



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ

BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

ADLİ GENETİK BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DNA'DAN YÜZ MORFOLOJİSİ TAYİNİNDE ENPPI,GHR,FGFR1 GEN  
SNP'LERİNİN OPTİMİZASYONU

Biyolog Mert SÖNMEZ

Tez Danışmanı

Dr.Öğr. Üyesi Kaan YILANCIOĞLU

İSTANBUL – 2018

**T.C.**  
**ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ**  
**BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI**  
**ADLİ GENETİK BİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DNA'DAN YÜZ MORFOLOJİSİ TAYİNİNDE ENPP1,GHR,FGFR1 GEN**  
**SNP'LERİNİN OPTİMİZASYONU**

**Biyolog Mert SÖNMEZ**

**Tez Danışmanı**

**Dr.Öğr. Üyesi Kaan YILANCIOĞLU**

**İSTANBUL – 2018**

## EK 1. TEZ ONAY SAYFASI



# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	v
TABLolar	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Yüz Morfolojisi Çalışmaları ve Tarihsel Bakış	3
2.2. İnsan Kraniofasiyal Varyasyonunda Genlerin Rolü	6
2.2.1 Temel Kavramlar	6
2.3. Kraniofasiyal Morfolojide Genetik ve Çevresel Etkiler	7
2.3.1 Kraniofasiyal Gelişimde Genetik	9
2.3.2. Kraniofasiyal Morfoloji Üzerinde Kalıtsal, Genetik ve Çevresel Etkileri Belirleyen Çalışmalar	12
2.4. Genotip-Fenotip İlişkilendirme Analizleri	16
2.4.1 Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) ve Bağlantı Analizleri	16
2.5 Genetik Polimorfizm	19
2.5.1 Genetik Polimorfizmlerin Adli Bilimlerde Kullanılması	20
2.6 Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP- Single Nucleotide Polymorphism)	20
2.6.1 Adli Bilimlerde SNP'lerin Avantajları ve Kullanılması	21
2.6.2 Adli Kimliklendirmede SNP'lerin Kullanımı	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Grubunun Seçilmesi ve Biyolojik Materyalin Toplanması	23
3.2. Yüz Şekillerinin Görüntülenmesi ve Biyometrik Ölçümü	23
3.3. DNA İzolasyonu	25
3.4. DNA'nın Miktar Tayini ve Görüntülenmesi	26

3.5. PCR	27
3.5.1.PCR Primer Listesi	27
3.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Bileşenlerinin Hazırlanması	27
3.5.3. PCR Ürünlerinin Jel Elektroforezi ile Belirlenmesi	28
3.6. PCR Ürünlerinin Elektroforezi	31
3.7 Verilerin Analizi ve Sonuçların Değerlendirilmesi	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ	43
7.KAYNAKLAR	44
EK 2. BEYAN FORMU	49
EK 3. ETİK KURUL KARARI	50
EK 4. ÖZGEÇMİŞ	51

## KISALTMALAR

A	Adenin
bp	Baz çifti
C	Sitozin
CNV	Kopya sayısı varyantları
dATP	Deoksiadenozin trifosfat
dCTP	Deoksisitozin trifosfat
ddNTP	Dideoksiribonükleotid trifosfat
dGTP	Deoksiguanin trifosfat
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	Deoksiribonükleotid trifosfat
dTTP	Deoksitimin trifosfat
g	Gram
G	Guanin
GWAS	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
R primer	Reverse primer
RNA	Ribonükleik asit
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)
STR	Kısa tekrar dizileri (Short tandem repeats)
T	Timin
TBE	Tris-Borik asit-EDTA
U	Urasil
UTR	Tercüme edilmemiş bölge
µl	Mikrolitre

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1</b>	Antik Yunanistan sfenksi, Mısır sfenksi (Büyük Gize) ve Hitit sfenksi	3
<b>Şekil 2</b>	Yunan neoklasik dönemi 'ideal oran' ile resmedilmiş yüz şekilleri	4
<b>Şekil 3</b>	Petrus Camper - Yüz açısı ölçümleri (1768)	5
<b>Şekil 4</b>	Bukkal svap ile ağız içi örnek alımı	23
<b>Şekil 5</b>	30 cm'den yüz şekillerinin görüntülenmesi	24
<b>Şekil 6</b>	Yüz şekli üzerindeki 15 anatomik nokta	24
<b>Şekil 7</b>	GHR (rs6180) PCR jel görüntüsü	29
<b>Şekil 8</b>	ENPP1 (rs7754561) PCR jel görüntüsü	29
<b>Şekil 9</b>	GHR (rs6184) PCR jel görüntüsü	30
<b>Şekil 10</b>	FGFR1 (rs4647905) PCR jel görüntüsü	30
<b>Şekil 11</b>	DNA dizileme sonucu oluşan piklerin görüntüsü	31
<b>Şekil 12</b>	Alt yüz yüksekliği ve üst yüz yüksekliği	32
<b>Şekil 13</b>	A genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve yüz şekli	34
<b>Şekil 14</b>	G genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve yüz şekli	36
<b>Şekil 15</b>	A genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve dudak genişliği	40
<b>Şekil 16</b>	C genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve dudak genişliği	40

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1:</b> Kraniyofasiyal morfoloji üzerine kalıtsal, genetik ve çevresel etkiler	13
<b>Tablo 2:</b> Biyometrik ölçüm yapılan noktaların listesi	25
<b>Tablo 3:</b> PCR primerleri ve özellikleri	27
<b>Tablo 4:</b> Polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan bileşikler ve miktarları	28
<b>Tablo 5:</b> PCR döngüsü	28
<b>Tablo 6:</b> ENPP1(rs7754561) sonuçlarının grafik üzerinde gösterimi (mm)	38
<b>Tablo 7:</b> ENPP1 (rs7754561) gen polimorfizmi için anlamlı bulunan yüz noktaları ve t-değerleri (mm)	39
<b>Tablo 8:</b> GHR(rs6180) sonuçlarının grafik üzerinde gösterimi (mm)	40



## TEŞEKKÜR

Araştırmamın ve tezimin tamamlanmasında sağladığı olanaklar ve desteğinden dolayı Üsküdar Üniversitesi Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Sevil Atasoy'a,

Çalışmalarım sırasında değerli bilgileriyle bana yol gösteren ve beni destekleyen tez danışmanım Üsküdar Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Kaan Yılancıoğlu'na,

Araştırma ve tezimin oluşturulmasında büyük katkıları olan Üsküdar Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Ünsal'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini paylaşan bütün hocalarıma,

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, çok teşekkür ederim...

## Özet

İnsan yüz morfolojisi, hem bireyler arasında hem de topluluklar arasında farklılık gösterir ve gen polimorfizmlerinden etkilenir. Çalışmada yüz özellikleri üzerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) etkilerini araştırdık. Örnek grubumuz Türkiye’de kişisel bir yüz travması geçirmemiş, yüz rekonstrüktif ve plastik cerrahi operasyon geçirmemiş, yüz ve dental implant tedavisi geçirmemiş olması, ortognatik/çene cerrahisi öyküsü olmamış, yüz felci veya yüzü etkileyen inme gibi nörolojik bir durum yaşamamış ve herhangi bir yüz anomalisi ya da doğum kusuru bulunmayan bireylerden seçilmiş 18 yaş üstü 20 gönüllü bireylerden oluşmaktadır. Çalışmada biyolojik materyal olarak araştırmaya gönüllü katılmayı kabul eden 20 kişinin ağız içi sürüntüsü (bukkal svap) örneğinden elde edilen DNA’lar kullanıldı. Daha önce yüz fizyonomisindeki varyasyonlarla ilişkisi olduğu belirlenen 4 SNP genotiplendirildi ve değerlendirmeler toplamda 80 örnek üzerinden gerçekleştirildi. Genotiplendirmeye paralel olarak bireylerin yüz görüntüleri 30cm’den aynı pozisyonda ve aynı fotoğraf makinesiyle görüntülendi. Görüntülenen yüz şekilleri üzerinde 15 anatomik bölge belirlendi ve bu 15 bölge arasında 27 ölçüm gerçekleştirildi. ENPP1 rs7754561 SNP noktası ile RAla (5)–RLipCn (15), RLipCn (15)–Sbn (10), LLipP (13) - Chip (3) , Sbn (10)–Chip (3), RLipCn (15)–Chip (3), Lala (4)-Chip (3), LLipP (13)–Nsn (1) , RLipCn (15)-Nsn (1), LLipCn (14)–Nsn (1), Chip (3)-Nsn (1), ULipP (11)–Nsn (1) , ULipP (11)–Sbn (10), ULipP (11)–RIntCan (8), ULipP (11)–RextCan (9) noktaları arasında biyometrik ölçümler sonucu istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Belirtilen noktalar arasında ENPP1 rs7754561 polimorfizmi ile yapılan biyometrik ölçümler anlamlı olarak ilişkili olduğu gözlemlendi. GHR rs6180 SNP noktası ile RLipCn(15) ve LLipCn(14) noktaları arasında yapılan biyometrik ölçümler sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar ENPP1’nin alt ve üst yüz yüksekliğindeki ölçümler sonucu yüz yüksekliğini etkilediğini ortaya koymuştur. GHR rs6180 SNP noktası ise yapılan biyometrik ölçümler sonucu dudanın genişliği ile ilişkili anlamlı sonuç göstermiştir. Bu çalışma bize bireylerin yüz şekillerinin yüksekliği ve tipinin bu genlerle belirleneceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Adli Bilimler, Gen polimorfizmi, Genotip, Fenotip Yüz Morfolojisi, SNP

# **OPTIMIZATION OF ENPP1, GHR, FGFR1 GEN SNPs IN DETERMINING FACE MORPHOLOGY FROM DNA**

## **ABSTRACT**

Human facial morphology differs between individuals and communities, and is affected by gene polymorphisms. We investigated the effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) on facial features in the study. Example of our group have not had a personal facial trauma in Turkey, his face had not undergone reconstructive and plastic surgery, orthognathic / maxillofacial surgery story happened, such as stroke that affect facial paralysis or faces have not experienced a neurological condition and selected from individuals without any facial abnormalities or birth defects 18 age 20 volunteers. In the study, DNA obtained from the oral swab (buccal swab) of 20 individuals who volunteered to participate in the research as biological material was used. Four SNP genotypes were identified that were previously associated with variations in facial phy- cinoma, and the evaluations were performed on a total of 80 samples. Parallel to the genotyping, the face images of the individuals were displayed in the same position and with the same camera at 30cm. 15 anatomic regions were identified on the displayed facies and 27 measurements were made between these 15 regions. The correlation of the distances between SNPs and face marker pairs was assessed. ENPP1 rs7754561 polimorfizminin RAla (5) -LipCn (15), RLipCn (15) -Sbn (10), LLipP (13) -chip (3), Sbn (10) -Chip (3), RLipCn 3), Lala (4) -Chip (3), LLipP 13 -Nsn 1, RLipCn 15 -Nsn 1, LLipCn 14 -Nsn 1, 1), ULipP (11) -Nsn (1), ULipP (11) -Sbn (10), ULipP (11) -RinntCan (8), ULipP (11) -RextCan (9) biometric measurements with ENPP1 rs7754561 polymorphism were found to be significantly related at the indicated points. The GHR rs6180 polymorphism showed a correlation between RLipCn (15) and LLipCn (14) points. These results indicated that ENPP1 measurements at the upper and lower side of the table affected the resultant face height. Biometric measurements performed on GHR rs6180 polymorphism showed a correlation with the width of the posterior dorsal. This study has shown us that the height and type of face shapes of individuals will be determined by these genes.

**Keywords:** Forensic Science, Gene polymorphism, Genotype, Phenotype, Face Morphology, SNP

# 1. GİRİŞ

İnsan yüz morfolojisi, hem bireyler arasında hemde topluluklar arasında farklılık gösteren, fiziksel kimliklerimize katkıda bulunan muazzam çeşitlilikler içerir. Bu çeşitliliğin nedeni genetik temelli olup genotipin fenotipe etkisinden kaynaklanmaktadır. İnsan yüzü, genetik bileşenlerin yanısıra, çevresel faktörler başta olmak üzere birçok karmaşık bileşenden etkilenir. Normal yüz gelişimi ve morfolojisine ilişkin genlerin ve yolların güncel anlayışı, hem insanlarda hem de hayvan modellerinde kraniyofasiyal malformasyonlar üzerine yapılan araştırmalardan gelmektedir. Yüz morfolojik özellikleri BMP, GHR, SHH, FGF, ENPP1 gibi çeşitli genlerden ekilenmektedir ve Wnt /  $\beta$ -katenin de dahil olmak üzere birçok sinyalleme yolağının aktivitesi ile yakından bağlantılıdır. Yüz morfolojisinin gelişimiyle ilgili yapılan genetik çalışmalar temelde spesifik genlerdeki tek baz mutasyonlarının veya tek nükleotit polimorfizmlerinin (SNP) fenotipe olası etkileri üzerine yapılan çalışmaları içermektedir. Antropologlar insan toplumundaki yüz şekli çeşitliliğini uzun süre incelemiş ve çevresel adaptasyonların da genler üzerine etki ettiğini bununda yüz morfolojisinde farklılıklar ortaya çıkardığını belirtmişlerdir. Bu etkilerden dolayı popülasyonlar ve insanlar arasında yüz morfolojisinde belirgin varyasyonlar görülmektedir. Yüz şeklini oluşumuna etki eden genler bilinmemekte fakat bunların oluşturduğu çeşitlilik ve bu çeşitliliğe neden olan varyasyonlar tam olarak bilinmemektedir. Fasiyal morfolojinin genetiği ile ilgili devam eden araştırmalar kantitatif tanı, tedavi ve kraniyofasiyal sendromların tedavisini geliştirmekte fakat gen polimorfizmleri ile yüz morfolojisi arasındaki muhtemel ilişki özellikle bireyler arasındaki yüz şeklindeki çeşitlilik ve bu çeşitliliğe neden olan varyasyonlar bilinmemektedir.

Kraniyofasiyal morfogenezi tanımlayan ana genetik yollar aydınlatılmışken, küçük genetik varyasyonların yüz şekline hangi derecede etkisi olduğu bilinmemektedir. Yüz şeklinin genetik düzenlenişi ile ilgili birkaç gen öne çıkmaktadır. ENPP1 (ektanonükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz 1), kemik mineralizasyonunu düzenler ve vücutta kalsiyum (kalsifikasyon) ile diğer minerallerin (mineralizasyon) anormal birikmesini önlemede önemlidir. Mutasyona uğradığında kemik mineralizasyonunu olumsuz bir şekilde etkiler ve yüz yüksekliğinde bir değişime neden olur (Ermakov ve ark., 2010). GHR (büyüme hormonu reseptörü) geni, insan vücudunun normal büyümesini ve gelişimini etkiler. İki GHR genetik varyantı, Pro561Thr (rs6184) ve I526L (rs6180) mandibula gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (Bayram ve ark., 2014). FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1), insanlardaki normal yüz morfolojisi gelişimini etkiler ve çok sayıdaki popülasyonda sefalik indeks ile ilişkilendirilmiştir (Gómezvaldés ve ark., 2013).

Bu çalışmada amacımız, yz morfolojisinin gelişiminde etkisi olduğu bilinen gen bglelerinde ki tek nkleotit polimorfizimlerini taramak, yz şekli yzerinde biyometrik olymeler yaparak gen bglelerindeki tek nkleotit değişimlerini ve bu değişimlerin yarattığı morfolojik farklılıkları belirleyerek genotip ve fenotip etkileşimini ilişkilendirmektir. Elde ettiğimiz veriler sayesinde adli bilimlerde DNA'dan yz şeklinin oluşturulması için yapılacak çalışmalara güçlü bir kaynak sağlamış olacaktır.

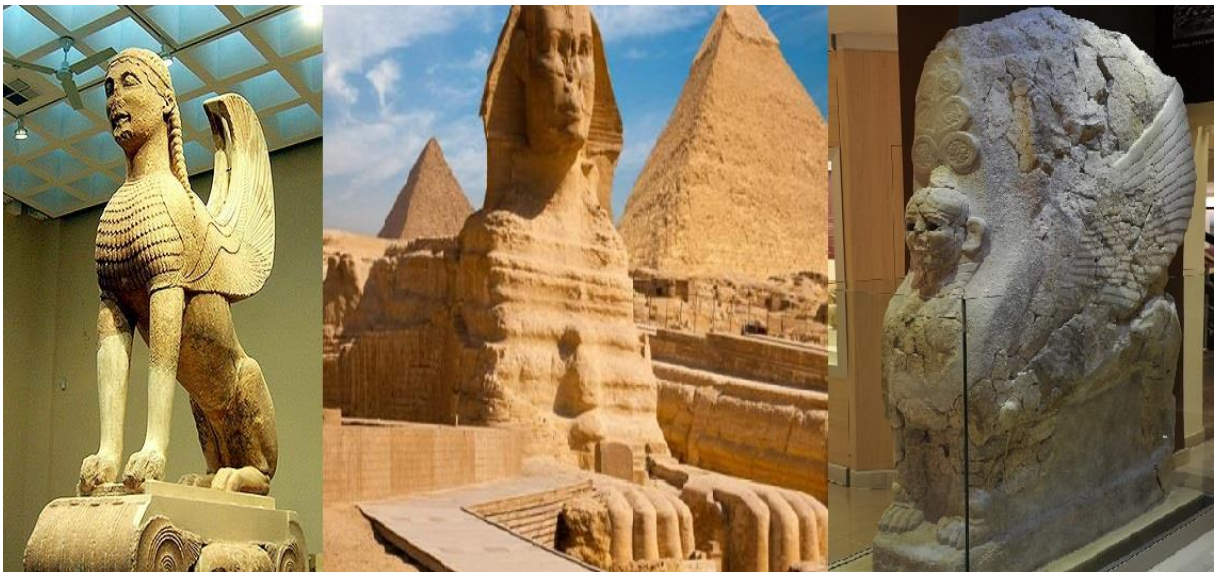


## 2.GENEL BİLGİ

### 2.1 Yüz Morfolojisi Çalışmaları ve Tarihsel Bakış

Yüz, kişiye özgü ve kişilerin tanımlanması için gerekli olan sosyal etkileşim, tıbbi tanı ve potansiyel adli sorunlar gibi insan yaşamında yaygın bir rol oynayan oldukça görünür bir özelliktir. İnsan yüzü, insan evrimi sürecinde biyolojik süreçler vasıtasıyla ortaya çıkan bir anatomik varlıktır ve yapısı vücudun diğer tüm bölümlerini oluşturan aynı embriyolojik, anatomik ve fizyolojik mekanizmalarla düzenlenir (Henneberg ve ark., 2003).

Modern zamanlarda "saf" yüz türünü toplumların birbirleriyle karışması nedeniyle artık göremiyoruz. Antik çağlarda, bazı kabileler ve kültürler aralarındaki evlilikler yoluyla bir yüz türünün baskınlığını paylaşmıştır. Yüz morfoloji binlerce yıldır tanı ve tedavi sistemi olarak kullanılmaktadır. Yüz morfolojisi çalışmalarının 4500 yıldan fazla bir süre önce eski Mısır'da temellerinin atıldığına inanılmaktadır. Buna kanıt olarakta Mısır sfenksi gösterilmektedir. Sfenksler, gövdesi öküz, insan, kartal ve aslan şeklinde kafası ise insan yüzü şeklini alan heykellerdir. Mısır sfenksi antik bir efsanevi yaratıktır. En büyük ve en ünlü olanı, Büyük Gize sfenksidir. Antik Mısır'da aslanlar gücü temsil etmesi nedeniyle kutsal hayvan sayılırlardı ve aslan gövdesi üzerinde bir firavunun yüz şekli yer alırdı. Büyük Sfenksin yüzünün firavun Kefren'e ait olduğu tahmin edilmektedir.. Sfenkslerde öküz, insan, kartal ve aslan gibi gövdelerin kullanılması nedeni her birinin bir karakteri temsil ettiği düşünülmektedir. Bu yüzden aslan gövdeli Sfenkslerin bir firavunun kafasının şekli yer almaktadır. Antik döneme ait bazı sfenksler Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Antik Yunanistan sfenksi, Mısır sfenksi (Büyük Gize) ve Hitit sfenksi

İlk yüz orantısal analizi ise M.Ö 450 Yunan neoklasik kanunlarındadır. Neoklasik kanunlar yüzün morfolojik özelliklerini tanımlamak için uzun yıllar kullanılmıştır.

