yukarıda sözü edilen ve önce tek lokuslu problemler daha sonra multi lokus problemler kullanılarak incelemelere uygulanan RFLP tekniğinin gün geçtikçe bazı olgularda sorun oluşturduğu ortaya çıktı. Kontrol edilemeyen bakterial kontaminasyon içerebilen örneklerde sonuçların güvenilirliği tartışıldı. Konu önemli idi çünkü incelenen örneklerin büyük bir çoğunluğunu olay yerlerinden elde edilen biyolojik örnekler oluşturur. Bu örneklerde kontaminasyonu kontrol etmek imkansız olduğundan adı geçen teknolojinin sadece taze kan kullanılabilir olacak olgularda sınırlı olarak uygulanmasına karar verildi. Her şeye rağmen çok yüksek bir ayırım gücüne sahip olduklarından deteksyon yöntemi radyoaktiviteye dayansa da halen bazı laboratuvarlar bu teknolojiyi kullanmaktadırlar. Bu arada teknoloji gelişmiş, polimeraz zincir tepkimesi (PCR) kullanımı ile polimorfik lokus incelemelerinin standardizasyonu gerçekleşmişti. PCR teknolojisinin alkışlarla kabulünden sonra rutin laboratuvarlarında standardize edilen ilk polimorfik DNA lokusu HLADQA1'dir. Hücresel düzeyde polimorfizminden uzun yıllar yararlandığımız doku uygunluk kompleksinden bu kez de DNA düzeyinde bilgi almaya başladık. Bu polimorfik lokusta allele özgü bir çok varyasyon ters nokta emdirimi yöntemiyle tek bir nükleotid değişimi düzeyinde tespit edilebilmektedir. Prensibin kabul görmesinden hemen sonra ticari tipleme kiti üretilmiş, allele özel oligonükleotid (ASO) problemleri naylon membran striplerine emdirilmiş, kolorimetrik bir alel tanımlanması sağlanmıştır. İstatistiksel değerlendirmedeki gücünün tespiti dünya popülasyonları ve Türkiye'de tamamlandıktan sonra sistemde yerini aldı (7). Bundan hemen sonra aynı tipleme tekniğini kullanan bir dizi polimorfik işaret HLADQA1'e ek olarak Polymarker (PM) adı altında kitleştirildi. Ancak tümünde daha önce polimorfizmi hakkında bilgimiz olan hatta büyük ölçüde ürün düzeyinde kullandığımız lokuslar adapte edildi. Örneğin PM içerisinde kan grubu alt gruplarından glikoforin, D vitamini bağlayıcı proteini ve hemoglobin gibi moleküllerin DNA lokusları bulunuyordu. Her ne kadar DNA teknolojisi kullanılıyor idi ise de esasen dışlama

gücü açısından herhangi bir fark yoktu. Kaldı ki adli bilimlerde kullanılması önerilen lokusların kodlama yapmayan DNA bölümlerinden olması özellikle önemli ve hassas bir noktadır. Amacımız örneği idantifiye etmektir. Kişinin yapısı hakkında bilgi sahibi olmak değildir. İşte bu nedenle araştırmacılar farklı arayışlar içine girdiler ve yıldırım hızı ile DNA'nın kodlamayan bölgelerinde bulunan kısa ardışık tekrarlar (STR) gündeme geldi. Son zamanlarda FBI dahil olmak üzere hemen tüm laboratuvarlarda kullanılan bu polimorfik sistemlerin özelliklerine ileride detaylı olarak değinilecektir. Her ne kadar yurdumuzda ve tüm dünyada mahkemelerin çoğu DNA analizinin gerisindeki metodolojinin temelini kabul etmiş olsa da DNA'yi delil olarak kullanırken dikkat edilmesi gerektiği bir gerçektir. Uygulanan metodoloji toplama, koruma ve testlerin güvenilirliği her zaman denenmelidir. Hala önemini kavrayamadığımız standardizasyon ve akrediasyon kavramlarının yerleştirilmesi insanların gelecekteki haklarında kararların verildiği sonuçlarımızın güvenilirliğinin her an ispatlanabilir olması şarttır. Bu da ancak uluslararası normlarda bir kalite kontrolü ve kalite güvencesi programının oluşturulması ile mümkündür.

