

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

2. BASKI



GENLERİMİZ HAYATIMIZI NASIL DEĞİŞTİRİR?

GENLER UNUTMAZ

HAYATIMIZ GENLERİMİZİ NASIL ETKİLER?



DR SHARON MOALEM



GENLER UNUTMAZ

GENLERİMİZ HAYATIMIZI NASIL DEĞİŞTİRİR?
HAYATIMIZ GENLERİMİZİ NASIL ETKİLER?

DR SHARON MOALEM
MATTHEW D. LAPLANTE

Çeviri
Ezgi Başer



Inheritance

How Our Genes Change Our Lives - and Our Lives Change Our Genes

Genler Unutmaz

Genlerimiz Hayatımızı Nasıl Değiştirir? Hayatımız Genlerimizi Nasıl Etkiler?

Dr Sharon Moalem

© 2014, Sharon Moalem

NTV Yayınları Direktörü

Elif N. Kutlu

Editörler

Adnan Bostancıoğlu, Onur Kaya

Çeviri

Ezgi Başer

Grafik Tasarım

Ayhan Şensoy

Yardımcı Editör

Nil Tuna

Proje Koordinasyon

Yakup Akyıldırım, Özgür Akhan

Satış Müdürü

Tüzün Bülbül

ISBN: 978-605-5056-71-1

1. Baskı: Ağustos 2015, 2. Baskı: Ocak 2016

Sertifika No: 12444

NTV yayınları

info@ntvyayinlari.com

www.ntvyayinlari.com

Doğuş Yayın Grubu A. Ş.

Ahi Evran Caddesi No:4 34398

Maslak-Sarıyer/İSTANBUL

Tel: (212) 304 08 88 Faks: (212) 335 03 48

Tüm hakları saklıdır. Doğuş Yayın Grubu A. Ş.'nin yazılı izni olmadan, fotokopi yöntemi dahil, elektronik ya da mekanik herhangi bir yolla çoğaltılamaz ve iletilemez.

Bu kitabın yayın hakları Onk Ajansı aracılığıyla alınmıştır.

BASKI

Elma Basım Yayın ve İletişim Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.

Halkalı Cad. No: 164 B-4 Blok

Sefaköy K.Çekmece 34295 İstanbul

Tel: (212) 697 30 30 Faks: (212) 697 70 70

Shira'ya

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	7
Her şey değişmek üzere	
BÖLÜM 1	13
Genetisyenler nasıl düşünür?	
BÖLÜM 2	34
Genlerin yaramazlık vakti	
<i>Apple, Costco ve Danimarkalı sperm donörünün bize genetik ekspresyon hakkında öğrettikleri</i>	
BÖLÜM 3	53
Genlerimizi değiştirmek	
<i>Travma, zorbalık ve arı sütü genetik kaderimizi nasıl değiştiriyor</i>	
BÖLÜM 4	66
İşleyen demir ısıldar	
<i>Hayatımız ve genlerimizin işbirliğiyle kemiklerimizin oluşup kırılması</i>	
BÖLÜM 5	88
Genlerinizi besleyin	
<i>Atalarımızdan, veganlardan ve mikrobiyomlarımızdan beslenme hakkında öğrendiklerimiz</i>	

BÖLÜM 6	112
Genetik dozaj	
<i>Ölümcül ağır kesiciler, önleme paradoksu ve Buz Adam Ötzi tıbbın çehresini nasıl değiştiriyor?</i>	
BÖLÜM 7	126
Taraf seçimi	
<i>Genlerimiz sağ ve sol arasında karar vermemize nasıl yardım ediyor?</i>	
BÖLÜM 8	140
Hepimiz X-Men'iz	
<i>Şerpalar, kılıç yutanlar ve gen dopingi yapan sporcuların bize kendimiz hakkında öğrettikleri</i>	
BÖLÜM 9	154
Genom korsanlığı	
<i>Büyük tütün kartelleri, sigorta şirketleri, doktorunuz ve hatta sevgiliniz neden DNA'nızın şifresini çözmek istiyor?</i>	
BÖLÜM 10	173
Posta siparişiyle gelen çocuk	
<i>Denizaltıların, sonar cihazının ve kopyalanmış genlerin beklenmedik sonuçları</i>	
BÖLÜM 11	194
Tüm parçalar birleşiyor	
<i>Nadir hastalıkların genetik mirasımız hakkında öğrettikleri</i>	
SONSÖZ	216
Son bir şey daha	
NOTLAR	219
DİZİN	242
YAZAR HAKKINDA	256

GİRİŞ

Her şey değişmek üzere

Yedinci sınıfı hatırlıyor musunuz? Sınıf arkadaşlarınızın yüzü aklınıza geliyor mu? Öğretmenlerin, sekreterin ve müdürün isimlerini anımsayabiliyor musunuz? Zilin nasıl çaldığını duyabiliyor musunuz? Peki ya kantinin kokusunu? İlk aşkınızın kalp sızısını? Okulun kabadayısıyla aynı anda tuvalete girdiğinizi fark etmenin yaşattığı panik hissini?

Belki hepsi dün gibi aklınızdadır. Belki de ortaokul yıllarınız gün geçtikçe çocukluktan kalma diğer anılarla birlikte zamanın derinliklerinde kaybolmuştur.

Ne olursa olsun, tüm anılarınızı yanınızda taşımaya devam edersiniz. Uzun zamandır bildiğimiz gibi deneyimlerimizi ruhumuzun sırt çantasında taşıyoruz. Bilinçli olarak hatırlayamadığınız olaylar bile, beklenmedik bir anda iyi ya da kötü karşınıza çıkmaya hazır halde bilinçaltınızın bir köşesinde yüzüyor.

Ama bundan çok daha fazlası var; vücudunuz devamlı dönüşüm ve yenilenme halinde olduğu için, okuldaki kabadayılardan ilk aşklara ve zilin çalışına kadar uzanan deneyimleriniz ne kadar önemsiz görünürse görünsün, hepsi içinizde kalıcı bir iz bırakmıştır.

Daha da önemlisi, asıl izler genomunuzda saklıdır.

Elbette, genetik mirasımızı oluşturan üç milyar harfli denklem hakkında böyle düşünmemiz gerektiği çoğumuza öğretilmedi. Gregor Mendel'in 19.

yüzyılın ortasında* bezelye bitkilerinin kalıtsal özellikleri hakkında yaptığı araştırmalar, genetik konusundaki anlayışımızın temellerini oluşturmak üzere kullanılmaya başladığından beri, bize varlığımızın önceki nesillerden miras kalan genlere dayandığı ve hiç tereddütsüz öngörülebileceği öğretildi. Biraz anneden. Biraz babadan. Biraz çırpın ve işte hazırsınız.

Genetik mirasla ilgili bu sabit fikir günümüzde okullarda halen öğretiliyor ve öğrenciler sınıf arkadaşlarının göz renginin, kıvrık saçlarının, parmak kıllarının ve dilini yuvarlayabilme becerisinin nereden geldiğini anlamak için soyağacı tabloları hazırlamaya çalışıyor. Mendel'in sanki biz-
tat taş tabletlere kazıyıp gönderdiği bu derse göre pek fazla seçeneğimiz yoktur; çünkü genetik mirasımızın kaderi, ana rahmine düştüğümüz an-
dan itibaren tüm hatlarıyla çizilmiştir.

Fakat bu fikir bütünüyle yanlıştır.

Çünkü tam şu anda çalışma masanızın başında kahvenizi yudumlu-
yor, evde televizyon koltuğuna gömülmüş dinleniyor, spor salonunda eg-
zersiz bisikletine biniyor ya da Uluslararası Uzay İstasyonu'nda gezegenin
yörüngesinde dönüyor olsanız da, DNA'nız devamlı değişmektedir. Tıpkı
binlerce ufakık lamba düğmesi gibi; yaptıklarınız, gördükleriniz ve hisset-
tikleriniz karşısında bazıları açılırken bazıları kapanır.

Bu süreç nerede ve nasıl yaşadığınıza, karşılaştığınız stresli durumlara
ve tükettiğiniz besinlere göre şekillenir.

Ve bunların tamamı değişime açıktır. Kısacası siz de değişime açıksı-
nız. Genetik olarak."

Burada amaç, genlerimizin hayatımızı şekillendirmediğini söylemek
değildir. Aksine genlerin kesinlikle etkisi vardır. Bize öğretilenlere göre
genetik mirasımız -yani genomumuzu oluşturan her nükleotid "harf"- en
hayalperest bilimkurgu yazarının bile birkaç yıl önce tahmin edemeyece-
ği kadar faydalı ve etkileyicidir.

* Gregor Mendel, 8 Şubat ve 8 Mart 1865 tarihlerinde çalışmasını Brunn Doğa Tarihi Derneği'ne sundu. Elde ettiği sonuçları bir yıl sonra Brunn Doğa Tarihi Derneği Ra-
porları adıyla yayınladı. Makalesi 1901'de İngilizce'ye tercüme edildi.

** Genlerinizin ekspresyonunu ve represyonunu değiştirebilecek, edinilmiş mutasyonlar
ve hatta ufak epigenetik modifikasyonlar dâhil her şey bu kategoride yer alabilir.

Her geçen gün yeni bir genetik yolculuğa başlamak, yani eskimiş bir haritayı elimize alıp hayatımızın masasına sermek ve harita üzerinde kendimiz, çocuklarımız ve tüm soyumuz için yeni bir yol işaretlemek üzere gereken araçları ve bilgileri ediniyoruz. Üst üste yapılan keşifler sayesinde, genlerimizin bizi nasıl etkilediği ve genlerimizi nasıl etkilediğimiz arasındaki ilişkiyi gittikçe daha iyi anlıyoruz. Bu fikir -bu *esnek kalıtım*- her şeyi değiştiriyor.

Gıda ve egzersiz. Psikoloji ve ilişkiler. İlaçlar. Davalar. Eğitim. Kanunlarımız. Haklarımız. Uzun zamandır süregelen dogmalar ve derinden hissedilen inançlar.

Her şey.

Hatta ölümün kendisi bile. Bugüne dek, çoğumuz yaşam sona erdiğinde yaşam deneyimlerimizin de sona erdiğini zannediyordu. Ama bu da doğru değil. Biz hem kendi yaşam deneyimimizin hem de ebeveynlerimizin ve atalarımızın yaşam deneyimlerinin en son noktasını oluşturuyoruz. Çünkü genler kolay kolay unutmaz.

Atalarımız savaş, barış, bereket, kıtlık, diaspora, hastalık gibi koşullarda hayatta kalmayı başardıysa bunlar bize kalıtım yoluyla ulaşmış demektir. Ve eğer ulaştıysa büyük ihtimalle biz de bir sonraki nesle öyle ya da böyle aktarıyoruz.

Bu kanser de olabilir. Alzheimer hastalığı da. Obezite de. Ancak uzun bir ömür anlamına da gelebilir. Sakin ve kontrollü bir yapıya sahip olmak da. Hatta salt mutluluk getirebilir.

Ne olursa olsun, artık genetik mirasımızı kabul etmenin ve reddetmenin mümkün olduğunu öğrenme aşamasındayız.

Elinizdeki kitap, yolculuk boyunca bize rehberlik edecek.

Bu kitapta, hem hekim hem de bilimci sıfatıyla insan genetiğindeki en son gelişmeleri günlük çalışmalarına uygulamak için kullandığım araçlardan bahsedeceğim. Sizi bazı hastalarımınla tanıştıracam. Hayatımız için önem taşıyan araştırma örneklerini bulmak amacıyla klinik değerlendirmenin derinliklerine inecek ve size üzerinde çalıştığım bazı araştırmaları anlatacağım. Tarihten söz edeceğim. Sanattan söz edeceğim. Süper kah-

ramanlar, spor yıldızları ve seks işçilerinden söz edeceğim. Dünyaya bakış açınızı, hatta kendinize bakışınızı değiştirecek bağlantılar kuracağım.

Bilenle bilinmeyen arasındaki sınırı belirleyen gergin ipte yürümeniz için cesaret vereceğim. Yukarısı elbette dengeli sayılmaz, ama buna değer. Her şeyden önce, unutulmaz bir manzarası var.

Evet, dünyaya geleneksel gözlerle bakmıyorum. Fakat biyolojimizin temelini anlamak için genetik hastalıkları şablon olarak kullandım ve böylece birbiriyle alakasız görünen alanlarda çığır açan keşifler yaptım. Oldukça işime yarayan bu yaklaşım sayesinde, özellikle antibiyotiklere dirençli mikropların neden olduğu enfeksiyonları hedef alan Siderocillin adlı yepyeni ve eşsiz bir antibiyotik keşfettim ve dünya çapında sağlığınıza iyileştirmeyi hedefleyen yeni biyoteknolojik gelişmeleri konu alan 20 patente sahip oldum.

Ayrıca gezegendeki en iyi doktorlar ve araştırmacılardan bir kısmıyla işbirliği yapma şansını yakaladım ve bugüne dek görülmuş en nadir ve karmaşık genetik vakaların sırrını paylaştım. Yıllar geçtikçe, kariyerim sayesinde yüzlerce insanın hayatına girdim ve bana en önemli varlıklarını emanet ettiler: Çocuklarını.

Kısacası, bu işi çok ciddiye alıyorum.

Fakat illa ki amansız bir deneyim yaşanması gerekmiyor. Evet, bahsedeceğimiz bazı konular sizi üzüntüye boğacak. Bu kavramlardan bazılarının birçok temel inancımıza ters düşmesi de mümkün. Hatta bazı fikirler tek kelimeyle korkunç olabilir.

Ama kapılarınızı bu yepyeni ve muhteşem dünyaya açarsanız size yeni bir yön çizebilir. Yaşam tarzınız hakkında düşünmenizi sağlayabilir. Hayatınızın şu anki evresine genetik olarak nasıl ulaştığınızı yeniden düşünmenize önayak olabilir.

Sizi temin ederim ki, bu kitabın sonuna geldiğinizde tüm genomunuz ve şekillenmesine katkıda bulunduğu hayatınız bir daha asla eskisi gibi görünmeyecek.

Genetiğe bambaşka gözlerle bakmaya hazırsanız ortak geçmişimizin birbirinden farklı duraklarına uğrayıp günümüzdeki şaşırtıcı anların ara-

sından geçerek, vaatlerle ve tuzaklarla dolu bir geleceğe ulaşacağımız bu yolculukta seve seve rehberliğinizi yapacağım.

Bu sırada, sizi kendi dünyama davet ederek genetik mirasımıza hangi pencereden baktığımı göstereceğim. Öncelikle size nasıl düşündüğümü anlatacağım; çünkü genetisyenlerin düşünme şeklini öğrendiğinizde, ışınlanacağımız dünyaya karşı daha hazırlıklı olacaksınız.

Şunu da söyleyeyim: Burası son derece heyecan verici bir yer. Bu kitabın kapağını muazzam bir keşif çağının başında açtınız. Nereden geldik? Nereye gidiyoruz? Neler aldık? Neler vereceğiz? Tüm bu sorular herkes için geçerli.

İşte bu bizim yakın ve acımasız geleceğimiz.

İşte bu bizim *kalıtımımız*.

BÖLÜM 1

Genetisyenler nasıl düşünür?

Görünüşe bakılırsa, New York'taki tüm restoran işletmecileri bir süredir müşterilerinin beslenme alışkanlıklarını vejetaryen, glütensiz, üç kez sertifikalandırılmış organik sağlık labirentine uzanan bir tavşan deliğine doğru sürüklüyordu. Menülerin her yanı yıldız işaretleri ve dipnotlarla doluydu. Garsonlar, servis edilen yiyecek ve içeceklerin coğrafi kökenleri, birbiriyle uyumlu aromalar ve adil ticaret sertifikalarının yanı sıra karman çorman yağ çeşitleri ve neye yararı, neye zararı dokunduğu belli olmayan omega türleri hakkında uzmanlaşmıştı.

Ancak Jeff' kılını bile kıpırdatmamıştı. İyi eğitilmiş ve yaşadığı şehirdeki restoran sınıfının devamlı değişen damak zevklerinin son derece farkında olan genç şef sağlıklı beslenmeye karşı değildi. Yalnızca “sağlığa faydalı” menülere öncelik vermesi gerektiğini fark etmemişti. Herkes fırık bulguru ve chia tohumu gibi malzemelerle deneysel yemekler hazırlarken, Jeff kocaman porsiyonlarda ağız sulandırıcı lezzette etler, patatesler, peynirler ve damar tıkanıklığına davetiye çıkaran, cennetten inme farklı lezzetler sunuyordu.

Annenizden “bir nasihat veriyorsan o nasihati kendin de tut” sözünü duymuşsunuzdur. Jeff'in annesi de ona ne pişirdiyse tadına bakmasını öğütlemişti. Ve Jeff annesinin sözünden çıkmamıştı. Hem de hiçbir zaman.

Ancak kan değerlerinde düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü -kısaca LDL olarak bilinen bu tür, kalp hastalığı riskini artırmaktadır- se-

viyesinin yükseldiğine dair belirtiler görülmeye başlayınca değişiklik yapma zamanının geldiğini anladı. Jeff'in doktoru, genç şefin aile öyküsünde kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğünü öğrenince hiç tereddüt etmeden Jeff'in hızla değişim yoluna gitmesi gerektiğini söyledi. Doktorun gerekçesine göre Jeff beslenme düzeninde her gün bolca meyve ve sebze tüketimini içeren büyük bir değişiklik yapmazsa, gelecekte kalp krizi geçirme riskini azaltmak için tek çare ilaç tedavisi olacaktı.

Doktor bu kararı verirken hiç zorlanmamıştı; ne de olsa Jeff'in aile geçmişinin ve LDL durumunun görüldüğü tüm hastalara aynı tavsiyeleri vermesi öğretilmişti.

Jeff önceleri bu karara karşı çıktı. Sonuçta, fevkâlade yemek yapma ve yeme alışkanlıklarından ötürü restoran sektöründe "Biftek" lakabıyla anılan biri olarak, bundan böyle meyve ve sebze tüketimine ağırlık vermesi halinde şöhretinin lekeleneyeceğini düşünüyordu. Fakat birlikte yaşlanmak istediğini söyleyen genç ve güzel nişanlısının ısrarıyla nihayet kaderine boyun eğdi. Mutfak eğitimini ve sos pişirme yeteneğini kullanarak yaşamında yeni bir sayfa açmaya karar verdi ve işe günlük repertuvarına meyve ve sebzeleri dâhil ederek başladı; böylece tek başına tadını sevmeyi yiyecekleri gizlemeyi başarıyordu. Tıpkı sağlıklı yaşam için kabağı çocuklarının kahvaltıda yediği keklerin içine gizleyen ebeveynler gibi, Jeff de dışı nar gibi kızarmış ve içi sulu bifteklerin yanına bol bol meyve sebze içeren jöleler ve soslar pişirmeye başladı. Kısa bir süre içinde, doktorunun tavsiye ettiği dengeli beslenme fikrini teorik olarak kavramanın ötesine geçerek adeta yaşamaya başladı. Kırmızı et porsiyonları küçülüyor, meyve ve sebze porsiyonları giderek büyüyordu. Kahvaltı ve öğle yemekleri itinayla hazırlanıyordu.

"Doğru beslenmeyle" ve kolesterol düzeylerinin giderek azalmasıyla geçen upuzun üç yılın sonunda Jeff sağlık sorunlarının üstesinden geldiğini fark etti. Diyet yaparak sağlığını kontrol altına aldığı için kendisiyle gurur duyuyordu; bu pek çok insan için hiç de ufak sayılmayacak bir başarıdır.

Yeni beslenme düzenine sıkı sıkıya bağlanmasının ardından kendini daha iyi hissetmesi gerekirken giderek daha kötüleştiğini fark etti. Daha

zinde olması gerekirken nedense şişkinlik, mide bulantısı ve yorgunluk hissediyordu. Belirtilere dayanan ilk incelemelerde karaciğer fonksiyon testinde hafif anormallikler ortaya çıktı; hiç vakit kaybetmeden önce karın ultrasonu, ardından MR çekildi ve son adımda karaciğer biyopsisi yapıldı. Sonuç kanserdi.

Başta doktoru olmak üzere herkes şaşkına dönmüştü, çünkü Jeff hepatit B veya C virüsü (karaciğer kanserine neden olabilen) taşımıyordu. Alkolik değildi. Toksik kimyasallara da maruz kalmamıştı. Böylesine genç ve nispeten sağlıklı bir insanda karaciğer kanserine yol açabilecek hiçbir şey yapmamıştı. Tek yaptığı, doktor tavsiyesine uyup beslenme düzenini değiştirmekti. Jeff olup bitene inanamıyordu.

ÇOĞU İNSANA göre meyveye ekstra tatlı enerjisini veren şey fruktozdur. Fakat Jeff gibi *kalıtsal fruktoz intoleransı* (HFI) isimli nadir bir genetik rahatsızlığa sahipseniz besinlerinizdeki fruktozu tamamen parçalayamazsınız.* Bu da fruktoz-bisfosfat aldolaz B adlı enzimden yeterince üretemediğiniz için, başta karaciğer olmak üzere vücutta toksik metabolitlerin birikmesine neden olur. Yani Jeff gibiler için günde bir elma sağlıklı değil ölümcüldür.

Neyse ki Jeff'in kanseri erken teşhis edilmişti ve tedavisi mümkündü. Beslenme düzeninde değişiklik yapıp -bu kez fruktozdan uzak durarak- daha nice yıllar boyunca iştahları kabartmaya devam edecekti.

Fakat HFI sorunu olan herkes bu kadar şanslı değil. Bu durumdan muzdarip çok sayıda kişi, hayatları boyunca hissettikleri bulantı ve şişkinlikten -Jeff'in bol meyve ve sebze yediğinde olduğu gibi- şikâyet etmelerine rağmen asıl nedeni hiçbir zaman anlayamazlar. Genellikle hiç kimse onları ciddiye almaz; doktorları bile. Ta ki çok geç olana kadar.

HFI sorununu yaşayan pek çok insan yaşamının bir noktasında fruktoza karşı doğal ve güçlü bir antipati -dolayısıyla koruyucu- geliştirir. Nedenini tam olarak bilmeseler de bu şekeri içeren yiyeceklerden kaçınmayı

* Yalnızca fruktoz değil, sakkaroz ve sorbitol (vücutta fruktoza dönüştürülen) de sorun yaratır. Sorbitol genellikle "şekersiz" sakız gibi ürünlerde bulunur.

öğrenirler. Jeff'le genetik rahatsızlığını öğrenmesinden kısa bir süre sonra tanıştığımızda ona da aynısını açıkladım: HFI'ya sahip kişiler vücutlarının anlatmaya çalıştıklarını duymazdan gelirse -hatta daha kötüsü, doktorundan aksi yönde bir tavsiye almışsa- er ya da geç nöbet geçirebilir, komaya girebilir ve organ yetmezliğinden ya da kanserden erken yaşta ölebilir.

Neyse ki koşullar değişiyor. Hem de hızla.

Kısa bir süre önce, dünyanın en zengin insanı dâhil hiç kimse genomuna gizlice de olsa göz gezdiremiyordu. Bilim henüz o noktaya ulaşmamıştı. Fakat DNA'mızı oluşturan milyonlarca nükleotid "harfin" paha biçilemez genetik görüntüsünü sunan ekzom veya tüm genom sekanslama işlemine biçilen fiyat, günümüzde yüksek kaliteli geniş ekran bir televizyondan daha ucuz.² Üstelik gün geçtikçe ucuzlamaya devam ediyor. Daha önce hiç görülmemiş genetik veriler akın akın elimize ulaştı.