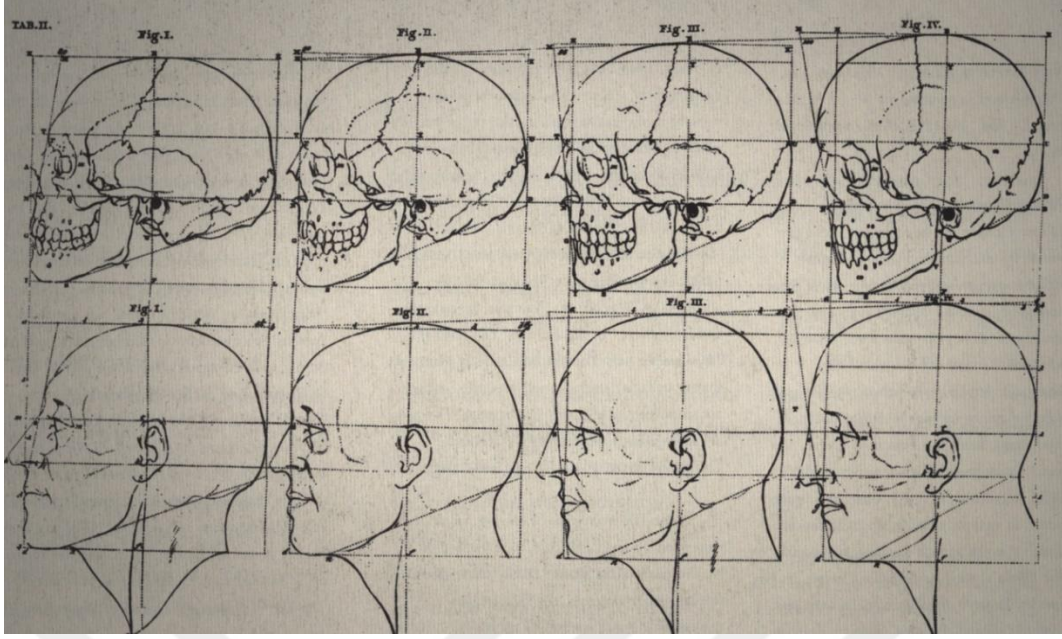


Şekil 2:Yunan neoklasik dönemi 'ideal oran' ile resmedilmiş yüz şekilleri

Fakat bu Yunan neoklasik perspektifinden elde edilen bu “ideal” oranlar, dünyanın farklı etnik gruplarının önemli bir kısmı için geçerli değildir. Birkaç çalışma, neoklasik kanunlarda anlatılan yüz oranları ile etnik popülasyonlardaki ortalama oranları arasında anlamlı farklar bulmuştur. Neoklasik yüz kanunlarının uygulanabilirliği ile ilgili yapılan araştırmalar, birçok etnik grubun yüz boyutları üzerinde önemli miktarda veri üretmiştir (Farkas ve Munro, 1987; Farkas ve ark., 2000; Zacharopoulos ve ark., 2012). Şekil 2’de ideal oranla resmedilmiş yüz şekillerine örnek gösterilmiştir.

18. yüzyılda itibaren ise, dünya yüz morfolojisi üzerine nesnel açıklamalara ilgi duydular. Hollanda’da Petrus Camper, insan yüz varyasyonunu sayısal olarak tanımlayan ilk ölçüm sistemini tanıttı. Camper (1770), Amsterdam’da sanat öğrencilerine güzellik ve portre konusunda verdiği iki konferansla bağlantılı olarak “yüz açısı” teorisi ile tanınıyordu. Camper’in yeni portre tekniğine göre, yüz açısı iki çizgi çizilerek oluşturulur; biri burun deliğinden kulağa yatay olarak ve diğeri üst çene kemiğinin ilerleyen kısmından alının en belirgin kısmına dik olarak. Şekil 3’te yüz açısı ölçümleri gösterilmiştir.





Şekil 3: Petrus Camper - Yüz açısı ölçümleri (1768)

Blumenbach (1776) kısa bir süre sonra kraniyometri sistemini (insan kafataslarının analizi) kurarak yüz morfolojisi üzerindeki çalışmaları takip etti. Blumenbach, kraniyometrik araştırmasına dayanarak insan ırkını beş türe ayırdı: Kafkas ya da beyaz ırk, Moğol ya da sarı ırk, Malaya ya da kahverengi ırk, Etiyopyalı ya da siyah ırk ve Amerikan ya da kırmızı ırk. Kraniyometrik sistemi, 19. yüzyılın fizik antropologları tarafından büyük ölçüde kullanılmış ve 20. yüzyılda Martin (1913) ve Howells (1973) tarafından geliştirilmiştir. Kraniyometrik sistem artık evrensel olarak antropologlar tarafından kabul edilmektedir. Ayrıca, klinik ihtiyaçlar içinde ortodontistler ve diğer tıp uzmanları tarafından da kullanılmaktadır. Ancak, insan yüzünün tüm özellikleri basit ölçütlerle açıklanamazdı ve bu yüzden tüm yüz ve öğelerinin şekillerini tanımlayan bir dizi standartlar oluşturulmuştur (Farkas, 1994). Antroposkopi (görsel değerlendirme), bir bireyin gözle görülür özelliklerini inceleyen bir eğilimi keşfetme veya yargılama sanatıdır. Antropometri'de gerçekleştirilen kesin ölçümlerin aksine insan vücudunun fiziksel özelliklerinin görsel olarak gözlenmesi veya incelenmesine dayanan bir antropoloji şeklidir. Antroposkopi, eski muayene yöntemlerinden olup hala günümüzde kullanılmaktadır. Bazı durumlarda antroposkopik gözlemler bir dizi referans değerine veya standartlara göre yapılır ve bu yüzden yüksek bir öznellik derecesi vardır (Farkas, 1994). Antropometri ise insan vücudu parçalarının ölçüm verilerini organize etme, türetme ve analiz etme bilimidir. Adli, sosyo-kültürel, endüstriyel ve biyo-medikal uygulamalar gibi alanlarda kullanılan ve fiziksel antropolojinin temel tekniklerinden biridir. Antropometri, kraniyofasiyal morfolojinin



kantitatif analizinde mesafeler, açılar, oranlar ve orantıları içeren direkt klinik ölçümler kullanılarak gerçekleştirilen bir yöntemdir (Farkas, 1994). Antropometri, kraniyofasiyal morfolojiyi tanımlamak için basit, ucuz ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaya devam etmektedir. Ayrıca antropometrik veriler, insan popülasyonlarında çeşitli ölçümlerin dağılımı hakkında iyi bir bilgi sağlar. Örneğin, insan ölçümleri için bilinen bir aralık ürünlerin tasarımını çoğu insan için uygun şekilde yönlendirmeye yardımcı olur ve buna örnek olarak kaza kaskı gösterilebilir (Dooley, 1982).

Adli antropolojide antropometri bir popülasyondaki ortalama ölçüler ile kurbanların kalıntılarından olası görünümünü belirleyebilir (Ackermann, 1997). Yüz antropometrisinde, belirli yüz yerlerinin tanımlanmasına dayanan ölçümler büyüme veya sağlık müdahalesi sonucunda yüz morfolojisindeki değişikliklerin belirlenmesine izin verir. Bilim adamları ve klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılan anatomik ya da antropometrik noktalar, yüz ve kafanın standart referans noktaları olarak tanımlanan biyolojik olarak anlamlı noktalar. Anatomik noktalar çok önemlidir çünkü bunlar adli tıp, antropoloji, ortodonti ve estetik cerrahi gibi çeşitli bilimsel alanlarda yararlıdır. Ayrıca bu noktalar adli bilimlerde optik yüzey taraması, bulunan kuru kafatasları üzerinde yüzlerin oluşturulmasıyla tanımlanmasında yardımcı olduğu kanıtlanmıştır. Optik yüzey tarama programları, kemik dokusuna göre yumuşak dokuların konumunu belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında altta yatan kemik üzerindeki yumuşak dokuların derinliği kullanılarak gerçekleştirilmektedir (De Carlo., 1998; De Greef ve Willems, 2005). Optik yüzey taraması, şüpheli suçluların video görüntüleri veya fotoğraflardan tespitinde de yararlı olmuştur (Linney ve Coombes, 1998).

## **2.2 İnsan Kraniyofasiyal Varyasyonunda Genlerin Rolü**

### **2.2.1 Temel Kavramlar**

Hücreler her canlı sistemin temel çalışma birimleridir. Hücre faaliyetlerini yönlendirmek için gereken tüm talimatlar DNA'da bulunur. DNA dizisi, DNA ipliği boyunca bazların yan yana düzenlenmesidir. Bu sıra, kendine özgü özellikleri olan belirli bir organizmayı yaratmak için gereken kesin talimatları içerir. Genom, bir organizmanın tüm genetik kodların bütünüdür ve genomların büyüklüğü değişiklik gösterir. Bakteri için bilinen en küçük genom yaklaşık 600,000 DNA baz çiftine sahipken, insan ve fare genomlarının bazıları 3 milyar baz dizisinden

biraz fazla uzunluktadır. DNA sekanslama bir genomdaki nükleotitlerin (Adenin, Guanin, Sitozin ve Timin) sırasının belirlenmesidir.

İnsan hücrelerinde toplamda 46 kromozom bulunmaktadır ve bu kromozomlardan 22 çifti otozomal 1 çifti ise cinsiyet kromozomudur. Her kromozom, kalıtımın temel, fiziksel ve işlevsel birimleri olan birçok gen içerir. Genler, proteinlerin nasıl yapılacağına dair talimatları kodlayan belirli baz dizisidir. Genler insan genomunun yalnızca % 2'sini oluştururlar geri kalan kısmı, kromozomal yapısal bütünlüğün sağlanmasını ve proteinlerin nerede, ne zaman ve ne miktarda yapıldığını düzenleyen kodlanmamış bölgelerden oluşur. İnsan genomunda 20.000-25.000 gen bulunduğu tahmin edilmektedir. Genler kadar çoğu yaşam fonksiyonunu yerine getiren ve hücreyel yapıların çoğunu oluşturan proteinlerde yaşam için çok önemlidir. DNA'da kayıtlı genetik bilgi RNA'ya aktarılarak proteinlerin oluşmasını sağlar ve proteinler oluşturulurken kodlamaya katılmayan diziler çıkartılır. Genlerin kodlamaya katılmayan kısmı insan genomunun yaklaşık %97' lik kısmını meydana getirmektedir. DNA'nın okunmadan atlanan bu bölümüne intron adı verilir. Kodlanan kısımlara ise ekzon adı verilir. "İntron" sözcüğü, intragenik bölge olarak tanımlanan 'genin içindeki bir bölge' anlamına gelen kelimeden türetilmiştir. İntronlar RNA splicing (uç birleştirme) ile kesilir ve protein kodlamasına katılmazlar. İntronlar çoğu organizmanın ve birçok virüsün genlerinde bulunur. Farklı genomlardaki intronların sıklığının, biyolojik organizmaların spektrumu boyunca geniş ölçüde değiştiği gözlemlenmiştir. Örneğin intronlar, bazı ökaryotik mikroorganizmaların nükleer genleri içinde az bulunurken yüksek omurgalıların (İnsanlar, Fare) nükleer genomu içinde yüksek orandadır. Öte yandan, omurgalıların mitokondriyal genomlarının tamamı intronlardan yoksundur; ökaryotik mikroorganizmaların genleri ise birçok intron içerebilir. Kodlanan kısımlara ise ekzon adı verilir. Ekzon, RNA işlenmesi sonucu oluşan ergin RNA'da yer alan bir nükleik asit dizisidir. Ekzon terimi, bir gen içindeki hem DNA sekansını hem de RNA transkriptlerindeki karşılık gelen sekansı ifade eder.

### **2.3 Kraniyofasiyal Morfolojide Genetik ve Çevresel Etkiler**

İnsan kafataslarının morfolojik çeşitliliği ile ilgili antropolojik pek çok çalışma olmasına rağmen, kafatası büyümesini kontrol eden genler ve yüz morfolojisine etki eden genlerdeki çeşitliliğin insan yüz fenotiplerinin çeşitliliğine nasıl yol açabileceği konusunda çok az şey bilinmektedir.

İnsan genomunun herhangi bir kopyası genellikle yaklaşık olarak 1000 baz başına bir varyant ile birbirinden farklıdır (Li ve Sadler, 1991; Wang ve ark., 1998; Cargill ve ark., 1999; Halushka ve ark., 1999). En yaygın varyant türü olan SNP, DNA dizilimindeki belirli bir yerde bulunan mevcut bazlar arasındaki farktır. Örneğin, bir popülasyonda aynı gen bölgesi için bazılarında C aleli bulunurken diğerlerinde ise T aleli bulunabilir. Yani aynı genin ya da aynı genetik lokusun bir dizi alternatif biçimidir. Bazen farklı aleller farklı pigmentasyon gibi farklı fenotipik özelliklere neden olabilir. Bir bireyde belirli SNP alellerinin varlığı, bir genomik DNA örneğinin test edilmesiyle yani genotiplendirilmesiyle belirlenir. İnsan genom dizisinin tamamlanması ile genomik araştırma çalışmaları insan genomunun işlevini, düzenlemesini ve dizi varyasyonunun insanlar arasında nasıl farklı fenotiplere katkıda bulunduğunu anlama yönünde katkı sağlamıştır. İnsan genomunda çok sayıda sekans varyantı tanımlanmıştır ve genomik seviyedeki sekans varyasyonu arasındaki genel ilişkiyi anlamak için çalışmalara devam edilmektedir. Günümüzde SNP verilerini kullanılarak, genetik analizlerle insanların genetik hastalıkları ya da hastalığa yatkınlığı belirlenebilmektedir (Jenkins S. ve ark., 2002) Fakat SNP çalışmalarının ilerlemesiyle bir kişinin karmaşık fiziksel özelliklerine katkıda bulunabilecek genomik bölgeleri tanımlayarak kişinin fiziksel görünümünü ve genlerin yüz morfolojisi üzerindeki etkileri hakkında kullanabilecek bilgilerin elde edilmesini sağlayabilir.

İnsanların DNA dizisi yaklaşık % 99.9 özdeştir ve bireyler arasında çeşitlilik yaratan % 0.1'lik farklılıklardır. Bu az sayıdaki genetik farklılık, bireyler arasında çarpıcı varyasyonun ortaya çıkmasına neden olmuştur. İnsanlar arasındaki farklılaşmayı düşündüğümüz zaman göz rengi, boy uzunluğu, ağırlık, yüz şekli ve ten rengi gibi farklılıklar genellikle aklımıza gelir. Bu özelliklerin her biri yalnızca genler tarafından kontrol edilir. Genler ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimin yanı sıra çoklu genler arasındaki karmaşık etkileşim insan fenotipik varyasyonunu anlamayı ve ölçmeyi zorlaştırır. Bu nedenle, karmaşık insan özelliklerine bakmak yerine, doğrudan kaynağa gitmek ve genomdaki nükleotid dizilerini araştırarak diziler arasındaki tek baz değişimlerine yoğunlaşmaya başlanmıştır. Birçok gen, kraniyofasiyal komplekste baş ve yüz gelişimi için ana gen olarak kabul edilmektedir (Klingenberg ve ark., 2001) ancak yüz büyümesinin mekanizmalarını ve yüz morfolojisi üzerindeki etkilerini açık ve derinlemesine anlamamız gerekir.

### 2.3.1 Kraniofasial Gelişimde Genetik

İnsan yüz morfolojisi, genetik, çevresel, mekanik ve epigenetik faktörler tarafından kontrol edilen oldukça karmaşık bir kompozit yapıdır. Embriyonik omurgalı yüzü, epiteldeki nöral krestten türetilen mezenşim tomurcuklarından oluşur. Bu tomurcuklar, her türün postnatal morfolojik özelliklerini vermek için birlikte büyür ve kaynaşır. Gelişmekte olan kraniofasial kompleksin embriyonik planının belirlenmesinde transkripsiyon faktörlerini kodlayan gen ailelerinin rolü için artan kanıtlar mevcuttur (Richman ve Lee, 2003). Yüz morfolojik özellikleri BMP, SHH, GHR, FGF, ENPP1 gibi çeşitli genlerden etkilenmektedir ve Wnt /  $\beta$ -katenin de dahil olmak üzere birçok sinyalleme yolağının aktivitesi ile yakından bağlantılıdır (Wang Y. ve ark., 2011 ). Yüz morfolojisinin gelişimiyle ilgili yapılan genetik çalışmalar temelde spesifik genlerdeki tek baz mutasyonlarının veya tek nükleotit polimorfizmlerinin (SNP) fenotipe olası etkileri üzerine yapılan medikal çalışmaları ve yüz anomolileri üzerindeki çalışmaları içermektedir. Yüz morfogenezisinin genetik düzenlenişine ilişkin yapılan çalışmalarda aday genlerin etkisi belirlenmiştir.

Ektanonükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz 1 (ENPP1), kemik mineralizasyonunu düzenler ve vücutta kalsiyum (kalsifikasyon) ve diğer minerallerin (mineralizasyon) anormal birikmesini önlemede önemlidir. 5'UTR ve 3'UTR mutasyona uğradığında, üst yüzün yüksekliğinde bir değişime neden olmaktadır (Ermakov S. ve ark., 2010). GHR (büyüme hormonu reseptörü) geni, insan vücudunun normal büyümesini ve gelişimini etkiler. İki GHR genetik varyantı, Pro561Thr (rs6184) ve I526L (rs6180) mandibula yüksekliğini değiştirdiği gösterilmiştir (Zhou J., 2005; Bayram ve ark., 2014). FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1), insanlardaki normal yüz morfolojisi gelişimini etkiler ve çok sayıdaki popülasyonda sefalik indeks ile ilişkilidir (Gómezvaldés ve ark., 2013).

Büyüme hormonu reseptör geni (GHR), mandibula morfoloji ve kraniofasial morfoloji ile güçlü bir genetik ilişkiye sahiptir. GH, kraniofasial morfolojinin önemli bir belirleyicisidir. Kraniofasial kompleksin büyümesinde ve gelişiminde direkt olarak ve dolaylı olarak kraniofasial yapıların boyut ve açısal ilişkilerini düzenler. GH eksikliği veya fazlası olan çocuklarda benzersiz kraniofasial konfigürasyonlar gelişmektedir (Pirinen ve ark., 1994). Kafatası taban yapılarının ve çenelerinin orantısız büyümesi yüz retrognathia'sına yol açabilir bu da yüz için orantısız olarak daha küçük posteriora neden olur (Van Erum ve ark., 1988). GH terapisine kraniofasial yanıtlar zamana ve bölgeye bağlıdır. Özellikle mandibula ramusda kırıldak büyümesinde bir artış ile ilişkilendirilmiştir (Simmons, 1999). Boy kısalığı veya Turner sendromu olan çocuklar için GH tedavisi, kraniofasial büyümenin karakteristik

paternleri ile sonuçlanır. Uzun süreli GH replasman tedavisi gören bireyler ve Turner sendromlu çocuklar da kraniyofasiyal iskeletinde özellikle mandibula ramus gelişiminde ilerleme gösterirler. GH tedavisi uygulanan bireyler ve Turner sendromlu çocukların karşılaştırılmasında, mandibular ramus yüksekliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir (Rongen-Westerlaken ve ark., 1993). Kraniyofasiyal morfolojide GHR, moleküler genetik analizlerle mandibular kondil de mevcut olduğu gösterilmiştir (Lewinson ve ark., 1994). GHR knockout farelerde yapılan çalışmalar, GH → GHR → insülin benzeri büyüme faktörü 1 sisteminin postnatal büyümede önemli olduğunu ve GHR'nin orantılı iskelet büyümesinin korunmasında bir rol oynadığını bildirilmiştir. Bu farelerde, mandibular ramusun yüksekliği önemli derecede azalma ve orantısız iskelet büyümesi görülmüştür (Sjogren ve ark., 2000). İnsanlardaki GHR geninde çeşitli mutasyonlar ve polimorfizmler vardır. Yapılan çalışmalarda GHR ile idiopatik kısa boy ve Laron sendromu (büyüme hormonu insensitivite sendromu) arasında karakteristik bir yüz görünümü ile ilişkili olduğunu gösterdi (Kaji, 1997). Ayrıca GHR eksikliği olan hastalar, dikey yüz büyümesinde belirgin düşüş görülmüş ve çalışmalar sonucunda, GHR'nin yüz morfolojisinde etkileri olduğu düşünülmektedir (Hartsfield, 2005).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) hücre farklılaşmasında, hücre proliferasyonunda, hücre büyümesi ve olgunlaşmasının düzenlenmesi, sinyal yollarının düzenlenmesinde ve embriyonik gelişimde önemli roller oynamaktadır (Jaye ve ark., 1992; Williams, 1994). Dört FGF reseptörü vardır, bunların hepsi önemli hücre fonksiyonlarda rol alırlar. FGFR1 proteini, hücre zarını genişletir böylece proteinin bir ucu hücrenin içinde bulunur ve diğer uç hücrenin dış yüzeyinden çıkıntı yapar. Bu konumlandırma, FGFR1 proteininin hücre dışındaki FGF adı verilen diğer proteinlerle etkileşime girmesine ve hücrenin ortamına yanıt vermesine yardımcı olan sinyaller almasına izin verir. Bir FGF, FGFR1 proteinine bağlandığında reseptör hücrenin özel fonksiyonlarını üstlenmek üzere olgunlaşması gerektiğini bildiren hücre içinde bir dizi kimyasal reaksiyonu tetikler. Bu sinyallemenin, beyin, baş ve yüz kemikleri (kraniyofasiyal kemikler), el ve ayaklardaki kemikler ve kollardaki uzun kemikler de dahil olmak üzere vücudun çeşitli bölümlerinin gelişiminde ve büyümesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. FGF'lerde ve FGFR'lerde keşfedilen mutasyonlar, bu genlerin kraniyofasiyal iskelet gelişimini kontrol altına alma konusundaki önemini ortaya koymaktadır (Ornitz ve Itoh, 2001; Dorey ve Amaya, 2010; Hünemeier, 2014). FGFR1, normal kraniyofasiyal morfogenezide açıkça önemli bir rol oynadığından, işlevini değiştiren herhangi bir değişiklik

kraniyofasiyal fenotipi etkileyebilir. Coussens ve Van Daal (2005), yaptıkları çalışmada FGFR1 SNP'leri ile kraniyofasiyal şekil arasındaki ilişkiyi ilk önce değerlendiren kişilerdir.

Ektonükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz 1 (ENPP1), bir transmembran ektoenzimini kodlayan bir gendir. İnorganik pirofosfatın hidrolizini kontrol eder ve böylece hidroksiapatit oluşumunu inhibe etmektedir. ENPP1 geni, kemik mineralizasyonunda uygun kemik gelişimi (Forriol ve Shapiro 2005), bakım ve onarımı için çok önemlidir (Pogoda ve ark., 2005). Bu nedenle kraniyofasiyal büyümeyi kontrol eden düzenleyici ağda önemli bir düğüm noktasıdır. ENPP1 (Etononükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz 1), zarın bağlı olduğu ektoenzimde Pi / PPi düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Bu enzimin aktivitesi, ENPP1 bağının katalizörü yoluyla pirofosfat (PPi) üretimine yol açar (Chern ve ark., 1969). PPi üreterek, pirofosfat düzeylerini düzenlemede bir rol oynar ve kemik mineralizasyonu ve yumuşak doku kalsifikasyonunda işlev görür. PPi, yeni hidroksiapatit (HA) kristallerine bağlanarak mineralleşmeyi engeller böylece bu kristallerin daha fazla büyümesini önler. ENPP1'i aşırı ifade eden osteoblast hücreleri artan miktarda PPi içerir ve mineral oluşumunda azalma gösterir. (Huang ve ark., 1994; Johnson ve ark., 1999). Mineralleşme, büyük oranda inorganik fosfat (Pi) plazma seviyelerine ve Pi'nin PPi oranına bağlıdır. PPi, Pi'nin hidroksiapatit oluşturabilme yeteneğini antagonize eder, böylece hidroksiapatit kristallerin çoğalmasını bastırır ve bu nedenle mineralizasyon sürecini inhibe eder (Harmey ve ark., 2004). Üstelik hem Pi hem de PPi, sinyal molekülleri olarak görev yapar ve kemik hücrelerinin işlevini ve gen ifadesini etkiler. Böylece Pi, kondrositler ile osteoblastlarda apoptozu başlatır ve osteoklast farklılaşmasını önler (Meleti ve ark., 2000; Mansfield ve ark., 2001; Beck ve ark., 2003; Kanatani ve ark., 2003; Mozar ve ark., 2008). ENPP1 lokusundaki polimorfizmlerin kraniyofasiyal fenotiplerin normal değişkenliği ve ENPP1 gen polimorfizmlerinin yüz yüksekliği ile ilişkilidir (Ermakov ve ark., 2010). 5'UTR ve 3'UTR'de mutasyona uğradığında, üst yüzün yüksekliğinde bir değişime neden olur. Ayrıca, baş genişliği ile alt yüz yüksekliği arasında ilişkiler tespit edilmiştir. ENPP1 SNP'lerinde, yüz kemik morfolometri ve sınıf III maloklüzyon varyasyonları bulunan benzer ilişkilerde tanımladı. Bu nedenle ENPP1, mandibular kondil kemik morfometrisinde de etkilidir. Aynı zamanda, mandibular prognathism arasında bir ilişki olduğunu gözlemlenmiştir ve bu da yüz kemik geometrisinde ENPP1'in rolünü ortaya koymaktadır (Deeley ve ark., 2015). Yüz kemik geometrisindeki rollerinin yanı sıra ENPP1'in çeşitli polimorfizmleri ayrıca uzun kemik geometrisindeki değişikliklerle ilişkilidir (Ermakov ve ark., 2010).

### **2.3.2 Kraniyofasyal Morfoloji Üzerinde Kalıtsal, Genetik ve Çevresel Etkileri Belirleyen Çalışmalar**

Bilim insanları nesiller boyu, genetik ve genlere etki eden çevresel faktörlerin nihai yüz formunu ve buna bağlı maloklüzyonu etkilemekteki katkılarına değinmiştir. Kraniyofasiyal morfoloji üzerinde kalıtsal, genetik (ilişki çalışmaları) ve çevresel etkileri belirleyen çalışmaların bazıları Tablo 1’de listelenmiştir.



**Tablo 1:** *Kraniyofasiyal morfoloji üzerine kalıtsal, genetik ve çevresel etkiler*

<b>Kraniyofasiyal morfoloji üzerine kalıtsal, genetik ve çevresel etkiler</b>						
<b>Kalıtsal Etkiler</b>						
<b>Numuneler</b>		<b>METOT</b>	<b>Yüz Parametreleri</b>	<b>Etki</b>	<b>Korelasyon Katsayıları</b>	<b>Referans</b>
<b>Etnik köken</b>	<b>N</b>					
“Holyoke Dağı” üniversite öğrencileri kız kardeşleri ve aileleri kolej yakınında yaşıyorlardı.	265 Kişi	Sefalometri	9 açısız ölçüm	Bazı durumlarda, özellikle kızkardeşler arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü. Yüzün üst kısmına göre palatin düzlemi tarafından oluşturulan açı, en yüksek korelasyon derecesini gösterir.	0.01 0.05	Stein, Kelley ve Wood, 1956
Türk Anadolu kardeşleri	138 Kişi (70 kadın) (68 erkek)	Sefalometri	6 yüz oranı ve 6 yumuşak doku ölçümü	Genetik belirleme, yumuşak doku ölçümlerinde yüz oranlarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. (üst dudak hariç)	0.001 0.01 0.05	Baydas <i>ve ark.</i> 2007
Doğu Flanders’ndan İkiizler	79 İkiiz (33 Tek Yumurta) (46 Çift Yumurta)	Sefalometri	4 dikey ve 5 yatay ölçüme göre 5 yüz oranı	Tüm yüz oranlarına katkı genleri ve spesifik çevre tarafından kontrol edildi. En yüksek genetik bileşen, üst ve alt yüz yüksekliğinde% 71’dir.	0.05	Savoie <i>ve ark.</i> 1998
İtalya’dan ikiizler	10 Tek Yumurta 10 Çift Yumurta	Sefalometri	39 lateral görüş sefalometrik parametreler	39 sefalometrik değişken, özellikle dikey olanlar güçlü genetik kontrol altındadır. Kalıtılabilirlik, posteriordan anterior olarak daha fazla ifade edilir. Mandibular şekil üzerinde etki görüldü.	Yüksek korelasyon katsayıları	Manfredi <i>ve ark.</i> 1997
İzlandalı çocuklar ve ebeveynleri	363 çocuk (6 ve 16 yaşlarında değerlendirildi)	Sefalometri	33 doğrusal ve açısız parametre	Sefalometrik veriler tahminleri destekleyebilir. Ebeveyn verilerinin analizi, yavru için öngörü değeri olabilir.	0.001 0.01 0.05	Johannsdottir <i>ve ark.</i> , 2005
Asya ve Karayipler de dahil olmak üzere ikiizler	52 Kişi (10 Tek Yumurta) (16 Çift Yumurta)	3D optik yüzey taraması	28 doğrusal uzaklık	Orta yüz parametreleri için önemli genetik belirleme (sol göz genişliği, iç çap genişliği, burun yüksekliği ve burun genişliği).	0.05	Naini ve Moss, 2004



Genetik Etkiler (ilişkilendirme çalışmaları)							
Numuneler		Metot	Gen/ SNP	Yüz parametreleri	Etki	P Değeri	Referans
Etnik köken	N						
Japon Hispanikleri Çince Batı Amerikalılar Afrikan Amerikan	167 24 24 24	Sefalometri	GHR (Büyüme Hormonu Reseptörü) Polimorfizmi P561T ve C422F	Kraniyal taban uzunluğu, Maksiler uzunluk, Total mandibular uzunluk, Mandibular korpus uzunluğu, Mandibula ramus yüksekliği	Mandibula ramus yüksekliği	0.03	Tomoyasu <i>ve ark.</i> 2009
Batı Avrasya	531 erkek 511 kadın	3D optik yüzey taraması	ENPP1	Üst yüz yüksekliği, Baş genişliği ve alt yüz yüksekliği ile promoterde veya yakında yer alan markerler ve ENPP1 geninin 3'UTR'si arasında ilişkiler tespit edildi.	Üst yüz yüksekliği	0.00009	Ermakov <i>ve ark.</i> 2012
Sağlıklı Kafkas Asya Avustralyalı Aborijin Güney Amerika Hint	137 13 11 8 5	3D optik yüzey taraması	FGFR1	Anterior yüz yüksekliğini ve üst dudağın subnasale olan mesafesini etkiler, Baş uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunur	Mutasyona uğradığında, bu alelin sağ dudak köşesinden nasiona olan mesafeyi kısalttığını görüldü	0.007	Gómezvaldés <i>ve ark.</i> 2013
Çin	211 vaka 224 kontrol	Klinik muayene, sefalometri	COL2A1 / rs1793953	ANB açısı	Mandibüler prognati	Genotip (0.025) Allel (0.031)	Xue <i>ve ark.</i> , 2014
Asya, Afrikalı, Amerikalı ve İspanyol	44 olgu 36 kontrol	Klinik muayene, sefalometri	MYO1H/rs10850110	ANB açısı, A-B düzlemi	Mandibüler prognati	0.03	Tassopoulou-Fishell <i>ve ark.</i> , 2012
UCL Hastanesi ve Whipps Cross Üniversitesi Hastanesi / İngiltere ve Riyad Askeri Hastanesi / Suudi Arabistan	29 Denek 8 erkek - 21 kadın Yaş aralığı: 16-36	Klinik muayene, sefalometri	MYH geni (MYH1, MYH2, MYH3, MYH6, MYH7, and MYH8)	ANB açısı, Alt ön yüz yüksekliği	Prognatik ve retrognatik yüz fenotipleri farklı masseter kas gen ekspresyonlarına sahip	0.05	Moawad <i>ve ark.</i> , 2012
Çin	92	Klinik muayene, sefalometri	CYP19A1 rs2470144 and rs2445761	ANB açısı Maksiller ve mandibular sagittal uzunlukları	Pubertal sagittal çene gelişimi (erkekler)	Maksiller (0.003, 0.002) Mandibüler (0.0001)	He <i>ve ark.</i> , 2012
Hollanda Almanya Avustralya Kanada UK	Keşif aşaması : 5388 (Hollanda, Almanca ve Avustralya) Çoğaltma Aşaması (2,337 Avustralya, 568 Kanada ve 1,530 İngiltere)	2D fotoğraflar 3D MRI (manyetik rezonans görüntüleme)	PRDM16/ rs4648379 PAX3/ rs974448 TP63/ rs17447439 C5orf50/ rs6555969 COL17A1/ rs805722	Centroid büyüklüğü de dahil olmak üzere 48 yüz fenotipi,	AlrL-Prn AlrR-Prn EyeR-N EyeL-N EyeR-EyeL ZygR-N ZygL-N	Discovery All SNPs (5x10-8) ReplicationHigh est Association (7.5x10-5)	Liu <i>ve ark.</i> 2012

Çevresel Etkiler							
Numuneler		Metot	Tıbbi Durum	Yüz parametreleri	Etki	P değeri / Güven Aralığı	Referans
Etnik köken	N						
Mısırlılar	20 vaka 20 kontrol (erkek)	Sefalometri	Juvenil Diyabet (Tip I)	33 sefalometrik doğrusal ve açısall ölçüm	Diyabetikler kontrollere kıyasla lineer / açısall ölçümleri azalttı	0.01 0.05	El-Bialy ve ark., 2000
Hastalar Kanada British Columbia Üniversitesi'nde muayene edildi.	25 vaka (yetişkin erkekler)	Sefalometri	Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA)	16 kraniyofasiyal, 2 hava yolu, 2 dil ve 2 hiyoid içeren 22 değişken.	OSA denekleri, kraniyofasiyal formda birkaç değişiklik gösterdi	0.05	Lowe ve ark., 1986
Güney Amerikan	73 olgu: 42 erkek 31 kadın  69 kontrol: 35erkek 34 kadın	Antropometri (manuel kaliper kullanarak doğrudan klinik ölçümler)	Şizofreni	Yüz derinliğini, Üst yüz yüksekliğini, Orta yüz yüksekliğini, Alt yüz yüksekliğini	Vücudun orta derinliğinde ve üst ve alt yüz yüksekliğinde vakalar ve kontroller arasında cinsiyete özgü farklılıklar.	0.001	Compton ve ark., 2007
İngiliz Kafkasyalılar	418 vaka 3010 kontrol	3D lazer tarama	Astım	9 yüz parametresi (5 doğrusal ve 4 açısall)	Orta yüz yüksekliği daha kısa ve sadece astımlı kadınlarda inter-ala (burun) genişliği daha genişti	95% CI	Al Ali ve ark., 2012
İngiliz Kafkasyalılar	734 vaka 2829 kontrol	3D lazer tarama	Atopi	8 yüz parametresi (7 doğrusal ve 1 açısall)	Atopik çocuklarda toplam anterior yüz yüksekliği ve orta yüz yüksekliği daha uzundu	95% CI	Al Ali ve ark., 2013

\* Nasion-A Noktası (NA) ve Nasion-B Noktası (NB) doğruları mevcut yer alan açısı (ANB açısı)

\* Sella-Nasion-A noktası (SNA açısı)

## 2.4 Genotip-Fenotip İlişkilendirme Analizleri

İnsan özelliklerine etki eden genleri haritalamak için iki temel analitik yöntem olan Linkage (bağlantı) ve Association (ilişkilendirme) analizleri kullanılır. İlişkilendirme analizleri bağlantı analizlerinden daha fazla güç ve çözünürlük sağlar (Risch ve Merikangas, 1996) ve karmaşık fenotiplerde yer alan genlerin haritalanması için giderek daha popüler hale gelmiştir. Gelişen teknolojiyle genomdaki varyasyonu belirlemenin yanı sıra bu araştırmanın maliyeti ve zamanı da giderek azalmaktadır (Palmer ve Cardon, 2005). İlişkilendirme (association analysis) analizleri, potansiyel aday genleri Linkage bölgelerini haritalama ile daha yakın zamanlarda tüm genom analizlerini değerlendirmek için yararlıdır. İlişkilendirme analizleri, potansiyel aday genleri, haritalama bağlantı bölgelerini ve ilerleyen zamanlarda genom analizlerini değerlendirmek için oldukça yararlıdır.

### 2.4.1 Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) ve Bağlantı Analizleri

Genom çaplı yaklaşımlar ileri seviyede bir analiz için potansiyel genetik ilişkilerin büyük bir kümesini üretir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), herhangi bir varyantın bir özellik ile ilişkili olup olmadığını görmek için farklı bireylerdeki genetik varyantlarının bir gözlemsel çalışmasıdır. GWAS, vakaların ve kontrollerin veya ailelerin bir koleksiyonunun çok sayıda genetik belirteçleri için genotiplendirildiği bir genetik ilişki çalışması yöntemidir. GWAS çalışmaları, karmaşık rahatsızlıklara yatkınlık veren genleri tanımlamak için önemli bir araçtır. Çünkü bu gibi durumlarda hem genetik hem de çevresel faktörler duyarlılık riskine katkıda bulunur (Pearson ve Manolio, 2008; Manolio, 2010). Birçok farklı genetik varyant hastalık riskini kontrol eder ve her varyant sadece ince bir etkiye sahiptir. Aday genlerdeki polimorfizmlerle olan ilişkiler birçok farklı hastalıkta doğrulanmıştır (Lohmueller ve ark., 2003). GWAS test edilen hastalık için güçlü bir aday olmayan genlerin birçoğunu tanımlamaktadır. GWAS'lar tipik olarak, SNP ile insan hastalıkları arasındaki ilişkilere odaklanırlar. Genellikle hastalık ile ilişkili DNA'daki SNP'leri ve diğer varyantları tanımlar ancak kendi başlarına hangi genlerin neden olduğunu belirleyemezler. HapMap projesi ve yüz binlerce alelin paralel olarak genotiplendirilmesi için kullanılan teknoloji sayesinde artık daha geniş çaplı genom ilişkilendirme çalışmaları yapmak mümkün olmuştur.

Genom çaplı analizler bağlantı analizi ve ilişki çalışmaları olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır: Bağlantı analizi (linkage analysis), yalnızca bir genin hasarlı olmasından kaynaklanan monogenik hastalıkların tanımlanması için kullanılmaktadır. Bu analizde fenotipik özellikler

(hastalık durumundaki gibi) ile genetik işaretler arasındaki ilişki tespit edilir. Karmaşık genetik hastalıklar birkaç gen içerisindeki polimorfizmlerin birleştirilmiş etkisi ile oluşur ve bağlantı analizi ile bu genlerin tanımlanması büyük oranda başarısızdır. Çünkü her gen hastalık hassasiyetine küçük de olsa belli bir katkı sağlar. Bağlantı analizi, özellikle psikiyatride şizofreni gibi rahatsızlıklar ile farklı yüz özelliklerine (örn; göz rengi, gamze / yarık çenesi) ve kraniyofasiyal anomalilere (örn; yarık dudak ve damak) katkıda bulunan genlerin saptanması için çok kullanılan bir yöntemdir. Daha çok 1980'li yıllarda ve 1990'ların başında genellikle aile içi tasarıma dayanan kardeşler veya çok katlı pediglerde (soyağacı) kullanılmıştır. Bağlantı analizleri gen haritalarının oluşturulması ve türler arası karşılaştırmalı genom çalışmaları (comparative genomics) içinde kullanılmaktadır. Özellikle hastalıklara neden olan gen bölgelerinin belirlenmesi amacıyla genom tarama ve kantitatif özellik lokusları (QTL), haritalama çalışmaları ile markör destekli seleksiyon (MAS) uygulamalarının temelini oluşturmaktadır. Bağlantı çalışmasının ilkesi şudur; bir aile bir hastalığa yakalanırsa, ailede aynı şekilde çalışan genetik belirteçler aranabilir. Eğer genetik belirteç bulunursa hastalığa neden olan genin markör olarak genomun aynı bölgesinde bir yerde olduğunu varsayınız. Bağlantı çalışmalarında en iyi tasarım etkilenen kardeşleri genotipleme ve bu mantığı kullanmaktır. Mendel genetiğine göre her bir birey kromozom bölgelerinin birini anneden birini babadan olmak üzere iki kopya alır. Eğer ikisi de her bir ebeveynin aynı bölgelerini miras almışsa, hastalığa yakalanma olasılığı diğer bireylere göre daha yüksektir. Bu çalışmalarda güçlü bir sinyal elde ettikten sonra bile, bölgede sıkı bir şekilde test edilmesi gereken bir takım genler vardır ve bunları belirlemek yıllar sürebilmektedir.