#### Ardışık Kısa Tekrarlar ve DNA Tiplemesi

Ardışık olarak tekrarlanan (STR) DNA dizinleri insan genomunda yaygın olarak bulunmakta, kişiler arası yüksek farklılık (polimorfizm) göstermektedirler. Bu özelliklerinden dolayı kişileştirme ve genetik haritalama dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılabilirler. Söz konusu ardışık tekrarlar, tekrar eden ünitenin büyüklüğüne göre çeşitli gruplara ayrılmaktadırlar. Minisatelitler (değişken sayıda ardışık tekrarlar veya VNTRLar) 9-80 bç'lik çekirdek tekrarlar içerirken, mikrosatelitler (kısa ardışık tekrarlar veya STRlar) 2-5 bç'lik tekrarlardan oluşur. Adli Bilimler alanında özellikle PCR tekniği ile kolaylıkla ve hatasız çoğaltılabilen tetranükleotidler tercih edilmektedir. Yeterince polimorfik özellikte olduklarından, birden fazla STR lokusu incelenip değerlendirildiğinde belli bir popülasyonda yüksek derecede ayırım sağlamak mümkün olmaktadır. PCR temelli STR'lar daha büyük olan ve Southern blotting teknikleri ile incelenebilen



VNTR'lara kıyasla daha avantajlıdır. Daha küçük olduklarından ayrılabilen net alleller şeklinde elde edilebilmekte, tek baz çifti farkı bile incelemelerde yakalanabilmektedir. Netlikleri belli bantlar şeklinde ayrılabilen alleller, sonuçların farklı laboratuvarlarla paylaşılacağı ve laboratuvarlar arası işbirliği yapılabileceği anlamına gelir. Ayrıca STR'lar çok az miktarlarda ve hatta degrade olmuş DNA'da dahi sonuç vermektedirler. Böylece DNA'nın miktarı ve şekli RFLP tekniklerinde olduğu şekilde sorun olmamaktadır (8).

### DNA Tiplemesinde Sıklıkla Kullanılan STR Lokusları

İnsan genomunda haritalanmış yüzlerce STR sistemi mevcuttur ancak kişi identifikasyonunda bunlardan ancak onda biri kullanılmaktadır. Tiplenecek lokusların özellikle her birinin farklı kromozomda lokalize olmuş olmaları aranmakta, çeşitli primer çiftleri ile PCR amplifikasyonuna tabi tutulmaktadırlar. Her ne kadar günümüzde tetranükleotid tekrarlı STR'ler tercih ediliyor ise de bazı tri veya pentanükleotid tekrarlı STR'de kullanılmaktadır. Bir STR sisteminin kullanılabilirliği yüksek heterozigotluk, değişmez tekrar ünitesi, ayrıştırılabilir alleller, kolay amplifikasyon gibi parametreler ile ölçülür. Şekillerine göre gruplandırılmış çeşitli STR tipleri mevcuttur:

- Bir tekrar ünitesinden oluşan basit STR'ler: FES/FPS
- Uyumsuz aler gösteren STR'ler: HUMTH01, F13A1
- İki veya daha fazla tekrar ünitesi içeren STR'ler GABRB15
- Karmaşık ve değişken alleleri olan STR'ler: VWA
- Kompleks tekrarlar: D21S11
- İleri değişken tekrarlar: SE33

### STR Tiplemelerinde Kullanılan Teknoloji

STR DNA analizinde yüksek ayrılcılığı olan ve tek baz farkını gösterebilen denature edici poliakrilamid jeller kullanılır. Ancak günümüzde poliakrilamid jeller tek ayrıncı ortam olmaktan çıkmış, 10 cm uzunluğunda ve bir mm kalınlığında agaroz jellerin de tetranükleotidleri ayırabilecek güçte olduğu gösteril-

miştir. Hatta dinükleotidlerin bile MetaPhor agaroz ile ayrıştırılıp SYBR yeşili boyar maddesi ile de görünürleştirilebildikleri bilinmektedir. Elektroforetik ayırımdan sonra DNA parçacıkları gümüş nitrat ile görünürleştirilebilir. Bu tür görünürleştirme pahalı teknolojik donanım gerektirmediğinden floresansa dayanan görünürleştirmeden çok daha ucuzdur. Ancak yüksek ayırım jelleri kullanıldığında daha önce sözü edilen çift bant görme söz konusudur. Bu durum karışım örnekleri incelendiğinde sorun oluşturabilmektedir (9). Bu durumda çeşitli şekillerde yapılabilen floresans ile işaretleme tercih edilmektedir. En çok bilinen yöntemde PCR primerinin 5'ucuna bir floresans veren boya katmaktır. ABI 3700 gibi otomatik floresans deteksiyon sistemleri bu tip işaretleme stratejilerini tercih etmektedir. Alternatif olarak, kelatlaşan boyalar, DNA bazları arasına yer alırlar ve özellikle PCR sonrası boyama için kullanılırlar. Elektroforetik ayırım sonrası DNA parçacıklarının deteksiyonu için kullanılabilen çeşitli tarayıcılar vardır. STR analizlerinde tarayıcı kullanmanın avantajı yüksek düzeyde bir dijital data stoğu oluşturabildiğinden önemlidir. Bu şekilde aynı anda birden fazla jel yürütülebilir ve daha sonra bilgi depolanabilir. Bu konuda Hitachi FMBIO ve Molecular Dynamics ve tarayıcıları kullanılmaktadır.