Tüm bu harflerin içinde ne gizli? Öncelikle, Jeff'le doktorunun HFI ve yüksek kolesterol düzeyiyle nasıl başa çıkılacağı konusunda daha doğru kararlara varmak için kullanabileceği bilgiler yer alıyor. Hepimiz bu bilgilerden faydalanarak hangi yiyecekleri tüketip hangilerinden kaçınacağımıza ilişkin bireysel kararlar alabiliriz. Sizden önceki tüm akrabalarınızın kişiye özel monogram taşıyan hediyesi niteliğindeki bu bilgiler sayesinde, yedikleriniz ve seçtiğiniz yaşam tarzı hakkında (ilerleyen bölümlerde keşfedeceğimiz üzere) akıllıca kararlar alabileceksiniz.

En azından tıp dünyasındaki geleneksel düşünce tarzına bakıldığında bunların hiçbiri Jeff'in ilk doktorunun hatalı olduğu anlamına gelmiyor. Gördüğünüz gibi, Hipokrat zamanlarından beri hekimler önceki hastalarının hastalık sırasında nasıl görüldüğüne dayanarak teşhis koymaktadır. Son yıllarda bu kavramı genişletip, hekimlerin özenle hesaplanmış istatistiksel yüzdelere ışığında, en çok insan üzerinde işe yarayacak tedavi yöntemlerini anlamasına yardım eden sofistike çalışmaları da dâhil ettik.

Bu yöntemler aslında işe yarıyor. Çoğu insan için. Çoğu zaman.*

Fakat Jeff çoğunluğa benzemiyordu. Hem de zerre kadar. Siz de öyle.

* Bu kavramı 6. Bölüm'de çok daha ayrıntılı olarak işleyeceğiz.

Hiçbirimiz birbirimize benzermeyiz.

İlk insan genomunun sekanslanmasından bu yana 10 yılı aşkın süre geçti. Günümüzde, dünyanın dört bir yanındaki insanların genomları tamamen veya kısmen teşhir edildi ve hiç kimsenin -gerçekten hiç kimsenin- “sıradan” olmadığı netlik kazandı. Yakın zamanda yer aldığım bir araştırma projesinde, genetik bir referans modeli oluşturmak amacıyla “sağlıklı” olarak nitelendirilen kişilerin genetik sekansında *daima* daha önceki fikirlerimize uygun düşmeyen bir tür varyasyon^{*} görülüyordu. Bu varyasyonlar genellikle “tıbben müdahale edilebilir” düzeydeydi; yani ne olacağını önceden biliyorduk ve bu konuda neler yapılabileceğine dair fikrimiz vardı.

Jeff’in aksine, herkesin genetik varyasyonları hayat üzerinde bu kadar yoğun bir etkiye sahip değildir. Ancak bu durum söz konusu farklılıkları göz ardı edebileceğimiz anlamına gelmez; özellikle günümüzde bunları gözlemlemek, değerlendirmek ve kişiye özel yöntemlerle müdahale etmek için giderek artan araçlara sahip olduğumuz düşünülürse...

Yine de, tüm hekimler hastaları adına bu adımları atmak için gerekli araç ve eğitime sahip değil. Bilimsel keşifler sayesinde hastalıkların tedavisi hakkındaki düşüncelerimiz değişirken, çoğu sağlık görevlisi ve dolaşısıyla hastaları -kendi suçları olmasa da- gündemden uzak kalıyor.

Buna biz doktorların karşılaştığı zorluklar da eklenince artık genetiği anlamak yetmiyor. Günümüzde hekimler, genetik özelliklerin bir nesilde nasıl değişebileceğini, değiştirilebileceğini ve hatta bir sonraki nesle aktarılabilmesini ele alan *epigenetik* isimli bilim dalıyla da uğraşmak zorunda.

Örneğin *damgalama* adı verilen işlemde, bir genin kalıtsal olarak annenizden mi yoksa babanızdan mı geçtiği genin kendisinden daha önemli olabiliyor. Prader-Willi ve Angelman sendromları bu kalıtım türünün yansımalarıdır. Görünürde ikisi birbirinden tamamen farklıdır, doğrusu gerçekte de öyledir.

Ancak genetik anlamda biraz daha derine indiğinizde, damgalanmış

* Bu değişikliklerden bazılarının klinik sonuçlarından tıbben emin olmadığımız için bu tür değişimlere önemi bilinmeyen varyantlar adını veriyoruz.

genleri hangi ebeveyninizden aldığınıza bağlı olarak, bu sendromlardan birine ya da diğerine yakalanabileceğinizi keşfedeceksiniz.

1800'lerin ortalarında Gregor Mendel tarafından yazılan basit düzeydeki ikili genetik kalıtım yasalarının uzun süre dogma olarak kabul edildiği bir dünyada, 21. yüzyılın hızla gelişen genetik dünyası at arabasının yanından hızlı tren gibi son sürat geçerken, çoğu hekim kendini hazırlıksız hissetmektedir.

Tıp her zamanki gibi önünde sonunda arayı kapatacaktır. Hep böyle olmaz mı zaten? Ancak o güne dek (hatta açıkçası o günden sonra bile) mümkün olduğunca donanım kazanmak istemez misiniz?

Güzel. İşte bu yüzden Jeff'le ilk tanıştığımda ne yaptıysam aynısını sizin için de yapacağım. Sizi muayene edeceğim.

BENCE ÖĞRENMENİN en iyi yolu o işi bizzat yapmaktır.

Öyleyse kollarımızı sıvayıp işe koyulalım.

Yanlış duymadınız; sizden kolunuzu sıyırmamızı istiyorum. Merak etmeyin, kan almak için kolunuza iğne saplayacak değilim. Böyle bir amacım yok. Hastalarım genellikle ilk önce bu yöneme başvuracağımı düşünse de yanılıyor. Ben kolunuzu etraflica incelemek istiyorum. Cilt dokunuzu hissetmek ve dirseğinizi nasıl büküğünüzü izlemek istiyorum. Parmaklarımı bileğinizde gezdirerek avucunuzdaki derin çizgilere yakından bakmak istiyorum.

Böylece, ilk genetik muayeneniz başka hiçbir şeye gerek kalmadan -ne kan, ne tükürük, ne de kıl örneği- başlıyor. Ve hakkınızda şimdiden epeyce bilgi edinmiş sayılırım.

İnsanlar bazen genlerinizle ilgilenen hekimlerin işe DNA'nızı incelemekle başlayacağını düşünür. Genomunuzun nasıl paketlenildiğini inceleyen bazı sitogenetikçiler insan DNA'sına göz atmak için mikroskop kullansa da genellikle tek amaçları genomunuzdaki tüm kromozomların bütünüyle, doğru sayıda ve belirli bir sırada dizildiğinden emin olmaktır.

Kromozomlar ufaktır -bir metreye milyonlarca kromozom sığar- ama doğru koşullar altında onları görebiliriz. Kromozomlarınızdan birinin

ufak bir parçasının eksik, kopyalanmış ve hatta ters dönmüş olup olmadığını görmek bile mümkündür. Peki ya genler? Hani şu kim olduğunuzu belirlemeye yardımcı olan ufak tefek, süper spesifik DNA dizileri? Burada işler zorlaşıyor. DNA, aşırı derecede büyütüldüğünde bile sarmal bir iplik şeklinde görünür; hatta güzelce paketlenmiş bir doğum günü hediyesinin üzerindeki kıvrık kurdeleyi andırmaktadır.

Hediye paketini açıp içindeki ufak tefek şeylere bakmak için çeşitli yöntemler vardır. Bu süreçte genellikle DNA iplikleri ısıtılarak ayrılır, bir enzim yardımıyla belirli bir yerde kopyalanıp yok edilir ve görünür hale gelmeleri için kimyasallar eklenir. Sonuçta ortaya çıkan resminiz; gelmiş geçmiş tüm fotoğraflar, röntgenler ve MR sonuçlarından daha açıklayıcı olma potansiyeline sahiptir. DNA'nızın derinliklerine ulaşmamızı sağlayan süreçler tıpta hayati bir yere sahip olduğundan, bu açıklama büyük önem taşımaktadır.

Ancak şu anda beni ilgilendiren konu başka. Ne aradığınızı biliyorsanız -kulak memesindeki ufak bir yatay kırışıklık ya da kaşın kavis şekli gibi- fiziksel bir özellik ile spesifik bir genetik veya konjenital rahatsızlık arasında bağlantı kurarak kısa sürede teşhis koyabilirsiniz.

İşte bu nedenle, tam şu anda size bakıyorum.

Kendinize benim gözümden bakmak istiyorsanız gidip bir ayna bulun ya da banyoda güzel yüzünüze bir bakın. Hepimiz yüzümüzü çok iyi tanıdığımıza, en azından böyle düşündüğümüze göre buradan başlayalım.

Yüzünüz simetrik mi? Gözleriniz aynı renk mi? Derinde mi? Dudaklarınız kalın mı, ince mi? Alnınız geniş mi? Şakaklarınız dar mı? Burnunuz kemerli mi? Çeneniz çok mu küçük?

Şimdi gözlerinizin arasındaki boşluğa yakından bakın. Gerçek gözlerinizin arasına hayali bir göz sığdırabiliyor musunuz? Cevabınız evet ise *orbital hipertelorizm* adlı anatomik bir özelliğe sahip olabilirsiniz.

Sakin olun. Bazen, doktorlar belirli bir rahatsızlığı veya fiziksel özelliği tanımlama sürecindeyken -ve bir şeyin sonuna "izm" getirdiğimizde- hastalar için tehlike çanlarını çalabilir. Ama gözleriniz biraz hipertelorikse endişelenmenize hiç gerek yok. Üstelik gözleriniz çoğu insandan biraz

daha ayrıksa yalnız değilsiniz. Jackie Kennedy Onassis ve Michelle Pfeiffer, hipertelorik gözleriyle sürüden ayrılan ünlüler arasındadır.

Yüzleri incelerken, normalden biraz daha ayırık olan gözler genellikle bilinçaltımızda çekici gelen unsurlardan biridir. Sosyal psikologlar, hem erkeklerin hem de kadınların genelde gözleri biraz ayırık olan insanların yüzünü daha sevimli bulduğunu göstermiştir.³ Hatta mankenlik ajansları yeni yetenekler ararken yıllardır bu özelliğin peşine düşmektedir.⁴

Neden güzellikle hafif hipertelorizmi eşit tutuyoruz? Açıklaması 19. yüzyılda yaşayan Louis Vuitton Malletier adlı Fransız'da saklı.

LOUIS VUITTON adını duymuş olmalısınız; kendisi dünyanın en pahalı ve güzel çantalarından bazılarının tasarımcısı ve günümüzde dünyanın en değerli lüks markalarından birine dönüşen moda imparatorluğunun kurucusudur. Genç Louis 1837'de Paris'e ilk kez ayak bastığında çok daha mütevazı hedefleri vardı. 16 yaşındayken Parisli zengin yolcuların bavullarını taşımaya başladı; aynı zamanda sağlam seyahat sandıklarıyla ünlü bir yerel tüccarın çırağını yapıyordu. Her yeri çıkartmalarla dolu bu sandıkları filmlerde görmüşsünüzdür.⁵

Günümüzde bagaj görevlilerinin bavulunuza sert davrandığını düşünebilirsiniz, ancak geçmişe kıyasla bavullarınıza gözü gibi baktıkları kesin. Gemiyle seyahat zamanlarında ucuz fiyatlı yeni valizleri herhangi bir mağazada bulmak mümkün değildi ve bavulun her türlü yıpranmaya dayanıklı olması şarttı. Louis'nin sandıklarından önce çoğu bavul su geçiriyordu, suyun süzülmesini sağlamak için üst kısmı yuvarlak olmak zorundaydı. Bu durumda doldurulması zorlaşıyor, dayanıklılığı azalıyordu. Louis'nin zekice tasarlanmış buluşlarından biri deri yerine mumlanmış kanvas kullanımıydı. Böylece artık hem sandıklar su geçirmiyor hem de üst kısım kolaylıkla düz olarak tasarlanabiliyor, böylece sandığın içindeki kıyafet ve eşyalar kuru kalıyordu. O dönemin nakliye koşullarına göre bu hiç de azımsanacak bir özellik değildi.

Fakat Louis'nin bir sorunu vardı: Sandık tasarımıyla ilgili zorluklardan ve maliyetlerden haberi olmayan insanların satın aldıkları bavulun

kaliteli üretilip üretilmediğini bildiğinden nasıl emin olacaktı? Bu durum, iyi bir bavul üreticisinin ihtiyacı olan tek pazarlama yönteminin kulaktan kulağa yayılan sözlerden ibaret olduğu Paris'te büyük bir sorun teşkil etmese de *La Ville Lumière* sınırları dışında işleri büyütme çok daha zordu.

Bu ikilemin üzerine bir de Louis ve torunlarının peşini hiç bırakmayan bir zorluk ekleniyordu: İmitasyonlar. Rakip bavul imalatçıları Louis'nin kutu şeklindeki tasarımlarının kalitesiz taklitlerini üretmeye başladığında oğlu Georges iç içe geçmiş LV harflerinden oluşan meşhur logoyu buldu. Bu logo, Fransa'da ticari marka ünvanına sahip ilk marka amblemlerinden biriydi. Böylece artık alıcılar doğru ürünü bir bakışta tanıyabiliyordu. Kısacası, logo kaliteyi simgeliyordu.

Fakat biyolojik kalite söz konusu olduğunda insanlar bariz logolarla doğmaz. Milyonlarca yıllık evrim sürecinde insanları değerlendirmek için kabaca başka yöntemler geliştirdik; bu yöntemler bilmemiz gereken üç önemli şeyi bir bakışta anlatıyor: Akrabalık, sağlık ve ebeveynliğe uygunluk.

KAN BAĞINI işaret eden yüz benzerliklerinin dışında -"hık demiş babasının burnundan düşmüş"- yüzlerimizin genellikle nereden geldiğini pek düşünmeyiz. Fakat yüz özelliklerinin oluşum hikâyesi, büyüleyici bir masal ya da karmaşık bir embriyolojik bale gösterisi gibidir. Gelişim aşamasında atılan ufak bir yanlış adım, alenen sonsuza dek yüzümüze damgalanır. Embriyolojik hayatımızın aşağı yukarı dördüncü haftasından itibaren, yüzümüzün dış kısmı beş yumrudan gelişmeye başlar (bunları gelecekte yüzümüzü oluşturacak biçimde şekillendirilen kil parçaları olarak düşünebilirsiniz). Bu yumrular nihayetinde birleşir, kalıplanır, kaynaşır ve aralıksız bir yüzey haline gelir. Bu alanlar düzgün bir şekilde kaynaşmayıp ayrıldığında geriye yarık şeklinde açık bir alan kalır.

Bazı yarıklar diğerlerinden daha ciddi boyuttadır. Bazıları çenenin ucunda görülen ufak bir çukurdan ibarettir (Ben Affleck, Cary Grant ve Jessica Simpson gibi oyuncular bu çukurlu, yani "gamzeli" çeneye sahiptir). Aynısı burunda da görülebilir (örneğin Steven Spielberg ve Gerard Depardieu). Bazen de yarık, deride büyük bir boşluk yaratarak kasların,

dokuların ve kemiklerin ortaya çıkmasına neden olup enfeksiyonların giriş noktası haline gelebilir.

Çok yönlü yapısı nedeniyle yüzümüz en önemli biyolojik alâmeti-farikamızdır. Tıpkı Louis Vuitton logosu gibi yüzümüz de hem genlerimiz hem de fetal gelişim sürecimizdeki genetik işçilik hakkında bolca fikir verir. Bu nedenle, türümüz bu ipuçlarına henüz gerçek anlamlarından haberdar olmadığı dönemde bile dikkat göstermeyi öğrenmişti; çünkü bu ipuçları etrafımızdaki insanlara değerlendirmenin, derecelendirmenin ve ilişkilendirmenin en hızlı yolunu da sunuyordu. Yüzümüzün görünümüne bu kadar önem vermemizin nedeni, yüzeysel bir bakış açısından çok daha fazlasıdır; çünkü yüzümüz, istesek de istemesek de gelişimsel ve genetik geçmişimizi açığa vurabilir. Yüzünüz, beyniniz hakkında da epeyce fikir verebilir.

Yüz oluşumu, beyninizin normal koşullar altında gelişip gelişmediğinin sinyalini verebilir. İnsanların genetiğine değer biçme oyununda milimetrelerin bile önemi vardır. Bu örnek, pek çok kültürde ve nesilde neden çoğu insanın gözlerinden biraz daha ayrıık gözlere karşı özel bir ilgi beslediğimizi açıklamaya yardımcı olabilir. Gözlerimizin arasındaki aralık, 400'den fazla genetik rahatsızlıkta görülen bir özelliktir.

Örneğin *holoprosensefali*, beynin iki yarım küresinin düzgün şekilde oluşmadığı bir anomalidir. Bu anomalinin görüldüğü kişiler nöbet geçirme ve zekâ geriliğine daha yatkın olmakla birlikte, bu kişilerde gözlerin birbirine çok yakın olduğu *orbital hipotelorizm* anomalisinin görülme ihtimali de yüksektir. Hipotelorizm, kökeni Aşkenaz Musevilerine veya siyahî Güney Afrikalılara dayanan kişilerde bir hayli yaygın görülen genetik *Fanconi anemisi* rahatsızlığıyla da ilişkilidir.⁶ Bu rahatsızlık genellikle kemik iliği yetmezliğinin ilerlemesine ve kötü huylu tümör riskinin artmasına neden olur.

Hiper ve hipotelorizm, genetik mirasımızla fiziksel çevremizi birleştiren gelişim otoyolundaki yön işaretlerinden yalnızca ikisi olup, başka göstergeler de mevcuttur.

Gelin bunlardan bazılarını bulalım.

Aynaya bir kez daha bakın. Gözlerinizin dış köşeleri iç köşelerin-

den daha mı aşağıda? Yoksa daha mı yukarıda? Üst ve alt göz kapakları arasındaki aralığa palpebral fissür adı verilir. Gözlerinizin dış köşeleri iç köşelerden yukarıdaysa, buna yukarı eğimli palpebral fissür adını veriyoruz. Asya kökenli çoğu insanda bu tamamen normal ve karakterize edici bir özelliktir; fakat başka kökenlerden gelen insanlarda, ciddi boyuttaki yukarı eğimli palpebral fissürler örneğin Trizomi 21 ve Down sendromu gibi genetik rahatsızlıkların belirtileri veya göstergelerinden biri olabilir.

Gözlerin dış köşeleri iç köşelerden daha aşağıdaysa buna aşağı eğimli palpebral fissür adı verilir ve yine kendi başına hiçbir şey ifade etmeyebilir. Fakat Marfan sendromu adlı genetik bağ doku hastalığının göstergesi de olabilir; bu sendroma yakalananlardan biri *One Flew Over the Cuckoo's Nest* / *Guguk Kuşu* filminde Fredrickson'u ve *Fast Time in Ridgemont High* / *Ridgemont Lisesi'nde Hızlı Günler* filminde Bay Vargas'ı canlandıran merhum aktör Vincent Schiavelli'dir. Kast ajansları Schiavelli'ye "üzgün bakışlı adam" lakabını vermişti. Fakat ipuçlarını bilenler bu gözlerin tıpkı düz ayak, küçük alt çene ve diğer birçok fiziksel belirti gibi, tedavi edilmediğinde kalp hastalıklarına ve ömrün kısalmasına neden olabilecek genetik bir rahatsızlığı işaret ettiğini anlıyordu.

Aynı keşif prensibinin geçerli olduğu daha zararsız bir rahatsızlık ise kişinin göz bebeklerinin farklı renklerde olduğu *heterochromia iridum*'dur. Bu durum genellikle melanin üreten melanosit hücrelerinin eşit şekilde dağılmaması sonucunda ortaya çıkar. Aklınıza hemen David Bowie gelebilir; ne de olsa gözlerinin çarpıcı derecede farklı görünüşünden sıkça bahsedilmiştir. Fakat Bowie'nin gözlerine yakından baktığınızda, aslında farklı renklerde olmadığını ve daha ziyade göz bebeklerinden birinin tamamen genişlediğini göreceksiniz; bu durumun lisede yaşanan bir kız kavgasından kaynaklandığı ortaya çıkmıştır.

Mila Kunis, Kate Bosworth, Demi Moore ve Dan Aykroyd da heterokromi kulübünün gerçek üyeleri arasındadır. Bu isimlerden bazıları veya tümü size tanıdık gelse de gözlerini daha önce fark etmemiş olabilirsiniz; çünkü heterokromi genellikle hemen göze çarpmaz.

Muhtemelen heterokromiye sahip bazı kişileri tanımanıza rağmen

bunu fark bile etmediniz. Elbette zamanımızın çoğunu arkadaşlarımızın ve tanıdıklarımızın gözlerinin içine bakarak geçirmiyoruz. Ama yine de hayatınızda gözleri ruhunuza işleyen birileri olmuştur.

Hayatımızdaki en önemli kişiler haricinde, genelde yalnızca tıpkı muhteşem kesimli bir akuamarin taşına benzeyen, çarpıcı ve parlak mavi-likteki gözleri hatırlarız. Bu durum, fetal gelişim sırasında pigmentasyon hücrelerinin gitmeleri gereken yere gitmemesinden kaynaklanan güzel bir sonuçtur.

Bu mavi gözlere bir de beyaz perçem ekleniyorsa, aklıma hemen *Waardenburg sendromu* gelir. Pigmentsiz bir saç tutamına, heterokromatik gözlere ve geniş bir burun köprüsüne sahipseniz ve işitme sorunları yaşıyorsanız, büyük ihtimalle siz de bu sendromdan muzdariptiniz.

Waardenburg sendromunun farklı türleri vardır, ancak en yaygın görüleni Tıp I'dir. Waardenburg sendromunun bu türüne *PAX3* adı verilen gendeki değişimler neden olur. Bu gen, hücrelerin fetal omurilikten çıkışı üzerinde kritik bir rol oynamaktadır.

Waardenburg sendromlu kişilerde bu genin nasıl çalıştığının incelenmesiyle elde edilen görüşler, çok daha yaygın görülen başka hastalıklarda da kullanılabilir. *PAX3*'ün en ölümcül cilt kanseri türlerinden biri olan melanom üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Bu da vücudlarımızdaki gizli işleyişin nadir genetik hastalıklar yoluyla kendini gösterdiğini anlatan örneklerden biridir.⁷

Şimdi sıra kirpiklerde. Bazılarımız doğuştan güre kirpiklere sahip olsa da kirpikleri daha dolgun göstermemize yardımcı olan koca bir sektör var. Daha dolgun kirpiklere sahip olmak istiyorsanız takma kirpik kullanabilir, hatta şimdilerde moda olan kalıcı işlemlere başvurabilirsiniz.

Bunlardan birini denemeden önce kirpiklerinize yakından bakmanızı istiyorum. Birden fazla sıra sayabiliyor musunuz? Fazladan birkaç tane veya tam bir sıra kirpik görüyorsanız, *distikiyaz* sendromuna sahipsiniz demektir. Üstelik ünlü isimler de sizi yalnız bırakmıyor; örneğin Elizabeth Taylor sizinle aynı durumu paylaşanlardan sadece biri. İlginçtir ki, fazladan bir kirpik sırasına sahip olmanın *lenfödem-distikiyaz* (kısaca

LD) adlı bir sendromun parçası olduğu düşünülmektedir. Bu sendrom, FOXC2 adı verilen gendeki mutasyonlarla ilişkilidir.

Hastalığın adında geçen lenfödem, sıvı boşaltımının normalden daha az olduğu durumları ifade etmektedir; örneğin uzun bir uçuşta devamlı oturduğunuzda ayakkabılarınızın artık ayağınıza olmaması gibi. Bu durumdan özellikle bacaklar etkilenir.

Fakat ekstra kirpik sırasına sahip herkeste şişkinlik belirtisi görülmez ve bunun kesin bir nedeni yoktur. Siz ya da sevdikleriniz ekstra bir kirpik sırasına sahip olduğunuzu bugüne kadar hiç fark etmemiş olabilirsiniz.