İlişkilendirme (association) çalışmaları, bir hastalık popülasyonu içindeki alel frekansı ile bir kontrol popülasyonu içindeki alel frekansının karşılaştırılması ile gerçekleştirilir. Bu iki popülasyon arasındaki önemli farklar, potansiyel olarak hastalık fenotipi ile ilişkisi üzerinde düşünülmesi gereken lokusu gösterir ve bu ilişki doğrudan veya dolaylı olabilir. Doğrudan ilişki durumunda, polimorfizm hastalığa sebep olan veya etkileyen bazı fonksiyonlara sahiptir. Dolaylı ilişki durumunda ise polimorfizm hastalık için fonksiyonel olmayabilir. Alellerin bu şekilde çok sık olarak birlikte görülmesi bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) veya alelik ilişki (allelic association) olarak adlandırılır. İlişkilendirme çalışmaları bağlantı analizi ile karşılaştırıldığında, küçük genetik etkileri keşfetme gücünün daha yüksek olması ve LD aralığının 10 kb civarında olması gibi bazı avantajlara sahiptir. Genetik ilişkilendirme (association) çalışmaları, tekli lokus alellerinin veya genotip frekanslarının iki grup arasında

(genellikle hastalıklı denekler ve sağlıklı kontroller) farklı olup olmadığını test etmeyi amaçlamaktadır. Belirli bir hastalığa katkıda bulunan aday genleri veya genom bölgelerini tanımlamak için hastalık durumu ve genetik varyasyon arasında bir korelasyon test edilir. Bu korelasyon hastalıktan etkilenen bireylerde SNP alelinin veya genotipin daha yüksek sıklığı, test edilen varyantın spesifik bir hastalık riskini artırdığı şeklinde yorumlanabilir. SNP'ler, ilişkilendirme çalışmalarında en yaygın olarak test edilen belirteçlerdir ancak mikrosatellit işaretleyicileri ekleme / silme (indel), değişken sayıda ardışık tekrarlar (VNTR) ve kopya sayısı varyantları (CNV) da kullanılmaktadır (Paul I W de Bakker ve ark., 2005). İlişkilendirme (association) çalışmalarında hastalık durumu ve genetik çeşitlilik ilişkisini test etmek için kullanılan en basit çalışma tasarımı, bir dizi kontrol bireyleriyle birlikte ilgili hastalıktan etkilenen bir dizi vakanın toplandığı vaka-kontrol çalışmasıdır. Her iki kontrol grubu da ilişki için geçerli bir test oluşturur ve nadir bir hastalık için benzer güce sahip olurlar. Daha yaygın bir hastalık için taramadan etkilenmemiş kontrollerle yapılan bir çalışma, toplum temelli kontroller kullanılarak yapılan bir çalışmaya kıyasla ilişkiyi saptamak için daha yüksek güce sahip olacaktır. İlişkilendirme (association) çalışmasının ilkesi; bir hastalığı olan bazı bireyler (vaka grubu) ve bir hastalığı olmayan bazı bireyler (kontrol grubu) belirli bir alelin mevcut olup olmadığını görmek için sık kullanılan kontrollerdendir. Alel hastalığa neden olabilecek rol oynarsa ya da hastalığa neden olacak bir alel ile etkileşime girerse vaka popülasyonunda kontrol popülasyonundan daha yüksek bir frekansa sahip olacaktır. Genellikle, bir bağlantı çalışmasından sonra bağlantı sinyali altındaki bölge 'aday genler'i belirtir ve genlerdeki aleller üzerinde bir ilişki çalışması yapar. Bu şekilde, spesifik bir gen hatta bir spesifik alel hastalığın muhtemel bir nedensel rolü olarak tanımlanabilir. İlişkilendirme yaklaşımının kısıtlamaları; bir gendeki birçok farklı mutasyon bir hastalığa neden olabilir. Linkage (bağlantı) çalışmalarında, bu durum bir problem teşkil etmiyor çünkü farklı mutasyonlar hala aynı bölgededir fakat nüfus düzeyindeki ilişkilendirme çalışmalarında her mutasyonun etkisi diğerlerinin varlığı ile azaltılmaktadır.

Bağlantı analizi, bir genin ve fenotipin bir soyağacından birlikte ayrılmasına bağlıyken, ilişkilendirme analizi ilgisiz bireylerde veya çekirdek ailelerde bir haplotipte rastgele alel oluşumundan sapmanın ölçülmesine bağlıdır. Genotipleme teknolojilerinden bağlantı çalışmaları hastalıkla ilgili geni yaklaşık olarak saptamaya uygunken, ilişkilendirme çalışmaları ise daha ince bir biçimde özgül aday genleri inceleyerek yatkınlık yakalamaya yöneliktir.

## 2.5 Genetik Polimorfizm

Genetik polimorfizm, bireyler veya popülasyonlar arasındaki DNA dizi farklılıklarıdır. Bir varyasyon toplumun %1'inden veya daha fazlasında görülüyorsa ve bireyler arasında bir fiziksel farklılık, hastalıklara yatkınlık ya da hastalıklara karşı direnç açısından bir farklılık oluşturuyorsa buna "genetik polimorfizm" denir (Gonzalez, 1999). Genomda nadir olarak görülen DNA dizisindeki değişiklikler 'mutasyon' olarak adlandırılırlar. Genetik polimorfizmler tesadüfi süreçlerin sonucu olabilir veya virüsler ya da radyasyon gibi dış etkenler tarafından mutasyona uğraması sonucu ortaya çıkabilir. Popülasyonlar arasında polimorfizm sıklığı değişkenlik göstermektedir. Polimorfizm ve mutasyonu birbirinden ayıran özellik popülasyondaki görülme sıklığındaki farklardır ve mutasyonlar polimorfizmlere göre çok daha nadir görülür. Normal bir popülasyonda bir karakter için iki veya daha fazla fenotip bulunuyorsa ve bu fenotiplerden her biri popülasyonda görülme sıklığı %1'den fazla ise "genetik polimorfizm", görülme sıklığı %1'den daha az olursa "genetik mutasyon" olarak adlandırılır. Polimorfizmin ortaya çıkabilmesi için genomun belli bölgesindeki baz çiftleri dizisindeki varyasyonların olması, bu değişikliklerin o popülasyonda kalıcı olması ve sıklığının %1'den fazla olması gerekmektedir (Dib, 1996). Genetik çeşitliliğe neden olan bu farklılıklar kuşaktan kuşağa Mendel yasalarına göre aktarılır.

Organizmanın fenotipinde gözlenen değişimler genetik çeşitlilikle sağlanmaktadır. İnsanlar arasındaki fenotipik farklılıkların nedeni DNA'da kodlanan genetik değişikliklerdir. Herhangi iki insanın DNA dizisi yaklaşık % 99.9 özdeştir. Geriye kalan küçük bir kısım ise farklıdır ve insanlar arasında genetik çeşitlilikten sorumludur (Gonzalez, 1999; Nelson ve ark., 1996). Gen polimorfizmleri popülasyonlar arasında etnik ve coğrafik farklılıklar gösterirler. Bu yüzden polimorfizmler genetik araştırmalarda anahtar niteliğindeki elementler olduğundan biyolojide ve tıp alanında tiplendirme, teşhis etme ve tanımlama amacıyla değişik yöntemlerle değerlendirilmektedir. Bu durum adli amaçlı DNA analizlerinin temelini de oluşturmuştur.

## 2.5.1 Genetik Polimorfizmin Adli Bilimlerde Kullanılması

DNA molekülünün baz dizisinin tamamı protein üretiminden sorumlu değildir ve genomdaki değişiklikler kodlama yapan bölgede olabileceği gibi kodlama yapmayan bölgede de yer alabilir (Saferstain, 2011). Protein kodlayan kısım yani yapısal gen bölgesi yaklaşık genomun %3'üne yakındır genomda diğer kalan kısımlar ise protein kodlamaz (James ve ark., 2003). Yapısal gen bölgesinde meydana gelen değişiklikler gen ürününün işlevsel bozukluğuna neden olabilir ve bu değişiklikler bireyin yaşamasına izin vermeyebilir. Yapısal gen bölgelerindeki değişimler toplumda bir süreç içinde meydana gelen değişikliklerin tamamını yansıtmadığından filogenetik çalışmalarda yeterince bilgilendirici değildir. Buna karşılık, yapısal olmayan bölgelerdeki değişiklikler kişi hayatını tehdit etmediği için varlıklarını korurlar ve zaman içinde bu değişimler birikerek polimorfizm oranını arttırır. Bu nedenle kodlama yapmayan bölgede yüksek polimorfizm söz konusudur. Bundan dolayı yapısal olmayan ve yüksek düzeyde polimorfizm gösteren DNA bölgeleri adli bilimlerde özel bir öneme sahiptir (Roewer ve ark., 1996; Perez-Lezaun ve ark., 1997; Rustamov, 2006).

## 2.6 Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP), en basit tanımla bir baz çiftinin başka bir baz çiftiyle yer değiştirmesi olayıdır. SNP'ler diğer polimorfizm tiplerinden daha yaygın görülür. SNP'ler transisyonlar ve transversiyonlar gibi baz değişimlerini içermektedir. Bir pürin bazının (A/G) diğer bir pürin bazıyla veya bir pirimidin bazının (C/T) diğer pirimidin bazıyla yer değişmesi transisyon olarak adlandırılır. Transversiyon ise pürin-pirimidin ya da pürimidin-pürin bazlarının yer değiştirmesiyle (A ↔ C, A ↔ T, G ↔ C, G ↔ T) oluşan mutasyonlardır. Tek baz insersiyonları ve delesyonlarında da SNP'lerde görülebilir (Budowle ve ark., 2004; Budowle ve Dickinson, 2005).

SNP'lerin insan genomunda görülme sıklığı oldukça yüksektir ve diğer polimorfizm tiplerinden daha yaygındır. İnsan genomunun herhangi bir kopyası yaklaşık olarak 1000 baz başına bir varyant ile birbirinden farklıdır (Brookes, 1999). Tüm insanların baz diziliminin %99.9'u özdeştir fakat insanları birbirinden farklı yapan gen dizilimindeki %0.1'lik farklılıktır. Yani insanlardaki % 0.1' lik farklılık bir insanı benzersiz kılar. Gen kodlayan bölge dışında bulunan SNP'ler eğer düzenleyici bölgelerde yer alıyorsa gen ekspresyonunu etkileyebilirler (Wang ve ark., 2005). SNP genler tarafından kodlanan proteinlerin hücresel fonksiyonlarını etkileyebilir ve oluşan değişimler sonucu farklı proteinlerin meydana gelmesine sebep olabilir. SNP'lerin kullanım alanları oldukça geniştir. Son yıllarda özellikle medikal genetikte kompleks hastalıklardaki genlerin belirlenmesinde, farmakoloji alanında ilaçların değişik cevaplarının

analizinde, biyoteknolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (Jenkins ve ark., 2002; Quinta'ns ve ark., 2004; Sobrino ve ark., 2005). Bunun yanı sıra SNP'ler adli bilimlerde de önem kazanmıştır.

### **2.6.1 Adli Bilimlerde SNP'lerin Kullanılması ve Avantajları**

SNP'lerin bazı özellikleri onların adli bilimlerde kullanımı için avantaj ve kolaylık sağlamaktadır. Adli vakalarda olay yerinden elde edilen biyolojik örneklerin bozulmuş olma olasılığı oldukça yüksektir. Olay yerinden elde edilen biyolojik örnekler nem veya yüksek sıcaklık gibi ortam koşulları nedeniyle degrade olabilir ve biyolojik örneklerden elde edilen DNA parçaları 150 baz çiftinden (bç) küçük olabilir. Yüksek degrade materyallerde STR analizi zordur çünkü STR analizlerinde PCR ürününün uzunluğu en az 200 bç veya üzerinde olmalıdır. Bu nedenle, özellikle yüksek oranda bozulmuş biyolojik örneklerde STR analizi yapılamadığında SNP analizi ile kimliklendirme yapılabilir (Musgrave-Brown ve ark., 2007). DNA'nın sıklıkla degrade olduğu adli olaylarda ve antropoloji çalışmalarında SNP'lerin kullanımı daha iyi sonuçlar alınmasını sağlar. SNP'ler kayıp olan kişilerden veya doğal felaketlerde oluşabilecek toplu ölümlerdeki cesetlerden elde edilen bozulmuş veya çok küçük miktardaki biyolojik örneklerden tiplendirme yapılmasında, bir örneğin coğrafik orijininin belirlenmesinde ve nesep tayini çalışmaları gibi vakalarda önem taşımaktadır (Budowle ve ark., 2004; Gill ve ark., 2004).

Özellikle olay yerinden gelen biyolojik örneklerden elde edilen DNA miktarının az ve degrade olduğu durumlarda STR lokusları ile tiplendirme yapılması zordur ve bu durumlarda SNP lokusları ile başarılı amplifikasyon yapılabilir (Gill ve ark., 2004; Butler, 2005). Ayrıca SNP'lerin kolay multipleks yapılmaya uygun olması, kolay çoğaltılabilmesi, stutter ürünler veya mikrovaryantların olmaması, verilerin kolay yorumlanması, yüksek verimli teknolojilerin kullanılmaya başlaması ve bu nedenle otomasyona uygun olması gibi nedenlerle adli bilimlerde kullanılmaya başlanmıştır (Butler ve ark., 2007).

Adli bilimlerde DNA'yı içeren bir vaka araştırılırken, olay yerinde bulunan biyolojik bir örnekten DNA elde edilerek DNA'da STR bölgeleri analiz edilir. Bu elde edilen STR dizileri eğer bir şüpheli varsa karşılaştırılır veya DNA veri bankası var ise burada aratılarak suçluya ulaşılmaya çalışılır. Ancak iki koşulunda sağlanamadığı durumlarda SNP'ler kullanılabilir. İnsanlar arasındaki genomik varyasyonları okumak için SNP'lerden yararlanır. SNP bölgelerinden elde edilen bilgiler sayesinde insanlar arasındaki genomik varyasyonun büyük bir kısmını belirlenir ve böylece insanların görünümünde çeşitlilik sağlayan genetik



farklılıkların fenotipe etkisi tahmin edilebilir. Kime ait olduğu bilinmeyen bir DNA örneğinden gelen SNP bilgileri sayesinde deri rengi, saç rengi, göz rengi ve hatta yüz şekli gibi fiziksel görünümü hakkında tahminler yapmamıza imkân sağlar. Bu bilgiler sayesinde şüpheli daha önce bir veritabanında tanımlanmamış olsa bile bireyin yüz şekli hakkında bilgi edinilir ve şüphelinin robot resiminin oluşturulmasını sağlar.

## **2.6.2 Adli Kimliklendirmede SNP'lerin Kullanımı**

STR'lar DNA'da kodlama yapmayan bölgede yer alır ve fenotip hakkında bilgi vermezler. Fakat DNA'nın kodlama yapan bölgesinde bulunan spesifik SNP'ler kişinin fenotipi hakkında bilgi verebilirler. Bu bölgelerde oluşan bazı değişimleri kişilerin saç rengi, göz rengi, ten rengi hatta yüz şeklinde farklılığa ve çeşitliliğe neden olmaktadır. Kişinin fenotipiyle ilgili ulaşılan bilgiler ve bu bilgilerin adli alanda kullanılması büyük avantajlar sağlar (Flanagan ve ark., 2000; Grimes ve ark., 2001; Rosanberg ve ark., 2002; Phillips ve ark., 2007).

Olay yerinde bulunan biyolojik örnekten şüpheli kişinin fenotipine ilişkin bilgilere ulaşılabilmektedir. DNA'yı içeren bir vaka araştırılırken, suç mahallinde bulunan biyolojik bir örnekten DNA elde edilerek STR analizi yapılması gerekmektedir. Bu elde edilen STR dizileri şüpheli ile karşılaştırılır veya DNA veri bankası var ise burada aratılarak suçluya ulaşılmaya çalışılır. Ancak iki durumunda sağlanamadığı vakalar soruşturmanın çıkmaza girmesine yol açmaktadır. Yüz morfolojisine etki eden genler ve bu genlerin yüz şeklinde ne gibi varyantlar oluşturduğu anlaşıldığı takdirde kime ait olduğu bilinmeyen bir DNA örneğinden o kişinin yüz şekli tahmin edilerek şüpheliye ulaşılabildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada örnek toplama, Üsküdar Üniversitesi Etik kurulunun onayı ile gerçekleştirilmiştir. Helsinki Deklarasyonu standartlarına uygun olarak her katılımcıdan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmamız, Üsküdar Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1 Çalışma Grubunun Seçilmesi ve Biyolojik Materyalin Toplanması

Çalışma grubumuz 18 yaş üstü 20 gönüllü bireyden oluşmaktadır. Çalışma grubunun seçiminde gönüllü bireylerde aşağıda belirlenen kriterler göz önünde bulunduruldu;

- Kişisel bir yüz travması geçirmemiş olması,
- Yüz rekonstrüktif ve plastik cerrahi öyküsü olmaması,
- Yüz ve dental implant tedavisi geçirmemiş olması,
- Ortognatik/Çene cerrahisi öyküsü olmaması,
- Yüz felci, yüzü etkileyen inme ya da nörolojik bir durum yaşamamış olması,
- Herhangi bir yüz anomalisi ya da doğum kusuru bulunmaması,
- Yüz morfolojisini etkilediği bilinen herhangi bir sendrom yada konjenital (doğumsal, doğuştan) durumu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tez çalışmasında biyolojik materyal olarak araştırmaya gönüllü katılmayı kabul eden 20 kişinin ağız içi sürüntüsü (Bukkal Swap) örneğinden elde edilen DNA'lar kullanıldı. Ağız içi epitel sürüntü örneklerinin alınış yöntemi Şekil 4'te gösterilmiştir. İzole edilen DNA örneklerinde ENPP1 (rs7754561), FGFR1 (rs4647905), GHR (rs6180) ve GHR (rs6184) gen bölgelerinde 4 SNP noktasının PCR'ı yapılarak genotip tayini Sanger Sekanslama tekniği kullanılarak gerçekleştirildi.

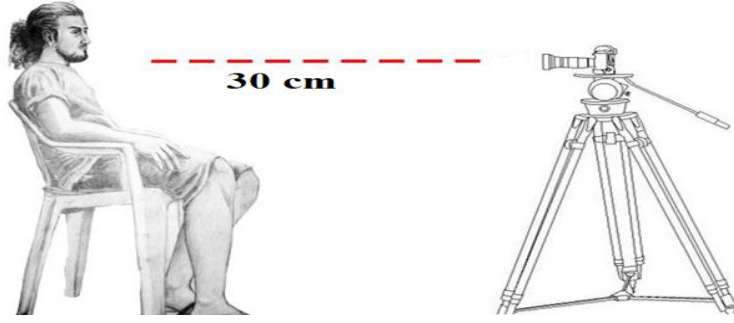


Şekil 4: Bukkal swap ile ağız içi örnek alımı

#### 3.2 Yüz Şekillerinin Görüntülenmesi ve Biyometrik Ölçümü

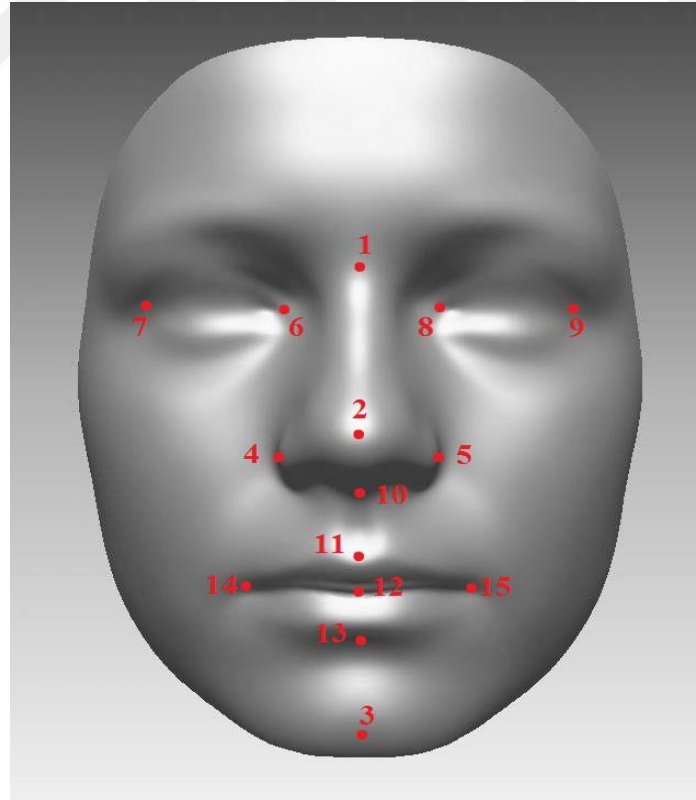
Her bir birey için, aynı kişi tarafından aynı fotoğraf makinesiyle (Nikon D7000), aynı mesafeden (30cm) önden, sağ ve sol profilden fotoğrafları çekildi. Gönüllülerimiz dik bir şekilde fotoğraf makinesiyle aynı yükseklikte ve 30 cm mesafede olacak şekilde sabit pozisyonda iken yüz şekli

fotoğrafları çekildi. Doğru analiz yapılması için fotoğraflama esnasında bireylerin yüzü gevşek ve ifadesiz olarak gerçekleştirildi. Göüntülerin elde ediliş şekli Şekil 5 'te gösterilmiştir.



