

# Yara Yaşı Tahmininde RNA'nın Kullanımı

## Using RNA for Wound Age Determination: Review

H. Nihal AÇIKGÖZ,<sup>a</sup>  
Leyla Elmas KILINÇARSLAN,<sup>a</sup>  
Ali AÇIKGÖZ,<sup>b</sup>  
Yaşar BİLGE<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü,  
<sup>b</sup>Ankara İl Sağlık Müdürlüğü,  
<sup>c</sup>Adli Tıp AD,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.09.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2011

*Bu makalenin bir kısmı, Adli Tıp Derneği ve Adli Tıp Kurumu tarafından düzenlenen 1. Uluslararası Avrasya Adli Bilimler Kongresi (Terörizm ile Mücadele: Adli Bilimler Alanında Disiplinler Arası İş Birliği) (8-11 Ekim 2008, İstanbul)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
H. Nihal AÇIKGÖZ  
Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nacikgoz@yahoo.com

**ÖZET** Adli tıbbın en temel konularından olan yaraların raporlanmasında, mahkemelerce yaranın özellikleri yanı sıra yara yaşı tahmini hususunda da sorular sorulmaktadır. Ceza Hukuku alanında ölümden sonra yapılan yaralar genellikle cezayı gerektirmediğinden iddia söz konusu olduğunda; bu konuda yaralanma zamanı hakkında bilirkişiden görüş istenmektedir. Yara yaşı tahmininde makroskopik, mikroskopik, histokimyasal, biyokimyasal, immünohistokimyasal, morfometrik yöntemler kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğunda daha güvenilir sonuçlar vermesi sebebiyle immünohistokimyasal analizler kullanılmıştır. Bununla birlikte yara yaşı tahminine yönelik çalışmalarda genel olarak mRNA'nın zamana bağlı ekspresyonları incelenmiş ancak ülkemizde yara yaşı tahmininde RNA'nın kullanımı ile ilgili araştırmaların oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Bu yazımızda yara yaşı tahmininde RNA'nın kullanımı ile ilgili bilgilerin bir araya toplanması amaçlanmıştır. Bunun için de bu konuda kullanılan kaynaklar incelenerek moleküler yöntemlerle ilgili bilgi verilmiştir. Sonuçta; ülkemizde adli bilimler alanında çalışan araştırmacılar sunulan yara yaşının tahmininde RNA'nın zamana bağlı ekspresyonlarıyla ilgili bilgilerden yararlanılarak bu konunun adli tıp pratiğine yansıtılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Adli patoloji; polimeraz zincir reaksiyonu; RNA, mesenger; yaralar ve yaralanmalar

**ABSTRACT** The reporting of wounds which is one of the main subjects of forensic medicine, questions related with estimating the age of wounds in addition to their characteristics are being asked by tribunals. In the area of Criminal Law, as wounds made after occurrence of death does not require punishment, when allegation is the subject, the opinion of an expert is requested for the time of injury. Macroscopic, microscopic, histochemical, biochemical, immunohistochemical, and morphometric methods are used for wound age estimation. Immunohistochemical analyses have been used in most of the studies as they produce more reliable results in the meantime, in the studies related to the estimation of wound age, generally time dependant expressions of mRNA have been studied. However as it has been observed that in our country researches related to the use of mRNA in the estimation of wound age are quite limited, with the purpose of assembling information related to the molecular methods used in this subject, sources have been examined and the reliability and validity of the methods have been studied. In conclusion, opinion is formed that it was possible for researchers working in the area of forensic science in our country to use the information presented in relation to the time dependent expressions of RNA for the estimation of wound age.