İnsanlara bu gözle bakmaya başladığınızda neler keşfedeceğiniz hiç belli olmaz. Geçtiğimiz yıl karımla sofrada otururken aynı durum başıma geldi. O güne dek, üst kirpiklerinin rimel sayesinde böylesine dolgun görüldüğünü düşünürdüm. Ama yanılmışım. Karımda distikiyaz varmış.

Karım LD'yle ilişkili diğer belirtileri taşımasa da, beş yıllık evliliğimiz boyunca bunu daha önce hiç fark etmemiş olmama inanamıyordum. Bu da birlikte geçen onca senenin ardından bile eşinizin yeni özelliklerini keşfetme fikrine yepyeni bir genetik anlam kazandırıyor. Fazladan bir kirpik sırasını fark etmemiş olacağım hiç aklıma gelmezdi.

Bu örnek, yüzlerimizin uçsuz bucaksız, keşfedilmemiş genetik top-raklar olduğunu kanıtıyor. Sadece nasıl bakacağınızı bilmeniz gerek.

Şimdiye kadar belki yüzünüzde genetik bir rahatsızlıkla bağlantılı ola-bilecek en az bir özellik tespit ettiniz. Fakat bu rahatsızlığa yakalanmamış olma ihtimaliniz de var. İşin aslı, herkes bir şekilde “anormaldir”; dola-yısıyla tek bir fiziksel özelliğin uygun hastalıkla bağdaştırılabilmesi nadir rastlanan bir ihtimaldir. Fakat gözlerinizin aralığı ve eğim yönü, burnu-nuzun şekli, kirpik sıralarının sayısı gibi özellikler parçalar halinde analiz edilerek birleştirildiğinde, insanlar hakkında muazzam bilgiler edinmek mümkün. Bu gestalt sayesinde genetik teşhis genomunuzun derinlikleri-ne göz atmaya gerek kalmadan koyulabilir. Klinik bir şüphenin genellikle direkt genetik test yoluyla doğrulandığı gerçek olsa da bir kişinin tüm ge-nomunu belirli bir hedef belirlemeden taramak, tıpkı sahildeki her kum-tanesini eleterek diğerlerinden bir nebze farklı olan taneciği aramaya ben-

zer. K lfetli ve göz korkutucu bir hesaplama işlemi olacağı kesindir.

Kısacası, ne aradığınızı bilerseniz içiniz kolaylaşır.

KISA BİR süre önce karımın daha evvel tanışmadığım arkadaşlarıyla bir akşam yemeği davetindeydik. Ve bakışlarımı bir türlü ev sahibinin üzerinden ayıramıyordum.

Susan'ın gözleri hafifçe birbirinden ayıktı (hipertelorik) ama ancak dikkatli bakınca fark ediliyordu. Burun köprüsünün etrafı çoğu insandan biraz daha yassıydı. Vermilyon sınırında ( st dudağın şeklini tanımlamak için doktorlar arasında kullanılan bir kelime) normalden farklı, geniş bir tepecik vardı. Ayrıca boyu da biraz kısaydı.

Sa larınun arasından boynunu görebilmek için bakışlarımı sabitledim. François Truffaut'nun 1959 yılında çektiği *Les Quatre Cent Coups / 400 Darbe* isimli Fransız filminin duvardaki ender rastlanır afişini hayranlıkla seyreder gibi yapıp, boynumu mümkün olduğuunca şüphe çekmeden uzatarak göz ucuyla bakmaya çalıştım.

Çok geçmeden karım arsız ve ısrarcı bakışlarımı fark ederek beni sessiz bir koridora çekti.

“Hadi ama! Yine mi bakıyorsun?” diye sordu. “Susan’a gözlerini dikmeyi kesmezsen insanlar yanlış anlayacak.”

“Elimde değil ki... Geçen gün senin kirpiklerine nasıl baktığımı hatırlamıyor musun?” dedim. “Bazen kendime hâkim olamıyorum. Ama bence Susan'da gerçekten Noonan sendromu var.”

Karım gözlerini devirdi, bu konunun nereye varacağını çok iyi biliyordu. Gecenin kalan saatlerini korkunç bir kavalye olarak geçirdim; durmadan ev sahibimizin fiziksel görünümünden doğan çeşitli teşhis olasılıklarını düşünüyordum.

Mesele şu: Nasıl bakmanız gerektiğini öğrenince, edepli davranmayı unutup gözlerinizi bir türlü ka ıramaz hale geliyorsunuz. Belki duymuşsunuzdur ama çoğu doktor acil yardıma ihtiyaç duyanlar için durup yardım etmenin etik bir görev olduğuna inanır; mesela bir kaza mahallinde sağlık ekipleri gelmeden önce. Öyleyse ciddi, hatta hayati tehlikesi bulu-

nan ve başkalarının farkına bile varmadığı hastalıkları görmek üzere eğitim almış hekimlerin etik görevi nedir?

Susan'ın fiziksel özelliklerini incelemeye devam ederken büyük bir ahlaki ikilemle karşı karşıyaydım. Ev sahibi ve diğer konuklar elbette hastalarım değildi; üstelik beni olası genetik veya irsi hastalıklarını teşhis etmem için çağırmadıkları da kesindi. Susan'la alt tarafı yeni tanışmıştık. Konuyu nasıl açabilirdim? Ya da farklı görüntüsüne -gözleri, burnu, dudakları ve muhtemelen boynuyla omuzlarını birleştiren *perdeli boyun* adlı kendine has deri parçası- bakılırsa büyük ihtimalle genetik bir rahatsızlığa sahip olduğunu ağzımdan kaçırmamak için kendime hâkim olmayı nasıl başaracaktım? İleride doğacak çocuklarda da görülme olasılığının yanı sıra Noonan sendromu potansiyel kalp hastalığı, öğrenme bozuklukları, kanda pıhtılaşma sorunu gibi başka sıkıntılı belirtilerle de ilişkilidir.

Noonan sendromu sıkça duyulan “gizli hastalıklardan” biridir, çünkü bu sendromla ilişkili özellikler kesinlikle sıradışı sayılmaz. Fazladan bir kirpik sırası gibi yakından incelemedikçe fark edilmeleri zordur. Tabii Susan'ın yanına gidip “Bizi yemeğe davet ettiğin için teşekkürler. Tofunun tadı harikaydı. Bu arada, doğuştan gelen ve ölümcül olma ihtimali taşıyan bir otozomal dominant hastalığa sahip olduğunu biliyor muydun?” diyecek halim yoktu.

Bunun yerine etrafta düğün fotoğrafı olup olmadığını sormaya karar verdim. Fotoğraflar Susan'da gerçekten Noonan sendromu olup olmadığını anlamama yardımcı olabilirdi, çünkü bu kalıtsal sendrom genellikle aynı sendromdan etkilenen anne ya da babadan geçiyordu. Gelinin annesiyle birlikte çektiği sayısız fotoğrafla dolu ikinci albümün ardından, annesiyle pek çok fiziksel özelliğinin aynı olduğu ortaya çıkmıştı.

“İşte!” diye düşündüm. “Gerçekten Noonan'mış.”

“Hayret bir şey,” dedim konuya yumuşak bir giriş yapmayı umarak. “Tıpkı annene benziyorsun.”

Susan'ın ilk cevabı “Evet, bunu çok sık duyuyorum” oldu. “Aslında, karın bana işinle ilgili birkaç şey anlattı...”

O an sohbetin hangi yöne gittiğinden hiç ama hiç emin değildim.

Neyse ki Susan imdadıma yetişti.

“Annemle bende Noonan sendromu adlı genetik bir rahatsızlık var, daha önce duymuş muydun?”

Görünüşe bakılırsa, çoğu insanın aksine Susan hastalığından son derece haberdardı. Onu çok daha uzun süredir tanıyan partideki arkadaşları, kendilerinin güçlkle fark ettiği belli belirsiz fiziksel ayrımlara dayanarak hastalığını nasıl teşhis edebildiğime şaşırıp kalmıştı.

Doğrusu, bunu başarmak için illa ki doktor olmak gerekmiyor. Herkes yapabilir. Down sendromlu biriyle en son karşılaşmanızda siz de yapınız. Gözleriniz yukarı eğimli palpebral fissürler, kısa kol ve parmaklar (brakidaktili), düşük kulaklar ve yassı burun köprüsü gibi ayırt edici özelliklerin üzerinde gezinirken aklınıza gelmemiş olabilir, fakat o sırada hızlı bir genetik teşhis yapıyordunuz. Hayatınız boyunca yeterli sayıda Down sendromu vakası gördüyseniz, aklınıza gelen özellikleri gözden geçirerek hiç farkında olmadan tıbbi bir sonuca varabilirsiniz.⁸

Bu binlerce rahatsızlık için geçerlidir. Teşhis koymakta ustalaştıkça, kendinizi durdurmak da zorlaşır. Rahatsız edici olabilir (anlayacağınız üzere bazen karım da böyle hissediyor) ve yemek davetlerini mahvedebilir; ancak yine de önemlidir, çünkü bazen bir kişinin genetik veya irsi bir bozukluğa sahip olduğunu belirlemenin tek yolu o kişinin fiziksel görünümüdür. İster inanın ister inanmayın; birazdan göreceğiniz gibi bazen elimizdeki tek güvenilir test yöntemi de budur.

ŞİMDİ YENİDEN aynanın karşısına geçip burnunuzla üst dudağınız arasındaki bölgeye bakın. Bu iki dikey çizgi filtrumunuzun sınırını belirler. Filtrum bölgesi, embriyonik gelişim sırasında göç eden birkaç doku parçasının, tıpkı birlikte kırılarak sıradağ oluşturan büyük kıta sahanlıkları gibi buluşması sonucunda oluşur.

Genetik kalitemizin ve gelişim tarihimizin bir göstergesi olan yüzümüzün Louis Vuitton logosuna benzediğini hatırlıyor musunuz? Filtrum çizgilerini görmekte zorlanıyorsanız ve bu bölge düz görünüyorsa, ayrıca gözleriniz biraz küçük ya da ayrıksa ve burnunuzun ucu kalkıksa, anneniz

size hamileyken alkol almış ve *fetal alkol spektrum bozukluğu* (FASD) adı verilen kusursuz bir etki fırtınası yaratmış olabilir. Genellikle bu sözcükleri birlikte duyunca korkuyla irkilirsiniz, çünkü FASD halk arasında korkunç bir bozukluklar silsilesi olarak düşünülmektedir. Hakkı olabilirler. Ancak FASD hafif tesirli de olabilir ve bunun sonucunda etkisi bazen yüzdeki birkaç fiziksel ipucuyla sınırlı kalabilir. Tıp ve genetik alanında 10 yıldır yaşanan tüm muhteşem gelişmelere rağmen, bu rahatsızlık için halen kendi üzerinizde gerçekleştirdiğiniz görsel muayene haricinde belirleyici bir test yoktur.⁹

Bu nedenle yeniden elimize dönüyoruz. Artık belirli özelliklerin ve bu özelliklerden oluşan kombinasyonların bir insanın genetik yapısı hakkında nasıl bilgi verebileceğini öğrendiğinize göre, elinize bir de benim gözümünden bakabilirsiniz. Avucunuzun içindeki çizgilere göz gezdirin. Kaç tane derin çizginiz var? Benim başparmağımın karşısından büyük ve eğimli bir çizgi geçiyor, bir de parmaklarımın altında yatay olarak uzanan iki çizgi var.

Parmaklarınızın alt kısmında avucunuz boyunca uzanan tek bir çizgi mi var? Bu durum Trizomi 21 ve FASD ile ilişkili olabilir, ancak içiniz rahat olsun: Nüfusun yaklaşık yüzde 10'unun en az bir elinde anormallik görülmesine rağmen başka hiçbir genetik hastalık belirtisi yoktur.

Peki ya parmaklarınız? Parmaklarınız uzun mu, öyleyse sizde *araknodaktili*^{*} olabilir; uzun parmaklarla kendini gösteren bu durumun Marfan sendromuyla ve başka genetik bozukluklarla ilişkili olması mümkün.

Söz parmaklardan açılmışken tırnaklarınıza doğru giderek sivriliyorlar mı? Tırnak yataklarınız derinde mi? Şimdi serçe parmaklarınızı yakından inceleyin. Düz mü yoksa diğer parmaklarınıza doğru içe kıvrılıyorlar mı? Belirgin bir eğrilik görüyorsanız *klinodaktiliden* muzdarip olabilirsiniz; bu durum 60'tan fazla sendromla ilişkili de olabilir, izole ve tamamen iyi huylu da...

Gelelim ellerinizin başparmaklarına. Başparmaklarınız geniş mi? Ayak başparmağınıza mı benziyor? Cevabınız evetse, bu durumun adı *brakidaktili tip D*'dir ve sizde de aynı durum görülüyorsa aralarında oyuncu

^{*} Diğer adı örümcek parmaklardır

Megan Fox'un da bulunduğu kalıtım kulübüne üyesiniz demektir. Tabii Motorola'nın 2010 yılında çektiği ve başrolünde Fox'un oynadığı Super Bowl reklamına bakarak bunu anlamınıza imkân yok, çünkü reklamda "başparmak dublörü" kullanılmıştı.¹⁰ Bu aynı zamanda bağırsaklarınızın çalışmasını etkileyebilen *Hirschsprung hastalığının* belirtisi de olabilir.

Sıradaki muayene için biraz mahremiyet gerekebilir. Bu kitabı evde ya da sizi utandırmayacak bir yerde okuyorsanız, ayakkabınızı ve çorabınızı çıkarıp ikinci ve üçüncü ayak parmaklarınızı yavaşça aralayın. İki parmağınızın arasında fazladan ufak bir deri parçası varsa, büyük ihtimalle 2 numaralı kromozomunuzun uzun kolunda *sindaktili tip 1* adlı hastalıkla ilişkili bir varyasyon taşıyorsunuz.¹¹

Gelişimimizin ilk basamaklarında hepimiz beyzbol eldivenine benzeyen ellerle yola koyuluruz. Fakat gelişim devam ettikçe parmaklarımızın arasındaki perde ortadan kalkar, çünkü genlerimiz el ve ayak parmaklarımız arasındaki cilt hücrelerine yok olma komutu verir.

Fakat bazen hücreler gitmeyi reddeder. Bu durum ellerimiz ve ayaklarımızda dünyanın sonu sayılmaz; hayatı zorlaştıran nadir sindaktili vakaları ise genellikle ameliyatla düzeltilebilir. Hatta çoğu insanda bulunmayan bu ufak epidermal bölgeye hipster-vari bir yaklaşımla dikkat çekmek isteyen birçok kişi, yaratıcılığını kullanarak ayak parmaklarının arasındaki ekstra deri parçasını dövme ve piercing'lerle süslemeye başlamıştır.

Henüz vücut sanatı için yaşı ufak olan çocuğunuzda bu rahatsızlık varsa, ona taşıdığı özellik sayesinde iyi bir yüzücü olacağını söyleyebilirsiniz. Tıpkı ördekler gibi. Ördekler suda dengelerini sağlamak ve gezinmek ya da suyun altında yiyecek ararken kendilerini jet motoru gibi itmek için perdeli ayaklarını kullanır.

Peki, ördeklerin ayakları nasıl perdeli kalır? Gremlin adı verilen bir proteinin ekspresyonu sayesinde ördeklerin parmakları arasındaki doku yaşamaya devam eder. Gremlin tıpkı hücresel bir kriz danışmanı gibi davranarak ördeğin ayak parmakları arasındaki hücreleri, diğer kuş türlerinde ve insanlarda bulunan benzer hücrelerin yolundan gidip kendilerini öldürmemeleri için ikna eder. *Gremlin* olmasaydı ördeklerin ayakları tavuk ayağı

gibi olurdu. Böylece suda pek iyi performans sergileyemezlerdi.

Şimdi, başparmağınızı bükerek bileğinize dokundurabiliyor musunuz? Serçe parmağınızı 90 derece geriye büküyor musunuz? Yapabiliyorsanız, oldukça nadir görülen ve yeterince teşhis konulamamış *Ehlers-Danlos sendromu* grubunda yer alan bir rahatsızlığa sahip olabilirsiniz. Aortunuzun parçalanmasını (veya lime lime olmasını) önlemek için, angiotensin II reseptör blokleri adı verilen ve şu anda klinik inceleme aşamasında olan bir ilacı kullanmaya başlamanız gerekebilir. Kulağa abartılı gelse de söylediklerim doğru: Ellerinizi basitçe inceleyerek, kardiyovasküler sorunlarla karşılaşma riskinizin yüksek olup olmadığını görebilirsiniz.

Bu örnek, bazı doktorların bilinçli olarak harekete geçmek için genetikten faydalandığını gösteriyor. Evet, bazen genetik muralınızı incelemek için son teknoloji aletler kullanıyoruz. Bazen gecenin geç saatlerine kadar çevrimiçi veritabanında genetik diziliminizi araştırarak, tıpkı bilgisayar programcıları gibi karmaşık bir kod parçasını çözmeye çalışıyoruz. Ama hastalıkların teşhisi için oldukça düşük teknoloji teknikleri sıkça birlikte kullandığımız da oluyor. Ve bazen içimizin derinliklerinde saklı olanı öğrenmek için en çok ihtiyaç duyduğumuz bilgi, yüksek teknoloji analize basit ve incelikli ipuçlarının birleşimi sayesinde ortaya çıkıyor.

BU DURUM pratikte ne anlama geliyor? Genellikle hastamı gözümle görmenden önce başka bir doktordan sevk kâğıdı gönderilir. Şanslı günümdeysen doktorun hastayı neden bana yönlendirdiğini ve hastanın hangi spesifik sorunlara sahip olabileceğini açıklayan ayrıntılı bir mektup alırım. Doktorlar bazen oldukça bilinçli bir tahminde bulunur.

Genellikle de bulunmaz.

Çoğu mesaj, “gelişme geriliği” gibi kısa ve açık uçlu ifadelerle başlar. Bazen de “ciltte Blaschko çizgileri boyunca hirsutizm veya birden fazla pigment lekesi” benzeri bir mesaj alırım. Evet, yıllar geçtikçe bilgisayar sayesinde doktorların meşhur okunaksız el yazısını çözme mücadelesi sona ermiş olabilir; ama görünüşe bakılırsa karmakarışık ve ancak kendi aramızda anlaşılacak bir dil kullanmaktan gururla vazgeçmiyoruz.

Elbette daha kötüsü de olabilirdi: Geçmişte bazı doktorlar not defterine ya da sevk kâğıdına G. G. Ç. yazıyordu; bu harfler “garip görünümlü çocuk” anlamına gelen uygunsuz bir ifadenin kısaltmasıydı. Yani tıp dilinde “Sorunun ne olduğundan tam olarak emin değilim, ama bir tuhafılık var” demenin kısa yoluymuştu. Zamanla bu kısaltmanın yerini daha bilimsel, doğru ve şefkatli bir sözcük aldı: “Dismorfik”. Ne var ki, bu da halen son derece muğlâk bir tanımdır.

Zihnimi harekete geçirmek için birkaç kısa sözcük yeterli. Dismorfik olarak tanımlanan bir hastayla henüz karşılaşmadan bile, benimsediğim tüm algoritmalar arasında mekik dokuyarak, hastaya ve ailesine sormayı unutmamam gereken önemli sorular hakkında düşünmeye başlıyorum. Elimdeki birkaç ipucu üzerinde kafa yoruyorum. Bazen hastanın adı, çoğu genetik hastalıkta önemli bir faktör olan etnik geçmişi hakkında ipuçları verir. Bazı kültürler akraba evlilikleriyle dolu uzun bir geçmişe sahip olduğundan, isimler de hastanın ebeveynleri arasındaki akrabalık ihtimali hakkında ipucu sağlayabilir.¹² Hastanın yaşı, hastalığının gelişim aşaması hakkında bilgi verebilir. Hangi bölümden sevk edildiği ise hastanın rahatsızlığına dair en belirgin veya baskın semptomlar hakkında ipucu sağlar.

Bu benim için birinci aşamadır.

İkinci aşama muayene odasına girer girmez başlar. İş başvurusunda bulunan adayları incelemekten sorumlu kişilerin, henüz tanışmanın ilk birkaç saniyesinde aday hakkında çok sayıda bilgi edindiğini duymuşsunuzdur. Aynı şey doktorlar için de geçerli. Hiç vakit kaybetmeden hastanın yüzünü parçalar halinde incelemeye başlarım; tıpkı kendi yüzünüzü aynada incelediğiniz gibi. Hastanın gözleri, burnu, filtrumu, ağzı, çenesi ve diğer birkaç önemli noktasına bakarak bunları kafamda yeniden düzenlemeye, parçaları tek tek birleştirmeye çalışırım. Hastaya soru sormadan önce kendime tek bir soru sorarım: Bu kişinin farklı yönü nedir?

Dismorfoloji, bir kimsenin genetik mirası hakkında ipucu vermek için yüz, el, ayak vb gibi uzuvlardan faydalanan, nispeten yeni bir branştır. Bu branşın savunucuları, tıpkı sanat eksperlerinin bir tablonun ya da heyke-

lin gerçek olup olmadığını belirlemek için faydalandığı bilgi ve aletler gibi, kalıtsal veya irsi bir rahatsızlığın varlığını açığa çıkaran fiziksel ipuçlarını keşfetmeye çalışmaktadır.¹³

Dismorfoloji yeni hastalarla tanışırken alet çantamdan çıkardığım ilk alettir. Ama elbette iş bununla bitmez. Görevimi tamamlamadan önce hakkınızda çok daha fazlasını öğrenmek isteyeceğim.

Bu yönümle diğer doktorlardan biraz ayrılıyorum. Çoğu doktor, vücudunuzu bir bütünden ziyade parçalar halinde yakından tanır. Kardiyo-loğunuz kalbinizin muhteşem kan pompalama gösterisinden sorumludur. Alerji uzmanınız polenler ve size zarar veren diğer zehirli maddelerin üstesinden nasıl geleceğinizi bilebilir. Ortopedistler hayati önem taşıyan kemiklerinize göz kulak olur. Podiatristler değerli ayaklarınız için uğraşır.

Ben ise genetiğe karşı özel ilgi besleyen doktorunuz olarak sizi daha kapsamlı inceleyeceğim. Her parçanıza tek tek bakacağım. Her kıvrıma. Her yarığa. Her yaraya. Ve her sırta.

Hücrelerin çekirdeğinde kim olduğunuzu ve nereden geldiğinizi anlatan bir ansiklopedinin yanı sıra nereye gittiğinize dair muazzam ipuçları gizlidir. Elbette bazı kilitler diğerlerine göre daha kolay açılacak, ama her şey orada.

Tek bilmeniz gereken *nereye nasıl bakacağınız*.

BÖLÜM 2

Genlerin yaramazlık vakti

Apple, Costco ve Danimarkalı sperm donörünün bize genetik ekspresyon hakkında öğrettikleri

Ralph, klasik genetiğin modern dünyasında Mendel'in bezelyesidir. Bu Danimarkalı sperm donörü sahip olduğu temel genetik unsurlarla dünyanın dört bir yanındaki annelerin genetik materyalinin eşleştirilmesi sonucunda öngörülebilir sayıda uzun boylu, iri yarı ve sarışın çocuğun dünyaya gelmesini sağladığı için yıllarca rağbet gördü.

Görünüşe göre, bir dönem herkes bu pastadan pay kapmak istiyordu.

Numune başına 500 Danimarka *kronu* (yaklaşık 85 ABD doları) karşılığında, doğru materyale (genellikle çekici fiziksel ve entelektüel niteliklerle yüksek sperm sayısının birleşimi) sahip çok sayıda genç erkek, toplumun hoşgörülü yaklaşımı ve Viking cazibesi sayesinde insan sperminin popüler bir ihraç ürünü haline geldiği Danimarka'da geçimini sağlamak için sperm bağışlamaya başladı.¹

Fakat İskandinavya standartlarında bile Ralph tek kelimeyle üretkendi.