Şekil 5: 30 cm'den yüz şekillerinin görüntülenmesi

Çekilen fotoğraflar üzerinde daha önce yapılan çalışmalarda belirlenen 15 anatomik nokta arasında ölçümler yapıldı. Bu belirlenen noktalar arasında Image J programı ile biyometrik ölçümler gerçekleştirildi. Yüz şekli üzerinde belirlenen 15 anatomik nokta Şekil 6'te gösterilmiştir. Ölçümleri gerçekleştirilen ikili noktalar Tablo 2'de verilmiştir.



Şekil 6: Yüz şekli üzerindeki 15 anatomik nokta; 1- Nasion Point ( Nsn ), 2-Pronasale ( Prn ), 3-Chin Point ( Chin Point ),4- Left Alare ( LAla ), 5- Right Alare ( RAla ), 6-Left Internal Canthus ( LIntCan ), 7-Left External Canthus ( LExtCan ), 8-Right Internal Canthus, 9-Right External Canthus (RExtCan), 10-Subnasale(Sbn), 11-Upper Lip Point, 12-Stomion(Stm), 13- Lower Lip Point (LLipPoint), 14-Left Lip Corner(LLipCn), 15-Right Lip Corner(RlipCn)

**Tablo 2:** Biyometrik ölçüm yapılan noktaların listesi (Numaralar yüz şekli üzerindeki 15 anatomik noktanın yerlerini belirtmektedir)

Seçilen İkili Bölgeler		
RAla – RLipCn 5 - 15	RLipCn – ULipP 15 - 11	RLipCn – Sbn 15 - 10
LAla – LLipP 4 - 13	ULipP – LLipP 11 - 13	LLipCn – Sbn 14 - 10
RLipCn – Prn 15 - 2	RLipCn – LLipP 15 - 13	RLipCn – Chip 15 - 3
Chip – LAla 3 - 4	RLipCn – Nsn 15 - 1	LLipCn – Nsn 14 - 1
ULipP – RIntCan 11 - 8	ULipP – RExtCan 11 - 9	RLipCn - LLipCn 15 - 14
RLipCn – Stm 15 - 12	LIntCn – LExtCan 6 - 7	RIntCan – RExtCan 8 - 9
LExtCan – RExtCan 7 - 9	LIntCan – RIntCan 6 - 8	Sbn – ChiP 10 - 3
Nsn – LLipP 1 - 13	Nsn – Chip 1 - 3	ULipP - Nsn 11 - 1
Nsn – Sbn 1 - 10	ULipP – Sbn 11 - 10	LLipP - Chip 13 - 3

Araştırmanın laboratuvar çalışmaları biyolojik örneklerden DNA'nın izolasyonu, DNA miktar tayini, PCR, PCR ürünlerinin saflaştırılması, elektroforez, DNA sekansı ve sonuçların analizi aşamalarını içermektedir.

### 3.3 DNA İzolasyonu

Yanak içi sürüntü (Bukkal Swap) ile alınan biyolojik örneklerden DNA izolasyon işlemi Purelink Genomik DNA Mini Kit (Invitrogen) kullanılarak üretici firmanın önermiş olduğu protokol doğrultusunda gerçekleştirildi. Toplanan epitel doku hücrelerinden DNA izolasyonunu gerçekleştirmek için aşağıdaki protokol kullanılmıştır;

1. Ependorf tüplerinin içine konulan svab örneklerinin üzerine 600 µL PBS eklendi ve üzerine 20 µL Proteinaz K konularak pipetleme ile iyice karıştırıldı.
2. Hazırlanan lizata eşit miktarda PureLink® Genomik Lizis / Bağlama Tamponu (Lysis/Binding Buffer) eklendi ve kısa süreli vortex yaparak iyice karıştırıldı.
3. 55 ° C'de en az 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kısa bir süre santrifüj yapıldı.
4. Tüpe 200 µL 96-100% etanol eklenip homojen bir solüsyon elde etmek için 5 saniye vortekslenerek iyice karıştırıldı.
5. Üretici firmanın kit kutusunda bulunan spin kolona, PureLink™ Genomic Lysis/Binding Buffer, etanol ve lizat karışımı eklendi.
6. Kolon oda sıcaklığında 1 dakika boyunca 10,000 x g'de santrifüjlendi. Toplama tüpü atıldı ve spin kolon temiz bir toplama tüpü içine yerleştirildi.

7. Kolona, Wash Buffer 1 (yıkama tamponu) (500 µl) eklendi. Kolon 1 dakika 10,000 x g'de, oda sıcaklığında santrifüjlendi.
  8. Toplama tüpü atıldı ve spin kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.
  9. Kolona, 500 µl Wash Buffer 2 eklendi. Kolon oda sıcaklığında 3 dakika maksimum hızda santrifüjlendi ve toplama tüpü atıldı.
  10. Spin kolonu steril olan 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.
  11. Kolona PureLink™ Genomik Elüsyon Tamponundan (Genomic Elution Buffer) 100 µl eklendi. Daha sonra 1 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilerek yine oda sıcaklığında 1 dakika maksimum hızda santrifüjlendi.
  12. Spin kolon tüp içerisinden çıkarılarak atıldı.
- İzole edilmiş DNA'lar PCR reaksiyonu yapılana kadar -20°C'de saklandı.

### **3.4 DNA'nın Miktar Tayini ve Görüntülenmesi**

Tüm izolatların Thermo Multiskan Go spektrofotometresinde DNA miktarları ölçüldü. DNA'lar, 3 µg/ml etidyum bromür içeren % 1'lik agaroz jele 5'er µl yüklenerek yürütüldü ve elektroforez sonrası oluşan bantlar UV transillüminatörde görüntülenerek DNA varlığı teyit edildi.

1. 1 g agaroz ile 100 ml 1X TBE çözeltisi bir erlen içinde karıştırıldı.
  2. Erlenin ağzı alüminyum folyo ile kapatıldı ve üzerinde birkaç delik açılarak mikrodalga fırında homojen hale gelene kadar kaynatıldı.
  3. Çözelti oda sıcaklığında 50–60°C'ye düşüncüye kadar bekletildi.
  4. Üzerine 3 µl EtBr ilave edildi ve çözelti homojen bir yapı kazanana kadar erlen çalkalandı.
  5. Hazırlanan homojen karışım tarakları yerleştirilmiş elektroforez tankına kabarcık oluşmayacak şekilde döküldü. Eğer kabarcık oluşmuşsa jel katılaşmadan hemen pipet ucuyla patlatıldı. Jelin katılaşması için bir süre oda sıcaklığında bekletildi.
  6. Katılaştıran jelden taraklar ve bariyerler dikkatlice çıkarılarak kalıp elektroforez tankına yerleştirildi.
  7. Jelin üzerini kaplayacak miktarda tank içerisine 1X TBE çözeltisi konuldu.
- Örneklerin jele yüklenmesi için yeterli uzunlukta parafilm kesildi ve bu sırada örnekler buz içerisinde bekletildi. 1 µl 6X Jel Loading Dye ve 5 µl DNA örneği parafilm üzerine konuldu ve homojenizasyon için mikropipet yardımı ile yavaşça karıştırıldı. Karışım jeli delmeden dikkatlice jel kuyucuklarına yüklendi. Tank kapağı kapatıldı ve anot ile katot uçlarının bağlantıları takıldı. Yüklenen örnekler 100 V'lık elektrik akımında 20 dakika boyunca jel üzerinde yürütüldü. UV ışığında jel görüntüleme cihazında sonuçlar değerlendirildi.

### 3.5 PCR

Bu çalışmada 4 SNP lokusunda genotip tayini yapılmıştır. DNA ürünlerinin belirli bir aralıkta çoğaltılması için dizayn edilen primerler (SNP' nin olduğu kısımları içeren bölgeleri Forwad ve Reverse primer çiftleri) kullanılarak PCR yöntemi ile amplifiye edildi. Bu işlem T100 Thermal Cycler cihazı ile gerçekleştirildi ve hedeflenen DNA bölgesi için 39 döngü yapıldı. PCR primerlerinin seçimi, hazırlanması, PCR koşulları ve PCR ürünlerinin saflaştırılmasında kullanılan prosedürler aşağıda açıklanmıştır.

#### 3.5.1 PCR Primer Listesi

Amplifikasyon için Forward ve Reverse primerleri kullanıldı. Hedeflenen bölgenin çoğaltılma işlemi Forwad primerinin DNA'nın bir ipliğine Reverse primerinin ise diğer ipliğine bağlanmasıyla başlar. Primerlar Primer3Plus (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>) programı kullanılarak dizayn edildi ve MacroGen firmasına sentezletirildi. 4 SNP bölgesine ait primer listesi Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3:** PCR primerleri ve özellikleri

Gen Adı	rs Kodu	Primer Dizisi	Tm (°C)	Uzunluğu (bc)
ENNP1	rs7754561	F: 5'- TGA AGA GAA CAT GCC ACC AA -3'	56 °C	20
		R: 5'- TAG GCC GTT GAA GAA TGG TC -3'	58.4 °C	20
FGFR1	rs4647905	F: 5'- AGA CGC AGC AGA GGC ATA AG -3'	60.5 °C	20
		R: 5'- ATG CAC TGA GGA AGG AGG AA -3'	58.4 °C	20
GHR	rs6180	F: 5'-TGG TCT CAC TCT GCC AAG AA -3'	58.4 °C	20
		R:5'- AGG CAT CTC AGA ACC TGG AA -3'	58.4 °C	20
GHR	rs6184	F: 5'- AGA TGC CAA AAA GTG CAT CC -3'	56.4 °C	20
		R: 5'- CAA GGC AGT CGC ATT GAG TA -3'	58.4 °C	20

#### 3.5.2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Bileşenlerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan PCR reaksiyonunun bileşenleri, bileşenlerin stok konsantrasyonları, reaksiyondaki miktarlarına ait bilgiler Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4:** Polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan bileşikler ve miktarları

PCR Bileşikleri	1x Hacim/ Reaksiyon ( $\mu$ l)
Buffer	5 $\mu$ l
Taq DNA Polimeraz	0.5 $\mu$ l
F Primer	1 $\mu$ l
R Primer	1 $\mu$ l
ddH <sub>2</sub> O	15.5 $\mu$ l
DNA	2 ng/ $\mu$ l
Toplam	25 $\mu$ l

PCR protokolünün optimizasyonu için çeşitli denemeler yapılmıştır ve bu denemeler sonucunda optimum protokol tespit edilmiştir. PCR reaksiyonu için çalışmada kullanılan Forward / Reverse primerlerin bağlanma sıcaklıkları belirlenmiş ve her primer ile PCR reaksiyonu gerçekleştirilirken ilgili bağlanma sıcaklıkları uygulanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonunda ENPP1 (rs7754561), FGFR1 (rs4647905), GHR (rs6180) ve GHR (rs6184) gen bölgelerini çoğaltmak için uygulanan PCR protokolü Tablo 5'te gösterilmiştir.

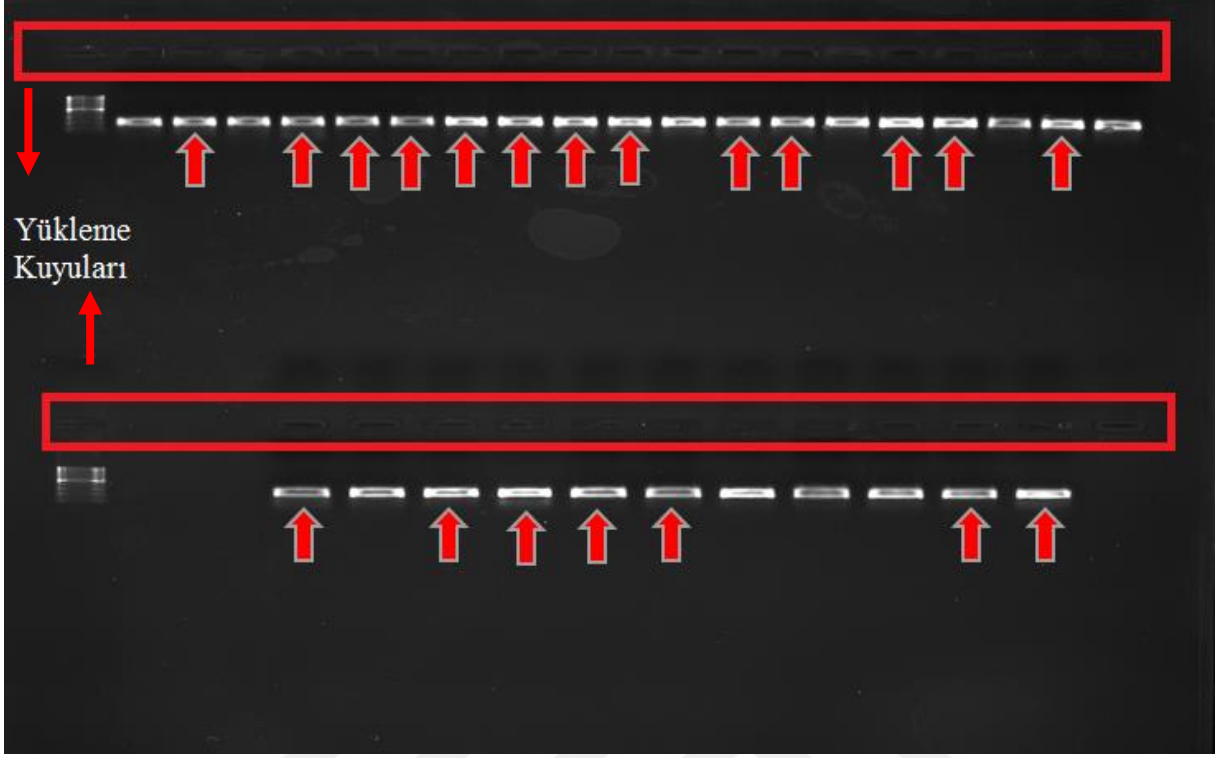
**Tablo 5:** PCR döngüsü

Basamaklar	Sıcaklık	Zaman (dakika)
Başlangıç denatürasyonu	95 °C	5
Denatürasyon	95 °C	1
Bağlanma	56 °C	45 sn
Uzama	72 °C	1
Son uzama	72 °C	5
	4 °C	$\infty$
Döngü sayısı	39 döngü	

### 3.5.3 PCR Ürünlerinin Jel Elektrofrezisi ile Belirlenmesi

PCR ürünlerinin amplike olup olmadığı %1'lik agaroz jel elektrofrezisi ile belirlendi. PCR işleminin ardından istenilen ürünlerin amplifikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini doğrulamak için 3  $\mu$ l PCR ürünü ile 1  $\mu$ l 6X Jel Loading Dye karıştırılarak %1'lik agaroz jele yüklendi. Ayrıca 100 bp DNA ladder'dan da 1  $\mu$ l yükleme yapıldı. PCR ürünleri %1'lik agaroz jelde 100 Voltta 30 dakika elektrofrezisi tabi tutuldu. İşlem sonrasında elde edilen spesifik ampikon bantları UV ışığı altında fotoğraflandı (Şekil 7,8,9,10) ve uygun olduğu görüldü.

Jel görüntüleri üzerinde kullanılan örnekler işaretlenmiştir ve kırmızı okların her biri bir bireyi temsil etmektedir.



Şekil 7: GHR (rs6180) PCR jel görüntüsü

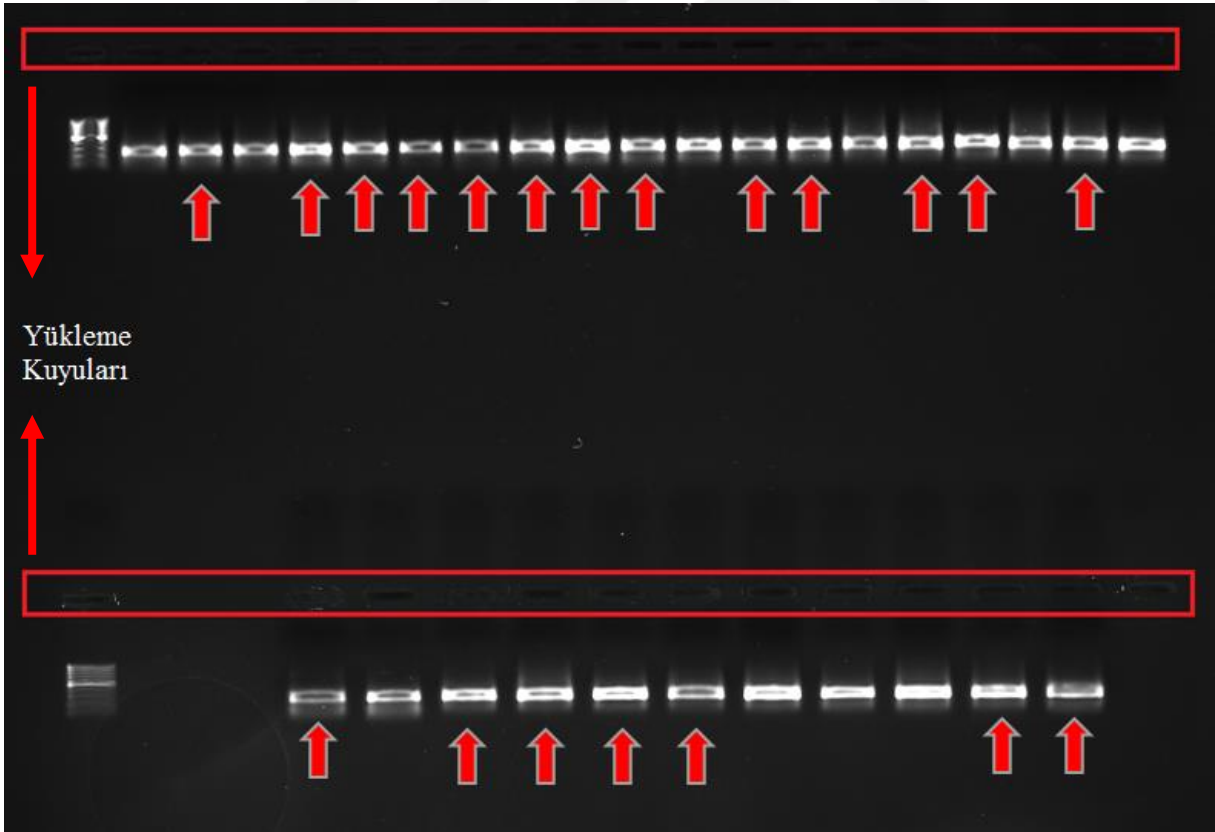


Şekil 8: ENPP1 (rs7754561) PCR jel görüntüsü





Şekil 9: GHR (rs6184) PCR jel görüntüsü

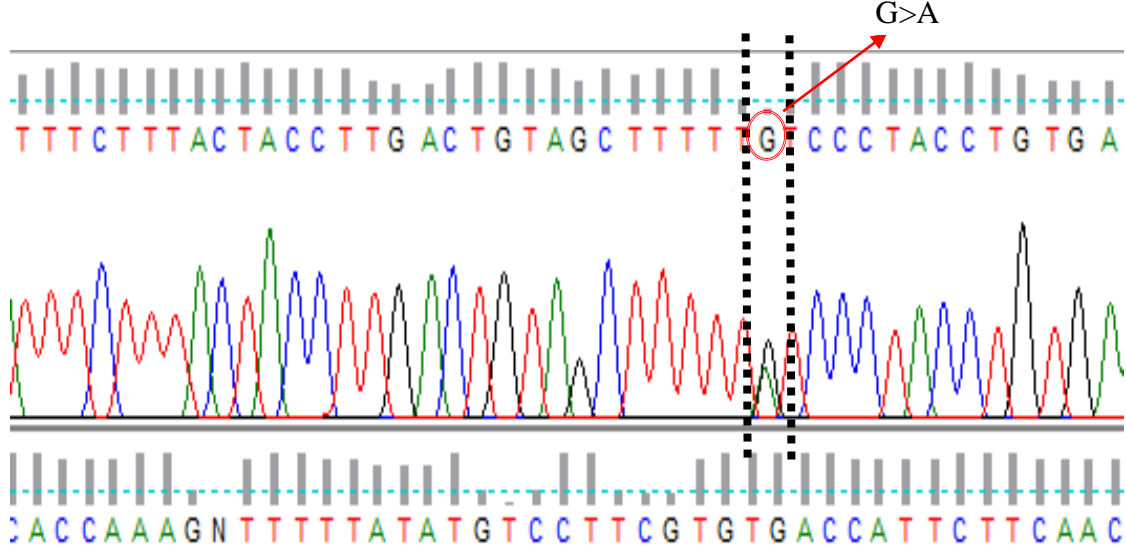


Şekil 10: FGFR1 (rs4647905) PCR jel görüntüsü

### 3.6 PCR Ürünlerinin Elektroforezi

Elektroforeze hazırlık ve sekanslama aşaması hizmet alımı kapsamında 16 kapilerli, kapiler uzunluğu 36 cm olan ABI Prism 3130 XL Genetik Analizör cihazında (Applied Biosystems) POP7 polimeri kullanılarak ‘‘BMLabosis’’ firmasının hizmet alımı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Dizinin okunmasını sağlayan dört farklı renkte piklerin oluşturduğu görüntü Şekil 11’deki gösterilmiştir.