**Key Words:** Forensic pathology; polymerase chain reaction; RNA, messenger; wounds and injuries

Türkiye Klinikleri J Foren Med 2012;9(2):37-41

**C**eza Kanunu' muza göre yaralama; bir kişinin bedenine zarar verme, onun sağlığını bozma ve ruhsal yapısında bozukluklar oluşturmak olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Ancak tıpta yaralama denilince dokunun bütünlüğünü, fonksiyonlarını bozan etkilemeler anlaşılmaktadır.<sup>2-6</sup> Yara-

nın ölüm öncesi mi, ölüm sonrası mı oluştuğunu belirlemek için yara yaşının bilinmesi gereklidir.<sup>5,7-9</sup> Bu belirlemenin yapılabilmesi için öncelikle yaşamsal reaksiyonlar kontrol edilir.<sup>7</sup> Yaşamsal reaksiyonlar ölenin yaralandıktan sonra ne kadar süre yaşadığına bağlıdır. Ölenin yaralanmasından ölüncüye kadar geçen süre kısa ise, gözle görülür değişiklikler bulunmamaktadır.<sup>7</sup> Yara ve yara çevresinin makroskobik ve mikroskobik incelenmesi, yara bölgesindeki sitokinlerin, enzimlerin varlığının histokimyasal, biyokimyasal, immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenmesi yara yaşı hakkında bilgi verir.<sup>2,5,7,10-12</sup>

Bu yazımızda, yara yaşı tahmininde ribonükleik asit (RNA)'ın kullanımı ile ilgili bilgilerin bir araya toplanması amaçlanmış ve bu konuda kullanılan kaynaklar incelenerek moleküler yöntemlerle ilgili bilgi verilmiştir.

## YARA YAŞI-RNA İLİŞKİSİ

RNA, nükleotidlerin art arda yerleşmesiyle birleşmiş tek diziden oluşan yüksek kaliteli moleküldür.<sup>13,14</sup> RNA polimeraz adlı enzim ile DNA dizisindeki genlerin şifresi haberci RNA (mRNA) şeklinde oluşturulur.<sup>13,15</sup> RNA tiplerinden olan mRNA, DNA'daki bilgiyi protein sentez yeri olan ribozomlara taşır.<sup>16</sup>

RNA sentezi DNA sentezi ile temel olarak aynı şekilde işlemlerden geçer. DNA zinciri açılır ve RNA polimeraz ile RNA sentezlenmeye başlar. RNA transkripsiyon olarak adlandırılan RNA sentezi RNA polimeraz enziminin katkısıyla DNA kalıbı üzerinden yürütülür. DNA ile RNA bazı yapısal farklılıklarla birbirlerinden ayrılırlar. RNA'da, DNA'daki deoksiriboz yerine riboz şeker bileşeni vardır ve Timin yerine Urasil bulunur. DNA çift sarmal yapıda iken RNA tek iplikli bir molekül şeklindedir. Üç tip RNA vardır. Ribozomal RNA (r-RNA); ribozomun bir bileşenidir. Taşıyıcı RNA (t-RNA); protein sentezi esnasında amino asitleri ribozoma taşır. Haberci RNA (m-RNA); sentezlenecek proteinlerin amino asit dizilerini belirleyen mesajı ribozomlara taşır. m-RNA çok kolay ve hızlı yıkıma uğramasıyla bilinir.<sup>13,16</sup>

Yaralanma nedeniyle hücre reaksiyonlarında değişimler görülür. Bu yeni reaksiyonlara yönelik

bazı proteinlerin miktarının artması gerekebilir. Bu proteinlerin yapımının artması için bunların sentezinde görev alan mRNA'ların transkripsiyonunun artması gerekir. Bu artış yeni metotlarla ölçülebilir. Yara yaşı tespitinde RNA'nın kullanılması adli patoloji için oldukça önemli bir gelişme olarak kabul edilmektedir.<sup>8</sup>

DNA teknolojisinin kriminalistik alanında başarıya ulaşması nedeniyle moleküler adli incelemeler DNA araştırmaları ile son yıllara damgasını vurmuştur. Ölüm nedeninin ve ölüm zamanının moleküler olarak tespit edilme çalışmaları, RNA'nın postmortem ve in vitro olarak hızlı bozunması araştırmacıların bu konuya eğilmesine neden olmuştur.<sup>8,17</sup> Ölüm sonrası süreçte morfolojik değişiklikler çıplak gözle görülebilmektedir. Bunun yanında yaralanma, ölüm nedeni ve ölüm sonrası süreçte görülen hücresel bozunma da mRNA model çalışmaları ile görülmektedir. Postmortem örneklerin hücrelerindeki mRNA modellerinin analizi ölümün patolojik mekanizmasına ışık tutmaktadır.<sup>17</sup>