Durumdan habersiz kardeşlerin gelecekte bir gün tesadüfen karşılaşması -ve ilişki kurması- yönündeki endişelerden ötürü, Ralph gibi donörlerin 25 çocuğa baba olduktan sonra sperm bağışlamayı bırakması gerekiyordu. Fakat görünüşe göre hiç kimse bir donörün sınırı aşıp aşmadığını belirleyen yöntemi bulamamıştı. Dosyasındaki fotoğrafta Adidas şortu ve kırmızı yeleğiyle üç tekerlekli bisiklet sürerken görünen Ralph öylesine popülerdi ki, sperm bağışlamayı kestiğinde illa ki Ralph'in genlerinden isteyen bazı aileler internetteki mesaj panolarına girerek Ralph'in donmuş

spermiyle dolu ekstra şişeler temin etmenin peşine düşmüştü.

En sonunda, çoğu alıcı tarafından yalnızca Donör 7042 adıyla bilinen adam, çeşitli milletlerden en az 43 çocuğun biyolojik babası olmuştu.

Oysaki Ralph yalnızca Nordik tohumlarını ekmekle kalmamıştı. Kötü bir tohum yaydığından habersiz olan Ralph, aşırı vücut dokusunun gelişmesine neden olan bir geni de çocuklara aktarmıştı. Bu durum bazen muazzam boyutta deri sarkmaları, yüzde yoğun şekil bozuklukları ve vücudu kaplayan koyu kırmızı kabarcıklar gibi rahatsız edici ve yaşamı etkileyen sonuçlara neden olabiliyordu. *Nörofibromatoz Tip 1* (NF1) adlı tümöre yol açan bu bozukluk, ayrıca öğrenme güçlükleri, körlük ve epilepsiye yol açabilir.

Donör 7042 ve talihsiz yavrularının hikâyesi halkın dikkatini çekince, Danimarka kanunlarında sperm donörlerinin babalık yapabileceği çocuk sayısını düzenleyen hızlı değişiklikler gerçekleştirildi.² Fakat bazı aileler için iş işten geçmişti.

DNA aktarılmıştı bile. Bebekler yapılmıştı. Genler kalıtım yoluyla yeni sahibini bulmuştu. Modern genetiğin babası olan Gregor Mendel tarafından ilk kez 1800'lü yılların ortasında belirlenen ilkeler, 21. yüzyılda halen hayattaydı ve pek de iyi durumda sayılmazdı.

Peki, o zaman Ralph'in çocukları neden Ralph'te görülmeyen bir hastalıktan etkilenmişti?

GREGOR MENDEL aslında bezelyelere karşı özel bir ilgi duymuyordu. En azından başlarda diyelim. Bu genç ve meraklı rahip, aslında fareler üzerinde deney yapmak istiyordu.

Mendel'in rotasını Anton Ernst Schaffgotsch adındaki suratsız, yaşlı bir adam değiştirdi -böylece tarihi de değiştirmiş oldu.

Mendel'in zamanında gözünü sanatsal uğraşlara veya bilimsel keşiflere dikmiş bir rahipseniz, şimdilerde Çek Cumhuriyeti sınırlarındaki Brunn şehrinin tepelerinde yer alan mütevazı St. Thomas manastırına başvurmaktan başka çareniz yoktu.

St. Thomas'daki rahipler uzun süredir serseri din adamları olarak ta-

nunıyordu. Başlıca sorumluluklarının Tanrılarına hizmet etmek olduğunu daima önemle hatırlasalar da, manastırın dökülen tuğla duvarlarının sınırları içindeyken kolejlilere özgü bir sorgulama kültürü geliştirmişlerdi. Duanın yanı sıra felsefeyle de ilgileniyorlardı. Meditasyona matematik eşlik ediyordu. Müzik, sanat ve şiir vardı.

Ve tabii bilim de...

Rahiplerin ortak keşifleri, bilgiye dayalı görüşleri ve hararetli tartışmaları günümüzde bile kilise liderlerinin midelerini ekşitmeye yeterliydi. Fakat Papa IX. Pius'un uzun soluklu otoriter döneminde, rahiplerin ortak maceraları doğrudan huzur bozucu hale gelmişti. Bu durum Piskopos Schaffgotsch'un hiç hoşuna gitmiyordu.

Mendel'in günlüklerinde belirttiği gibi, aslında piskoposun manastır-daki müfredat dışı faaliyetlere göz yummasının tek sebebi, bu faaliyetlerden pek bir şey anlamamasıydı.

Mendel'in farelerin çiftleşme alışkanlıklarını konu alan çalışması, ilk bakışta yeterince basit görünüyordu. Fakat Schaffgotsch'a göre Mendel sonunda ipin ucunu kaçırmıştı.³

Öncelikle, Mendel'in zemini taş kaplı, geniş dairesindeki kafeslerde yaşayan kemirgenlerin yaydığı pis koku, Schaffgotsch'a göre Augustinus tarikatına mensup bir rahipten beklenen düzenli yaşama hiç uymuyordu.

Tabii bir de seks vardı.

Mendel, tıpkı St. Thomas kilisesindeki diğer rahipler gibi kutsal bekâret yemini etmiş olsa da, görünüşe göre bu tüylü ufak yaratıkların aralarında olup bitenleri incelemek için saplantılı bir merak besliyordu.

Schaffgotsch'a göre Mendel haddini aşmıştı.

Dolayısıyla, asık suratlı piskopos meraklı genç rahipten küçük fare geleleinin kepenklerini kapamasını istedi. Mendel iddia ettiği gibi sadece biyolojik özelliklerin bir canlı neslinden diğerine nasıl geçtiğiyle ilgileniyorsa daha az kışkırtıcı bir meşgaleyle yetinmek zorundaydı.

Mesela bezelyeler.

Mendel'in keyfi yerine gelmişti. Muzip rahip, piskoposun anlamadığı noktayı keşfetmişti: Bitkiler de cinsel ilişkiye giriyordu.

Sonraki sekiz yıl boyunca, Mendel yaklaşık 30.000 bezelye bitkisi yetiştirip inceledi. Düzenli olarak gözlem yaparak ve kayıt tutarak, bitkilerin gövde boyutu ve kabuk rengi gibi bazı özelliklerinin bir nesilden diğerine geçişte belirli kalıplara uyduğunu keşfetti. Bu bulgular, genlerin çiftler halinde dans ettiğini ve bir gen diğerinden baskın olduğunda (ya da iki resesif gen tango yapmak için bir araya geldiğinde) belirli bir özelliği ortaya çıkarabileceğini anlamamız için zemin hazırladı.

Mendel farelerle çalışmaya devam etseydi neler olacağını söylemek imkânsız. Çok daha karmaşık yaratıkları incelemeye dalıp nasıl hep düzgün, yeşil ve uzun gövdeli bezelyeler üretebileceğini daha iyi anlamaya çalışırken yaptığı tüm keşifleri kaçırmış olabilirdi. Kaldı ki, bu titiz rahip eğer farelerinin bıyıklarının nasıl birbirine dolandığını izlemek için daha çok zamana sahip olsaydı çok daha devrimsel bir keşif de yapabilirdi. Öğrencilerinin bunu fark etmeye başlaması bir asırdan uzun sürmüştü. Fakat Mendel, *Proceedings of the Natural History Society of Brünn* (*Brünn Doğa Tarihi Derneği Raporları*) adlı mütevazı bir dergide bulgularını ilk kez yayınladığında, çalışması bilim camiasında “eh işte” nidasıyla karşılandı. Ve Mendel 20. yüzyılın dönümünde yeniden keşfedildiğinde çoktan şehrin merkez mezarlığına gömülmüştü bile.

Fakat tıpkı eserleri ölümüne dek takdir görmeyen çok sayıda vizyoner gibi Mendel’in keşifleri de önce kromozomlarla genlerin tanımlanması, ardından DNA’nın keşfi ve sekanslanması ile yaşatılacaktı. Ancak bu yol da atılan her adımda temel bir fikir baki kalıyordu: Kim olduğumuz önceki nesillerden bize miras kalan genler sayesinde önceden belirlenmektedir ve bu şüphe götürmez bir gerçektir.

Mendel, keşfettiği yasalara *kalıtım*⁴ adını verdi. Yıllar geçtikçe genetik mirasımızı tıpkı bir mirasçının her zaman istemediği, ama atmaya da kıyamadığı yıpranmış bir aile yadigarı gibi nesilden nesle aktarılan ikili talimatlar olarak düşünmeye işte böyle başladık.

Ya da Ralph’in trajik genetik mirası gibi. Öyleyse, Ralph neden Mendel’in bezelyesinden farklılık gösteriyor ve çocuklarının bariz bir biçimde etkilendiği hastalıkların hiçbir gözle görülür belirtisini taşııyordu?

RALPH'İN SOYUNU kasıp kavuran genetik hastalık otozomal dominant kalıtım modeline uygun düşer. Yani belirli bir hastalıktan etkilenmek için tek bir mutasyonlu gene sahip olmak yeterlidir. Gerçekten sorunlu bir kalıtsal gene sahipseniz, bu gen yüzde 50 ihtimalle doğacak tüm çocuklarınıza geçecektir. Mendel'in kalıtım yasalarıyla uzun zamandır benimsenen fikre göre bu kalıtım modeline uygun düşen mutasyonlu bir gen taşıyacak kadar şanssızsanız, hastalığın belirtileri sizde de görülecektir.

Muhtemelen bu fikre kapılmanızın nedeni genetiği okulda öğrenmiş olmanızdır; derste hazırladığımız soyağacı tabloları, bizi biz yapan mikroskobik moleküler sihir konusuna hâkim olduğumuza inanmayı çok kolay ve açıkçası cazip hale getirmektedir. Aslında her şey genlerin çift olarak bulunduğu ve bir gen diğerinden daha baskın olduğunda aynı spesifik niteliği tetikleyebildiği fikriyle başlamış ve kısa sürede dogmalaşan bu fikir zamanla karmaşık hale gelmişti. Kahverengi gözden tutun da dilinizi yuvarlama kabiliyetine, parmaklarınızın üzerindeki kıllara ve ayrık kulak memelerine kadar her şey dominant genlerin baskınlığını göstermesi sonucunda oluşmuştur. Aynı şekilde, iki resesif gen eşleştğinde başparmak esnekliği ya da mavi göz gibi daha düşük ihtimalli özelliklerin meydana geldiği düşünülüyordu.

Fakat genetik kalıtım hep bu şekilde işliyorsa Ralph -ve onu sperm bağısladığı çeşitli kliniklerde gece gündüz gören tüm insanlar- hayatın akışını böylesine değiştiren bir hastalık taşıdığının nasıl farkında olmazdı? Bunun nedeni, bilime yaptığı tüm katkılara rağmen Mendel'in hayati öneme sahip bir gerçeği atlamasıydı: Genetik ekspresivite değişkenliği.*

Tıpkı diğer çoğu kalıtsal hastalık gibi, nörofibromatoz tip 1 de kendini birbirinden farklı şekillerde gösterir. Hatta bazen etkisi fark edilmeyecek kadar hafiftir. İşte bu nedenle hiç kimse -hatta belli ki Ralph'in kendisi bile- bu korkunç sırrı bilmiyordu.

Ralph'in hastalığı, ekspresivite değişkenliği nedeniyle gizli kalmıştı. Aynı genlerin hayatımızı çok farklı şekillerde değiştirebilmesinin sebebi

* Ekspresivite değişkenliği, bir kişinin genetik bir mutasyondan veya rahatsızlıktan etkilenme düzeyi veya derecesinin ölçümüdür.

de budur. Özdeş genler, farklı insanlarda -hatta tamamen aynı DNA'ya sahip olanlarda bile- her zaman aynı etkiyi göstermez.

Mesela Adam ve Neil Pearson. Monozigotik, yani “tek yumurta” ikizi olarak doğan bu kardeşlerin birbirinden ayırt edilemeyecek genomlar taşıdığı düşünülmektedir ve genomlarda nörofibromatoz tip 1'e neden olan genetik bir değişim mevcuttur. Adam'ın yüzü şiş ve biçimsizdir; hatta şekli öylesine bozuktur ki, bir keresinde sarhoş bir gece kulübü müdavimi Adam'ın maske taktığını düşünerek maskesini sökmeye çalışmıştır. Neil ise belirli bir açıdan bakınca Tom Cruise'u andırmasına rağmen, hafıza kaybından ve arada bir ortaya çıkan nöbetlerden şikâyetçidir.⁵

Genler aynı, ekspresyon ise tamamen farklı. Peki ya 1. bölümde size gösterdiğim tüm o fiziksel belirtiler? Bunlar yaygın görülen ekspresyonlardı ve genellikle belirli genetik rahatsızlıkların göstergesiydi, ancak bu özellikler kesinlikle söz konusu genetik rahatsızlıkların *tüm* ekspresyonlarını kapsamıyor.

Tüm bunlar bizi “ekspresyonda neden farklılık görülür?” sorusunu sormaya sevk ediyor. Çünkü genlerimiz hayatımıza ikili düzende karşılık vermez. İlerleyen bölümlerde öğreneceğimiz gibi Mendel'in bulgularının aksine, kalıtsal genlerimiz değiştirilemez görünse bile kendilerini ifade etme şekilleri kesinlikle değiştirilebilir. Kalıtımımız önceleri Mendel'in siyah-beyaz merceğinden bakarak anlaşılabilir da, günümüzde kalıtımı genetik açıdan canlı ve tam renkli görmenin gücünü anlamaya başlıyoruz.

İşte bu nedenle biz doktorların karşısında yeni bir zorluk çıkıyor. Hastalar yanıtları, açık ve net kategorilere sokmamızı istiyor: İyi huylu ya da kötü huylu, tedavi edilebilir ya da ölümcül. Genetik bilimini hastalara açıklamanın zor yanı, bildiğimizi düşündüğümüz her şeyin daima statik veya ikili düzende olmamasıdır. Hastalar hayatlarının en önemli kararlarından bazılarını verirken mümkün olan en iyi bilgilerden faydalanmaya ihtiyaç duydukları için, yukarıdaki bilgiyi onlara açıklamanın en iyi yolunu bulmak artık çok daha önemli hale geldi.

Çünkü davranışlarınız genetik kaderinizi *etkileyebilir* ve üstelik *etkilemektedir de*.

İŞTE BU nedenle, size Kevin'dan bahsetmenin zamanı geldi.

Kevin yirmilerindeydi. Uzun boylu ve sağlıklıydı. Yakışıklı, çekici ve akıllıydı. O dönemde kendine münasip bir damat arayan tanıdıklarım olsaydı -ve bu durum etik kurallara korkunç derecede aykırı olmasaydı- hemen Kevin'la baş göz etmeye çalışabilirdim.

Bunun sebebi belki de onunla aşağı yukarı aynı yaşlarda olmamız ama benzer bir geçmişe sahip olmamızdı. Belki, ikimizin de bir zamanlar sağlık sektöründe çalışmış olmamızla alakası vardı. Kevin tıp dünyasının doğu yakasındayken, ben batı yakasındaydım. Sebebi ne olursa olsun, ikimizin arasında bir bağ olduğu belliydi.

Kevin'la tanıştığımda, annesi kısa süre önce metastatik pankreatik nöroendokrin tümörlerine karşı uzun ve cesur bir mücadelenin ardından hayata veda etmişti. Annesi ölmeden önce, zeki bir onkolog genetik test yapmayı önermiş ve bu test sonucunda von Hippel-Lindau tümör baskılayıcı geninin tam ortasına çöreklenmiş bir mutasyon ortaya çıkmıştı.

Von Hippel-Lindau sendromu (VHL) insanların beyin, göz, iç kulak, böbrek ve pankreas gibi organlarını tümörlere ve malignitelere yatkın hale getiren genetik bir rahatsızlıktır. Bazı araştırmacılar, meşhur Hatfield-McCoy kan davasının kısmen de olsa VHL'den kaynaklanmış olabileceğini öne sürmüştür, çünkü aynı dönemde McCoy soyundan gelen pek çok kişide böbreküstü bezi tümörü vardı ve bu tümör asabiyete yol açabiliyordu.⁶ Elbette VHL'ye yakalanan insanların tamamı böyle bir belirti taşımaz; bu da ekspresivite değişkenliğinin bir başka örneğidir.

Tıpkı Ralph'in diğer nesillere aktardığı ve NF1'e yol açan mutasyonlu geni gibi, VHL'ye neden olan gen de otozomal dominant kalıtım yoluyla aktarılmaktadır. Yani bu hastalıktan etkilenmeniz için ebeveynlerinizin birinden yaramaz bir kopya almış olmanız yeterlidir. VHL otozomal dominant bozukluk olduğundan Kevin'ın bu sorunlu geni annesinden alma ihtimali yüzde 50'ydi. Bu nedenle, aynı mutasyona sahip olup olmadığını kontrol ettirmeye karar verdi; ve test sonucuna göre aynı mutasyon kendisinde de vardı.

VHL'nin çaresi yoktur; fakat teşhis edebildiğimiz takdirde tümörleri daha semptomatik hale gelmeden önce gözetim altında tutabiliriz. Kevin'da

da aynı yöntemden faydalanacağımızı düşünüyordum. Mutasyonlu veya kayıp bir VHL genini miras alan çoğu insan, en azından başlangıç aşamasında hücre büyümesini engelleme ve tümörlerle malignitelerin oluşumunu önleme konusunda çalışır durumdaki diğer kopyaya güvenebilir.

Knudson Hipotezi adını verdiğimiz bu hipotezde, genlerimizdeki iki veya daha fazla değişim, kansere yakalanmamız için zemin hazırlayabilir. Kevin'in genetik test yoluyla keşfettiği gibi kanserden yalnızca bir gen uzakta olduğunuzu bilmek sizi genleriniz konusunda daha dikkatli davranmaya itmelidir. Radyasyon, organik çözücüler, ağır metaller ve bitki ya da mantar toksinlerine maruziyet, genlerinize zarar veren ve olumsuz yönde *değiştiren* faktörlerden yalnızca birkaçıdır.

Sorun şu ki VHL, bu hastalıktan etkilenen kişinin yaşamı boyunca kendini pek çok farklı şekilde açığa vurabildiği için nerede ve ne zaman ortaya çıkacağını asla bilemiyoruz. Yani neredeyse her şeyi yakından takip etmek zorundayız. Bu nedenle hastanın hayatının geri kalan döneminde doktorlardan ve sağlık görevlilerinden oluşan bir ekip tarafından devamlı kontrol ve tedavi altında tutulması gerekiyor.

Kevin beni şaşırtmayarak ileride nelerle karşılaşabileceğini öğrenmek istedi, fakat VHL kendini birbirinden farklı yollarla açığa vurduğu için bu soruya cevap vermem bir hayli zordu. Elimden, hangi tümör ve malignite türlerine yakalanma riskinin en yüksek olduğunu ve gözlem programını tekrarlamaktan başka bir şey gelmiyordu.

“Sözlerinize bakılırsa hangi sebepten öleceğimi bilmiyoruz” dedi Kevin.

“VHL'nin neden olduğu birçok tümörün, özellikle erken teşhis edilmeleri halinde tedavisi mümkün” diye cevap verdim. “VHL yüzünden ölüp ölmeyeceğini bile bilmiyoruz.”

“Herkes bir gün ölecek” diye yutkundu Kevin.

Yüzüm kızardı. “Tabii ki. Ama tedavi sayesinde..”

“Tedavi ömürboyu sürecek.”

“Evet, muhtemelen, ama ...”

“Hiç bitmek bilmeyen randevular ve check-up'lar. Devamlı gözetim altında olma stresi. Kan tahlilleri. Asla bilemeyecek olmak ...”

“Evet, çok detay var ama alternatif ...”

“Alternatifler hiçbir zaman bitmez” dedi Kevin gülümseyerek; seçimini yaptığı gözlerinden okunuyordu.

Birkaç yıl sonra Kevin’ın berrak hücreli metastatik renal karsinom adlı bir tür böbrek kanserine yakalandığını öğrendiğimde çok üzülmüştüm. Kevin tüm geleneksel tedavileri bir kez daha elinin tersiyle itti ve kısa süre içinde hayatını kaybetti.

Bu vakanın ekspresivite değişkenliğine nasıl örnek sağladığını merak ediyor olabilirsiniz. Neticede Kevin tıpkı annesi gibi erken yaşta ve trajik bir biçimde ölmüştü. Fakat aslında annesinden farklı bir kanser türü nedeniyle ve daha genç yaşta hayatını kaybetti. Yani ekspresivite değişkenliği maalesef bazen genlerin önceki veya aynı nesilden daha farklı davranmasını gerektirmektedir. Kevin, sağlık ekibi tarafından vücudunu gözlem altında tutmak için uygulanan tıbbi gözetim teknikleri sayesinde, teşhisin ardından zamanını iyi kullanarak böbrek kanserinin bu türü için erken tedaviye başlayabilirdi. Ama bu yolu tercih etmedi. Genetik kalıtımına bakıldığında, Kevin hastalığının ne tür bir görüntüleme takibi gerektirdiğini sorarak bu takiplere uysa hayatını erken yaşta kaybetmeyebilirdi. Kendi sağlığımız ve hayatımız konusunda seçim hakkı elbette bize aittir. Hangi soruları soracağımızı ve cevapların ne işe yarayacağını bildiğimiz sürece, esnek genetik kaderimizi belirlemek pek çok açıdan bizim elimizdedir.⁷

ESNEK KALITIMIMIZIN kavramsal temelini daha iyi anlamak için gelin Fransa’nın Nantes kentindeki Jean Remy Kütüphanesi’nde hızlı bir gezintiye çıkalım. Birkaç yıl önce, kütüphanede eski kitapları ayıklayan bir görevli çoktan unutulmuş bir beste müsveddesiyle karşılaştı.

Kâğıt yıpranmış ve sapsarıydı. Mürekkebi solarak eski kâğıt hamuruna karışmıştı. Ama notalar hâlâ okunabiliyordu. Melodi hâlâ oradaydı. Kısa süren bir araştırmanın ardından, yüz yıldan uzun bir süre önce kütüphanenin arşivlerinde dosyalanıp ardından unutilan bu minik kâğıt parçasının bizzat Wolfgang Amadeus Mozart tarafından yazılmış hakiki ve son derece nadir bir beste olduğu ortaya çıktı.⁸

Tıpkı Mozart'ın bilinen 600'ü aşkın eseri gibi, re majör gamındaki birkaç ölçü çizgisinden oluşan ve bestecinin ölümünden birkaç yıl önce yazdığı düşünülen melodi, yüzyılları aşarak klasik besteciden tüm müzisyenlere geçen bir talimatlar listesidir. Görünüşe göre Mozart bir apojiyatür hayranıydı. Ana notaya açılan kısa ve uyumsuz bir nota niteliğindeki apojiyatür, Adele'in yürek burkan "Someone Like You" şarkısına o tuhaf, çaresiz büyüsunü veren şeydir.⁹ Çoğu modern besteci apojiyatür yerine 16'lık notayı kullansa da bu seçim müziğin gelişiminde ufak bir adımdan fazlası değildir. Dolayısıyla Avusturya'nın Salzburg şehrindeki Mozarteum Vakfı'nda araştırma direktörü olarak görev yapan Ulrich Leisinger gibi piyanistler, bu besteyi kullanarak uzun zamandır kayıp olan bu ezgiyi hayata döndürebilir. Ve o şanslı Leisinger, bu besteyi Mozart'ın 220 yılı aşkın bir zaman önce çok sayıda konçertosunu bestelediği 61 tuşlu piyanoda çalma olanağına sahiptir.¹⁰

Şarkı, çalındığı sırada tıpkı Dr Who'nun zaman yolculuğu yaptığı külüstür polis telefon kulübesi gibi zaman ve mekân kavramını aşarak, modern dünyada ele avuca sığmaz bir ışıltıyla somutlaşır. Leisinger'in eğitilmiş kulağına göre notalar çalındığında ortaya çıkan ezgi düpedüz kilise melodisi credo'dur. Bu da şarkıyı şişe içinde gönderilen bir mesaja dönüştürmektedir; çünkü Mozart genç yaşlarında bolca ilahi bestelemiş olsa da, bazı âlimler hayatının ilerleyen dönemlerinde inancının müziğini etkileyip etkilemediği konusunda şüpheliydi.