Şekil 11: DNA dizileme sonucu oluşan piklerin görüntüsü

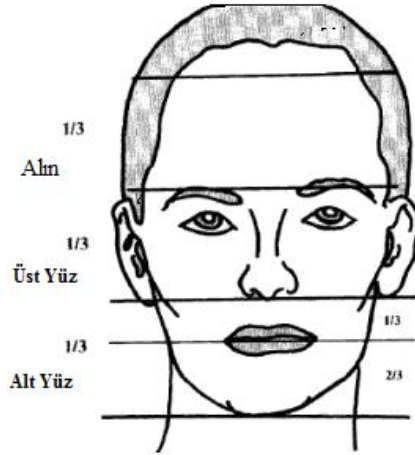
### 3.7 Verilerin Analizi ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Her bir birey için alınan dizi (Forward ) Finch TV programı ile açılmış ve The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) web sitesindeki Multiple Sequence Alignment ile Pairwise Sequence Alignment programıyla güvenilirliği en yüksek olan dizilere karar verilmiştir.

T – testi iki grup verinin ortalamaları arasında belirgin bir farklılık olup olmadığını istatistiksel olarak belirlemek için kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığını belirlemek için birinci grup ve ikinci grup arasında t-testi uygulanmıştır.

## 4. BULGULAR

Yüz şekilleri görüntülenen bireylerin 15 anatomik nokta arasında mesafe ölçümleri ve gönüllülerden alınan DNA örnekleri üzerinde yapılan analizler sonucu elde edilen SNP genotiplendirme verileri karşılaştırılmıştır. Alt ve üst yüz yüksekliğinin kapsadığı bölgeler Şekil 12’de gösterilmiştir.



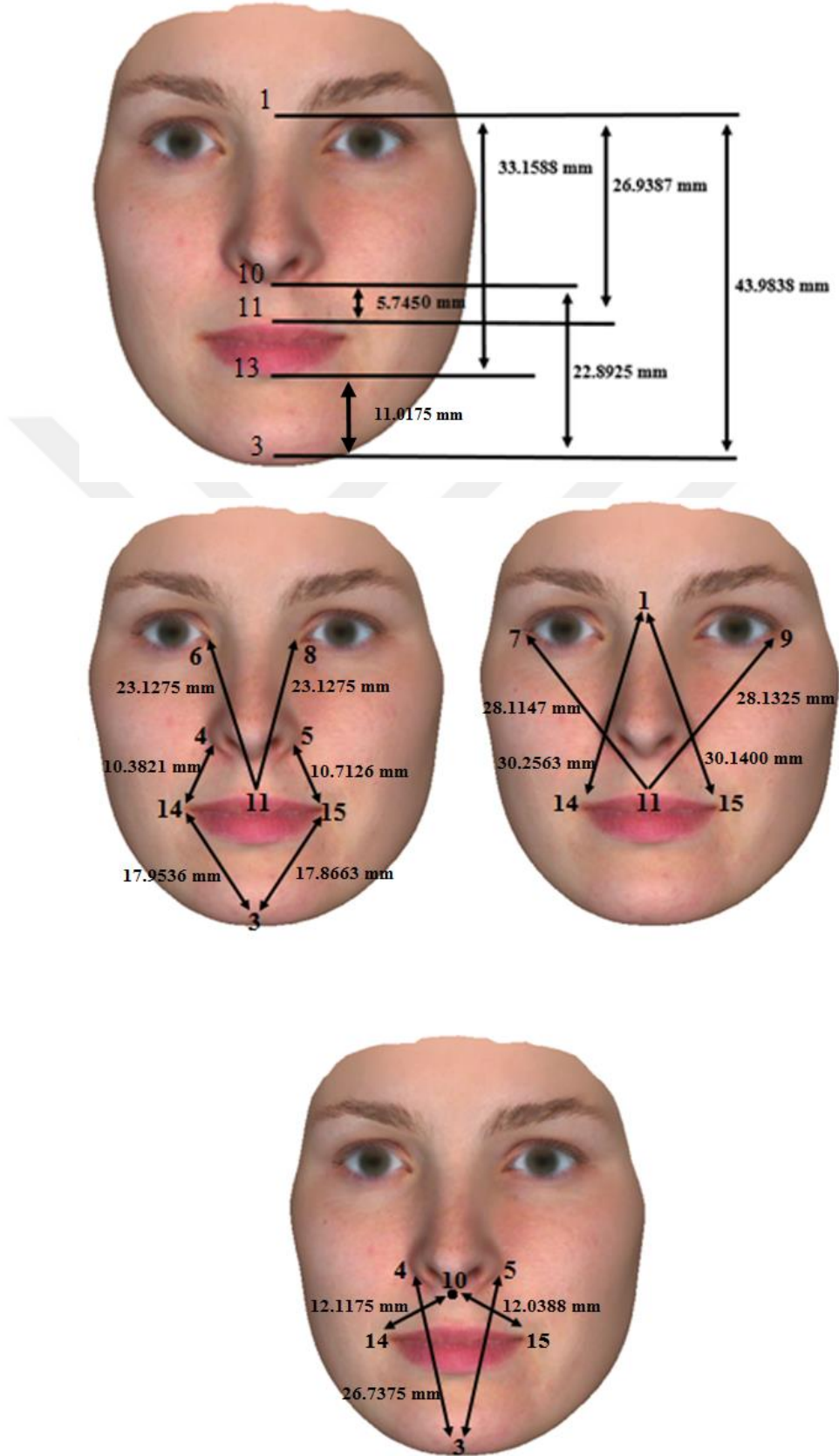
Şekil 12: Alt yüz yüksekliği ve üst yüz yüksekliği

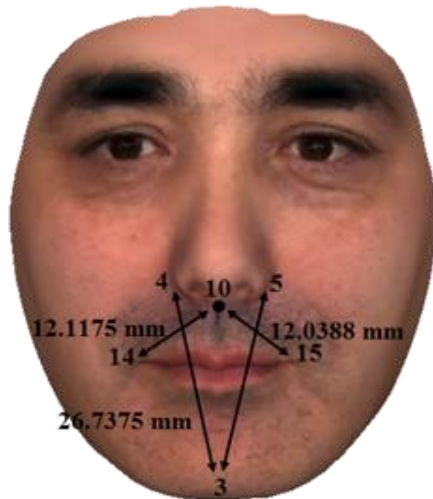
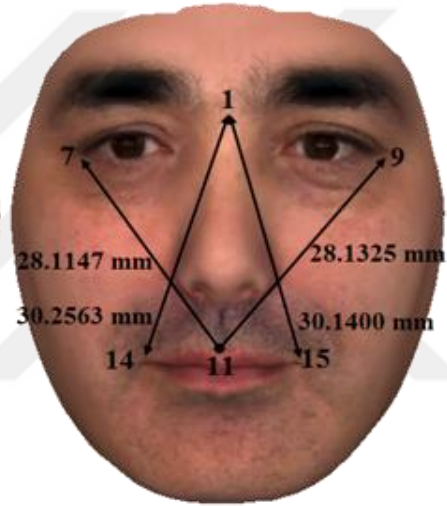
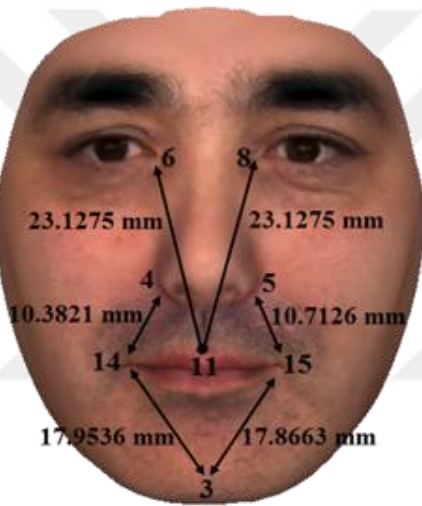
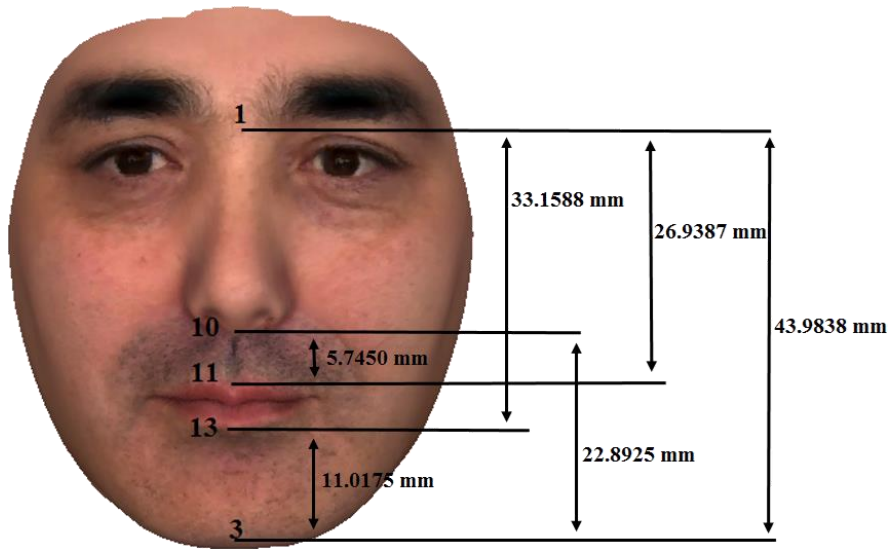
### ENPP1 (rs7754561)

ENPP1 rs7754561 polimorfizmi için yapılan biyometrik ölçümler arasındaki alt yüz yüksekliği ve üst yüz yüksekliğinde doğrusal mesafe ölçümleri gerçekleştirildi. Yapılan ölçümler ile SNP genotiplendirme verileri karşılaştırıldı. Alt yüz yüksekliği için sağ burun kanadı - sağ ağız köşesi (RA1a (5)-RLipCn (15)) ile sol burun kanadı - sol ağız köşesi arasında (LA1a (4)-LLipCn (14)) ölçümler yapıldı. Yapılan ölçümler ile DNA analiz sonuçları karşılaştırıldı ve G genotipine sahip bireylerde noktalar arası mesafenin A genotipine sahip bireylere göre fazla olduğu gözlemlendi ve bu simetrik noktalarda anlamlı ilişki bulduk(  $p=0.0002$ ). Subnasal’dan (10) (Burn tabanı) sağ - sol ağız (RLipCn (15) - LLipCn (14)) köşelerine yapılan ölçümler sonucu G genotipine sahip bireylerde A genotipine sahip bireylere göre bu mesafenin fazla olduğu belirlendi ve anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.0001$ ). Bu ölçümler dudak üstü mesafedeki farklılıkları belirlemek için gerçekleştirildi. Sağ - sol burun kanadı (RA1a (5)-LA1a(4)) ile çene (Chip (3)) arasında yapı yapılan ölçümlerde de G genotipine sahip bireylerde bu mesafenin daha uzun A genotipine sahip bireylerde ise daha kısa olduğu gözlemlendi. Yapılan ölçümler

ve SNP genotiplendirmesi sonucu anlamlı bir ilişki belirlendi ( $p=0.0001$ ). Maksilla ve mandibulayı kapsayan Subnasal ve çene (Sbn (10) – Chip (3)) arasında da ölçümler gerçekleştirildi. Bu iki nokta arasındaki mesafe G genotipi taşıyanlarda fazla iken A genotipi taşıyanlarda daha kısaydı ( $p=0.0003$ ). Alt yüz yüksekliğinde maksillada ve mandibula uzunluklarında anlamlı bir ilişki olup olmadığını anlayabilmek içinde sağ ağız köşesi (RLipCn(15)) ile sol ağız köşesinden (LLipCn(14)) çene (Chip(3)) arasında da ölçümler gerçekleştirildi. G genotipi A genotipine göre daha uzun mesafeye sahip olduğu gözlemlendi ve anlamlı derecede ilişkilendirildi ( $p=0.0043$ ). Maksilla yüksekliği içinse subnasal ve üst dudak ucu arasında (ULipP (11) – Sbn (10)) değerlendirme gerçekleştirildi. İki ölçüm arasında da anlamlı sonuçlar gözlemlendi hem maksilla hemde mandibula uzunlukları G genotipine sahip bireylerde uzun iken A genotipi taşıyanlarda kısa olduğu belirlendi ( $p=0.0036$ ). Ayrıca mandibula yüksekliğini için LLipP (13) - Chip (3) noktaları arasında ölçümler gerçekleştirdik ve G genotipine sahip bireylerde mesafenin A genotipine sahip bireylere göre uzun olduğu belirlendi. Birbirlerine yakın noktalar arasındaki ölçümlerden başka daha uzak noktalar arasında da ölçümler gerçekleştirdik. Üst dudak ucundan (ULipP (11)) sağ-sol göz iç köşeleri (LIntCn (6)-RIntCan (8)) ve sağ-sol göz dış köşeleri(RextCan(9)-LExtCan(7)) arasında ölçümler gerçekleştirdik ve orta derecede anlamlı bulunmuştur ( $p=0.0235$ ). Göz köşeleri arasında ise yapılan biyometrik ölçümler ve SNP'ler arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Dikey yüz yüksekliğini içinde Nasion (1) yani burun ile alının birleştiği noktadan üst dudak ucu (ULipP (11)), alt dudak sınırı (LLipP (13)) ve çene (Chip (3)) arasında yapılan ölçümlerde de anlamlı sonuçlar gözlemlendi ( $p=0.0147$ ,  $p=0.0030$ ,  $p=0.001$ ). G genotipi bireylerde noktalar arası mesafe A genotipli bireylere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu ölçümler ve SNP genotiplendirmesi sonucu G genotipi taşıyan bireylerin daha uzun yüz tipine sahip olduğu A genotipine sahip bireylerin ise yüz uzunluğunun daha kısa, yuvarlak ve ufak yüz şekline sahip olduğu saptanmıştır. G genotipi ve A genotipine sahip bireyde yapılan ölçümler sonucu ortalama değerleri ve bu ölçümler arasındaki farkın yüz şekli üzerinde nasıl etki yaptığı Şekil 13 ve Şekil 14'de gösterilmiştir. Ayrıca ortalama değerlerin karşılaştırılması grafiksel olarak Tablo 6'da ve ENPP1 (rs7754561) gen polimorfizmi için anlamlı bulunan yüz noktaları ve t-değerleri (mm) Tablo 7'de verilmiştir.

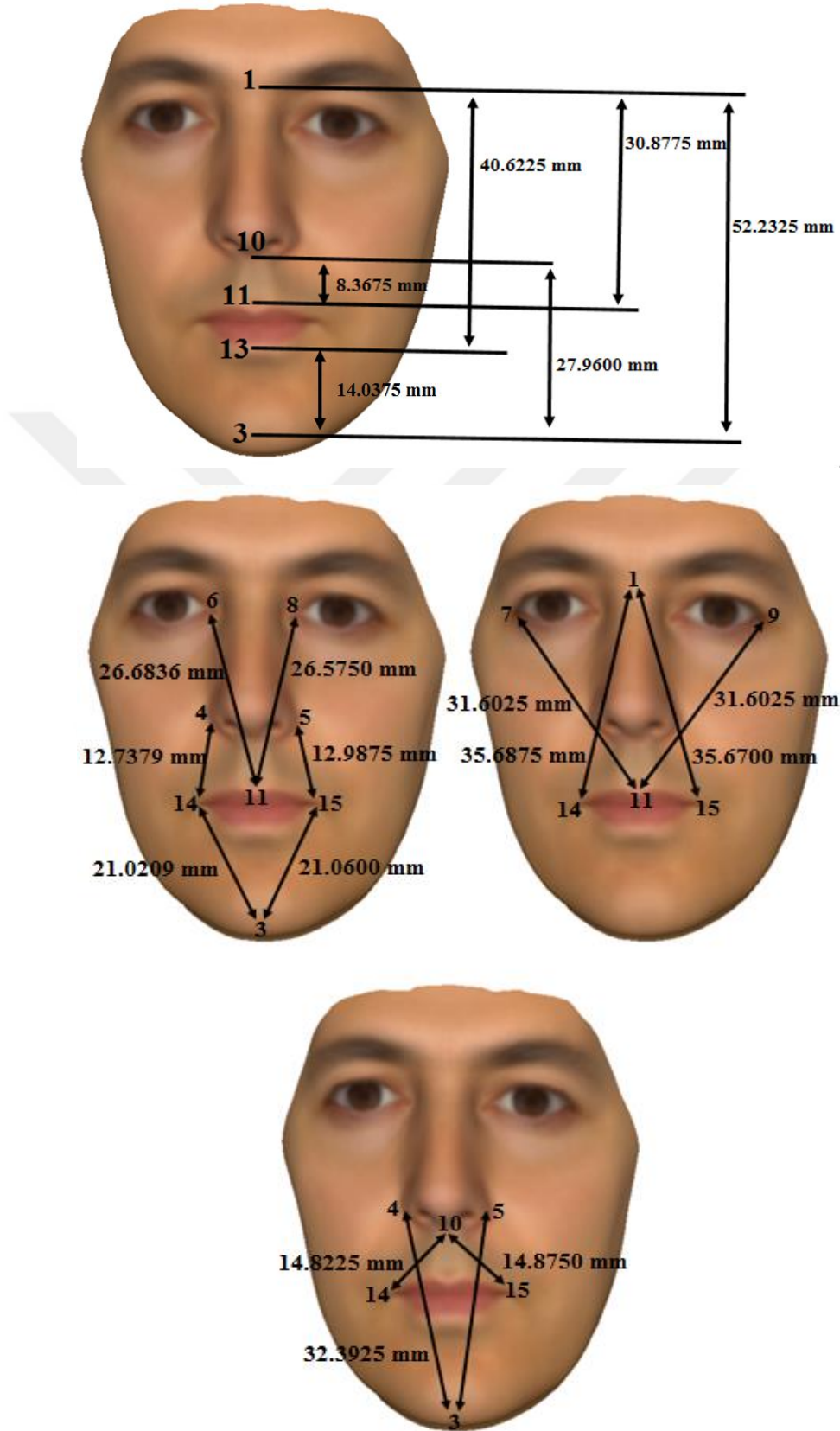
Şekil 13: A genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve yüz şekli