Adli patolojide iç ve dış yaralar incelenirken dört ana soru sorulur. Yara zorlamayla mı olmuştur? Yara bir kaza sonucu mu oluşmuştur? Yara ölüm öncesi mi yoksa ölüm sonrası mı oluşmuştur? Ölümcül yaranın alınmasından sonraki hayatta kalma zamanı ne kadardır? Yirminci yüzyılın son 10 yılında bu sorulara cevap arayan immünohistokimyasal çalışmalar ön plandayken, son yıllarda bilim adamları RNA'yı temel alan çalışmalara odaklanmıştır.<sup>8</sup>

Yara iyileşmesinde sitokinler, hücre dışı matrisler üzerindeki çalışmalar yoğun olarak incelenmiş olup anjiyojenik sitokinler, adezyon molekülleri, transforming büyüme faktörü, fibronektin, kemokinler, kollajen ve stres proteinleri üzerindeki çalışmalar ise geliştirilmektedir.<sup>18</sup>

RNA beyin, karaciğer, böbrek gibi dokulardan elde edilerek yara yaşı tespitinde kullanılmaktadır.<sup>19-21</sup>

## YARA İYİLEŞMESİNDE PROTEİNLERİN ÖNEMİ

Hayaski ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin zamana bağlı ekspresyonuna bakılmış, sonuç olarak VEGF'nin 7-21 günlük yaraların yaşının tahmini için faydalı olduğu tespit edilmiştir.<sup>11</sup>

Zhao ve ark. mekanik asfiksi ve pulmoner enfeksiyon nedeniyle ölen 22 çocuk ve 34 yetişkinin otopsi sırasında akciğerin üst lobundan, sağ ve sol iskelet kaslarından (Sartorius) örnek alarak post-mortem mRNA'nın çocuk ve ergenlerdeki miktarını karşılaştırmışlardır. Pulmoner enfeksiyonla karşılaştırıldığında hem çocuk hem de yetişkin vakalarda iskelet kasındaki GLUT1 ve VEGF'nin mRNA seviyeleri benzer bulunmuş, bunun yanı sıra yetişkinlerle karşılaştırılan çocuk vakalarda akciğerdeki VEGF'nin mRNA seviyesi yüksek bulunmuştur. Bunu, enfeksiyona bağlı olarak görülen orta dereceli bir akciğer hasarının yetişkinlere nazaran öldürücü olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Birbirine benzer sonuçlar veren bu yöntemle asfiksi veya pulmoner enfeksiyonun ölüm nedeni olarak belirlenmesinin zor olduğu kararına varmışlardır.<sup>22</sup>

Drebler ve ark., adezyon moleküllerinin yara yaşı tespitinde faydalı marker olacağını belirterek interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler endotelial adezyon molekülü (VCAM-1)'nin yaralanma sonrası en erken bir-üç saat içinde tespit edilebileceğini belirtmiştir.<sup>21</sup>

Kondo ve ark., 40 insan derisinde interlökin-1alfa (IL-1 $\alpha$ ) incelemiştir. İmmünohistokimyasal olarak polimorfonükleer nötrofillerde IL-1 $\alpha$  dört saat ve bir gün arasındaki yara yaşında pozitif reaksiyonlar vermiştir. Morfometrik olarak dört saat-bir günlük yaşa sahip yaralarda IL-1 $\alpha$  artış göstermiş ve yedi saatte maksimum oran %46,5 olarak tespit edilmiştir. Otuz altı saat ve 21 gün arasındaki yara yaşında IL-1 $\alpha$  pozitif hücreler %30'dan daha azdır. Bu sonuçlara göre IL-1 $\alpha$  pozitif hücrelerinin %30'dan fazla olması yara yaşının 1 gün veya daha az bir zamanda oluştuğunu göstermektedir.<sup>23</sup>