STR allelleri ayırmak, görünürleştirmek ve tiplemek için çeşitli otomatik floresansa dayanan sistem mevcuttur. Jel temeline dayananlar PE Applied Biosystems LI-COR ve Pharmacia Biotech'ten ALFexpress DNA dizinleyicisi sayılabilir. Yukarıda sayılanlardan her birinde DNA parçacıkları elektroforez sırasında lazerle indüklenen floresans ile detekte edilirler. Farklı renkli bir internal lane standart kullanılır ve her örnek karşılaştırılır. Her ne kadar bu sistemlerde deteksiyon otomatik ise de gene jel dökmek gerekir ve DNA örnekleri manuel olarak uygulanır. Söz konusu sistemlerde çoklu lokuslar iki saatten kısa sürede tiplenebilir. ABI PRISM sistemi birden fazla florofor kullanarak çakışan STR lokuslarını da multipleks oluşturarak üpleyebilmektedir.

**Kapiler elektroforez (KE)** kullanımı ile STR allelleri saatler yerine dakikalarda tiplenebilir. KE'de kullanılan ince kapilere yüksek voltaj uygulanır ancak



jellerde olduğu gibi yüksek ısı oluşmaz. Yüksek voltajda da hızlı bir ayırım sağlanır, ayrıca jel dökme ve örnek yükleme basamaklarının hepsi otomatik olduğundan oldukça avantajlıdır. Kapiler elektroforezin esas gücü, son zamanlarda geliştirilen ve birden fazla kapilerin paralel olarak yürüdüğü **kapiler sıra elektroforezi (KAE)** ile açığa çıkmıştır. Ayırım süreleri aynı anda yürüyen 48 veya 96 örnek için 20 ile 40 dakika arasındadır. KAE ilk olarak 1992 önerilmiş olup günümüzde Molecular Dynamics (Sunnyvale, CA) ve PE Applied Biosystems (Foster City, CA) tarafından ticari olarak kullanıcılara sunulmuştur (10). Günümüzde geliştirilmiş olan MegaBACE 1000 ve ABI Prism 3700 gibi 96 kapiler sıra içeren ve esasen büyük miktarda dizin analizlerinin yapılması için planlanmış aletler ile sonuç eldesi olağanüstü hızlanmıştır. Aletlerin kullanılabilirliği son zamanlarda 8000 genotipin 48 kapilerli aletle birkaç günde tamamlanmış olma örneği ile gösterilmiştir. Bu tür aletlerin DNA veri bankası oluşturan kuruluşlar için uygun olduğu görülmektedir (11).

### Gelişen Teknoloji

Son zamanlarda camda kapiler elektroforez kanalları oluşturulmaya başlanmıştır. Bu tür ayırma kanallarının küçüklüğü nedeni ile ayırma süreleri klasik kapiler elektroforez ile kıyaslandıklarında çok aza indirgenebilmiştir. Birkaç santimetre büyüklüğünde olan bu kanallarda ayırım birkaç saniyede gerçekleşebilmektedir. KE ve PCR mikroçip içine entegre edilmiştir. Böyle bir düzenek her ne kadar şu anda rutin olarak kullanılsa da ileride olay yerinde DNA incelemelerine olanak tanıyacağı ve klasik laboratuvar anlayışını değiştireceği için çok önemlidir. 1999'da Dieter Schmalzing ve arkadaşları MIT Whitehead Enstitüsünde renkli ve çift dalga boylu lazerle indüklenen floresans deteksiyon sistemi kullanarak 4 lokuslu multipleksi (CSF1PO, TPOX, TH01, and VWA) 45 saniyede ayırabilmiştir (12).

**Kütle Spektrometrisi** DNA örneklerinin analizinde son derece hızlı bir yöntemdir. Bir DNA parçasının kütlesi saniyenin fraksiyonu hızında elde edilebilir. Son yıllarda büyük DNA moleküllerinin iyonizasyon zorluğunun üstesinden gelebilmek için birçok çalışma yapılmış oldukça da yol alınmıştır. Taranenko

adlı araştırmacı tarafından 1998'de 150 bç'lik STR alellerinin MALDI-TOF yöntemi ile ayrılabilirdiği bildirilmiş, GeneTrace Systems (Alameda, CA) araştırmacıları ise HUMTH01, FES/FPS, F13A01, CSF1PO, sistemlerinin de dahil olduğu bir STR grubunu PCR primerlerini tekrar ünitelerine yaklaştırarak, kütle spektrometrisi ile ayrıldığı bildirilmiştir (13,14)