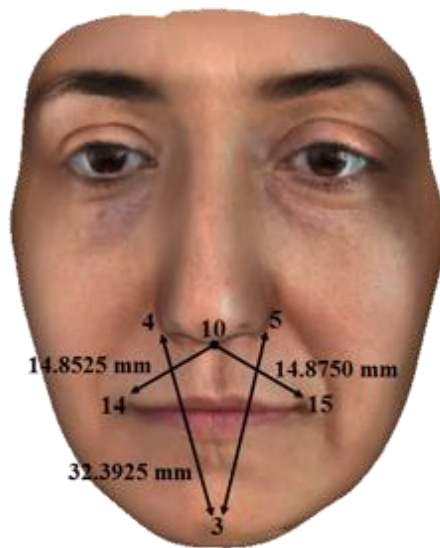
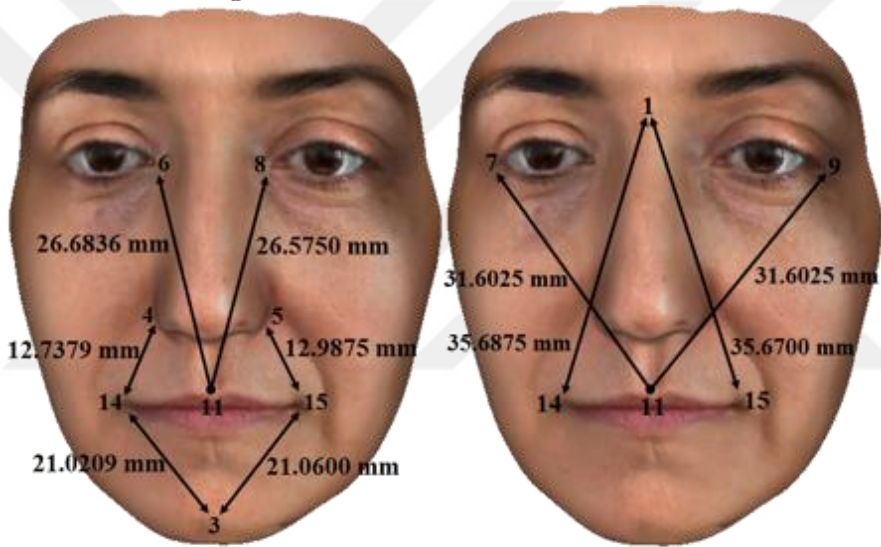
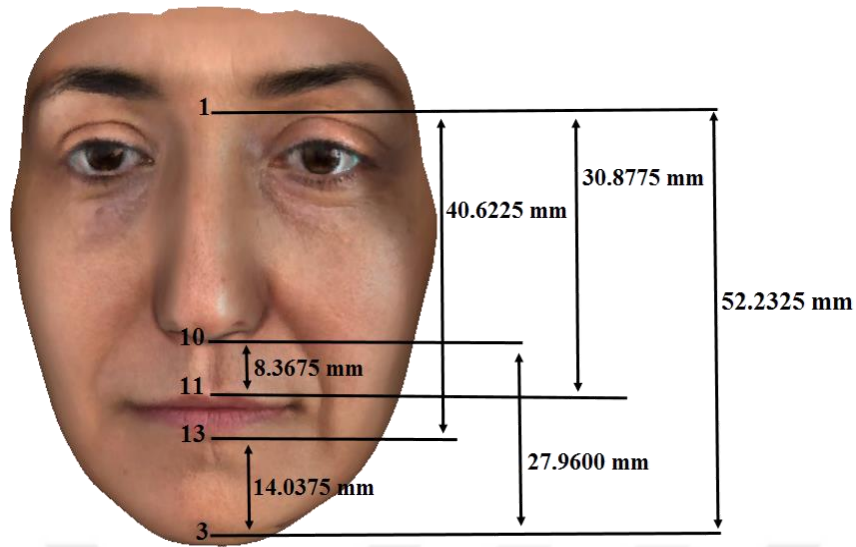






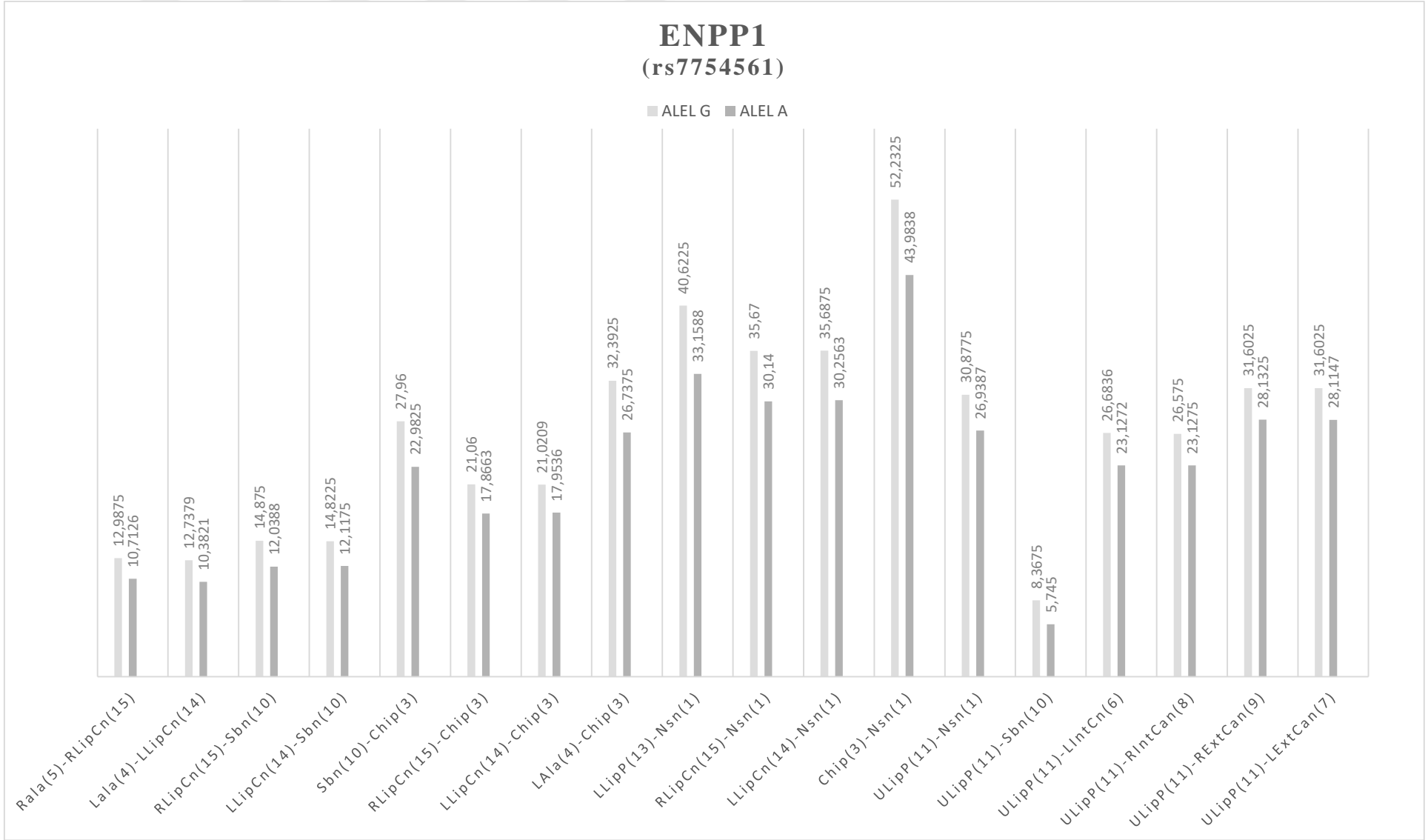
Şekil 14:G genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve yüz şekli







Tablo 6: ENPP1(rs7754561) sonuçlarının grafik üzerinde gösterimi (mm)



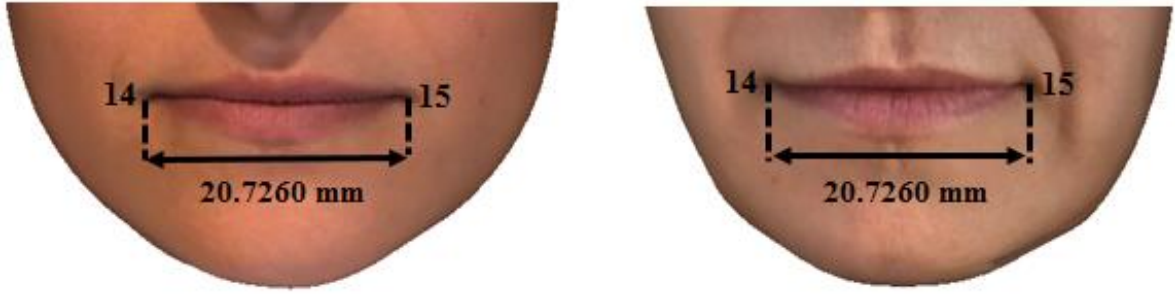
**Tablo 7:** ENPPI (rs7754561) gen polimorfizmi için anlamlı bulunan yüz noktaları ve t-değerleri (mm)

Parametreler	ALEL G	ALEL A	P	t değeri
	Ortalama	Ortalama		
RAla (5) – RLipCn (15)	12.9875	10.7126	0.0002	5.8896
LAla (4) - LLipCn (14)	12.7379	10.3821	0.0002	5.8396
RLipCn (15) – Sbn (10)	14.8750	12.0388	0.0001	7.2972
LLipCn (14) – Sbn (10)	14.8225	12.1175	0.0001	7.5916
Sbn (10) – Chip (3)	27.9600	22.8925	0.0003	5.3236
RLipCn (15) – Chip (3)	21.0600	17.8663	0.0043	3.6746
LLipCn (14) - Chip (3)	21.0209	17.9536	0.0043	3.6746
LAla (4) - Chip (3)	32.3925	26.7375	0.0001	7.3223
LLipP (13) – Nsn (1)	40.6225	33.1588	0.0030	3.8821
LLipP (13) - Chip (3)	14.0375	11.0175	0.0017	4.2400
RLipCn (15)- Nsn (1)	35.6700	30.1400	0.0083	3.2818
LLipCn (14) – Nsn (1)	35.6875	30.2563	0.0094	3.2088
Chip (3) - Nsn (1)	52.2325	43.9838	0.001	6.7399
ULipP (11) – Nsn (1)	30.8775	26.9387	0.0147	2.9430
ULipP (11) – Sbn (10)	8.3675	5.7450	0.0036	3.7851
ULipP (11) – LintCn (6)	26.6836	23.1272	0.0139	3.3560
ULipP (11) – RIntCan (8)	26.5750	23.1275	0.0073	3.3863
ULipP (11) – RextCan (9)	31.6025	28.1325	0.0235	2.6264
ULipP (11) - LExtCan (7)	31.6025	28.1147	0.0235	2.6264

### **GHR (rs6180)**

GHR rs6180 polimorfizmi için yüz bölgesinde belirlenen 15 anatomik noktada arasında 27 ölçüm gerçekleştirilmiştir (Tablo 2). Yapılan biyometrik ölçümler sonucu sağ dudak köşesi (RLipCN (15)) ve sol dudak köşesi (LLipCn (14)) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p= 0.0246$ ,  $t$ -değeri= 2.6426). Sağ ve sol dudak köşeleri arasındaki mesafe A genotipine sahip bireylerde daha uzunken C genotipine sahip bireylerde daha kısa olduğu görülmüştür. Yani GHR rs6180 polimorfizmini dudakların genişliği ile ilişkilendirdik. A genotipi ve C genotipine sahip bireyde yapılan ölçümler sonucu ortalama değerleri ve bu ölçümler arasındaki farkın dudak genişliği üzerinde nasıl etki yaptığı Şekil 15 ve Şekil 16’da gösterilmiştir. Görülen SNP’lerin ağız genişliğindeki etkisinde verilen resimlerde gösterilmiştir. Ayrıca ortalama değerlerin karşılaştırılması Tablo 8’de grafiksel olarak verilmiştir.

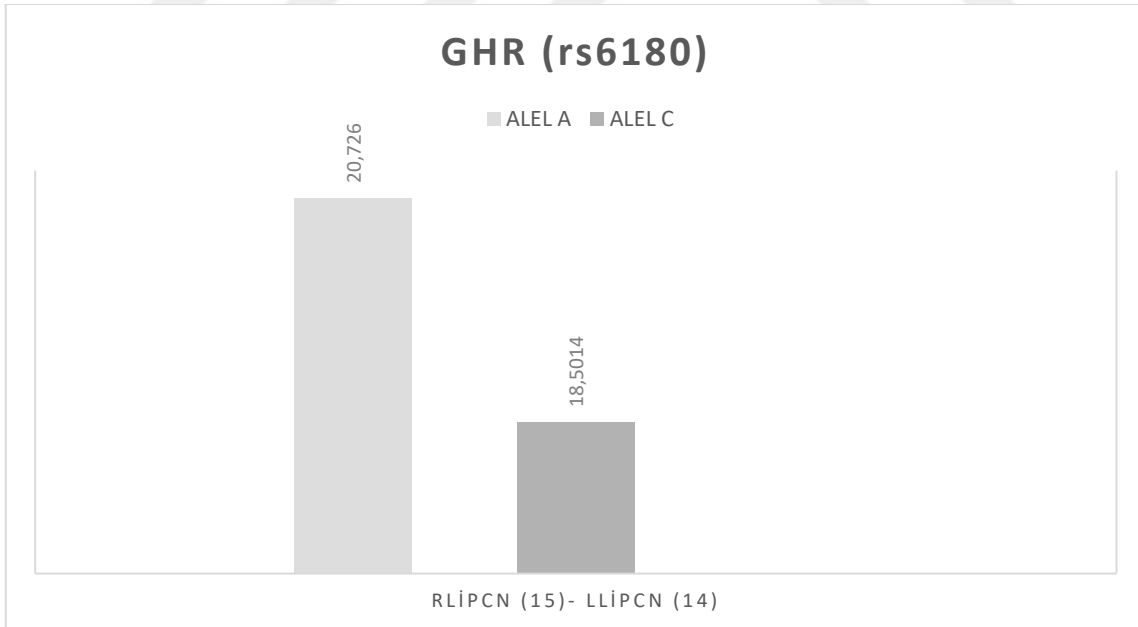
GHR rs6184 SNP noktası için ise değerlendirme yapılabilmesi için yeterli alele rastlanamamış ve bu sebepten dolayı değerlendirilmeye alınmamıştır.



Şekil 15: A genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve dudak genişliği



Şekil 16: C genotipine sahip bireylerin ortalama ölçüm değerleri ve dudak genişliği



Tablo 8: GHR(rs6180) sonuçlarının grafik üzerinde gösterimi (mm)

### FGFR1 (rs4647905)

FGFR1 rs4647905 polimorfizmi için bazı sekans sonuçlarının çıkmaması ve değerlendirme için yeterli alel sağlanamadığından değerlendirilmeye alınmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

İnsan yüz morfolojisi, genetik, çevresel, mekanik ve epigenetik faktörler tarafından kontrol edilen oldukça karmaşık bir kompozit yapıdır. Yüz, insanoğlunun en kolay fark edebilen kişiye özgü ve kişilerin tanımlanması için gerekli olan sosyal etkileşim, tıbbi tanı ve potansiyel adli sorunlar gibi insan yaşamında yaygın bir rol oynayan oldukça görünür bir özelliktir. Kraniofasial morfogenezi tanımlayan ana genetik yollar aydınlatılmışken, küçük genetik varyasyonların yüz fizyonomisine hangi derecede etkisi olduğu bilinmemektedir.

Biz çalışmamızda, gen polimorfizmleri ve yüz morfolojisi arasındaki ilişkiyi belirlemek için yüz şekli üzerinde biyometrik ölçümlerden ve genotiplendirme verilerinden yararlandık. Yüz şekillerinin görüntülenmesi için dijital fotoğraf yöntemini kullandık ve ölçümleride “İmage J” programını kullanarak gerçekleştirdik. Elde edilen SNP’ler ile biyometrik ölçümler arasında ilişkilendirme çalışması gerçekleştirdik. Bulgularımız, ENPP1 geninde rs7754561 SNP noktası ve GHR geninde rs6180 SNP noktasının morfometrik yüz özellikleri ile ilişkili olduğunu gösterdi. GHR rs6184 SNP genotip verilerinde yeterli alele rastlanamaması ve FGFR1 rs4647905 SNP genotip verilerinin ise TM değerinin yeterli olmaması nedeniyle sekans sonuçlarında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

ENPP1 (ektonükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz 1), inorganik pirofosfatın hidrolizini kontrol eder ve böylece hidroksiapatit oluşumunu inhibe ederek, bir transmembran ektoenzimini kodlayan bir genidir. ENPP1 ekspresyonu osteoblast farklılaşması ile ilişkilidir ve ENPP1'i aşırı eksprese eden osteoblast kültürleri yüksek miktarda PPI içerir ve azaltılmış mineral oluşumunu gösterir. ENPP1 geni, kemik mineralizasyonunda uygun kemik gelişimi (Forriol ve Shapiro, 2005), bakım ve onarımı için çok önemlidir (Pogoda ve ark., 2005). Bu nedenle kraniofasial büyümeyi kontrol eden düzenleyici ağda önemli bir düğüm oluşturabilir. ENPP1 genindeki polimorfizmlerin kraniofasial fenotiplerin normal değişkenliği ve ENPP1 gen polimorfizmlerinin üst yüz yüksekliği ve alt yüz yüksekliği arasında ilişkiler tespit edilmiştir (Ermakov ve ark., 2010). Deeley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da yüz kemik morfobiyometrisi ve sınıf III maloklüzyon varyasyonları için anlamlı sonuçlar gözlemlenmiştir (Deeley ve ark., 2015). Yüz kemik geometrisindeki rollerinin yanı sıra ENPP1'in çeşitli polimorfizmleri uzun kemik geometrisindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Ermakov ve ark., 2010).

Bizde çalışma grubumuzdaki bireylerde ENPP1 rs7754561 polimorfizmi için genotip tayini ve yüz şekli üzerinde belirlediğimiz 15 anatomik nokta üzerinde 27 doğrusal ölçüm gerçekleştirdik. Bu ölçümler sonucunda RAla(5)-RLipCn(15) noktaları arasında önemli fark tespit ettik. G genotipi yerine A genotipi taşıyan bireylerde burun ve ağız uçları arasındaki doğrusal uzaklığın daha kısaldığını gördük. Burun kenarları ve ağız uçları arasındaki mesafe kısaldığında burun ile dudak

arası mesafede kısalmaktadır ve yüz yüksekliğini etkilemektedir. Bu ölçümlere ek olarak LLipCn (14) – Sbn (10) ve RLipCn (15) – Sbn (10) noktalarında da ölçümler gerçekleştirdik ve Subnasal ile dudak köşeleri arasındaki mesafelerde de kısalma gözlemlendi. Buna bağlı olarak filtrum uzunluğunda etkilenmektedir. G genotipine sahip bireylerde A genotipine sahip bireylere göre mesafe daha uzundu. Burun – çene(Sbn (10) – Chip (3)) ve dudak köşeleri – çene(RLipCn (15) – Chip (3)) arasındada ölçümler gerçekleştirildi. Bu noktalar A genotipine sahip bireylerde daha kısa iken G genotipi taşıyan bireylerde daha uzun olduğu tespit edildi. Bu nedenle ENPP1 rs7754561 polimorfizminin burun tabanı (Subnasal-Sbn), burun kanatları (RALa-LALa), dudak köşeleri (RLipCn-LLipCn) ve çene (Chin) arasındaki ölçümlerde alt yüz yüksekliği ile ilişkilendirildi. A genotipi taşıyan bireyler G genotipi taşıyan bireylere göre daha kısa mesafelere sahip olduğu belirlenmiş ve bu farklılık genotipin fenotipe etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Bunlara ek olarak ENPP1 geninin üst yüz yüksekliğine etkilerini belirlemek içinde ULipP (11) – RIntCan (8) ,ULipP (11) – RextCan (9), ULipP (11) – Sbn (10) , ULipP (11) – Nsn (1), LLipP (13) – Nsn (1) RLipCn (15)-Nsn (1), LLipCn (14) – Nsn (1) ve Chip (3) - Nsn (1) noktalarında ölçümler yaptık. Ölçümler sonucunda bu noktalar arasındaki mesafenin G genotipi yerine A genotipine sahip bireylerde daha kısa olduğu belirlendi ve ENPP1 geninin ölçümler sonucunda üst yüz yüksekliğiyle ilişkilendirdik. Bu gözlemlere dayanarak ENPP1 genindeki fonksiyonel varyantın mRNA'nın stabilitesini etkilediğini varsayıyoruz. Bu etkileşimde Pi / PPI seviyelerini ve kemik mineralizasyonunu etkiler. Bu nedenle, ENPP1 rs7754561 polimorfizmi fasiyal morfolojik özellikleri etkileyen ve kemik gelişimi üzerinde genelleşmiş etkilere neden olmaktadır.

GHR polimorfizmi mandibular morfoloji ve kraniyofasiyal morfoloji ile güçlü bir genetik ilişkiye sahiptir. Kraniyofasiyal kompleksin büyümesinde ve gelişiminde direkt olarak ve dolaylı olarak kraniyofasiyal yapıların boyut ve açılal ilişkilerini düzenler. Kafatası taban yapılarının ve çenelerinin orantısız büyümesi, yüz retrognathia'sına yol açabilir, bu da ön yüz için orantısız olarak daha küçük posteriora neden olur. Bayram ve arkadaşları GHR genin üzerinde çalışmalar gerçekleştirmişler ve mandibular prognathism ile ilişkilendirmişlerdir. GHR knockout farelerde yapılan çalışmalarda GH → GHR → insülin benzeri büyüme faktörü 1 sisteminin postnatal büyümede önemli olduğunu ve GHR'nin orantılı iskelet büyümesinin korunmasında bir rol oynadığını bildirilmiştir. Bu farelerde, mandibular ramusun yüksekliği önemli derecede azalma ve orantısız iskelet büyümesi görülmüştür. Ayrıca Çin popülasyonunda yapılan kraniyofasiyal morfoloji ile GHR genindeki SNP'ler arasında ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda da mandibula ramus gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.