Takamiya ve ark. sekiz sitokininin-IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ )-zamana bağlı kantitatif analizlerini yapmışlardır. IL-10, GM-CSF, IFN $\gamma$  ve TNF $\alpha$  dermal yara iyileşmesinin erken fazlarında, IL-6 yalnızca orta fazda, IL-2, IL-4 ve IL-8 ise orta fazdan geç faza kadar artış göstermiştir.<sup>24</sup> Bu çalışma sonuçları yaradaki çoklu sitokin analizlerinin yara yaşı tahmininde faydalı

olacağını göstermektedir. Grelher ve ark. IL-6 ve TNF  $\alpha$ 'yı incelemiş, Takamiya ve ark.nın çalışmalarını destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir.<sup>25</sup> Kondo ve ark.nın yaptığı bir çalışmada farklı yara yaşlarında IL-8, MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein) ve MIP-1 $\alpha$  (Makrofaj İnflamasyon Proteini) gibi kemokinler immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiştir. Her bir kemokinin 0-12 saat içindeki pozitif oranları çok düşük gözlenmiş ve 1-4 gün içindeki pozitif oranlarının önemli derecede olduğu tespit edilmiştir. Bu kemokinlerin oranlarına göre yara yaşının en az bir günlük olduğunun söylenebileceği ifade edilmiştir. Böylece bu kemokinlerin yara yaşında faydalı marker oldukları belirtilmiştir.<sup>26</sup>

Ameliyat sonrası dikişli yaralarda, bir günde en üst düzeyde kollajenaz gözlenmiş ve daha sonra muntazam bir şekilde konsantrasyonu azalmıştır. Dikişsiz, geniş kalınlıkta oluşturulan yaralarda operasyon sonrasında beş günde kollajenaz oranı yüksek olduğu gözlemlenmiş ve yedinci günden sonra konsantrasyonun azaldığı gözlenmiştir.<sup>18</sup>

Betz ve ark.nın yaptığı çalışmalarda, kollajen 3'ün yaralanmadan sonra iki-üç günde, kollajen 5 ve 6'nın lezyonlarda üç günden daha sonra ve kollajen 1'in beş günden sonra ortaya çıktığı tespit edilmiştir.<sup>18,27</sup>

Kondo ve ark., 55 insanda oluşturulan farklı yaşlardaki yaralarda stres proteinlerinden olan Ubikuitinin (Ub) zamana bağlı ekspresyonlarını incelemiştir. İnsanda yapılan çalışmalarda dört saat ile bir günlük yara yaşında Ub için nötrofillerde güçlü pozitif reaksiyonlar gözlenmiştir. Morfometrik olarak yaralanma sonrası 12 saat içinde Ub-pozitif nötrofil oranı çok az, yara yaşı 7-14 saat olan yaralarda Ub-pozitif nötrofil oranının %20'den fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak Ub oranının %10'dan az olması, yara yaşının en az 1 günlük olduğunu gösterebilir. Ub-pozitif oranın %30 üzerinde olması durumunda ise yara yaşının 7-14 günlük olduğu kabul edilmektedir.<sup>28</sup> Ishida ve ark., 58 insan derisinde oluşturulan farklı yaşlardaki yaralarda oksijen düzenleyici protein 150'nin (ORP 150) ekspresyonunu incelemiştir. İnceleme sonucu ORP 150'nin 7-4 gün içinde oluşan yara yaşı tahmininde faydalı olacağı sonucuna ulaşılmıştır.<sup>29</sup>

Betz ve ark.nın yaptığı bir çalışmaya göre yara yaşı 8 saat ile 7 aylık olan 56 insan deri yarasında immünohistokimyasal yol ile tenaskin seviyesi araştırılmıştır. Sonuç olarak, tenaskinin en az 5 günlük yaralarda yoğun olarak gözlemlendiği, yaklaşık 1,5 aydan fazla bir sürede pozitif sonuç vermediği gözlenerek yara yaşı tahmininde faydalı olabilmektedir.<sup>30</sup>