### Kriminal İdentifikasyonda DNA Dizini Analizi

DNA teknolojisinin bu alanda kullanımının bir devrim niteliği taşıdığı bir gerçektir. Konvansiyonel sistemlerle çalışırken, genetik aktarım bilgisizliğinden kaynaklanabilen, elde olmayan nedenlerle hatalı sonuç verme riski, DNA çalışmaları ile minimuma indirgendi. Ancak herşeye rağmen, şu anda rutinde kullanılan DNA ile identifikasyon kitleri belli bir lokusun dizinini global anlamda değerlendirmektedir. Başka bir deyişle, lokus üzerinde, çeşitli popülasyonlar için yapılmış olan polimorfizm çalışmaları sonucunda belirlenmiş mutasyon noktaları incelenmektedir. Dolayısıyla, şu ana kadar yapılan çalışmalarda, rastlanmamış herhangi bir mutasyon, bu kitlerle belirlenemez, belirlemediği gibi hatalı suçlamalara da neden olabilir. Yanlış değerlendirme hatalı dışlamalara neden olur. Bu tür sorunları çözebilmek için daha karmaşık ancak çok daha kesin sonuç elde edebileceğimiz DNA dizini analizi teknolojisi kullanılmalıdır. DNA dizini analizi ile nükleotid düzeyinde polimorfizm saptamak mümkün olmaktadır. Bu alanda son yıllarda otomatik dizini analizi aletlerinin geliştirilmesi ile tekrarlanabilirlik, güvenilirlik ve hız artmış, yüksek ayıncılığı olan poliakrilamid jellerde elektroforetik yürütme, ayrıca elektroforez süresince deteksiyon olanağı yöntemi manuel dizinleme karşısında tercih edilir duruma getirmiştir (15).

Adli bilimler alanında, identifikasyon çalışmalarında, tartışılır verilere kesin sonuç getirebilmek amacıyla, sıklıkla kullanılan HLA-DQA1 lokusunun dizini analizi otomatik dizini yöntemi ülkemizde standardize edilmiştir (16). Ayrıca, olay yerlerinden elde edilen biyolojik materyalin çok kısıtlı miktarlarda bulunduğu varsayımından yola çıkarak, bu tür örneklerden maksimum yararlanma amacı kullanılan ve aşağıda açıklanan mitokondrial DNA dizini analizleri de büyük önem kazanmıştır.



### Mitokondrial DNA Çalışmaları

Adli olguların aydınlatılmasında sıklıkla eser miktarda biyolojik materyalin DNA düzeyinde incelenmesi gerekir. Bu tür örneklerde yeterli miktarda nükleer DNA'ya ulaşmak her zaman mümkün olamamaktadır. Mitokondrilerin içinde bulunan ve ileri derecede değişkenlik gösteren mt DNA her hücrede en az 100 kopya halinde bulunduğu için çok daha doğru ve kolay bir şekilde sonuca ulaşmamıza yardımcı olur. Mitokondriler nükleer genomdan ayrı olan ekstra kromozomal bir genoma sahip hücre organelleridir. Nükleer DNA ile karşılaştırıldığında mt DNA hücre içerisinde çok fazla kopyaya sahiptir. Anne tarafından kalıtılan bu DNA genel olarak rekombinasyona uğramayan çembersel ve küçük (16,5 kb) bir yapıya sahiptir. Mitokondrial DNA'nın dizin analizi son yıllarda adli bilimler alanında büyük önem kazanmıştır (17). Nükleer DNA ile incelenmesi çok zor olan eski kemikler, ileri derecede degrade olmuş biyolojik materyal veya tek ve köksüz kal örneklerinde mt DNA ile büyük başarı elde edilmektedir. Genel olarak mitokondrial DNA'ya bağlı olarak identifikasyon, ileri değişken HVR1 ve HVR2 bölgelerinin dizin farklılığına dayanmaktadır. Söz konusu bölgeler yaklaşık 400 bp uzunluğunda olup çok yüksek düzeyde polimorfizm göstermektedir.

İnsan hücreleri 100 ile 10 000 mt DNA kopyası içerir. Dolayısıyla her ne kadar mt DNA genomun %1'ini oluşturuyorsa da hücre içindeki kopya sayısı çok büyük olduğundan kriminal laboratuvarlarda incelenmesi istenen ve genellikle çok az miktarlarda bulunan biyolojik delillerden identifikasyona gidebilmek mt DNA yoluyla çok daha kolay olmaktadır.

Mt DNA'nın bir diğer özelliği de anne tarafından kalıtılmasıdır. Fertilizasyon süresince mitokondrilerin %99,9'u ovariumdan aktarılmaktadır. Bunun sonucunda anne tarafından tüm bir ailenin aynı mitokondrial genomu taşımaları beklenir bu da adli bilimlerde önemli bir konu oluşturan annelik tayinlerinde çok büyük yarar sağlar (18). Mitokondrial DNA'nın diğer bir özelliği de genomik DNA'dan 5-10 kez daha hızlı mutasyona uğramasıdır. Her ne kadar mt DNA'nın hızlı bir şekilde mutasyona maruz kaldığı biliniyorsa da kullanılan inceleme teknikleri ile

heteroplazminin net bir şekilde görülebilmesi hata yapma olasılığını minimuma indirmektedir (19). Ayrıca yeni mutasyonların oluşma hızının bir jenerasyondan diğerine çok düşük olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle adli bilimlerde olgu aydınlatmada önemli bir yer almaktadır. Ancak bu bilginin aile incelemeleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Avrupa popülasyonu düşünüldüğünde kişilerarası ortalama 8 nükleotide farklılık görülmektedir (20).