Bizde araştırmamızda bu veriler göz önünde bulundurularak 27 nokta arasında ölçümler gerçekleştirdik. Ölçümler sonucunda RLipCn(15) ve LLipCn(14) noktaları arasında anlamlı ilişki tespit ettik. A genotipi yerine C genotipi taşıyan bireylerde ağız çatlağının genişliği ve ağız köşeleri arasındaki mesafenin kısaldığı gözlemlenmiştir.

## 6. SONUÇ

Gerçekleştirdiğimiz çalışma Türkiye’de gen polimorfizmlerinin yüz morfolojisi üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz veriler sonucunda ENPP1 gen polimorfizminin yüz yüksekliğini etkileyebildiği görülmüştür. G genotipine sahip bireyler daha uzun yüz şekline sahipken A genotipine sahip bireyler daha oval, kısa ve ufak yüz şekline sahip oldukları görülmüştür. GHR gen polimorfizmi ise dudakların genişliği ile ilişkilendirilmiştir. A genotipine sahip bireylerde sağ ve sol dudak köşeleri arasındaki mesafe daha uzunken C genotipine sahip bireylerde bu mesafenin daha kısa olduğu görülmüştür.

Bu çalışmamızın sonunda elde edilen verilerin adli bilimlerde DNA’dan kişilerin yüz şeklinin belirlenmesinde bir kaynak olacağı kanısındayız. Bu şekilde oluşturulacak veri tabanı sayesinde olay yerinde bulunan biyolojik örnekten şüpheli kişinin yüz şekline ilişkin bilgilere ulaşmamıza yardımcı olacaktır. Bu sayede şüphelinin 2B(2 boyutlu) veya 3B(3 boyutlu) robot resmi çizilebilecektir. Eğer yüz morfolojisine etki eden genler ve bu genlerin yüz şeklinde ne gibi varyantlar oluşturduğu anlaşıldığı takdirde kime ait olduğu bilinmeyen bir DNA örneğinden o kişinin yüz şekli tahmin edilerek şüpheliye ulaşılması mümkün olacaktır.

Bu çalışmada imkanlar kısıtlı olduğundan çalışmanın popülasyon verileri öncü niteliğinde olup 20 kişi ile sınırlıdır. Ancak daha detaylı veriler elde edebilmek ve Türkiye’de bu analizi adli laboratuvarlarda kullanabilmek için Türkiye popülasyonunu temsil edecek şekilde daha fazla sayıda örnek ile çalışılarak Türkiye’deki alel frekanslarının belirlenmesi gerekmektedir. Bir sonraki çalışmada bu amaçlanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

- Ackermann RR. Three-dimensional imaging in forensic anthropology: a test study using the Macintosh. *Journal of Forensic Sciences* 1997;42:93-99.
- Bayram S, Basciftci FA, Kurar E. Relationship between P561T and C422F polymorphisms in growth hormone receptor gene and mandibular prognathism. *Angle Orthod.* 2014 Sep;84:803–809.
- Beck GR Jr, Moran E, Knecht N. Inorganic phosphate regulates multiple genes during osteoblast differentiation, including Nrf2. *Exp Cell Res* 2003;288:288–300.
- Blumenbach JF. *De generis humani varietate nativa (MD): On the Natural Varieties of Mankind*, University of Göttingen, first published in 1776.
- Brookes A. The essence of SNPs. *Gene* 1999;234: 77-186.
- Budowle B, Dickinson D. Mitochondrial DNA SNP detection: Design Issues and the use of the mass Spectrometer as an analysis platform. FBI Laboratory, 2501 Investigation Parkway; Quantico, 2005 VA 22135.
- Budowle B, Planz J, Campbell R, Eisenberg A. SNPs and microarray technology in forensic genetics: development and application to mitochondrial DNA. *Forens Sci Rev.* 2004; 16:22-36.
- Butler JM. *Forensic DNA typing. Biology, technology and genetics of STR markers*, 2nd ed. Elsevier Academic Press, Burlington 2005, 660 pp. ISBN: 0-12-147952-8.
- Butler JM, Coble MD, Vallone PM. STRs vs. SNPs: thoughts on the future of forensic DNA testing. *Forensic Sci Med Pathol.* 2007; 3:200–205. doi: 10.1007/s12024-007-0018-1
- Camper P. (1770), Two lectures to the Amsterdam Drawing society on the facial angle. Facial Angles refers to the content of two lectures on this subject by the Amsterdam professor of anatomy Peter Camper on the 1st and 8 August in 1770 to the Amsterdam Drawing Academy called the Teken-akademie.
- Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Shaw N, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Nemesh J, Ziaugra L, Friedland L, Rolfe A, Warrington J, Lipshutz R, Daley GQ, Lander ES. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. [Erratum appears in *Nature Genetics*, 1999; 23:373]. *Nature Genetics* 1999; 22:231-238.
- Chern CJ, MacDonald AB, Morris AJ. Purification and properties of a nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase from red cells of the rabbit. *J Biol Chem* 1969;244:5489–5495.
- Coussens AK, van Daal A. Linkage disequilibrium analysis identifies an FGFR1 haplotype-tag SNP associated with normal variation in craniofacial shape. *Genomics.* 2005; 85:563-573.
- De Greef S, Willems G. Three-dimensional cranio-facial reconstruction in forensic identification: Latest progress and new tendencies in the 21st century. *Journal of Forensic Sciences* 2005;50:12-17.
- DeCarlo D, Metaxas D, Stone M. An anthropometric face model using variational techniques. In *Proceedings SIGGRAPH* 1998; 67-74.
- Deeley K., Vieira A.R., Burnheimer J., Kim S., Sciote J.J. ACTN3 and ENPP1 contribute to sagittal craniofacial differences in Humans. *J Dent Res.* 2015;94(A):2114589.
- Dib C. A comprehensive genetic map of the human genom based on 5,264 microsatellites. *Nature.* 1996; 380:152-154.

- Dooley M. Anthropometric modeling programs - a survey. *IEEE Computer Graphics and Applications*. 1982 Nov; 2:17-25.
- Dorey K, Amaya E. FGF signaling: Diverse roles during early vertebrate embryogenesis. *Development*. 2010; 137: 3731-3742.
- Ermakov S, Rosenbaum MG, Malkin I, Livshits G. Family-based study of association between ENPP1 genetic variants and craniofacial morphology. *Ann Hum Biol*. 2010; 37:754–766.
- Farkas LG. *Anthropometry of the head and face*. 2. edition. New York: Raven Press 1994.
- Farkas LG, Munro IR. *Anthropometric facial Proportions in medicine*. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, Publisher, 1987
- Farkas LG, Forrest CR, Litsas L. Revision of neoclassical facial canons in young adult Afro-Americans. *Aesthetic Plastic Surgery* 2000; 24:179-184.
- Flanagan N, Healy E, Ray A, Phillips S, Todd C, Jacson I.J, Birch Machin MA. and Reys JL. Pleiotropic effects of the MC1R gene human pigmentation. *Hum.Mol. Gen*. 2000; 9: 2531-2537.
- Forriol F, Shapiro F. Bone development: Interaction of molecular components and biophysical forces. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 432:14–33.
- Gill P, Werrett DJ, Budowle B, Guerrieri R. An assessment of whether SNPs will replace STRs in national DNA databases—joint considerations of the DNA working group of the European Network of Forensic Science Institutes (ENFSI) and the Scientific Working Group on DNA Analysis Methods (SWGDM). *Science & Justice* 2004; 44(1):51-53.
- Gómezvaldés JA, Hünemeier T, Contini V, Acuñaalonzo V, Macin G, Ballesterosromero M, Corral P, Ruizlinares A, Sánchezmejorada G, Canizalesquinteros S. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) variants and craniofacial variation in Amerindians and related populations. *Am J Hum Biol*. 2013; 25:12–19.
- Gonzalez FJ. (1999). Polymorphisms in xenobiotic metabolism. In *Molecular and Applied Aspects of Oxidative Drug Metabolizing Enzymes*. *Life Sciences Pharmacogenetics*. 303: 91-110.
- Grimes EA, Noakes PJ, Dixon L, Urquhart A. Sequence polymorphism in the human MC1R gene as an indicator of the red hair phenotype. *Forensic Science International* 2001; 122: 124-129.
- Halushka M.K, Fan JB, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, Cooper R, Lipshutz R, Chakravarti A. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nature Genet*. 1999; 22:239-247.
- Harmey D, Hessle L, Narisawa S, Johnson KA., Terkeltaub R, Millan JL. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by *akp2*, *enpp1*, and *ank*: An integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *Am J Pathol*. 2004; 164:1199–1209.
- Hartsfield JK. *Genetics and Orthodontics*. Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KT edi. *Orthodontics: current principles and techniques*. 2005; 101-115 St. Louis: Mosey ISBN 0323026214.
- Henneberg M, Simpson E, Stephan C. (2003) *Human Face in Biological Anthropology: Craniometry, Evolution and Forensic Identification*. In Katsikitis M (Ed) *The human face: Measurement and meaning*, Springer Science+Business Media New York, pp 29-48.
- Howells WW. *Cranial variation in man: a study by multivariate analysis of patterns of difference among recent human populations*. 67. Vol Cambridge: Mass Harvard University, Peabody Museum of Archaeology and Ethnology 1973. ISBN 0873651898



- Huang R, Rosenbach M, Vaughn R, Provvedini D, Rebbe N, Hickman S, Goding J, Terkeltaub R. Expression of the murine plasma cell nucleotide pyrophosphohydrolase PC-1 is shared by human liver, bone, and cartilage cells. Regulation of PC-1 expression in osteosarcoma cells by transforming growth factor-beta. *J Clin Invest* 1994; 94:560–567.
- Hünemeier T, Gómez-Valdés J, De Azevedo S, Quinto-Sánchez M, Passaglia L, Salzano FM, Sánchez-Mejorada G, Alonzo VA, Martínez-Abadías N, Bortolini MC, González-José R. FGFR1 signaling is associated with the magnitude of morphological integration in human head shape. *American Journal of Human Biology* 2014; 26(2):164-75.
- James HS, Nordby JJ. *Forensic Science: An introduction to specific and investigate techniques*. Florida, CRC Pres, 2003; 115-134,
- Jaye M, Schlessinger J. and Dionne CA. Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction. *Biochimica Biophysica Acta*. 1992;1135, 185-199.
- Jenkins S, Gibson N. High-throughput SNP genotyping. *Comp Funct Genom*. 2002;3: 57–66.
- Johnson K, Moffa A, Chen Y, Pritzker K, Goding J, Terkeltaub R. Matrix vesicle plasma cell membrane glycoprotein-1 regulates mineralization by murine osteoblastic MC3T3 cells. *J Bone Miner Res*. 1999; 14:883–892.
- Kaji H, Nose O, Tajiri H, Takahashi Y, Iida K, Takahashi T. ve ark. Novel compound heterozygous mutations of growth hormone (GH) receptor gene in a patient with GH insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:3705-9.
- Kanatani M, Sugimoto T, Kano J, Kanzawa M, Chihara K. Effect of high phosphate concentration on osteoclast differentiation as well as bone-resorbing activity. *J Cell Physiol* 2003; 196:180–189.
- Klingenberg CP, Leamy LJ, Routman EJ, Cheverud JM. Genetic architecture of mandible shape in mice: effects of quantitative trait loci analyzed by geometric morphometrics. *Genetics* 2001;157:785-802
- Lewinson D, Bialik GM, Hochberg Z. Differential effects of hypothyroidism on the cartilage and the osteogenic process in the mandibular condyle: recovery by growth hormone and thyroxine. *Endocrinology* 1994;135:1504–1510.
- Li WH, Sadler LA. Low nucleotide diversity in man. *Genetics* 1991;129:513-523.
- Linney AD, Coombes AM. Computer modeling of facial form. In, Clement J.G, Ransom D.L (eds): *Craniofacial identification in forensic medicine*. London: Edward Arnold, 1998; 187-199.
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat. Genet*. 2003; 33:177–182.
- Manolio TA. Genome wide association studies and assessment of the risk of disease. *The New England Journal of Medicine*. 2010 July; 363(2):166–76. doi:10.1056/NEJMra0905980.
- Mansfield K, Teixeira CC, Adams CS, Shapiro IM. Phosphate ions mediate chondrocyte apoptosis through a plasma membrane transporter mechanism. *Bone* 2001 Jan;28:1–8.
- Martin R. (1913) *Lehrbuch der anthropologie*. Stuttgart: Fisher.
- Meleti Z, Shapiro IM, Adams CS. Inorganic phosphate induces apoptosis of osteoblast-like cells in culture. *Bone* 2000 Sep;27:359–366.

- Mozar A, Haren N, Chasseraud M, Louvet L, Mazie`re C, Wattel A, Mentaverri R, Morlie`re P, Kamel S, Brazier M, Mazie`re J.C, Massy ZA. High extracellular inorganic phosphate concentration inhibits RANK-RANKL signaling in osteoclast-like cells. *J Cell Physiol* 2008; 215:47–54.
- Musgrave-Brown E, Ballard D, Balogh K, Bender K, Berger B, Bogus M, Børsting C. ve ark. Forensic validation of the SNPforID 52-plex assay. *Forensic Sci Int Genet.* 2007 Jun;1(2):186-90. doi:10.1016/j.fsigen.2007.01.004. Epub 2007 Mar 6.
- Nelson DR, Koymans L, Kamatakı T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Watrman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. P450 superfamily: update on new sequence, genemapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996 Feb;6: 1-42.
- Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biology* 2001; 2:1-12.
- Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet* 2005; 366:1223-1234.
- Paul I W de Bakker, Yelensky R, Pe'er I, Gabriel SB, Daly MJ, Altshuler D. Efficiency and power in genetic association studies. *Nature Genetics.* 2005 Nov; 37(11): 1217-1223. doi: 10.1038 / ng1669.
- Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA* 2008; 299(11):1335–44. doi:10.1001/jama.299.11.1335.
- Perez-Lezaun A, Calafell F, Mateu E, Comas D, Bosch E, Bertranpetit J. Allele frequencies for 20 microsatellites in a worldwide population survey. *Hum Hered.* 1997 Jul-Aug;47: 189-196. <https://doi.org/10.1159/000154412>
- Phillips C, Salas A, Sánchez JJ, Fondevila M, Gómez-Tato A, Alvarez-Dios J, Calaza M, de Cal MC, Ballard D, Lareu MV, Carracedo A; SNPforID Consortium. Inferring ancestral origin using a single multiplex assay of ancestry-informative marker SNPs. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2007; 1: 273–280. doi: 10.1016/j.fsigen.2007.06.008
- Pirinen S, Majurin A, Lenko HL, Koski K. Craniofacial features in patients with deficient and excessive growth hormone. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994;14: 144-152.
- Pogoda P, Priemel M, Rueger JM, Amling M. Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. *Osteoporos Int.* 2005; 16(Suppl 2):S18–S24.
- Quinta`ns B, lvarez-Iglesias VA, Salas A, Phillips C, Lareu MV, Carracedo A. Typing of mitochondrial DNA coding region SNPs of forensic and anthropological interest using SNaPshot minisequencing. *Forensic Science International* 2004; 140, 251–257.
- Richman JM, Lee SH. About face: signals and genes controlling jaw patterning and identity in vertebrates. *Bioessays* 2003 Jun; 25(6):554-68. doi:10.1002/bies.10288
- Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273:1516-1517.
- Roewer L, Kayser M, Dieltjes P, Nagy M, Bakker E, Krawczak M, de Knijff P. Analysis of molecular variance (AMOVA) of Y-chromosome-specific microsatellites in two closely related human populations. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5:1029-1033.
- Rongen-Westerlaken C, Vd Born E, Prahł-Andersen B, Von Teunenbroek A, Manesse P, Otten BJ. ve ark. Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1993 Apr;82(4):364-8.

- Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, Cann HM, Kidd KK, Zhivotovsky LA, Feldman MW. Genetic structure of human populations. *Science* 2002 Dec 20;298(5602):2381-5.
- Rustamov A. Türkiye’de Y kromozomuna özgü 12 STR lokusu polimorfizmi incelenmesi ve Haplotip sıklığının belirlenmesi [Doktora Tezi]. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2006.
- Saferstein R, *Criminalistics: An Introduction to Forensic Science*. 10. Edition New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2011.
- Simmons KE, Growth hormone and craniofacial changes: preliminary data from studies in Turner's syndrome. *Pediatrics* 1999 Oct; 104: 1021-1024.
- Sjogren K, Bohlooly YM, Olsson B, Coschigano K, Tornell J, Mohan S. ve ark. Disproportional skeletal growth and markedly decreased bone mineral content in growth hormone receptor -/- mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jan; 267(2):603-8.
- Sobrinho B, Brión M, Carracedo A, SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing methodologies. *Forensic Science International* 2005 Nov 25; 154(2-3):181-94.
- Sobrinho B, Carracedo A. SNP typing in forensic genetics: a review. *Methods Mol Biol.* 2005; 297:107-26.
- Van Erum R, Mulier G, Carels C, de Zegher F. Craniofacial growth and dental maturation in short children born small for gestational age: effect of growth hormone treatment. Own observations and review of the literature. *Horm Res.* 1998 Sep; 50(3):141-6.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, Ghandour G. ve ark. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 1998 May 15; 280(5366):1077-82.
- Wang X, Tomso DJ, Liu X, Bell DA. Single nucleotide polymorphism in transcriptional regulatory regions and expression of environmentally responsive genes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005 Sep 1;207(2 Suppl):84-90
- Wang Y, Song L, Zhou CJ. The canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway regulates Fgf signaling for early facial development. *Developmental Biology* 2011;349(2):250-60. doi: 10.1016/j.ydbio.2010.11.004.
- Williams EJ, Furness J, Walsh FS, Doherty P. Characterisation of the second messenger pathway underlying neurite outgrowth stimulated by FGF. *Development.* 1994 Jun; 120(6):1685-93.
- Zacharopoulos GV, Manios A, De Bree E, Kau CH, Petousis M, Zacharopoulou I, Kouremenos N. Neoclassical facial canons in young adults. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012 Nov;23(6):1693-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e31826b816b.
- Zhou J, Lu Y, Gao X.H, Chen YC, Lu JJ, Bai YX, Shen Y, Wang BK. The growth hormone receptor gene is associated with mandibular height in a Chinese population. *J. Dent. Res.* 2005 Nov;84(11):1052-6.

## EK 2. BEYAN FORMU

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih

Adı Soyadı

İmza



### EK 3. ETİK KURUL KARARI



www.uskudar.edu.tr

Altunizade Mahallesi Haluk Türksay Sokak No:14 34662 Üsküdar/İSTANBUL  
T: 0216 400 22 22 F: 0216 474 12 56 bilgi@uskudar.edu.tr

**T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI**

SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2017/764

03/09/2018

**Yrd.Doç.Dr.Kaan YILANCIOĞLU  
(Mert SÖNMEZ)**

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 03/09/2018 tarihinde yapılan 09 No.lu toplantısında Ocak ayında etik kuruldan onay almış “**Türkiye Popülasyonunda DNA’dan Yüz Morfolojisi Tayini**” adlı araştırma tezinizin isminin “**DNA’dan Yüz Morfolojisi Tayininde ENPP1, GHR, FGFR1 Gen SNP’lerin Optimizasyonu**” olarak değiştirilmesinin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

  
Dr.Öğr.Üyesi Meltem MARTER  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik  
Kurulu Başkan Yardımcısı

## EK 4. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

---

Ad-Soyad: Mert Sönmez

Doğum Tarihi: 06.10.1991

Doğum Yeri: İstanbul

e-mail: [mertsonmez@hotmail.com](mailto:mertsonmez@hotmail.com)

### Eğitim Bilgileri

---

2011 - 2015 Balıkesir Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

2016 – 2018 Üsküdar Üniversitesi, Bağımlılık ve Adli Bilimleri Enstitüsü Adli Genetik Bilim Dalı

### Yabancı Dil

---

İngilizce

### Sertifika

---

Üsküdar Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 02/2017

Uluslararası Bilimsel Toplantılara (kongre, sempozyum, v.b) Katılım

---

Yılancıoğlu K., Sönmez M., Ünsal T., Atasoy S. "Determination of Face Morphology by Using DNA Biomarkers in Turkish Population". 8th European Academy of Forensic Science, August 29th to 31st 2018, Lyon, France