El yazısını ve kâğıdı inceleyen araştırmacılar, bu partiyonun 1787 civarında yazıldığı sonucuna varmıştır; bu dönemde Mozart, düzenli olarak opera besteliyordu ve geçinmek için ilahi yazması gerekmiyordu. Leisinger'e göre bu keşifle Mozart'ın yaşamının son dönemlerinde ilahiyatla aktif olarak ilgilendiği anlaşılmaktadır.

Bunların hepsi birkaç düzine notayla ortaya çıkmıştır.

İşte uzun süredir DNA hakkındaki anlayışımız da aşağı yukarı böyledir. Tıpkı modern müzisyenlerin Mozart'ın talimatlarını okuyarak kusursuza yakın bir doğrulukla hayata geçirmeyi ve içinde gizlenmiş karmaşık düğümleri çözmeyi başarması gibi, biz de genetik mirasımızı hayatımızın bestesini içeren bir partiyon olarak düşünürüz. Ve bu beklentinin doğruluk payı vardır.

Ama hikâye bununla sınırlı değil. Artık genetik kimliğimize ve hat-ta evrimsel soyumuza yönelik yeni bir anlayışın farkına varıyoruz. Tıpkı sonsuza kadar Requiem’de takılı kalan eski bir iPod gibi DNA’mıza kod-lanan kadere mahkûm olmak yerine, hepimizin içinde muazzam bir es-neklik olduğunu öğreniyoruz. Melodileri değiştirmek, müziğimizi farklı şekilde çalmak ve böylece Mendel’in ikili genetik kader savına yönelik eski algılarımızın üstesinden gelmek için doğuştan yeteneğe sahibiz.

Bunun sebebi, yaşamın ve yaşamı destekleyen genetik biliminin ör-selenmiş bir kâğıt parçasından ziyade loş bir caz kulübüne benzemesidir. Mesela Etiyopya’nın başkenti Addis Ababa’nın gürültülü merkezindeki Taitu Hotel’de yer alan ve dünyanın dört bir köşesinden kadınlarla erkek-lerin içki içmek, sigara tütürmek, kahkahalarla gülmek ve şehvetle ken-dinden geçmek için ziyaret ettiği Jazzamba Lounge gibi...

Sadece dinleyin:

Bardakların şıkırtısı. Yere sürten sandalyeler. Mırıltılar.

Ve sonra, gölgeler içindeki sahneden yükselen bas ses:

Bam-bam-bam bada bam-bam bada.

Ardından fırçalı trampetin nazik fısıltıları:

Şa-sssss şa-sssss şa-sssss — şa-şa-sssss.

Eski bir surdinli trompet:

Braaaht bra-der-da braaaht-der-der-bra-da.

Ve son olarak, ihtiraslı bir kadın şarkıcı:

Oooooo-ya bada baaaaaah. Hayah hayah hayah bada-yaga.

Hayatın tüm görkemi ve trajedisi, basit bir bas dizesinin üzerine dö-şeniyor.

Çoğumuzun gelişimdeki dönüm noktalarından oluşan denizleri aşip ergenliğe adım atmak için son derece sofistike bir genetik orkestrasyo-na ihtiyaç duyduğu doğrudur. Bu yüzden hepimiz bir partiyonla hayata başlarız. Bu partiyonun tarihi Mozart’tan da eskidir. Bazı notaları dünya üzerindeki hayatla aynı yaştadır.

Fakat doğaçlamanın hayatımıza yerleşmesi için bolca yer var. Zaman-lama. Tını. Ton. Ses. Dinamikler. Ufacık kimyasal süreçlerden geçen vü-

cudunuz, tıpkı bir müzisyenin enstrüman kullanması gibi, içinizdeki tüm genleri teker teker kullanır. Yüksek veya yumuşak tonlarda çalınabilir. Hızlı ya da yavaş çalınabilir. Hatta gerekirse farklı şekillerde de çalınabilir; mesela eşi benzeri olmayan Yo-Yo Ma'nın 1712 yapımı Stradivarius çello-suyla Brahms'tan Bluegrass müziğine kadar her şeyi çalması gibi.

Buna genetik *ekspresyon* denir.

İçimizin derin ve ufak bir köşesinde hepimiz aynı şeyi yapıyor, genlerimizin hayatımızdaki talepleri yanıtlamak üzere kendilerini ifadeleme şeklini değiştirmesi için gereken minik dozlardaki biyolojik enerjiyi harcıyoruz. Tıpkı yaşam deneyimlerinden ve içinde bulundukları koşullardan elde ettikleri birikimi enstrümanlarına yansıtan müzisyenler gibi, hücrelerimiz de geçmişte ve şu anda başlarına gelenlerle yön kazanır, yani ifadelenir.

Bunun ne anlama geldiğini düşünün, sonra gelin ufak bir deney yapalım: Biraz gerinin. Vücudunuzu harekete geçirin. Rahatlayın. Nefesinize odaklanmaya çalışın. Nefes alıp verin. Birkaç nefesin ardından, kendinize yüksek sesle (ya da fısıldayarak) dünyada yaptığınız her şeyin siz ve etrafınızdakiler için çok değerli olduğunu söyleyin. Şimdi bu deneyimin sizi nasıl güçlendirdiğini -ya da aptalca geldiğini- göreceksiniz.

İşte bu kadar. Tam şu anda, vücudunuzun içinde, genleriniz gerinmeye başladığınız andan itibaren yaptıklarınıza yanıt vermeye uğraşıyor. Bilinçli hareket, beyninizden gönderildikten sonra sinir sisteminizden geçerek ateşleyici alt motor nöronlarınıza ve ardından kas liflerinize kadar ulaşan sinyallerle tetiklenir. Bu liflerin içinde, aktin ve miyozin adlı proteinler biyokimyasal bir öpücükle kimyasal enerjiyi mekanik çalışmaya dönüştürür. Bunun üzerine beyniniz uzaktan kumandadaki ses düğmesine basmaktan tutun da ultra maratonda koşmaya varan tüm tekil ve çoğul eylemler için emir verdiğinde, genleriniz gerekli kimyasal maddeleri yenden üretmek için işe koyulmalıdır.

Düşünceleriniz de genlerinizi devamlı etkiler; genleriniz, hücresel mekanizmanızı beklentileriniz ve yaşadığınız deneyimlerle aynı hizaya getirmek için zamanla değişmek durumundadır. Yattığınız tüm anılar,

duygular ve beklentiler hücrelerinizde tıpkı eski bir kitabın kenarına düşülen notlar gibi kodlanır. Bunun gerçekleşmesini sağlayan beyninizdeki yüz trilyonlarca sinaps, yani nöronlarla hücreler arasındaki basit geçitlerden ibarettir; iletişim için kullanılan sinyaller zamanla yenilenmeli ve vücudunuzun ürettiği kimyasallardan minik dozlarla beslenmelidir. Ayrıca nöronların çoğu, on yıllardır hayatta olan bağlantıları korumanın yanı sıra yeni bağlantılar kurmanın yollarını da aramaktadır.

Tüm bunlar yaşamınızdaki taleplere yanıt olarak ortaya çıkar.

Ve hepsi sizi değiştirir. Bunun nedeni belki de apojiyatür ile 16'lık nota arasındaki farktan ibarettir. Hatta belki çok daha önemsiz boyuttadır.

Ama ekspresyon esnekliği sayesinde hayatınız biraz önce genetik melodileri değiştirdi.

Kendinizi özel mi hissediyorsunuz? Hakkınız var. Ama mütevazılığı da elden bırakmayın. Çünkü birazdan göreceğimiz gibi, bu tür değişiklikler küçük ve büyük tüm yaşam formlarında görülebilir. Üstelik, hayatın zorluklarına karşı verilen yanıtları biçimlendirme becerisi yalnızca canlılara özgü değildir. Çoğu şirket, piyasalarını kontrol etmek ya da üretimlerini biçimlendirmek için tam olarak aynı stratejileri kullanır.

Ve yine birazdan göreceğimiz gibi, bu stratejilerden bazıları siz doğmadan çok uzun zaman önce planlanmasına rağmen bugün bile diz çökenlerin imdadına yetişmektedir. Şimdi sıra genetik ekspresyonunun esnekliğini anlamak için başka bir yol sunmaya geldi.

İLK PARLAK taşınızı almak istiyorsanız ya da daha büyük bir şey arıyorsanız, elmas piyasası hakkında bilmeniz gereken ufak bir sır vardır: Diğer birçok değerli taşın aksine, elmaslar aslında hiç de nadir değildir.

Bu doğru. Dünyada bolca elmas var. Hatta dünyalar kadar. Büyükleri de var, küçükleri de. Mavisi, pembesi ve siyahı da. Düzinelerce ülkede ve Antarktika haricinde her kıtada elmas çıkarılmaktadır; gerçi Avustralyalı araştırmacılar kısa süre önce Güney Kutbu yakınlarında, genellikle elmas bakımından zengin olan kimberlit adındaki volkanik kaya türüne rastladıklarını bildirdiğine göre, belki de eli kulağındadır.¹¹

Daha önce elmas uğruna birkaç aylık maaşınızı gözden çıkardıysanız ve arz-talep konusunda bilgi sahibiyseniz, sözlerim size pek mantıklı gel-meyebilir. Bu kadar çok elmas varsa fiyatları neden böylesine pahalı?

Bunun için De Beers'a teşekkür edebilirsiniz.

1888 yılında kurulan ve merkezi Lüksemburg Büyük Dükalığı'nda bulunan bu şirket, dünyanın en büyük parlak taş stoklarından birine sahip ve bu taşların büyük kısmı zulada saklanıyor. Elmasın çıkarılmasından üretimine, işlenmesinden imalatına kadar tüm süreci kontrol eden De Beers, fiyatları yüksek ve piyasayı dengeli tutmak için piyasaya doğru miktarda ürünü doğru zamanda sürerek ve nispeten yaygın görülen bu taşın sahiplerinin gözünde (ve cüzdanında) paha biçilemez kalmasını sağlayarak, elmas ticaretinde nesillerdir dünyanın neredeyse her yerinde tekel pozisyonunu korumaya devam etmektedir.¹²

Bilinçli olarak yapılan pazarlama hileleri de işin kalanını halletmiştir. 2. Dünya Savaşı'ndan önce nişan yüzüğü takanların sayısı oldukça azdı ve elmaslar bu yüzüklerde kullanılan çok sayıda taştan yalnızca biriydi. Fakat De Beers, genç erkekleri müstakbel eşlerine evlenme teklif etmek için tek yolun iyice sıkıştırılmış, parlak bir karbon parçasından geçtiğine nasıl ikna edeceğini bulmak için 1938 yılında Madison Avenue'dan Gerold Lauck adındaki reklamcıyı işe aldı. Ve 1940'ların başında, Lauck'un pazarlama mucizesi batı dünyasının büyük bir kısmını genç kızların en yakın dostunun elmas olduğuna ikna etmeyi başarmıştı.¹³

Fabrikatör Henry Ford da aynı şekilde piyasayı ele geçirse çok memnun olacaktı. Bu yönde gizlice plan yapmış olma ihtimali kesin; ancak o zamanlar Ford'un ürünü ve üretimi öylesine karmaşıktı ki, çok sayıda tedarikçiyle mücadele etmekten başka şansı yoktu.

Bu durum Ford'u boşu boşuna hüsrana uğratmıştı. "Halkın Sanayi Devi" lakabıyla tanınan Ford, belki de endüstriyel verimliliğin dünyaca ünlü ilk müridiydi. Şimdi anlayabildiğimiz gibi, bunun kökeni, genomlarımızın genetik ekspresyon yoluyla faydalandığı pek çok aynı stratejiye dayanmaktadır. Ford elbette bu süreci mümkün olduğunca düzene koymak için büyük çaba harcamıştı.

1922 tarihinde yazdığı *My Life and Work (Hayatım ve İşim)* adlı kitabında “Acil ihtiyaçlar haricindeki materyalleri satın almanın fayda sağlamadığını keşfettik. Biz yalnızca o dönemin nakliye koşullarını göz önünde bulundurarak, üretim planına yetecek kadarını satın alıyoruz.” demişti.¹⁴

Ford, nakliye koşullarının mükemmelden çok uzak olduğundan yakınuyordu. Ama eğer mükemmel olsaydı, “...hiçbir stoğu taşımaya gerek kalmazdı. Vagonlar dolusu hammadde tam zamanında, planlanan sırayla ve miktarda gelerek, tren vagonlarından üretim aşamasına aktarılırdı. Bu yöntemle yüklü miktarda para tasarrufu sağlanabilir ve bu da cironun hızla artmasına neden olarak materyallere bağlı para miktarını azaltırdı.”

Ford, ileri görüşlü sözlerine rağmen bu sorunu çözmeden hayatını kaybetti. Zamanla Japon otomobil üreticileri, tedarik zincirlerini acil talebe bağlayan üretim sistemiyle büyük atılımlar yapmayı başardı; bu süreci günümüzde “tam zamanında üretim” (JIT) adıyla biliyoruz. İş dünyasında bilinen bir gerçeğe göre Toyota yöneticileri JIT stratejisiyle 1950’lerde ABD’deyken karşılaşmışlardı. Üstelik bunu o dönemde ziyaret ettikleri Amerikan otomobil şirketlerinde değil, Piggly Wiggly adlı ilk self-servis markete yaptıkları gezi sırasında görmüşlerdi. Market zincirinin alışılmadık yaklaşımlarından biri, envanterin raftan eksilir eksilmez otomatik olarak yeniden stoklanmasıydı.¹⁵

Bu tür bir teknikten faydalanmanın pek çok avantajı vardır. Bu doğru yapıldığında büyük bir kazanç ve tasarruf kaynağı olabilir. Elbette bu sistemin de kendi içinde riskleri mevcuttur; en büyük risklerden biri tüm sürecin tedarik şoklarına karşı duyarlı hale gelmesidir. Örneğin doğal afet ya da işçi grevi gibi olaylar nedeniyle hammadde tedariki kesintiye uğrayabilir, bunun sonucunda fabrika tamamıyla iş görmez hale gelirken müşterilerin eli boş kalabilir.

JIT üretim yöntemiyle ilgili dezavantajlardan biri Apple’ın başına gelmişti. Apple, iPad Mini cihazlarına yönelik beklenmedik talep dalgası nedeniyle malzemeleri fabrikalarına yeterince hızlı ulaştıramayınca, cihazı üretme kapasitesi az daha bu dalganın altında kalıyordu.

İşletmeler tarafından benimsenen bazı stratejilerin genetik ekspresyon-

la benzerliğini anladığımızda, çoğu hücremizin yaşam maliyetini düşük tutmak için kullandığı birçok biyolojik stratejiyi daha iyi kavrayabiliriz. Tıpkı şirketler gibi, vücudumuz da hata kabul etmeyen bir kâr-zarar hanesine sahiptir. Böylece varlığımızı devam ettirme olasılığımız da korunur.

Bu anlamda, Walmart'tan ziyade Costco'nun işletim modelini benimsemiş oluyoruz. Genlerimizi kullanarak yaptığımız her şeyin biyolojik bir bedeli olduğu için, yaptıklarımızdan en iyi şekilde faydalanmayı hedefliyoruz. Tıpkı Costco'nun çalışanlarına yaklaşımı gibi biyolojimiz de daha yüksek işgücü verimliliği için yapılandırılmıştır; yani amacımız yapılması gereken işler için en az sayıda enzim işçisi çalıştırmaktır. Enzimler tıpkı mikroskobik moleküler makinelere benzer ve genlerimiz tarafından kodlanan yapılara örnek teşkil ederler. Bazı enzimler kimyasal süreçleri hızlandırmayı başanırken, pepsinojen gibi enzimler ise etkinleştirildiklerinde proteinli yemekleri sindirmemize yardım eder. Örneğin P450 ailesindeki gibi bazı enzimler bilerek veya bilmeden tükettiğimiz zehirlerdeki toksinleri giderir.

Genellikle ihtiyacımız olan şeyi sadece ihtiyacımız olduğunda üretir ve minimum düzeyde depolamaya çalışırız. Bunun için genetik ekspresyondan faydalanırız.

Tıpkı milyonlarca yılda ve büyük bir basınç altında oluşan elmaslar gibi enzimlerin üretimi de biyolojik olarak pahalıdır. Üretim maliyetini azaltmak için enzimlerimizin çoğu indüklenebilir. Yani belirli enzimlere ihtiyaç duyduğumuzda vücudumuz bu enzimlerden daha fazlasını üretip kullanıma hazır hale getirmek için daha fazla kaynağını harekete geçirebilir ve artan talebi karşılamak için iPad Mini'nin biyolojik eşdeğerini seri olarak üretebilir. Bir enzimi üreten genlere kalıtsal yoldan sahip olsanız da vücudunuzun bu enzimi kullanıp kullanmayacağı kesin değildir.

Bunu büyük ihtimalle hayatınızın bir döneminde, süreçteki aktif rolünüzün farkında olmadan yaşamışsınızdır. Mesela tatile çıktığınız uzun bir hafta sonu boyunca çok fazla alkol tükettiyseniz, bu yoldan geçmişsiniz demektir. Bu parti karşısında karaciğer hücreleriniz beklenmedik margarita yağmuruyla başa çıkmak için gereken tüm enzimleri üretmek amacıyla fazla mesai yapmıştır.

Talebi karşılamak için üretimi artırma yolları -bu örnekte etanolü parçalamak için alkol dehidrogenaz- karaciğer hücrelerinizde sessizce bir sonraki içki âleminizi bekler ve istediğinizde emrinize amadedir. Ama büyük miktarlarda depolanmayabilir; çünkü tıpkı fabrikanın zemininde boş yere bekleyen gereksiz parçalar gibi enzimler de yer kaplamakla kalmayıp aşırı alkol tüketmediğiniz sürece üretim ve saklama açısından masraflıdır.

Biyolojik dünyanın neredeyse tamamı geçim masraflarını düzene koymak için aynı yolu takip eder. Zaten doğrusu da budur. Tüm enerjini kullanmayacağınız enzimlere harcarsanız, beyin plastisitesi süreci gibi diğer günlük işlerinizde kullanılan değerli kaynaklardan devamlı çalmak durumunda kalırsınız.

Bunun harika bir örneği astronotlardır. Uluslararası Uzay İstasyonu'na vardikten kısa süre sonra kalpleri büzülüp asıl boyutunun çeyreğine kadar düşer.¹⁶

Tıpkı süper güçlü 300 beygirlik bir Ford Mustang'i yarısından bile az midilli gücüne sahip bir Mini Cooper'la değiştirmeniz halinde benzinden sağlayacağınız büyük tasarruf gibi, uzayın ağırlıksız ortamında astronotların da büyük bir kardiyak motora ihtiyacı yoktur. Fakat bu nedenden ötürü, dünyaya dönüp yeniden yerçekimiyle karşılaştıklarında uzay gezginlerinin genellikle başı dönüp bazen de gözleri karanır: Kalpleri, tıpkı dik bir dağlık yolu tırmanmaya çalışan Mini Cooper gibi beyne yeterince kan -ve içinde taşıdığı hayati oksijeni- pompalayamaz.

Aslında kalbinizin küçülmesi için uzay istasyonuna kadar gitmenize gerek yok. Kalbinizin atrofiye başlaması için yatakta birkaç hafta geçirmeniz yeterli.¹⁷ Fakat vücudumuz iyileşme anlamında da harikalar yaratır, tek yapmamız gereken onu güce ihtiyacımız olduğuna ikna etmektir. Üstelik bu hiç de zor değildir, çünkü hücrelerimiz son derece yumuşak başlıdır. Gündelik faaliyetlerimizin tümü genlerimizin hücrelerimize verdiği emirlerde büyük fark yaratır. İşte size kanepeden kalkmak için bir başka genetik motivasyon kaynağı daha ...

* Kalbimiz kanımızı yerçekimine karşı taşımak için büyük enerji harcar. Kanınız yö-
rüngedeyken artık ağırlıksız olduğu için aynı dolaşım seviyesine çok daha az kuvvetle
ulaşabiliriz. İşte bu nedenle uzayda çok daha ufak bir kalple idare edebiliriz.

Genetik ekspresyon konusunu geride bırakmadan önce sizinle son bir keşif yapmak istiyorum.

İLK BAKIŞTA, *Ranunculus flabellaris* abartılmaya değer bir bitki gibi görünmeyebilir. ABD ve Güney Kanada'daki ormanlarla kaplı sulak alanlarda bol bol yetişen sarı su düğün çiçeği göze pek güzel de gelmeyebilir. Ama aslında karşınızda duran çiçek suya ne kadar yaklaştığına bağlı olarak görünümünü tamamen değiştirebilen bir bitkidir; biz bu davranışa heterofili adını veriyoruz.

Düğün çiçeği genellikle nehir kıyısında yetişir; nehirler mevsimden mevsime taşmaya yatkın olduğundan burası bir bitkinin yetişmesi için risk taşıyabilir. Bu koşullar düğün çiçeği gibi hassas ve minik bir bitki için ölümcül olabilir, ancak bu habitatın tehlikeli uçlarında yaşamak bitkinin gözünü korkutmaz. Aksine bitkinin büyüyüp serpilmesine imkân verir; çünkü düğün çiçeği genetik ekspresyon sayesinde yapraklarının şeklini tamamen değiştirebilmekte, örneğin yuvarlak ayalardan nehrin kıyılara taşması halinde şişebilen ipliksi tüylere dönüştürebilmektedir.¹⁸

Bu değişim meydana geldiğinde düğün çiçeğinin genomu aynı kalır. Yanından geçenlere tamamıyla farklı bir bitki gibi görünse de aslında genleri değişmemiştir. Yalnızca ifadelenen fenotipi, yani gözlemlenebilir görüntüsü değişmiştir.

Düğün çiçeğinin ortamı yaşam koşullarına bağlı olarak değiştiğinde -örneğin nehir yüksekliği mevsime göre azaldığında- bitki yeniden önceki yaprak şekline döner. Bu tam anlamıyla hayatta kalma mücadelesidir.

Ekspresyon bitkilerin, böceklerin, hayvanların ve hatta insanların yaşamdaki zorluklarla mücadele etmek için kullandığı hayatta kalma stratejilerinden yalnızca biridir. Fakat tüm bu stratejilerden biri çok önemlidir: Esneklik.

Şimdilerde genlerimizin daha geniş ve esnek bir ağın parçası olduğunu öğreniyoruz. Bu bilgi, genetik varlığımız hakkında daha önce öğretilen çoğu bilgiyle ters düşüyor. Genlerimiz yaygın inanışın aksine o kadar da sabit ve kalıplaşmış değil, öyle olsa sarı su düğün çiçeğinin aksine hayatı-

mızdaki değişen taleplere uyum sağlamamız mümkün olmazdı.

Mendel'in ve ölümünden sonraki nesiller boyunca pek çok genetik bilimcinin bezelyeleri araştırırken gözden kaçırdığı nokta şudur: Yalnızca genlerimizin bize kazandırdıkları değil, bizim genlerimize kazandırdıklarımız da önem taşımaktadır. Çünkü, yetiştirme koşullarımız yaradılıştan baskın çıkabilir ve hatta çıkmaktadır.

Üstelik birazdan göreceğimiz gibi bu süreç kesintisiz olarak devam etmektedir.