İskelet kası yaralanmış farelerde troponin I (TnI) mRNA'sı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile tespit edilmeye çalışılarak, çeşitli zamanlara bağlı ekspresyonları incelenmiştir. Yaralanma sonrası ilk yarım saatte %78,17 oranında bulunan TnI seviyesi 6 saate kadar azalmıştır ve 6-36 saat arası önemli bir değişiklik göstermemiştir. Bu sonuçlar gerçek zamanlı PZR ile TnI mRNA seviyelerinin belirlenmesi yara yaşı tahmininde faydalı olabileceğini göstermektedir.<sup>31</sup>

## YARA İYİLEŞMESİNDE mRNA SEVİYESİ İNCELENEN PROTEİNLER

Takamiya ve ark. yara yaşı tespitinde farelerin beyin, deri, karaciğer ve böbrek dokularında yaraların iyileşme sürecindeki fibroblast büyüme faktör (bFGF) mRNA'sının ekspresyonunu incelemiştir. Yaralanma öncesi deride epidermal hücrelerde, fibroblastlarda, endotelial hücrelerde bulunan bFGF mRNA'sı yaralanma sonrasında bir saatte en üst düzeye ulaşmıştır. Yaralanmış beyinde bFGF mRNA ekspresyonu yaralanmadan sonra ilk bir saatte artış göstermiş ve 48 saatte en üst düzeye ulaşmıştır. Yaralanmış karaciğer ve böbrek dokularında bFGF mRNA'sı yaralanma sonrası 24 saatte artış göstermiştir. Bu sonucun yara yaşı tespiti için önemli bir artış olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada beyin, deri gibi ektodermal kökenli organlarda bFGF mRNA düzeylerinin belirlenmesinin yararlı olduğu gözlemlenmiştir.<sup>19</sup>

Takamiya ve ark., deri ve beyinde yara iyileşmesindeki fibronektin mRNA'sını yara yaşı tespitinde incelemiştir. Deride yaralanmadan sonraki sekiz saatte fibronektin mRNA'sı en üst düzeydedir. Fibronektin mRNA ekspresyonu epidermal hücrelerde yaralanma sonrası 1-240 saatte, fibroblastlarda 1-72 saatte, nötrofil ve makrofajlarda 8-72 saatte gözlenmiştir. Yaralanmış beyinde ise fibronektin

mRNA ekspresyonu 48 saatte en üst düzeyde gözlenmiştir.<sup>18,21</sup> Betz ve ark. fibronektinle yaptıkları çalışmalarında yara yaşı tespitinde fibronektinin faydalı olacağı kanaatine varmışlardır.<sup>32</sup>

Takamiya ve ark., IL-10 mRNA'sının 24 saat içinde en üst seviyeye geldiğini tespit etmiştir. IL-10 mRNA'sı osteositlerde yaralanma öncesinde ve sonrasında tespit edilirken, osteoblastlarda yaralanma sonrasında üç saat içinde gözlenmiştir.<sup>33</sup>

Takamiya ve ark., doku plazminojen aktivatörü (tPA) mRNA'sını yara yaşı tespitinde kullanmışlar ve tPA mRNA'sının epidermal hücrelerde, fibroblastlarda ve endotelial hücrelerde yaralanma öncesi ve sonrasında bulunduğunu, nötrofillerde yaralanma sonrası üç saatte, makrofajlarda yaralanma sonrası 72 saatte ortaya çıktığını tespit etmişlerdir.<sup>34</sup>

## ÜSTÜNLÜK VE SINIRLILIKLARI

Bir yaranın ölüm öncesi ya da ölüm sonrası dönemde oluşturulduğunun net olarak bilinmesi adaletin sağlanmasında adli tıp açısından son derece önemli bir bulgudur. Yaranın antemortem-postmortem dönemine göre ayırım yapmada kullanılan yöntemlerin çoğu ölüm sonrası oluşturulan yara yaşının tespiti amaçlıdır. Yapılan çalışmalarda son dönemde özellikle immünohistokimyasal yöntemlerin tercih edilmesi yaranın ölüm öncesi yapıldığına dair bulguları vermesi yönünden dikkat çekicidir.

İn vitro çalışmalarda mRNA'nın direkt kullanımının uygun olması yanı sıra bu çalışmalara göre RNA'nın en büyük üstünlüğü zamana bağlı olarak eksprese edilebilmesidir. Bu şekilde yara yaşı tahmini hususunda güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bununla birlikte ülkemizde RNA çalışmaları, özellikle yara yaşı tahmininde RNA kullanımı oldukça sınırlıdır.