Adli bilimler alanındaki uygulamada HVR1 ve HVR2 bölgelerinin her ikisi de bir referans standart ile birlikte çoğaltılarak incelenmektedir. Dizinlerin farklılığı dışlama anlamına gelmektedir. Çeşitli mt DNA inceleme teknikleri bulunmasına rağmen laboratuvarlararası gerçekleştirilen incelemelerde otomatik dizin analizinin en güvenilir identifikasyon tekniği olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde gerek yöntemin standardizasyonunun sağlanması gerekse toplumumuzda var olan mutasyonlarla ilgili çalışmalar İÜ. Adli Tıp Enstitüsünde sürdürülmektedir

### Irza Geçme Olguları ve y Kromozomu Polimorfizmi

Günümüze dek yapılan birçok çalışma, şiddet olayına karışmış insanlar içerisinde erkek suç oranının büyük bir çoğunluğa sahip olduğunu göstermiştir. Verilere göre şiddet olaylarının % 93'ü, cinsel saldırıların ise %99'u erkekler tarafından işlenmektedir. Bu durum, adli amaçlı Y kromozomu DNA çalışmalarının, suçların aydınlatılmasında ne denli önemli bir parametre olduğunu göstermektedir (21).

Y kromozom temelli kriminal identifikasyon, uygulamada sınırlı ancak çok faydalı bir analiz yöntemi olup aynı cinsel saldırı olayında birden çok kişinin şüpheli bulunması, kanıt olabilecek semen lekесinin azlığı veya sperm hücrelerinin yokluğu gibi durumlarda oldukça aydınlatıcı bilgiler vermektedir (22). Bunun yanında erkek ve kadın kan lekelerinin karışmış olduğu olgularda Y kromozomu kendi başına olayın çözümünde oldukça etkili diğer otozomal işaretler ile beraber değerlendirildiğinde oldukça güçlü kanıtlar sağlar (23,24). Y kromozomunun rekombinasyona girmeyen bölümü çok düşük bir mutasyon oranına sahiptir.



Daha önceden var olan ve yeni oluşabilecek mutasyonlar babadan oğula doğrudan aktarılır. Bunun bir sonucu olarak baba ve erkek çocuğunda tamamen aynı haplotipler saklı bulunur. Buradan yola çıkarak babalık davalarında şüpheli babanın çeşitli sebeplerden dolayı yokluğunda, erkek akrabalarından Y kromozomu aynı bilgiyi içerdiğinden alınacak kan örnekleri ile kolayca doğru sonuca ulaşılabilir. Bu durum özellikle fethi kabir çalışmalarının yapılmasına gerek kalmadığından önem kazanmaktadır.

Y kromozomu üzerinde kişileştirmeye yarayabilecek ve popülasyon incelemeleri halen süren iki tür polimorfik sistem mevcuttur. Bunlardan ilki bir grup STR olup olay yeri incelemelerinde çok yararlıdır, bir diğeri ise tek lokus polimorfizmi (SNP)'dir. SNP halen evrim çalışmalarında yaygın olarak kullanılmakta olup kriminal identifikasyona uyarlanmaları İ.Ü. Adli Tıp Enstitüsü ve A.B.D Stanford Üniversitesi ortak projesi kapsamında yürütülmektedir.

### Sonuca Ulaşma, Suçluluk veya Suçsuzluğun Belirlenmesi

Yukarıda anlatılmış olan çeşitli tekniklerle gerçekleştirilen genetik işaretlerin analizi ile, özellikle suçsuz insanların dışlanması amaçlanır. Bir başka deyişle suçsuz kişinin suçlu olarak yargılanması engellenmek istenir. Kişi inceleme sonunda dışlanmış ise sorun tümü ile ortadan kalkmaktadır. Ancak genetik analiz ile dışlanamamış bir kişi hiç bir zaman "suçlu" addedilemez. Böyle bir durumda, analiz sonuçlarının farklı bir açıdan istatistiksel olarak değerlendirilmesi, adli olayların aydınlatılması açısından yararlıdır. İstatistiksel değerlendirme yapabilmek için öncelikle incelemeye alınmış olan parametrelerin popülasyonda rastlanma sıklıklarının bilinmesini gerektirir. İşte bu nedenle laboratuvarlarda uygulamaya dahil edilecek her polimorfik lokusun öncelikle popülasyon içi ve popülasyonlar arası gen sıklıkları belirlenmelidir. Gerek yurdumuzda gerekse yurt dışında hemen tüm ülkelerde bu tür çalışmalar gerçekleştirilmiş ve sonuçlar yayınlanmıştır (25). Esasen popülasyonlar arası anlamlı farklılıkların belirlenmesi dar istatistiksel anlamda iki büyüklüğün arasındaki anlamlı farklılıktan ziyade bu farklılığın genotip olasılığı belirlemede oluşturabileceği hatadır.