BÖLÜM 3

Genlerimizi değiştirmek

Travma, zorbalık ve arı sütü genetik kaderimizi nasıl değiştiriyor

Mendel'in bezelyelerle ilgili çalışmasından çoğu kişi haberdardır. Bazılarımız farelerle yaptığı, ancak tamamlayamadığı çalışmasını da duymuştur. Fakat oğumuz Mendel'in "benim tatlı k hayvanlarım" diye seslendiği bal arılarıyla çalıştığını bilmeyiz.

Böylesine derin bir hayranlık beslediği için onu kim suçlayabilir ki? Arılar son derece büyüleyici ve güzel yaratıklardır -ve bize kendimiz hakkında çok şey anlatabilirler. Örneğin, daha önce hiç kovandan ayrılmak için harekete geçen bir arı kolonisinin muhteşem ve ürkütücü manzarasına tanıklık ettiniz mi? Bu semavi hortumun ortasında bir yerlerde kovanı terk eden kraliçe arı bulunur.

Peki, kraliçe arı böylesine şaşaalı bir geçit törenini hak edecek ne yapar?

Ona yakından bakmanız yeterli. Öncelikle, kraliçelerin gövdesi ve bacakları dişi işi arılardan daha uzundur. Karınları tüylü değildir, daha narin ve pürüzsüzdür. Kendilerini sık sık kraliyetin daha genç ve sonradan görme üyelerinin entomolojik darbe girişimlerine karşi korumaları gerektiğinden, iğnelerini bir kez kullandıktan sonra ölen dişi işi arıların aksine kraliçe arılar iğnelerini istedikleri zaman tekrar kullanabilirler. İşi arılar yalnızca birkaç hafta yaşarken kraliçe arılar yıllarca hayatta kalabilir. Ayrıca, soylulara layık tüm ihtiyaçları steril işiiler tarafından karşılanan kraliçeler günde binlerce yumurta bırakabilir.*

* İşi bal arıları bazen dron (erkek arı) retmek için yumurtalarını bırakabilir. Fakat reme genetiklerinin karmaşık yapısından ötürü, işi arılar başka dişi işiilere dönüşecek yumurtalar bırakamaz.

Yani kraliçe arı gerçek bir yıldızdır.

Kraliçelerle işçiler arasındaki muazzam farkları görünce, iki türün genetik açıdan farklı olduğunu düşünmeniz çok normal. Kraliçelerin fiziksel özellikleri işçi kız kardeşlerinden epeyce değişik olduğu için bu fikir akla yatkın görünüyor. Fakat DNA'nın derinliklerine bakınca ortaya çok farklı bir hikâye çıkıyor. Doğrusu şu ki kraliçe genetik bakımdan özel değildir. Kraliçe arı ve dişi işçileri aynı anne-babadan gelebilir ve DNA'ları tamamen aynı olabilir. Buna rağmen davranışsal, fizyolojik ve anatomik farklılıkları saymakla bitmez.

Peki neden? Çünkü kraliçeler larva halindeyken daha iyi beslenir.

İşte bu kadar. Hepsı bu. Yedikleri besinler genetik ekspresyonlarını değiştirir. Bu örnekte genetik ekspresyon belirli genlerin açılıp kapanmasıyla değişir; bu mekanizmaya epigenetik adını veriyoruz. Koloni yeni bir kraliçe seçme zamanı geldiğine karar verdiğinde, şanslı birkaç larva seçerek onları genç işçi arıların ağzındaki bezler tarafından salgılanan, protein ve amino asit bakımından zengin arı sütüyle yıkar. Başlangıçta tüm larvalar arı sütünün tadına baksa da, işçiler kısa sürede süttten kesilir. Fakat minik prensesler ta ki damarlarında asil kan dolaşan zarif imparatoriçelere dönüşene kadar durmadan beslenir. Soylu kız kardeşlerinin hepsini katleden ilk arı ise kraliçe ünvanını alır.

Kraliçe arının genlerinde hiçbir farklılık yoktur. Ama ya genetik ekspresyonu? Kraliçelere layıktır.¹

Arıclar yüzyıllardır -hatta belki daha uzun süredir- arı sütüyle yıkanan larvaların kraliçeye dönüştüğünü bilmektedir. Fakat 2006 yılında batı bal arısı *Apis mellifera*'nın genomu sekanslanana ve 2011'de kast ayrımının spesifik ayrıntıları ortaya çıkana kadar kimse bunun nedenini tam olarak bilmiyordu.

Tıpkı bu gezegendeki diğer tüm yaratıklar gibi arılar da başka hayvanlarla ve hatta bizimle çok sayıda genetik sekansı paylaşır. Araştırmacılar bu ortak kodlardan birinin DNA metiltransferaza (Dnmt3) yönelik olduğunu kısa sürede fark etmiştir. Dnmt3 enzimi, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla memelilerde belirli genlerin ekspresyonunu değiştirebilir.

Yüzlerce larvada Dnmt3'ü devre dışı bırakmak için kimyasallara başvuran araştırmacılar tamamen kraliçelerden oluşan yavrular elde etmiştir. Dnmt3'ü başka bir larva grubu üzerinde yeniden etkinleştirdiklerinde ise larvaların tamamı işçi olarak yetişmiştir. Dolayısıyla, kraliçe arılar beklen-tilerin aksine işçilerden daha fazlasına değil, daha azına sahiptir. Kraliçe-lerin yoğun biçimde tükettiği arı sütü görünüşe göre yalnızca bal arılarını işçiye dönüştüren genin sesini kısmaaktadır.²

Elbette beslenme düzenimiz arılardan farklıdır, ancak arılar (ve onları inceleyen zeki araştırmacılar) bize genlerimizin hayatımızdaki gereksi-nimleri karşılamak için kendilerini nasıl ifade ettiğini gösteren muhteşem örnekler sunmuştur.³

Tıpkı öğrencilerden tutun da işçilere ve toplumdaki itibarlı yaşlılara kadar hayatı boyunca kendilerine biçilmiş bir dizi görevi yerine getiren tüm insanlar gibi, işçi arılar da doğumdan ölüme kadar bilindik bir çizgiyi takip etmektedir. İşe hizmetçi ve cenaze levazımatçısı olarak başlayan işçi arılar, kovayı temiz tutmaktan ve gerektiğinde koloniyi hastalıktan koru-mak için ölü kardeşlerini ortadan kaldırmaktan sorumludur. Bu arılardan çoğu daha sonra hemşire olur ve kovadaki her larvayı günde 1.000'den fazla kez kontrol etmek için işbirliği yapar. Ardından larvalar yaklaşık iki haftalık bir sürenin ardından olgunluk çağına eriştiğinde, işçi arılar nektar aramak için yola koyulur.

Johns Hopkins Üniversitesi ve Arizona State Üniversitesi'nden bir bilim ekibi, bazen daha fazla hemşire arıya ihtiyaç duyulduğunda nektar avına çıkan tarlacı arıların geri dönüp bu görevi üstleneceğini biliyordu. Ve bunun nedenini öğrenmek istiyorlardı. Dolayısıyla, gen ekspresyo-nunda belirli genlerin üstündeki kimyasal "etiketlerin" araştırılmasıyla bulunabilecek farklılıkları araştırmaya başladılar. Hemşireleri tarlacı arı-larla karşılaştırdıklarında bu etiket işaretlerinin 150'den fazla genin farklı kısımlarında yer aldığını gördüler.

Bunun üzerine ufak bir hile yapmaya karar verdiler. Tarmacı arılar nek-tar aramaya gittiğinde araştırmacılar hemşireleri ortadan kaldırdı. Yavru-ların ihmal edilmesine gönlü razı olmayan tarlacı arılar geri döner dön-

mez hemşirelik görevinin başına geçtiler. İşte tam bu sırada tarlacı arıların genetik etiketleme modelleri değişti.⁴

Daha önce ifadelenmemiş olan genler artık ifadeleniyordu. Daha önce ifadelenmiş olanlar ise bu kez ifadelenmiyordu. Tarlacı arılar farklı bir iş yapmakla kalmıyor, aynı zamanda farklı bir genetik kader yazıyordu.

Evet, görünüşümüz anılara benzemeyebilir. Anılar gibi hissetmiyoruz da olabiliriz. Fakat anılarla Dnmt3 gibi çok sayıda genetik benzerliği paylaşıyoruz.⁵

Ve tıpkı bu arılar gibi hayatımız da genetik ekspresyondan iyi ya da kötü anlamda ciddi olarak etkilenebilir.

Mesela ıspanak. Ispanağın yaprakları, betain adı verilen kimyasal bileşik açısından zengindir. Betain, doğada veya çiftlikte bitkilerin az su, yüksek tuzluluk ya da aşırı sıcaklık gibi çevresel etkenlerle başa çıkmasına yardım eder. Fakat betain vücudunuzda metil donörü olarak da işlev görebilir. Kimyasal olaylar zincirinin bir parçası olan bu işlev genetik kodunuzda iz bırakır. Oregon State Üniversitesi'ndeki araştırmacıların bulgularına göre epigenetik değişimler, ıspanak yiyen çoğu kişinin hücrelerinin pişmiş etteki kanserojen maddelerden kaynaklanan genetik mutasyonlarla savaşmasına destek olabileceğini gösterdi. Araştırmacılar laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı testlerde kolon tümörü vakalarını neredeyse yarı yarıya azaltmayı başardı.⁶

Tıpkı arı sütünün anılara farklı şekillerde gelişmeyi öğretmesi gibi, ıspanağın içindeki bileşikler de çok ufak ama önemli bir yolla vücudumuzdaki hücrelere farklı davranmayı öğretebilir. Yani görüldüğü kadarıyla ıspanak yiyerek genlerinizin ekspresyonunu değiştirebilirsiniz.

HATIRLARSANIZ, PİSKOPOS Schaffgotsch tarafından fareler üzerindeki çalışmaları engellenmeseydi, Mendel'in belki de kalıtım teorisinden daha da çığır açıcı bir gelişmeye rastlayacağını söylemiştim. Şimdi size bu fikrin nasıl gün yüzüne çıktığını anlatacağım.

Öncelikle, ortaya çıkması uzun sürmüştür. Mendel'in ölümü üzerinden 90 seneyi aşkın bir zaman geçtikten sonra, 1975 yılında ABD ve İngiltere'de birbirinden ayrı olarak çalışan Arthur Riggs ve Robin Hol-

liday adlı genetisyenler neredeyse aynı anda bir fikir geliştirdi. Bu fikre göre genler sabit olmasına sabitti ama bir dizi uyancıya karşı farklı şekilde ifadelenmeleri ve böylece genelde genetik mirasla ilişkili olduğu düşünülen sabit karakteristik özelliklerden ziyade çeşitli ayırt edici özellikler geliştirmeleri mümkün olabilirdi.

Genlerin kalıtım yoluyla geçme şeklinin ancak aşırı yavaş mutasyon süreciyle değiştirilebileceği fikri bir anda tartışmaya açılmıştı. Fakat Mendel'in fikirleri nasıl şiddetle göz ardı edildiyse Riggs ve Holliday'in sunduğu teoriler de görmezden gelindi. Genetikle ilgili çağının ötesinde bir fikir daha ilgi çekmeyi başaramamıştı.

Bu fikirler -ve engin çıkarımları- ancak çeyrek yüzyıl sonra büyük bir kitle tarafından kabul görecekti. Ve bu gelişme Randy Jirtle adındaki melek yüzlü bir bilimcinin dikkat çekici çalışması sonucu ortaya çıkmıştı. Tıpkı Mendel gibi Jirtle da kalıtım konusunda görünenden daha fazlası olduğu yönünde şüphelere sahipti. Ve tıpkı Mendel gibi Jirtle da cevapların farelerde yattığından şüpheleniyordu.

Muppet karakterleri gibi tombul ve parlak turuncu olmalarını sağlayan bir gene sahip agutiler üzerinde deney yapan Jirtle ve Duke Üniversitesi'ndeki çalışma arkadaşları, o dönemin şartlarına göre son derece şaşırtıcı bir keşif yaptı. Gebe kalmadan hemen önce dişilerin beslenme düzenlerini değiştirip kolin, B12 vitamini ve folik asit gibi besinler eklediklerinde, sırf bu yöntem sayesinde yavrular daha küçük ve alacalı kahverengi olmuş, bütüne bakıldığında fareye olan benzerliği artmıştı. Araştırmacılar daha sonra bu kemirgenlerin kanser ve diyabete karşı daha dayanıklı olduğunu da keşfetti.

Tamamen aynı DNA. Tamamen farklı yaratıklar. Ve bu fark sadece ekspresyondan kaynaklanıyordu. Aslında, annenin beslenme şeklindeki değişiklik nedeniyle yavrusunun genetik kodu aguti genini kapatan bir sinyalle etiketlenmiş ve kapatılan bu gen kalıtım yoluyla nesilden nesle aktarılmıştı.

Ama bu yalnızca başlangıçtı. 21. yüzyılın hızla gelişen genetik dünyasında Jirtle'in Muppet kuklalarının yayın hakları çoktan satılmış ve tekrar gösterimleri başlamıştı. Her gün, farelerin ve insanların genlerinde gene-

tik ekspresyonu değiştirmenin yeni yollarını öğreniyoruz. Müdahale edip edemeyeceğimiz sorusu artık yerini müdahale edebileceğimiz gerçeğine bıraktı. Şimdilerde bunu insan kullanımına uygunluğu onaylanmış yeni ilaçlarla nasıl gerçekleştireceğimizi irdeliyoruz; umarım bu yöntemler sayesinde çocuklarımızla birlikte daha uzun ve sağlıklı yaşamlar süreceğiz. Riggs ve Holliday'ın teorilerinde işlediğı, Jirtle ve çalışma arkadaşlarının ise kitlelere kabul ettirdiğı alan günümüzde epigenetik adıyla bilinmektedir. Epigenetik, genel olarak yaşam koşulları sonucunda ortaya çıkan gen ekspresyonundaki değişikliklerin incelenmesidir; örneğın arı sütüne daldırılan bal arısı larvalarında görölen, ancak esas DNA'yı etkilemeyen değişiklikler gibi. Epigenetik çalışmanın en hızlı büyüyen ve en heyecan verici alanlarından biri kalıtsallığıdır. Kalıtsallık, bu değişikliklerin bir sonraki nesli ve ardından gelen tüm nesilleri nasıl etkileyebileceğinin araştırılmasıdır.

GENETİK EKSPRESYONDAKİ değişikliklerin gerçekleştiğı en yaygın yollardan biri, metilasyon adı verilen epigenetik bir süreçtir. DNA'yı temeldeki nükleotid harf dizisini değiştirmeden modifiye etmenin birçok farklı yolu vardır. Metilasyon işleminde hidrojen ve karbondan oluşın üç yapraklı yonca şeklinde kimyasal bir bileşik kullanılır; söz konusu bileşik, hücrelerimizi olması gerektiğı gibi olmaları ve yapması gerekeni -ya da önceki nesillerde yapması söylenenleri- yapmaları için programlamak üzere DNA'ya eklenerek genetik yapıyı değiştirir. Genleri açıp kapatan metilasyon "etiketleri" nedeniyle kanser, diyabet gibi hastalıklara ve doğuştan gelen kusurlara sahip olabiliriz. Ama umutsuzluğa kapılmayın; çünkü bu etiketler gen ekspresyonunu etkileyerek daha sağlıklı olmamızı ve daha uzun yaşamamızı da sağlayabilir.

Görünüşe göre bu tür epigenetik değişimlerin sonuçları beklenmedik yerlerde ortaya çıkmaktadır. Örneğın yazlık zayıflama kamplarında.

Genetik araştırmacıları fazla kilolarından kurtulmak için 10 haftalık bir mücadeleye giren İspanyol ergenlerden oluşın 200 kişilik bir grubu takip etti. Genetisyenler, kampçıların yaz deneyimini tersine mühendislik yolu-

la kopyalayabileceklerini ve böylece gençlerin genomlarının yaklaşık beş bölgesindeki metilasyon modeline -yani genlerinin “kapatılma” ve “açılma” şekline- bağlı olarak, henüz yaz kampı başlamadan önce bile içlerinden hangilerinin en çok zayıflayacağını tahmin edebileceklerini keşfetti.⁷ Bazı çocuklar yaz kampında kilo vermeye epigenetik olarak hazırken, bazıları danışmanlarının hazırladığı beslenme protokolüne titizlikle bağlı kalmalarına rağmen kilo almaya devam edecekti.

Şimdilerde bu tür çalışmalardan elde edilen bilgileri kendi eşsiz epigenetik yapımızdan faydalanmak için nasıl kullanacağımızı öğreniyoruz. Er-genlerin metilasyon etiketleri, bize zayıflama gibi pek çok konuda kendimize özel epigenomumuzu tanımanın ne kadar önemli olduğunu öğretir. Yaz kampına katılan İspanyol gençlerden ders alarak, en ideal zayıflama stratejileri için gereken bilgileri bulmak üzere epigenomumuzu kazmaya başlayabiliriz. Böylece bazılarımız işe yaramayacağı önceden belli olan bir yazlık zayıflama macerasına fahiş fiyatlar ödemekten kurtulabilir.

Fakat kalıtım yoluyla geçen DNA gibi, epigenomumuz da statik olmaktan çok uzaktır ve genlerimize yaptıklarımızdan o da etkilenebilir. Metilasyon gibi epigenetik modifikasyonların oldukça kolay bir şekilde etki ettiğini hızla öğreniyoruz. Son yıllarda genetisyenler metilasyona uğramış genleri açmak ve kapamak ya da sesini yükseltmek veya kısmak için bu genleri incelemenin ve hatta yeniden programlamanın çeşitli yollarını planladılar.

Genetik ekspresyonumuzun ses düzeyini değiştirmek, iyi huylu bir tümör ile azgın bir habis tümör arasındaki fark anlamına gelebilir.

Bu epigenetik değişimlere yuttuğumuz haplar, içtiğimiz sigaralar, tükettiğimiz içecekler, katıldığımız egzersiz dersleri ve çektiğimiz röntgenler neden olabilir.

Bir diğer neden de stres sayılabilir.

Jirtle’in agutiler hakkındaki önceki çalışmasına ekleme yapan Zürih’teki bilimciler, erken çocukluk travmasının gen ekspresyonunu etkileyip etkilemeyeceğini görmek istedi ve yavru fareleri üç saatliğine annelerinden ayırdıktan sonra bu minik, kör, sağır ve tüysüz yaratıkları günün

geri kalanında tekrar annelerinin yanına bıraktı. Aynı süreç ertesi gün de tekrarlandı.

Ve art arda 14. günün sonunda durdular. Zamanla, tıpkı tüm fareler gibi bu minik canlılar da görme ve duyma becerisi kazandı, tüylendi ve yetişkin oldu. Ancak iki hafta boyunca işkence gördükleri için büyüdüklerinde son derece uyumsuz minik kemirgenlere dönüştüler. Özellikle, risk potansiyeli taşıyan yerleri kavramakta sorun yaşıyorlardı. Olumsuz şartlar altında kaldıklarında mücadele etmek veya sorunu çözmek yerine oracıkta pes ediyorlardı. Ve işte hikâyenin şaşırtıcı kısmı: Bu davranışları kendi yavrularına da aktardılar; üstelik yavruları büyürken bu tür bir olay yaşamamış olsalar da aynı davranışları kendi yavrularına aktarıyorlardı.⁸

Başka bir deyişle, bir nesildeki travma sonraki iki neslin de genetiğine işliyordu. İnanılmaz, değil mi?

Bir farenin genomunun bizimkiyle yaklaşık yüzde 99 benzer olduğunu da belirtmek gerek. Zürih araştırmasında etkilenen *Mecp2* ve *Crfr2* adlı iki gen, hem farelerde hem de insanlarda mevcuttur.

Elbette, farelerde ortaya çıkan etkilerin insanlarda da ortaya çıkacağından kendi gözümüzle görene kadar emin olamayız. Üstelik bunu öğrenmek pek kolay olmayabilir. Çünkü yaşam süremizin nispeten uzun olması, nesille alakalı değişiklikleri araştıran testler yapılmasını zorlaştırmaktadır. İnsanlarda yaradılışla yetiştirme koşullarını birbirinden ayırmak ise çok daha zordur.

Fakat bu durum insanlarda stresle ilişkili epigenetik değişikliklerle karşılaşmadığımız anlamına gelmiyor. Tabii ki karşılaştık.

SİZDEN YEDİNCİ sınıfa geri dönmenizi istemiştım, hatırladınız mı? Bazılarımız için bu kadar geçmişe gitmek birtakım sevimsiz anıları canlandırabilir ve seçme şansı verilseydi hatırlamak istemeyeceğimiz olayları aklımıza getirebilir. Gerçek rakamlara ulaşmak zor olsa da tüm çocukların en az dörtte üçünün hayatının bir döneminde zorbalığa maruz kaldığı düşünülmektedir; yani büyük ihtimalle siz de büyürken bu tür talihsiz deneyimlerin kurbanı olmuşsunuzdur. Üstelik bazılarımız artık anne-baba olduğun-

dan çocuklarımızın okul ve okul dışındaki deneyimleriyle güvenliklerine ilişkin kaygılarımız daha da artıyor.

Çok kısa bir süre öncesine kadar zorbalığın ciddi ve uzun vadeli sonuçlarını genellikle psikolojik açıdan düşünüp tartışıyorduk. Herkes zorbalığın zihinde çok derin izler bırakabileceği konusunda hemfikirdir. Hatta bazı çocuk ve ergenlerin yaşadığı yoğun ruhsal acı, kendilerine fiziksel zarar vermeyi düşünüp hayata geçirmelerine sebep olabilir.

Peki ya zorbalığa maruz kalma deneyimlerimiz sırtımıza ciddi psikolojik yükler bindirmekten çok daha fazlasını yaptıysa? Bu soruyu cevaplamak için İngiltere ve Kanada'dan bir grup araştırmacı çeşitli monozigotik "tek yumurta" ikizlerini beş yaşından itibaren incelemeye karar verdi. Çalışmadaki her ikiz çift, aynı DNA'ya sahip olmanın yanı sıra daha önce hiç zorbalığa maruz kalmamıştı.

Neyse ki İsviçre farelerinin aksine bu araştırmacıların deneklerine travma yaşatmasına müsaade edilmiyordu. Onlar da bilimsel kirli işlerini başka çocuklara yaptırdılar.

Bilimciler birkaç yıl sabırla bekledikten sonra aralarından yalnızca birinin zorbalığa maruz kaldığı ikizleri yeniden ziyaret ettiler. İkizlerin hayatına yeniden girdiklerinde şunları keşfettiler: Şu anda 12 yaşında olan ikizler, beş yaşındaki hallerine kıyasla inanılmaz bir epigenetik farklılık gösteriyorlardı. Araştırmacılar, yalnızca zorbalığa uğrayan ikizde belirgin değişikliklere rastladı. Yani zorbalığın gençler ve ergenlerde kendine zarar verme eğilimleri bakımından riskli olmakla kalmadığı; aslında genlerimizin nasıl çalıştığını, hayatımızı nasıl şekillendirdiğini ve büyük ihtimalle gelecek nesillere neler aktardığımızı değiştirdiği genetik olarak su götürmez bir gerçektir.

Bu değişim genetik olarak neye benzer? Ortalamaya bakıldığında, zorbalığa maruz kalan ikizde nöroiletici serotoninin nöronlara taşımaya yardım eden protein için kodlama yapan *SERT* adlı genin promotör bölgesinde çok daha fazla DNA metilasyonu vardı. Bu değişimin *SERT* geninden elde edilebilen protein miktarını azalttığı düşünülmektedir, yani ne kadar metilasyon yapılırsa o kadar "kapanmaktadır".