RNA'nın tek zincirli yapıya sahip olması ve onarım sistemine sahip olmaması birçok dezavantajı beraberinde getirmektedir. En sık karşılaşılan sorun mRNA nükleotidlerinden birinin aradan çıkmasıdır, böyle bir durumda kodon değişimi söz konusudur. RNA bozulması çok kısa sürede gerçekleştiği için postmortem değişikliklerde kullanımını sınırlandırmıştır.

Çeşitli koşullarda bir genin ekspresyon seviyesi araştırılırken önce mRNA izolasyonu yapılır, daha sonra bu mRNA ile ters transkriptaz reaksiyonu kurulur, en son bu komplementer DNA (cDNA) havuzundan ilgili gen, ilgili primerler ile elde edilir. Çok basamaklı bir deney olduğundan hata oranı yüksek bir çalışmadır. mRNA izolasyon kitleri ve laboratuvar ekipmanları kurumların ayrı bir bütçe ayırmasını gerektirmektedir.

## SONUÇ

RNA çalışmalarının adli tıpta yara yaşı tahmininde, ölüm zamanı belirlemede oldukça geçerli ve güvenilir sonuç vermesine rağmen incelemelerin azlığının çalışan uzman sayısının sınırlı olmasına ve uygulamanın maliyetinin yüksek olmasına bağlı olabileceği ancak bu alanda kurumsal iş birlikleri ve incelemelerin tek merkezde yapılması ile bu sorunların aşılabileceği kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Toroslu N, Feyzioglu M. [Crimes Against the Body Immunity]. Türk Ceza Kanunu Ceza Muhakemesi Kanunu ve İlgili Kanunlar. Ankara: Savaş Yayınevi; 2007. p.81.
- Bilge Y. [Wounds]. Adli Tıp. 1. Baskı. Ankara: Üçbilek Matbaası; 2008. p.117-8.
- Şenol M. [Wound healing]. Türkiye Klinikleri J Dermatol 1995;5(1):49-53.
- Ekmekçi P, Bostancı S. [Wound healing]. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2002;12(2):114-20.
- Çetin G. [Wounds]. Soysal Z, Çakalır C, editörler. Adli Tıp. Cilt 1. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Basımevi; 1999. p.475-512.
- Eke M. [Investigation of Wounds]. Yaraların İncelenmesi Knight, B, eds. N. Birgen, Çeviri ed. Simpson's Forensic Medicine. Bl. 6. Tıp Dizisi 26. İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı; 1995. s.75-98.
- Polat O, İnanıcı MA, Aksoy ME. [Wounds]. Adli Tıp Ders Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997. p.98, 170-2.
- Bauer M. RNA in forensic science. Forensic Sci Int Genet 2007;1(1):69-74.
- Ohshima T. Forensic wound examination. Forensic Sci Int 2000;113(1-3):153-164.
- Raekallio J. Estimation of the age of injuries by histochemical and biochemical methods. Z Rechtsmed 1973;73(2):83-102.
- Hayashi T, Ishida Y, Kimura A, Takayasu T, Eisenmenger W, Kondo T. Forensic application of VEGF expression to skin wound age determination. Int J Legal Med 2004;118(6): 320-5.
- Grellner W, Madea B. Demands on scientific studies: vitality of wounds and wound age estimation. Forensic Sci Int 2007;165(2-3):150-4.
- Keeton WT, Gould JL, Gould CG. [Biological science]. Demirsoy A, Türkan İ, Gündüz E, çeviri editörleri. Genel Biyoloji I. 5. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2003. p.232-3.
- Omoto CK, Lurquin PF. [From Genes to Phenotype]. Genes and DNA: A Beginner's Guide to Genetics and its Applications. Chapter 4. 1<sup>st</sup> ed. New York: Columbia University Press; 2004. p.54-5.
- Temizkan G, Arda N. [RNA Isolation and Analysis]. Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.81-94.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. [Human genome: structure and function of genes and chromosome]. Yurter HE, çeviri editörü. Thompson & Thompson Tıbbi Genetik. 3. Bölüm. 6. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p.17-77.