Başka bir deyişle, böyle bir farklılığın yanlış değerlendirilmesi adli bilimcinin kararda hata etmesine neden olabilir.

Bu tür hataların önlenmesi amacıyla olgu aydınlatmada doğru ve kesin sonuca ulaşmayı sağlayacak, coğrafi dağılım temelinde genetik uzaklık saptamasına gidilmelidir.

Genetik uzaklığın anlamlılığı durumunda, adli bilimlerde olgu aydınlatmada bölgesel frekansların kullanımının gerekliliği ortaya çıkacak, anlamsızlığı durumunda ise tek bir frekans kullanımı önerilecektir. Elde edilecek veriler doğrultusunda her iki durumda da sağlıklı ve haksızlığa meydan vermeyecek nitelikte verilerin adli bilimlerde kullanılması sağlama olacaktır. Söz konusu istatistiksel yaklaşımlarda, değerlendirmelerin kişileri haksız yere suçlamayacak nitelikte olmaları şarttır. Bu nedenle farklılıkların anlamlılığı üzerinde özellikle durulmalıdır.

### DNA Teknolojisinin Yargı Sistemine Uyarlanması

Gücü ve yararı yadsınamayacak olan bu yeni teknolojinin yargı sistemlerine uyarlanması başlı başına bir çalışma alanı oluşturmuştur. DNA delillerinin ortaya çıkması ile yepyeni bir soruşturma şekli oluştuğu gibi mahkeme kararları ve mahkumiyetler sorgulanır hale gelmiştir. Bunun üzerine 1997'de A.B.D'de DNA delillerinin yargıdaki işlevi, mahkumiyet sonrası durum, olay yeri incelemesi, delil toplanması, adli işlemler, laboratuvarlar oluşumu ve araştırma geliştirme alt başlıkları altında incelemeler gerçekleştirilmek üzere, yargı mensupları, hakimler, savcılar savunma, soruşturma ekipleri, bilim adamları, laboratuvar yöneticileri ve akademisyenlerden oluşan çok geniş bir ekip kuruldu. Bu ekip her bir konu ile ilgili raporlarını yargı sistemine sunmakta ve böylece hukuka uygunluk adına uyulması gereken bir standartlar zinciri oluşturmaktadır. Yurdumuzda benzer çalışmalar bir miktar üniversitenin zorlaması ile bir miktar da yaşanan gelişmelere seyirci kalamayacağından yargı sisteminin kendisinden kaynaklanan bir baskı ile başlamıştır. Ancak şunu belirtmek gerekir ki her ne kadar zor gibi görülüyorsa da adalet sistemimiz bilimsel gelişmeleri kabule açıktır ve yeni uygulamaları kabulden öte talep etme eğilimindedir. 1993 yılından itibaren mahkemelerimiz İ.Ü. Adli



Tıp Enstitüsü tarafından DNA delilleri kullanımı ile sunulmuş raporları değerlendirmiş ve onlara dayanarak kararlar vermiştir.

### DNA Verilerinin Paylaşımı DNA Bankaları ve CODIS Sistemi

FBI tarafından 1990'da oluşturulmaya başlanan 'combined DNA index system' kelimelerinin baş harflerinden oluşan CODIS sisteminde, herhangi bir olay yerinde bulunan biyolojik örneklerden elde edilen DNA verileri, suçluların DNA verilerini içeren bir veri bankasındaki bilgilerle karşılaştırılabilmektedir. Bu sayede hızla suçlu idantifikasyonu yapılabilmektedir. Sağladığı yararlar nedeni ile son derece büyük popülerite kazanmış olan bu sistemi adapte etmek için birçok ülkede çok ciddi çalışmalar başlatılmıştır. Her ülke için bir kanuni düzenleme gerektiren CODIS veya başka bir deyişle DNA veri bankalarının oluşturulabilmesi sanıldığı kadar kolay değildir. Hangi suçtan hüküm giymiş kişilerin verilerinin dahil edileceğinden başlayarak, bir dizi etik sorunu da beraberinde getiren bu bankaların işlevsel önemi çok büyüktür. Özellikle cinsel suç işleyen kişilere hızla ulaşabilmenin en kolay yolu bu tür düzenlenmiş bir veri bankasından geçer (26). Ülkemizde bu tür bir veri bankasının en iyi şekilde kurulabilmesi için girişimler mevcuttur (27).

### Genetik Bilgi Yolu ile Suçu Önleme?

DNA profili suçun aydınlatılmasından ziyade önlenmesinde etkili olabilir mi? DNA'nın deşifre edilmesi ve değerlendirilmesi sonucu bu soruya 'belki' cevabı verilebilir. Saldırganlığın genetik aktarımlı olduğunu öne süren varsayımlar mevcuttur. Bu konuda moleküler düzeyde veri olmamasına rağmen beyinde ruhsal durum, kişilik ve davranış biçimleri ile ilgili olan bazı nörotransmitterlerin reseptörlerinin incelenmesi ülkemizde ve dünyada çeşitli araştırmacılar tarafından yayınlanmıştır (28).