Bu bulguların önemli olmasının nedeni söz konusu epigenetik değişik-

liklerin hayatımız boyunca sürebileceğinin düşünülmesidir. Yani siz zorbalığa maruz kaldığınızı hatırlamasanız bile genleriniz kesinlikle hatırlayacaktır.

Fakat araştırmacıların bulguları bununla sınırlı değildir. Araştırmacılar, ikizler arasında gözlemledikleri genetik değişikliklere eşlik eden psikolojik değişiklikler olup olmadığını da görmek istiyordu. Bunu test etmek için ikizler bazı durum testlerine tabi tutuldu; bu testler arasında, topluluk önünde konuşma ve zihin aritmetiği gibi çoğumuzun stresli bulunduğu ve karşılaşmak istemediği bazı deneyimler de vardı. Araştırmacılar, ikizlerden zorbalığa (ve buna bağlı epigenetik değişikliğe) maruz kalan tarafın tatsız durumlar karşısında çok daha düşük bir kortizol yanıtına sahip olduğunu keşfetti. Zorbalık bu çocukların *SERT* genini kısmakla kalmamış, stresli durumlarda kortizol düzeylerini de azaltmıştı.

Bu durum ilk bakışta mantığa aykırı görünebilir. Kortizol “stres” hormonu olarak bilinmektedir ve normalde stres altındaki kişilerde yükselir. Öyleyse neden geçmişte zorbalığa maruz kalan ikizde köreliyordu? Sizce de gergin bir ortamda bu ikizin *daha* stresli olması gerekmez mi?

Sıkı durun, şimdi işler biraz karışıyor: Zorbalığın sebep olduğu devamlı travma karşısında, zorbalığa maruz kalan ikizin *SERT* geni, normalde günlük yaşamdaki stresler ve zorluklarla başa çıkmamıza yardım eden hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksını değiştirebilir. Bilimcilerin zorbalığa maruz kalan ikiz hakkındaki bulgularına göre metilasyon derecesi arttıkça *SERT* geni daha fazla kapanmaktadır. Bu gen kapandıkça kortizol yanıtı da giderek körelmektedir. Bu genetik tepkinin derinliği, söz konusu körelmiş kortizol yanıtının genellikle post-travmatik stres bozukluğuna (PTSD) sahip insanlarda da görülmesinden anlaşılabilir.

Kortizol düzeyinin ani yükselişi zorlu bir durumla başa çıkmamıza yardım edebilir. Fakat kortizol düzeyi uzun bir süre gereğinden yüksek olursa fizyolojimiz hızla kısa devre yapabilir. Dolayısıyla, strese karşı körelmiş kortizol yanıtına sahip olmak, bu ikizin her gün zorbalığa maruz kalması sonucunda gösterdiği epigenetik tepkiydi. Başka bir deyişle, aşırı kortizol düzeyinden korumak için ikizin epigenomu değişmişti. Bu taviz, söz konusu çocukların süregiden zorbalığa dayanmasına yardım eden fay-

dalı bir epigenetik adaptasyondur. Buradan çıkarılan sonuçlar tam anlamıyla sarsıcı bir etkiye sahiptir.

Hayat karşısında verdiğimiz genetik yanıtların çoğu uzun vadede ziyade kısa vadeye öncelik verecek şekilde işler. Sürekli stres karşısında verdiğimiz yanıtı köreltmek kısa vadede tabii ki daha kolaydır, ancak körelmiş kortizol yanıtlarının uzun soluklu olmasına yol açan epigenetik değişimler uzun vadede depresyon ve alkolizm gibi ciddi psikiyatrik rahatsızlıklara neden olabilir. Sizi fazla korkutmak istemem ama bu epigenetik değişimler büyük ihtimalle nesilden nesle aktarılabilir.

Zorbalığa maruz kalan ikiz gibi bireylerde bu tür değişimlere rastlıyorsak peki ya toplumun büyük bir kesimini etkileyen travmatik olaylara ne demeli?

BU TRAJİK hikâye, New York'ta pırl pırl bir salı sabahı başladı. 11 Eylül 2001 tarihinde New York'taki Dünya Ticaret Merkezi ve çevresinde 2.600'ü aşkın insan hayatını kaybetti. Saldırıların hemen yanıbaşındaki pek çok New York'lunun yaşadığı travmalar, ilerleyen aylar ve yıllarda post travmatik stres bozukluğuna yol açacak düzeye geldi.

New York'ta bulunan Mount Sinai Tıp Merkezi'ndeki Travmatik Stres Araştırmaları Bölümü'nde psikiyatri ve nörobilim profesörü olarak görev yapan Rachel Yehuda için bu korkunç trajedi bilim adına benzersiz bir fırsat sunuyordu.

Yehuda, PTSD'li kişilerin vücut sistemlerinde stres hormonu kortizolun genellikle düşük seviyelerde olduğunu uzun zamandır biliyordu; bu etkiyi ilk kez 1980'lerin sonunda incelediği savaş gazilerinde görmüştü. İşe nereden başlaması gerektiğini bildiğinden, 11 Eylül tarihinde İkiz Kuleler'de veya yakınında olan hamile kadınlardan toplanmış tükürük örneklerini incelemeye koyuldu.

Bu olay sonucunda PTSD'ye yakalanan kadınlarda kortizol seviyesi gerçekten oldukça düşüktü. Üstelik doğumdan sonra aynı durum bebeklerinde de görüldü, özellikle de saldırılar meydana geldiğinde gelişiminin son üç aylık döneminde olan bebeklerde.

Bu bebekler artık büyüdü ve Yehuda ile çalışma arkadaşları hâlâ saldırlardan nasıl etkilendiklerini araştırıyor. Ve şimdiden, travma yaşayan annelerin çocuklarının diğer çocuklara göre daha kolay sıkıntıya girdiğini keşfettiler.⁹

Peki, tüm bunlar ne anlama geliyor? Hayvanlardan elde edilen güncel veriler eşliğinde vardığımız sonuca göre terapi gördükten ve hayata devam edebildiğimizi hissettikten uzun bir süre sonra bile genlerimiz deneyimlerimizi unutmayacaktır. Bu travmayı yine de kaydedecek ve saklayacaktır.

Bu durumda, zor soru halen yanıt bekliyor: Zorbalık ya da 11 Eylül gibi travmatik deneyimleri bir sonraki nesle aktarıyor muyuz, aktarmıyor muyuz? Önceleri, tıpkı bir partiyonun kenarına düşülen notlar gibi genetik kodumuza işlenen bu epigenetik işaretlerle notların tamamına yakın bir kısmının ana rahmine düşmeden önce silinip temizlendiğini düşünüyorduk. Mendel'i geride bırakmaya hazırlanırken artık işin iç yüzünün pek de öyle olmadığını öğreniyoruz.

Ayrıca embriyonik gelişimde epigenetik yatkınlık pencerelerinin bulunduğu gerçeği de su yüzüne çıkıyor. Bu önemli zaman dilimlerinde, yetersiz beslenme gibi çevresel stres faktörleri belirli genlerin kapanıp açılmasını ve dolayısıyla epigenomumuzu etkiliyor. Yani genetik mirasımız aslında fetal hayatımızın en önemli anları sırasında damgalanıyor.

Bu anların tam olarak ne zaman gerçekleştiğini henüz kimse kesin olarak bilmediğinden günümüzde anneler tedbiri elden bırakmamak için gebelik dönemi boyunca genetik bir motivasyonla beslenme düzenlerine ve stres düzeylerine devamlı dikkat ediyor. Hatta günümüzdeki araştırmalara göre annenin hamilelik sırasındaki obezitesi gibi faktörler bebekte metabolizmanın yeniden programlanmasına yol açarak, bebeğin diyabet gibi hastalıklara yakalanma riski taşımasına neden olabiliyor.¹⁰ Bu durum, obstetrik ve maternal-fetal tıp gibi alanlarda giderek yayılan ve hamile kadınları iki kişilik yemekten vazgeçiren hareketi destekliyor.

Travma yaşayan İsviçre fareleri örneğinde olduğu gibi bu epigenetik değişikliklerden çoğunun nesilden nesile aktarılabileceğini de gördük. Bu durumda, önümüzdeki yıllarda insanların bu tür epigenetik travmatik ka-

lıtıma karşı bağışıklıkları olmadığını gösteren kuvvetli kanıtlar elde etme ihtimalimizin epeyce yüksek olduğunu düşünüyorum.

Bununla birlikte, kalıtımın gerçek anlamı ve genetik mirasımızı etkilemek için yapabileceğimiz faydalı (belki ıspanak) ve zararlı (görünüşe bakılırsa stres) şeyler hakkında öğrendiğimiz muazzam bilgilere bakılırsa hiç de çaresiz sayılmazsınız. Genetik mirasınızla aradaki bağı koparmak her zaman mümkün olmayabilir; ancak öğrendikleriniz arttıkça, yaptığınız seçimlerin bu nesilde, bir sonraki nesilde ve belki de gelecekteki tüm nesiller üzerinde büyük bir fark yaratabileceğini daha iyi anlayacaksınız.

Çünkü hayat deneyimlerimizin, ayrıca anne-babalarımız ve atalarımızın bugüne dek yaşayıp hayatta kalmayı başardığı en neşelisinden en kederlisine kadar tüm olayların genetik doruk noktası olduğumuzu biliyoruz. Yaptığımız seçimlerle genetik kaderimizi değiştirme ve ardından bu genleri nesiller boyunca aktarma kapasitemizin mercek altına alındığı günümüzde, kalıtım konusunda sıkı sıkıya bağlı kaldığımız Mendel inançlarına tümüyle meydan okuyan bir çağın ortasındayız.

BÖLÜM 4

İşleyen demir ısıldar

**Hayatımız ve genlerimizin işbirliğiyle
kemiklerimizin oluşup kırılması**

Doktorlar ve uyuşturucu satıcıları. Görünüşe göre günümüzde onlardan başka çağrı cihazı taşıyan kalmadı. Kalabalık bir restoranda ya da tiyatroya girmeden önce çağrı cihazıma göz gezdirirken etraftakilerin ne düşündüğünü merak etmeden duramıyorum.

Geçenlerde bir sabah çağrı cihazım öttüğünde telaşlı bir hastane avlusundaki Starbucks'ta uzun bir kuyruğun başına yaklaşmak üzereydim. Öyle bir noktada duruyordum ki elimi uzatsam bir bardak alıp siparişimi üzerine karalayabilirdim; ama önümdeki kadın hiç acele etmeden soya sütlü double venti mocha gibi bir içecek siparişi vermekle meşguldü.

Dokunacak kadar yakın, ama bir o kadar da uzaktım.

Çağrı cihazını yanıtlamak için sıradan çıktım. Hattın diğer ucundaki kadın, birden fazla kemiği kırılmış küçük bir hastayla ilgilenen pediatri ekibindeydi. Minik kız hakkında konsültasyon için uğramamı rica ediyordu. Konuştuğumuz sırada bazı rutin işlemleri halletmekle uğraşıyorlardı, ama yaklaşık 15 dakika içinde beni karşılamaya hazır olacaktı. Oda numarasını bir peçetenin üzerine not alarak sıraya geri döndüm; çıkışı iki dakika olmasına rağmen kuyruk epeyce uzamıştı.

Açıkçası hiç dert etmedim -sırada birkaç dakika daha fazla kalarak, kafamı toplayacak zaman kazanmıştım. Küçük bir çocuğun nükseden kırıkları için kendi içimde bir algoritma oluşturmaya başladım -öyleyken böyle... böyleyken öyle- bu sayede kızın durumunu daha kolay değerlendirebilecektim.

Bu sırada, kemiklerimizle vücudumuzun geri kalanı arasındaki özel bağı düşündüm.

İskeletlerle haşır neşir olmak için Cadılar Bayramı'ndaki plastik bahçe süslemelerinden *The Pirates of the Caribbean / Karayip Korsanları*'na kadar çok sayıda fırsatımız oldu. Bu genel aşinalığımız sayesinde -206 kemiğinizden bir tanesinin bile adını sayamasanız da, herhalde iskeletinizin çok basit bir haritasını çizebilirsiniz- vücudumuzun hayatımızdaki devamlı değişen taleplere nasıl yanıt verdiğinden bahsederken kemikleri gözümüzün önüne getirmek kolaylaşıyor.

Tıpkı vücudumuzdaki çoğu sistem gibi iskeletimiz de biyolojik hayat konusunda "işleyen demir işildar" atasözünün izinden gitmektedir. Eylemlerimiz veya eylemsizliklerimiz karşısında genlerimizden bize güçlü ve bükülebilen kemikler ya da gözenekli ve tebeşir kadar kırılğan kemikler veren devinim süreçlerini hayata geçirmesi istenebilir. Böylelikle hayat deneyimlerimiz genlerimizi etkiler.

Fakat hayatın gerektirdiği iskelet esnekliği için ihtiyaç duyulan kemik türlerini üretmeyi sağlayan genetik bilgi birikimi hepimize kalıtsal olarak aktarılmaz. Vakanın bu sebepten kaynaklandığını tahmin ederek elimde nihayet sıcak bir Earl Grey çayla yedinci kata çıktım ve hasta odasının kapısını çaldım. Karşımdaki yatakta siyah bukleleri ve minik hastane önlüğüyle Grace adlı üç yaşındaki tatlı kız çocuğu yatıyordu.

Kaşlarının üzerinde ter damlacıkları vardı, muhtemelen kırıkların verdiği acıdan olmuştu. Bu detayı aklımın bir köşesine yazarak hastanenin kalabalık koridorlarında hastalara bir nebze mahremiyet sağlayan perdeyi çekip her zamanki gibi hızlı bir tarama yapmaya koyuldum.

Hemen çok önemli bir özellik dikkatimi çekti.

Gözleri.

LIZ VE David biyolojik çocuk sahibi olamasa da uzunca bir süre bu durumu sorun etmemişlerdi.

Liz yetenekli bir grafik sanatçısıydı. David ise kendi şirketine sahip bir muhasebeci. İkisi de zamanını kariyerine ayırmaktan ve birbirlerine kon-

santre olmaktan gayet memnundu. Tatilde dünyayı dolaştılar. Evde her şeyin keyfini dolu dolu yaşadılar.

Çocuk sahibi arkadaşlarının hepi topu bir haftalık yolculuk planı için ne kadar yoğun enerji sarf ettiğini uzaktan izliyorlardı. Düşünmeleri gereken okullar. Katılmaları gereken veli toplantıları. Müzik dersleri. Spor faaliyetleri. Yaz kampları. Sabaha karşı ikide görülen kâbuslar, sabahın altısında uyanma mecburiyeti. Bunların hepsi büyük bir yük demekti.

İşte bu yüzden, günün birinde durup dururken hayata bakış açılarının değiştiğini keşfettiklerinde ikisi de bizzat şaşkına döndü.

Dünyanın dört bir yanında aileye ihtiyacı olan çocuklar vardı. Fakat Liz, Çin'deki öksüz kızların trajik boyutlara varan dengesiz ölüm oranlarını incelediğinde ne yapmaları gerektiğini biliyordu.

Dünyanın en kalabalık ülkesi 1979 yılında tek çocuk politikasını hayata geçirmişti. O dönemde Çin dünyada bir milyarlık nüfus eşiğini geçen ilk ülke olmak üzereydi, ancak halkın büyük bir kesimi barınacak yer, yemek ve iş bulma mücadelesi veriyordu. Devletin tıbbi makamları doğum kontrolünü öne sürse de bu yöntem işe yaramayınca kürtaj standart seçenek haline geldi.* Özellikle kentsel bölgelerde ikinci ve hatta bazen üçüncü çocuğu doğuranların genellikle bu çocukları devlet yetimhanesinin kapısına bırakmaktan başka seçeneği yoktu.

Fakat bir ailenin kederinden başka bir ailenin neşesi doğabiliyordu. Çin'deki bu sistem nedeniyle çocuk sahibi olamayan Çinli çiftlerin evlat edinebileceğinden çok daha fazla sayıda öksüz çocuk, özellikle de kız çocukları ortaya çıkmıştı. Bu tartışmalı politikanın uygulanmaya başlamasından itibaren beş sene içinde, geçmişte çocukların yurt dışına gönderilmesine neredeyse hiçbir zaman izin vermemiş olan bu ülke başlıca "sevkiyat" ülkesi haline geldi.

Çin, 2000 yılı itibariyle Amerikalı ve Kanadalı ailelere evlatlık çocuk gönderen en büyük yabancı ülkeye dönüştü. Son yıllarda rakamlar biraz düşse de günümüzde Kuzey Amerikalı ailelere yönelik evlatlık havuzuna

* Bu durumun ardında yatan beklenmedik tarihi geçmişi 10. bölümde detaylı olarak inceleyeceğiz.

katkı sağlayan en önemli ülkelerden biri olmayı sürdürüyor.

Liz ve David bu yolun zorluklarla dolu olacağını da biliyordu. Süreç zaman zaman yolsuzluk nedeniyle sekteye uğruyordu. Müstakbel anne ve babaların evlat edinme kuruluşuyla çalışmaya başlamasından çocuğu eve getirmesine kadar geçen sürede her şey yolunda gitse bile bu prosedür yıllar sürebiliyordu. Fakat fiziksel sorunlu -genellikle dudak yarığı gibi tıbben “düzeltilebilir” sorunlara sahip- çocukları evlat edinmeye razı çiftler için bazen bürokratik kolaylıklar sağlanıyor.

Bu tür rahatsızlıklardan biri de doğuştan kalça çıkığıydı. Epeyce yaygın görülen bu sorunda çocukların kalçası kolaylıkla yerinden çıkabiliyordu. Çocukların sağlık hizmetlerinden iyi düzeyde faydalandığı çoğu gelişmiş ülkede, kalça çıkığı vakaları genellikle doğumdan kısa bir süre sonra düzeltilmesi halinde tedavi edilebilir durumdadır. Fakat tıbbi kaynaklardan yoksun ülkelerde bu sorun çocuklarda ciddi engellere yol açabilir. Müstakbel anne ve babaya Grace’in sorununun bu olduğu söylenmişti.

Fakat Liz ve David çocuğa ilk görüşte âşık olmuştu. Grace’in fotoğrafını gördükleri ilk andan itibaren doğru çocuğu bulduklarından emindiler. Evlat edinme işleminin hızlandırılmasına yardımcı olan görevliden Grace’in belgelerini alarak bir pediyatrliste danıştılar ve küçük kız Kuzey Amerika’ya geldiğinde sorununun kolaylıkla tedavi edilebileceğine ikna oldular.

Grace’e ihtiyacı olan tıbbi yardımı sağlamak, küçük kızın ailesi olma şerefine erişmek için aşmaları gereken ufak bir engelden ibaretti. Bunun üzerine Çin’e gidiş biletini aldılar ve evlerini çocuk için güvenli hale getirmeye koyuldular.

Müstakbel kızları hakkında pek fazla bilgiye sahip değillerdi. O dönemde Grace’in bir yıl önce yetimhane kapısına bırakıldığı ve yaklaşık iki yaşında olduğu söylenmişti. Hepsi bundan ibaretti. Fakat Liz ve David kızlarını almak için Çin’in güneybatısındaki Kunming şehrinde bulunan yetimhaneye vardığında hikâyenin bununla sınırlı kalmadığını öğrendiler.

Belden başlayarak bacakları birbirinden ayrı tutan spika adlı pelvipedal alçıyla karşılaşacaklarını biliyorlardı. İşin tek şaşırtıcı yanı, alçının kocaman ve kızın küçücük olmasıydı; taş çatlasa 5-6 kilo ağırlığındaki bu mini-

cik kız, alçıdan yapılan kocaman bir canavar tarafından yutulmuş gibiydi.

Yine de, Liz ve David doktordan aldıkları sözün güveniyle Grace'in durumunun geçici olduğundan ve mükemmel bir şekilde tedavi edilebileceğinden emindiler. Küçük kızın sorunundan kaynaklanan zorluklara karşı ne kadar rahat davrandıklarını gören bir yetimhane çalışanı, onları kenara çekerek Grace'i eve götürecekleri için nasıl da heyecanlı olduğunu söyledi.

"Siz onun kaderisiniz" dedi.

Gerçekten de haklıydı.

Birkaç gün sonra Kuzey Amerika'ya döndüler, kısa bir pediatrist ziyaretinin ve muayenesinin ardından Grace'i alçıdan çıkarmayı başardılar ve kalça çıkığına yönelik tedaviyi başlatmak için yeni bir muayene günü belirlediler.

Fakat küçük kızın alçının altında gizlenen beli ve bacakları korkunç derecede cılız kalmıştı. Spikanın çıkarılmasının üzerinden henüz 24 saat bile geçmeden, Grace'in sol uyluk kemiği ve sağ kaval kemiği kırıldı.

Alçı, kalça çıkığının tedavisine yardımcı olacağına durumu daha da kötüleştirmiş ve Grace'in kemiklerinin cam gibi kırılgan olana dek zayıflamasına yol açmıştı. Böylece Grace yeniden alçıya alındı.

Birkaç ay sonra nihayet alçıdan kurtulan Grace, yakında yapacakları kamp yolculuğu için kano almaya geldikleri bir spor mağazasında annesinin kollarında dinleniyordu. Beğendiği pembe kanoyu işaret etmek için vücudunu o yana çevirdi.

Küçük kızın annesinden duyduğum kadarıyla öyle bir ses çıkmıştı ki sanki silah patlamıştı. Liz irkildi. Grace acı içinde ağlamaya başladı. Birkaç dakika sonra, çılgına dönmüş yeni anne ve çığlıklar içindeki minik çocuk tekrar hastaneye kaldırıldı. Grace'in bacağı yine kırılmıştı.

Hastalık öyküsünü henüz anne ve babasından dinlemeden önce bile Grace'in sorununun doğuştan kalça çıkığından çok daha fazlası olduğunu anlamıştım.

Cevap gözlerinde saklıydı. İnsan gözleri, skleranın -"gözlerimizin akı" olarak bilinir- görünür olması açısından diğer canlılardan farklıdır; çünkü

çoğu canlı türünün gözlerinde genellikle deri katmanlarının ve göz yuvasının arkasında gizlidir. Bu fark, dismorfologlara hastanın genlerinde olup biteni anlamaları için ekstra bir fırsat penceresi sunar.

Grace'in sklerası beyaz değil, açık mavi tonundaydı ve kemik kırıklarıyla dolu geçmişine bakılırsa büyük ihtimalle bir tür osteogenesis imperfecta (OI) hastalığına yakalanmıştı. Cam kemik hastalığı olarak da bilinen bu hastalıkta güçlü ve sağlıklı kemikler için muhakkak gerekli olan kolajenin üretimi ve kalitesi genetik bir kusur nedeniyle engellenir. Kolajen eksikliği yüzünden küçük kızın hem kemikleri çok kırılıyordu hem de sklerası mavimsi görünüyordu. Dişlerine hızlıca baktığımda uçlarının yarı saydam olduğunu fark ettim; bu da aynı hastalığın belirtisiydi ve doğru yolda ilerlediğimi gösteriyordu.

Kısa bir süre öncesine kadar OI ihtimali teşhis sırasında hiç dikkate alınmayabiliyordu. Fakat son yıllarda bu hastalık özellikle Robby Novak adındaki dünya tatlısı bir çocuk sayesinde çok dikkat çekmeye başladı. Kid President (Çocuk Başkan) lakabıyla ünlenen Robby'nin moral konuşması yaptığı ve dünyaya "sıkıcı olmayı bırak" diye seslendiği videolar hızla yayılarak dünyanın dört bir yanındaki on milyonlarca insan tarafından izlendi.

Fakat henüz 10 yaşına gelmeden 70'ten fazla kemiği kırılan ve 13 ameliyat geçiren Robby'nin asıl amacı OI'ye dikkat çekmek değildi. 2013 ilkbaharında CBS News kanalına verdiği röportajda "Benim devamlı kemikleri kırılan o çocuk olmadığımı herkes bilsin istiyorum. Ben yalnızca eğlenmek isteyen bir çocuğum" diyordu.¹ Fakat Robby'nin hikâyesi birçok insanın OI'ye ve bu hastalığı taşıyanlar için neler yapıldığına daha yakından bakmasını sağladı.