- Zhao D, Ishikawa T, Quan L, Michiue T, Zhu BL, Maeda H. Postmortem quantitative mRNA analyses of death investigation in forensic pathology: an overview and prospects. Leg Med (Tokyo) 2009;11(Suppl 1):S43-5.
- Kondo T. Timing of skin wounds. Leg Med 2007;9(2):10914.
- Takamiya M, Saigusa K, Nakayashiki N, Aoki Y. Studies on mRNA expression of basic fibroblast growth factor in wound healing for wound age determination. Int J Legal Med 2003; 117 (1):46-50.
- Takamiya M, Kumagai R, Nakayashiki N, Aoki Y. A study on mRNA expressions of fibronectin in dermal and cerebral wound healing for wound age estimation. Leg Med (Tokyo) 2006;8(4):214-9.
- Dressler J, Bachmann L, Kasper M, Hauck JG, Müller E. Time dependence of the expression of ICAM-1 (CD 54) in human skin wounds. Int J Legal Med 1997;110(6):299-304.
- Zhao D, Ishikawa T, Quan L, Michiue T, Yoshida C, Komatu A, et al. Postmortem mRNA quantification for investigation of infantile death: a comparison with adult cases. Leg Med (Tokyo) 2009;11(Suppl 1):S286-9.
- Kondo T, Ohshima T, Eisenmenger W. Immunohistochemical and morphometrical study on the temporal expression of interleukin-1alpha (IL-1alpha) in human skin wounds for forensic wound age determination. Int J Legal Med 1999;112(4):249-52.
- Takamiya M, Fujita S, Saigusa K, Aoki Y. Simultaneous detection of eight cytokines in human dermal wounds with a multiplex bead-based immunoassay for wound age estimation. Int J Legal Med 2008;122(2):143-8.
- Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. Forensic Sci Int 2000;113(1-3):251-64.
- Kondo T, Ohshima T, Mori R, Guan DW, Ohshima K, Eisenmenger W. Immunohistochemical detection of chemokines in human skin wounds and its application to wound age determination. Int J Legal Med 2002;116(2):87-91.
- Betz P, Nerlich A, Wilske J, Tübel J, Penning R, Eisenmenger W. Analysis of the immunohistochemical localization of collagen type III and V for the time-estimation of human skin wounds. Int J Legal Med 1993;105(6):329-32.
- Kondo T, Tanaka J, Ishida Y, Mori R, Takayasu T, Ohshima T. Ubiquitin expression in skin wounds and its application to forensic wound age determination. Int J Legal Med 2002; 116(5):267-72.
- Ishida Y, Kimura A, Takayasu T, Eisenmenger W, Kondo T. Expression of oxygen-regulated protein 150 (ORP150) in skin wound healing and its application for wound age determination. Int J Legal Med 2008;122(5):409-14.
- Betz P, Nerlich A, Tübel J, Penning R, Eisenmenger W. Localization of tenascin in human skin wounds--an immunohistochemical study. Int J Legal Med 1993;105(6):325-8.
- Sun JH, Wang YY, Zhang L, Gao CR, Zhang LZ, Guo Z. Time-dependent expression of skeletal muscle troponin I mRNA in the contused skeletal muscle of rats: a possible marker for wound age estimation. Int J Legal Med 2010;124(1):27-33.
- Betz P, Nerlich A, Wilske J, Tübel J, Wiest I, Penning R, et al. Immunohistochemical localization of fibronectin as a tool for the age determination of human skin wounds. Int J Legal Med 1992;105(1):21-6.
- Takamiya M, Fujita S, Saigusa K, Aoki Y. A study on mRNA expressions of interleukin 10 during fracture healing for wound age determination. Leg Med (Tokyo) 2008;10(3):131-7.
- Takamiya M, Saigusa K, Kumagai R, Nakayashiki N, Aoki Y. Studies on mRNA expression of tissue-type plasminogen activator in bruises for wound age estimation. Int J Legal Med 2005; 119(1):16-21.