Madde bağımlılığı etiolojisi psikolojik ve biyolojik faktörlerin kompleks bir etkileşimi olarak değerlendirilmektedir. Bu faktörlerden bazıları sosyoekonomik durum, eğitim, maddelerin arzı, toplum baskısı çocukluk dönemi psikiyatrik bozukluklar ve kişiye özgün mutant genler şeklinde sıralanabilir (29). Kişinin gene-

tik yapısının madde bağımlılığı ile olan ilgisi son yıllarda ciddi bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Her ne kadar tek bir gen bu tür davranış şekline neden olmu-yorsa da bazı genlerin ilgili olabildikleri hatta polimorfik şekillerinin anlamlılığı ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır. Moleküler genetik incelemeler, günümüzde, yukarıda sözü edilenlerle ilgili olan madde bağımlılığı olgusunu en temel düzeyde, 'insan geninde' inceleyebilecek konuma gelmiştir. DNA inceleme teknikleri geliştikçe genlerle çeşitli davranış bozuklukları arasında ilgi kurma çalışmaları da hız kazanmıştır. Bu kapsamda ilgi dendiğinde, belli bir genetik varyantın (alelin) belirlenmesi ve söz konusu varyantların belli bir hastalık taşıyan kişilerde görülme sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı bir düzeyde olması anlaşılmaktadır (30).

Günümüzde, madde bağımlılığının nörokimyasal temeli, dopamin sistemine ve bu sistemin polimorfik özelliklerine bağlanmaktadır. Bu sistemin D2 reseptörünün farklı şekillerinin bağımlılıkla ilgili olduğu düşünüldüğünden, polimorfik sistemin varyantlarının sıklıkları çeşitli şekillerde incelenmektedir. Söz konusu sistemin Taq I A1 varyantının geniş bir madde grubu bağımlılığında frekans farkı gösterdiği söylenmektedir. Konu ile ilgili olabilecek diğer genlerin DA D1, D3 D4 ve D5 olduğu bildirilmektedir (31).

Dopamin D2 reseptörü polimorfizminin her tür genetik polimorfizmde olduğu gibi, popülasyonlar arası frekans farkı gösterdiği bilinmektedir Goldman ve arkadaşları 16 farklı popülasyonda yaptıkları çalışmada A1 aleli sıklıklarını anlamlı derecede farklı bulmuşlardır. Bu nedenle çeşitli ülkelerde çeşitli araştırmacılar kendi sıklıklarını belirlemektedir (32,33). Madde bağımlılığı ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek davranış bozuklukları Adli Bilimler alanını yoğun bir biçimde ilgilendirmektedir. Çalışmaların sonuçlarının suçu aydınlatmada önemli olacağı bir yana son yıllarda tüm dünyada yaygın olan suçu önleme ve denetleme mekanizmalarında rol oynaması beklenmektedir. Dopamin D2 reseptörünün A1 alelinin bağımlılık ile ilgili tespit edildiğinde, özellikle küçük yaşlarda bu geni taşıyanların risk grubu ihtimali belirlenebilecektir. Bu durum geleceğe yönelik olarak suçu önleme



stratejilerinin oluşturulabilmesi açısından son derece önemlidir.

Hiçbir zaman çevresel faktörleri yok saymamız veya etkilerinin önemsiz hale gelebileceğini düşünmeyiz. Bu faktör her zaman etkili olacaktır. Ancak genetik olarak bazı eğilimlerin tespit edilebilmesi durumunda eğitim ve kontrol yoluyla söz konusu eğilimlerin ortaya çıkması engellenecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Saferstein R. Criminalistics An Introduction to Forensic Science Prentice Hall Upper Saddle River NJ 07458 USA 1998;402-420.
2. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein S. 'Hypervariable minisatellite regions in human DNA' Nature 1985;314: 67-73.
3. Atasoy S, Abacı E, Brinkmann B, et al. The Distribution of HUMTH01 Polymorphism In Northern Turkey and its Evaluation in Paternity Investigations. XIIIth Meeting of The International Society of Haematology (European and African Division), 3-8 September 1995, İstanbul, Türkiye.
4. Atasoy S, Abacı Kalfoglu E, Şişman Yükseloğlu H. HLA DQA1, LDLR, GYPA, HBBG, D7S8 and GC Allele and Genotype Frequencies in Turkey and their use in Civil and Criminal Paternity Investigations. American Academy of Forensic Sciences Annual meeting Nashville Tennessee proceedings 1996; p 37.
5. Fisher BA, Block S. Techniques of crime scene investigation. CRC Press Boca Raton 1998;25-26.
6. Atasoy S, Abacı Kalfoglu E, Dökmen H, et al. The Polymorphism of 16 Genetic Marker Systems in the Population of Turkey. American Academy of Forensic Sciences, annual Meeting Seattle, Washington 1995.
7. Atasoy S, Abacı Kalfoglu E, Yükseloğlu H, et al. The Use of HLA DQA1, LDLR, GYPA, HBBG, D7S8 and GC Polymorphic Loci in Civil and Criminal Paternity Investigations in Turkey. Current Topics in Forensic Sciences. Shunderson ISBN 1-896953-02-6 Canada pp 1997;368-369.
8. Ruitberg CH, Reeder DJ, Butler JM. STR Base: A short tandem repeat DNA database for the human identity testing community Nucleic Acids Research 2001; 29:1:320-322.
9. Robertson, JM. Evaluation of native and denaturing polyacrylamide gel electrophoresis for short tandem repeat analysis. Adv. Forensic Haemogenet. 1994;5:320-322.
10. Buel, E, Chwartz M, LaFountain MJ. Capillary electrophoresis STR analysis: Comparison to gel-based systems. J Forensic Sci 1998;43:164-170.
11. Budowle B, Koons BW, Keys KM, et al. B' Methods for typing the STR triplex CSF1PO, TPOX, and HUMTH01 that enable compatibility among DNA typing laboratories. Adv. Forensic Haemogenet. 1996;107-114.
12. Schmalzing D, Koutny L, Chisholm D, et al. Two-color multiplexed analysis of eight short tandem repeat loci with an electrophoretic microdevice. Anal. Biochem. 1999;270:148-152.
13. Taranenko NI, Golovlev VV, Allman SL, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization for short tandem repeat loci. Rapid Commun Mass Spectrom 1998;12:413-412.
14. Butler JM, Becker CH. Improved analysis of DNA short tandem repeats with time-of-flight mass spectrometry. Final Report on NIJ Grant 97-LB-VX-0003. National Institute of Justice, August 1999.
15. Ansorge W, Voss H, Zimmerman J. DNA Sequencing Strategies: Automated and Advanced Approaches, (1996) pp. 82-101, A John Wiley and Spektrum Akademischer Verlag co-Publication, New York.
16. Altuğ M. Adli Bilimlerde HLA DQA1 Dizin Analizi Doktora Tezi 1999 I.Ü Adli Tıp Enstitüsü.
17. Anderson S, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 1981;290:460-465.
18. Carracedo A, et al. DNA commission of the International Society for forensic genetics: guidelines for mitochondrial DNA typing Forensic Science International 2000;110:79-85.
19. Brown MD, Voljavec AS, Lott MT, et al. "Mitochondrial DNA complex I and III mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy". Genetics 1992;130:163-173.
20. MITOMAP  
<http://www.gen.emory.edu/mitomap.html>



21. Hall A, Ballantyne J. The development of panel of Y Chromosome markers for forensic use. American Academy of Forensic Science Annual Meeting Seattle, Washington 2001;74.
22. Cotton RW, Kriss JE, Colombo KA, et al. Defining alleles for four Y chromosomal STR markers without benefit of allelic ladders as part of Y chromosome validation studies. American Academy of Forensic Science Annual Meeting Seattle, Washington 2001;74.
23. Warren JE, Panz JV, Worth F ve ark. Forensic Validation and Population Genetic studies on the Y-Plex<sup>T</sup> Kits for Y-Chromosome STR Analysis. American Academy of Forensic Science Annual Meeting Seattle, Washington 2001;25.
24. Jobling MA, Pandya A, Smith TC. The Y chromosome in forensic analysis and paternity testing, International Journal Legal Medicine 1997;110:118-124.
25. Atasoy S, Abacı Kalfoglu E. Study of Conventional Systems in Turkey and their Importance in Forensic Biostatistics. Current Topics in Forensic Sciences. Shunderson ISBN 1-896953-02-6 Canada 1997;369-373.
26. Asplen CH. From crime scene to the courtroom-Integrating DNA technology Judicature Nov-Dec available from <http://www.ojp.usdoj.gov/nij/dna> 1999.
27. Abacı Kalfoglu E, Ulku Ü, Çakır H, et al. The Establishment of Turkish National Data Bank of PCR Based Genetic Markers of Medico Legal Interest. 15<sup>th</sup> Triennial Meeting of the International Association of Forensic Sciences Los Angeles USA 1999.
28. Benjamin J, Lin L, Patterson C, et al. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. Nature Genetics 1996;12:81-84.
29. Cook FH, Stein MA, Drajowski MD, et al. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. American Journal of Human Genetics 1995;56:993-998.
30. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. Nature Genetics 1996;12:78-80.
31. Lin CH, Yu YW, Chen TJ, et al. Association analysis for dopamine D2 receptor Taq1 polymorphism with P300 event-related potential for normal young females. Psychiatr Genet 2001 Sep;11:165-168.
32. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, et al. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. J Neurochem 2001 Sep; 78:1094-1103.
33. Hutz MH, Almeida S, Coimbra CE Jr, et al. Haplotype and allele frequencies for three genes of the dopaminergic system in South American Indians. Am J Human Biol 2000 Sep;12:638-645.