Hastalık başka nedenlerden ötürü de haberlere çıkıyordu, bunun başlıca nedeni binlerce çocuk istismarı araştırmasının faktörlerinden biri haline gelmesiydi. Mesela Amy Garland ve Paul Crummey. Bu İngiliz çift, yeni doğan oğullarının kollarında ve bacaklarında sekiz kırık bulunması üzerine sosyal hizmet görevlileri tarafından küçük oğullarını istismar etmekle suçlandı. İstismar şüphesiyle tutuklandıktan sonra Amy ve Paul'un

diğer çocuklarını uygun gözetim altında olmadan görmeleri yasaklandı. Mahkeme bebeğin halen anne sütüyle beslenmesi nedeniyle onu anneden uzaklaştıramayacağı için Amy'nin gözetim altında tutulabileceği bir tesise yerleştirilmesini emretti. Televizyondaki realite şovlarına benzeyen bu gerçek olayda, yerel yönetim kararıyla aile sanki *Big Brother / Biri Bizi Gözetliyor* programındaki yarışmacılar gibi kapalı devre kameralarla günün 24 saati izlenebilecekleri bir eve yerleştirildi.²

18 ay sonra sosyal hizmet görevlileri ve diğer yetkililer korkunç bir hata yaptıklarını fark etti. Amy ve Paul'un oğulları istismara uğramamıştı, Oİ hastasıydı.

Oİ hastası bir çocuğun röntgeninin çocuk istismarı kanıtı gibi görünmesi anlaşılabilir bir durumdur, çünkü bu tür tablolar iyileşmenin farklı aşamalarındaki birçok kırığı açığa vuracaktır. Fakat sosyal hizmet görevlileri ve doktorların iyi ebeveynleri haksız yere -sırf çocukları tehlikeden korumak amacıyla- istismarcı olarak suçlaması gibi vakalar nedeniyle günümüzde birçok mahkeme artık Oİ ihtimalini istismar soruşturmalarının bir parçası olarak değerlendirmektedir.

Bu tür taramalar giderek yaygınlaşsa da Oİ ihtimalini elemek uzun sürebilmekte ve bu durum istismar şüphesi taşıyan vakalara adı karışanlar için sorun yaratmaktadır. Televizyondaki polis dizilerinde gösterilenlere inanmış olabilirsiniz; ancak bu dizilerin aksine birilerinin DNA'sının bize ne söylediğini anlamak her zaman hastane laboratuvarına girip mikroskopla inceleme yapmak kadar kolay değildir. Bir insanda cam kemik oluşumunun pek çok sebebi olduğundan hastalık nedeninin genetik ve biyokimyasal araştırmalar yoluyla bulunması haftalar, hatta aylar sürebilir. Oİ ihtimaline yönelik farkındalığın artması, hastalığın nispeten nadir görülmesi (ABD'de yılda yaklaşık 400 vaka) ve bariz çocuk istismarı salgını (yılda 100.000'den fazla doğrulanmış fiziksel istismar vakası ve yaklaşık 1.500 ölüm)³ nedeniyle çoğu sosyal hizmet ve emniyet kuruluşu halen üzgün olmaksızın güvende olmayı yeğleyen içler acısı kararı vermektedir.

Neyse ki Grace'in hastalık öyküsüne bakıldığında kızın vücudundaki kırıkların olası nedenlerini sıralayan listenin tepelerinde istismar ihtima-

line yer yoktu. Yani soruna hiç vakit kaybetmeden odaklanmamız mümkün dündü ve Grace'in yeni anne-babası da ona hak ettiğı sağlıklı, mutlu yaşamı verecek cevapları ve müdahaleleri bulma arayışımıza tüm gayretiyle ortak olmuştu.

Kısa bir süre öncesine kadar Ol'nin ölümcül olmayan türleri için yapabileceğimiz pek bir şey yoktu. Günümüzde bu hastalık bizi hâlâ zorlasa da sonuçları görmek için Grace'e bir kez bakmanız yeterli.

Elbette, genlerimizin derinlerinde bir yerden kaynaklanan karmaşık sorunları ele almak için genellikle tek bir tedavi türü yeterli olmaz. Fakat ilaçlar, fizik tedavi ve tekno-medikal müdahaleleri doğru şekilde birleştirdiğimizde gerçek bir etki yaratabiliriz. Bu yöntemlerin ve ayrıca kendi cesareti, kararlılığı ve azimli ebeveynlerinin sayesinde Grace büyüdüğüce ufacık, kırılğan bir bebekten güçlü ve maceraperest bir kıza dönüştü. Attığı her yeni adımda yaşam deneyimleri genetik koduna şekil verdi ve meydan okudu. Grace, Liz ve David'in yarattığı ortam sayesinde nasıl daha sağlam bir iskelet geliştirme imkânının doğduğunu gösteren güçlü bir örnektir.

Bu küçük kız genetik kaderinin üstesinden gelmeyi başarabiliyorsa biz de başarabiliriz. Belki bilmiyorsunuzdur ama tıpkı Grace'in kemikleri gibi sizin kemikleriniz de devamlı kırılmaktadır. Burada ufak bir çatlak, şurada ufak bir yarık derken kemiklerimiz devamlı dekonstrüksiyon ve rekonstrüksiyon halindedir. Böylece hepimiz büyüdüğüce daha mükemmel iskeletlere sahip oluruz.

KEMİKLERİMİZİN OLUŞMA ve kırılma sürecinde DNA'nın rolünü anlamak için, öncelikle kemiklerimizin ne işe yaradığını anlamamız gerekli. Kemik deyince çoğumuzun aklına gelen yoğun, ölü ve kaya gibi sert maddenin aksine iskeletlerimiz oldukça canlıdır ve hayatımızın değişen taleplerini karşılamak için devamlı yeniden geliştirilmektedir. Bu yeniden modelleme ve şekillendirme işlemi, osteoklast ve osteoblast adı verilen iki hücre türü arasındaki mikroskobik savaş sonucu ortaya çıkar. Söz konusu savaş Disney'in video oyunundan esinlenen *Wreck-It Ralph / Oyunbozan Ralph* filminin iki ana karakteri arasındaki ilişkiye benzer.

Osteoklastlar, iskelet sisteminin Oyunbozan Ralph'leridir ve kemikleri kırarak parçalarına ayırmak üzere programlanmıştır. Osteoblastlar ise Tamirci Felix'lerdir ve kemiklerinizi yeniden bir araya getirme şerefini üstlenmişlerdir. Bu denklemden Ralph'i çıkardığınızda kemiklerin güçleneceğini düşünebilirsiniz. Ama işler böyle yürümüyor. Filmdeki karakterlerin öğrendiği gibi biri olmadan diğeri de varlığını sürdüremiyor.

Oyunbozan/tamirci ortaklığı neredeyse her 10 yılda bir iskelet yapımızın baştan aşağı yenilenmesiyle sonuçlanır. Tıpkı dayanıklı bir kılıç dövmek için çelik katmanlarını art arda katlayan bir demirci ustası gibi, kemik yenilenmesinin kır-onar-kır-tekrarla döngüsü sayesinde hayatımız boyunca pek çok durumda koşmaya, zıplamaya, tırmanmaya, bisiklet sürmeye, dönmeye ve dans etmeye dayanabilen, tamamıyla bize özel iskeletlere sahip oluruz.

Tabii ki diyetle alınan bir miktar kalsiyum desteği de genellikle faydalıdır. Siz de kahvaltıda mısır gevreği yemeyi sevenlerdenseniz, bu desteği hemen hemen her sabah alıyorsunuz demektir.

Corn Flakes, Froot Loops, Frosted Flakes ve Rice Krispies gibi kahvaltı gevreklerini yiyorsanız meşhur Dr John Harvey Kellogg'un erkek kardeşi William K. Kellogg tarafından kurulan şirketin ürünleri size tanıdık gelecektir. Fakat Dr Kellogg adını markaya vermekten çok daha fazlasını yapmıştı. O dönemde sağlık gurusu olarak tanınsa da günümüzde yaşasa ona herhalde biraz eksantrik derdik (mesela cinselliğin, hatta tek eşlilikte cinselliğin bile tehlikeli olduğuna inanıyordu).

Aynı zamanda tüm vücut titreşim terapisi alanında liderdi. Adı kötüye çıkmış sanatoryumunda hastalarını iyileştirme umuduyla titreşimli sandalyelerle tabureler kullanıyordu. Kellogg, hastalarını sallayarak içlerindeki hastalığı çıkarabileceğini düşünüyordu.

Üzerinden yüz yılı aşkın bir zaman geçmiş olsa da titreşim tedavisine hâlâ şüpheyle bakılmaktadır. Bazı uzmanlar çoğu insanda uzun süreliğine titreşime maruz kalmanın tehlikeli olabileceğini belirterek özellikle uyarıda bulunmuştur. Fakat bugün araştırmacılar bazı hasta gruplarında osteoklastların ve osteoblastların titreşimlerle harekete geçirilerek kemiği

kırmak ve onarmak için işbirliği yapması ihtimalini keşfetmektedir. Bu nedenle, uzun zaman önce tuhaf bulunarak vazgeçilen bir terapinin günümüzde Oİ hastalarında kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır. Bu da osteoporoz hastaları için titreşim terapisinin başka bir yönünü ortaya çıkarmıştır; milyonlarca insanı etkileyen bu gelişme kemikleri daha güçlü kılmak için doğru genetik ekspresyonu tetiklemektedir.

KUSURSUZ BİR genetik mirasa sahip olsak bile; kemikleri kullanmama, yaşlılık, kötü beslenme ve hormonal değişimler gibi faktörlerin tümü gizli yapınıza şekil veren olağanüstü dengeyi alt üst edebilir. Yani iskelet sisteminizin yaptığımız düşüncesiz davranışlar karşısında son derece merhametsiz olabileceğini öğreniyoruz.

Keşfettiğimiz gibi genetik mutasyonlar da öyle. Mesela minik Ali McKean'den bahsedelim. Ali, endotel hücrelerini (kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan hücreler) osteoblastlara (Tamirci Felix gibi kemik üreten hücreler) dönüştüren nadir bir genetik rahatsızlığa sahip. Başka bir deyişle, hücreleri kaslarını kemiğe dönüştürüyor. Evet, aynen duyulduğu kadar korkunç.

Taş adam sendromu olarak da bilinen *fibrodysplasia ossificans progressiva* (FOP) hastalığının en ünlü örneği Philadelphia'lı Harry Eastlack'ti. Henüz beş yaşındayken vücudu katılaşmaya başlayan Eastlack, 39 yaşında öldüğünde kemikleri öylesine kaynaşmıştı ki dudaklarını oynatmaktan fazlasını yapamıyordu. Bugün Eastlack'ın iskeletini College of Physicians of Philadelphia'ya (Philadelphia Hekimler Koleji) ait Mütter Müzesi'nde ziyaret edebilirsiniz; iskelet burada FOP'nin gizemini çözmeye çalışan araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir.

Taş adam sendromunun yaklaşık iki milyon kişide bir görüldüğü düşünülmekte, yaralanmalar sonucunda hastalığın durumu ilerlemektedir. Yani Ali'nin ne zaman bir yeri şişse ya da zedelense, vücudu zarar gören bölgeye kemik üretimi için osteoblast yollayarak tepki vermektedir -fazladan oluşan dokuyu temizlemeye yönelik ameliyatlar ise daha fazla kemiğin büyümesine neden olmuştur.

Geçtiğimiz yıllarda FOP'yi araştıranlar ACVR1 adlı bir gendeki mutasyonların FOP'ye neden olabileceğinin keşfedilmesiyle harekete geçmiştir.⁴ Bu mutasyonlardan bazılarının devamlı açık olan ACVR1 geninden protein geçişi yapılmasına yol açtığı düşünülmektedir. Kemiklerin normalde gerekli görülen zaman ve yerde sağlıklı bir şekilde büyümesini sağlamak yerine, bu gen kemik büyüme sürecini beşinci vitesine takabilir.

Oysaki günümüz itibariyle bu genin keşfedilmesi, Ali'nin rahatsızlığını taşıyan kişiler için çare bulmaya varan uzun bir yolun yalnızca başlangıcıdır. Burada erken teşhis kilit önem taşır, çünkü ebeveynleri ve sağlık görevlilerini hastaların yaralanmasını mümkün olduğunca önlemeye yardım etmeleri için uyarır. Maalesef doktorlar Ali beş yaşına gelene kadar sorunun ne olduğunu bilmiyordu. Küçük çocukların maruz kaldığı tüm şişliklerle yara bereleri düşünecek olursanız bu gecikmenin uzun vadede sağlığını ne kadar yıkıcı boyutlarda etkileyeceğini hayal edebilirsiniz. Üstelik doktorların sorunu anlamaya çalışırken küçük kıza uyguladıkları tüm tıbbi prosedürlerin bilmeden de olsa faydadan çok zararı dokunmuştu.

ACVR1 genindeki çoğu mutasyonun yeni, yani bizim deyişimizle *de novo* olduğu ve dolayısıyla ebeveynlerden kalıtsal olarak geçmediği düşünülmektedir. Bu da teşhis sürecini giderek karmaşık hale getirip geciktirmektedir, çünkü büyük ihtimalle aile öyküsünde FOP hastası olan hiç kimse yoktur.

Fakat maalesef üstü kapalı olmasına ve kolayca gözden kaçırma ihtimaline rağmen bir ipucu vardı: Ali'nin ayak başparmağı çok kısaydı ve diğer parmaklarına doğru bükülmüştü.⁵ Bu dismorfik belirti Ali'nin diğer semptomlarıyla bir arada değerlendirildiğinde teşhis koymaya yardım edebilecek bir uyarı olarak anlaşılabilirdi.⁶

Bir düşünün: İnanılmaz derecede karmaşık bir genetik hastalık karşısında bu soruna yönelik en az müdahale gerektiren ve teknolojik anlamda en az gelişmiş yaklaşım -yani Ali'nin ayak başparmağının etraflıca incelenmesi- belki de hastalığı teşhis etmek için gereken en iyi yaklaşımdı.

ÖLDÜKTEN UZUN zaman sonra bile kemiklerimiz genlerimizin etkisini taşıyan pek çok hayat deneyimi hakkında ipuçları bırakabilir. Harry Eastlack'ın

dikkatle incelenen iskeleti bunun bariz bir örneğidir. Mütter Müzesi'nin ziyaretçileri Eastlack'ın hastalığının tıpkı sineği ağlarına saran bir örümcek gibi tüm iskeletini kemikleştirdiğini açıkça görebilir. Fakat çok daha zor fark edilen başka örnekler de vardır.

Mesela, diyelim ki 19 Temmuz 1545'te Fransız işgal donanmasıyla yapılan savaş sırasında Kral VIII. Henry'nin batan 16. yüzyıl İngiliz sancak gemisi *Mary Rose*'un uzun süredir kayıp olan mürettebatına ait bazı kemikler bulduk. Bu kemikler bize ne anlatır?

Birbirinden farklı birçok hikâyeye rağmen *Mary Rose*'un neden battığını ve bedenleri Manş Denizi'nde, Wight Adası'nın hemen kuzeyindeki Solent Boğazı'nın dibinde yatan adamların kimliklerini halen tam olarak bilmiyoruz. Fakat osteolojik analiz adı verilen modern bir bilimsel süreç sayesinde bu kemikleri nasıl kullandıklarını çözebiliriz. Üstelik *Mary Rose*'un tayfası bize büyük bir ipucu bırakmıştı: Sol kürek kemikleri genişti.⁷

Araştırmacıların kanaatine göre fiziksel görevlerin büyük kısmı denizcilerin her iki elini eşit derecede kullanmasını gerektiriyordu. Tek bir önemli görev hariç; uzun yay okçuluğu Tudor İngilteresi'ndeki tüm askerliğe elverişli denizciler için zorunluydu ve *Mary Rose*'un güvertesinde 250 yay bulunuyordu (görünüşe göre bunlardan çoğu düşman gemilerini "ateş oku" fırlatmak için kullanılıyordu).

Günümüzde kullanılan müsabaka kalibresindeki karbon yayların aksine -bu komplike mekanik yay türlerini olimpiyatlarda görebilirsiniz- 16. yüzyıl İngiltere'sinde kullanılanlar son derece ağırdı. *Mary Rose*'un batmasından bu yana geçen asırlarda pek çok değişiklik yaşansa da bir şey değişmemişti. Çoğumuz gibi siz de sağ elinizi kullanıyorsanız yayı büyük ihtimalle sol elinizde taşırsınız.⁸

Elbette bildiğimiz gibi bir kolun diğerine oranla daha sık kullanılması kas şekli, boyutu ve tonusunda farklılıklara sebep olabilir. Tenis oynuyorsanız ya da yakından izliyorsanız, bir oyuncunun raket sallayan kolunun genellikle diğer kolundan çok daha kaslı olduğunu bilirsiniz (örneğin, solak İspanyol fenomen Rafael Nadal'ın baskın kolu, sanki Yeşil Dev Hulk'ın daha küçük ve pek de yeşil olmayan versiyonuna ait gibi görünmektedir).

Fakat devamlı kullanım, kasılma ve ağırlık sayesinde yalnızca kaslar güçlenmekle kalmaz, aynı zamanda osteoklastlar ve osteoblastlar da işe koyulur ve bu sayede kemiklerin güçlenmesine yardımcı olan genetik ekspresyon değişir. Ayrıca bu sayede, kemiklerimiz dayandığı sürece devam eden hayat hikâyemizin ilmekleri de örülmektedir.

İskeletlerimizin nasıl kolaylıkla şekil alabildiğini görmek için yüzlerce yıl öncesine bakmamıza gerek yok. Daha önce bir bunyonla karşılaştıysanız aynı etkilere şahit oldunuz demektir. Yazın ortasında Metropolitan Transportation Authority adlı taşımacılık kuruluşunun Manhattan'ı turlayan 6 numaralı metro hattında otururken, herkesin sandalet giydiği bu ortamda bunyonları incelemek için en iyi fırsatlardan birine sahip olursunuz. Sizde de varsa veya daha önce başınıza geldiyse hatayı kemiklerinizde aramayın; kemikleriniz yalnızca ayakkabının içinde sıkışık bir şekilde yaşamaya tepki veriyor. Bunyon olasılığını arttıran talihsiz genetik yatkınlıktan bahsetmiyorum bile.⁹ Bu yüzden, günün birinde ayağınızda bunyon çıkarsa kendinizi suçlamayın. Hatta bu an hem annenizle babanızı hem de modaaya uygun ayakkabılarınızı hakkıyla suçlayabileceğiniz tek an olabilir.

Daha önce gördüğümüz gibi, genetik yatkınlığımıza bakılmaksızın, çoğumuzun kalıtsal genleri kolayca şekil alabilen iskeletlere sahip olmamızı sağlamıştır. Davranışlarımızın kemiklerimizde nasıl değişim yaratabileceğine ilişkin bir diğer örnek de çocuklarımızın hayatında saklıdır. Birkaç senedir ilkokul çağındaki çocuklarda omurga eğriliğine yol açan zararlı değişimleri fark etmeye başladık; bu minik bedenler aşırı yüklü sırt çantalarının bedelini ödüyordu.¹⁰ Bu sorunun giderek daha fazla dikkat çekmesi sonucunda birçok ebeveyn çocuklarına tıpkı havaalanına giderken taşıdığımız el bagajlarına benzeyen tekerlekli çantalar aldı.

Tabii ki çocukların büyük bir kısmı okula tekerlekli çantayla gitmeye itiraz etti. Bir arkadaşımın ortaokula giden oğlu bu uygulamaya "aptalca" diyor. İşte bu nedenle bir şirket bu soruna karşı yaratıcı bir çözüm bularak -Transformers gibi katlanarak tekerlekli sırt çantasına dönüşen scooter-köşeyi döndü. Glyde Gear adlı ürünün internette satışa sunulmasından iki yıl sonra bile ürün öylesine fazla talep alıyordu ki, eski siparişleri ta-

mamlamak bir buçuk aydan uzun sürüyor ve bu süreçte yeni sipariş alımı mecburen geçici olarak durduruluyordu.

Fakat tüm iyi niyetler olumlu sonuç doğurmaz. Geleneksel sırt çantaları çocukların duruşu için tehlikeliydi. Görünüşe bakılırsa tekerlekli çantalar da takılıp düşme tehlikesi yaratıyor ve okulun bakımıyla ilgili sorunlara neden oluyordu (bu çantalar yerleri çiziyor ve duvarları çınlatıyordu).

Maalesef tıp dünyasında da genellikle aynı durum söz konusudur. Önümüzdeki sayfalarda göreceğimiz gibi eski sorunlara yönelik yeni çözümler genellikle yeni sorunlara davetiye çıkarır ve daha da yeni çözümler bulmak gerekir. Ve tıpkı kemiklerimizin çok yumuşak olduğu ilk gelişim zamanlarımızdaki gibi bazen gereğinden fazla esneklik kalıcı şekil bozukluğuna yol açar.

BUNUN BİR örneği, 2000'lerin ortalarında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü'nün "Uykuya Dönüş" kampanyasına yanıt olarak başladı. Bu başarılı girişim sayesinde bebeklerini görev bilinciyle sırtüstü uykuya yatıran ailelerin yüzdesi birkaç yıl önce yalnızca yüzde 10 oranındayken günümüzde yüzde 70'e sızdı.

Kampanya, her 1.000 bebekten yaklaşık birinin yaşamına mal olan bir sorunla ilgili alışkanlıkları değiştirip ani bebek ölümü sendromu (SIDS) vakalarını azaltmaya çalışan Amerikan Pediatri Akademisi'nin tavsiyelerine karşılık doğdu.

Kampanyanın başlamasının üzerinden 10 yılı aşkın bir süre geçtiğinde SIDS ölüm oranı yarı yarıya düştü. Tıptaki tüm yeniliklerde olduğu gibi bu başarıyla birlikte beklenmedik fakat neyse ki iyi huylu denebilecek bir komplikasyon ortaya çıktı. Kafatasının arka kısmını oluşturan kemik plakası henüz oluşma ve kaynaşma aşamasında olduğu için sırtüstü uyuyan bebeklerin kafalarında hafif bir şekil bozukluğu görülebiliyordu. Üstelik kafalarında şekil bozukluğu bulunan bebeklerin sayısı hiç de az değildi: Sırtüstü uyumanın kural olarak kabul edildiği yıllarda bu tür etkilerin meydana gelme sıklığı beş katına çıkmıştı.¹¹

Bu iyi huylu olgunun teknik adı *pozisyonel plagiosefalidir* ve genellikle-

le tıbbi açıdan büyük bir sorun teşkil ettiğini düşünmeyiz. Fakat toplumumuzda fiziksel mükemmellik saplantısı arttığından pek çok ebeveyn kemiklerimizin ve kaslarımızın işlevsel ya da yapısal özelliklerini değiştirmek üzere tasarlanan dış cihazlar konusunda uzman bir ortotiste başvurmaktadır. Ortotistler, kraniyal yeniden modelleme kaskı adı verilen bir gereç kullanarak bebeğin kafa şeklini düzeltmeye yardım edebilir. Pozisyonel plagiyosefali, vücudumuzun bir gelişim kozasının içine hapsolmediğini, aksine hayatımızdaki koşullar karşısında kalıcı olarak değişmek üzere harekete geçirilebileceğini gösteren bir örnektir.

Bu tür bir kaskı ilk kez yaklaşık 10 yıl önce Manhattan'daki Central Park'ta yürürken görmüştüm. O zamanlar ne işe yaradığı hakkında hiçbir fikrim yoktu ve güvenliğe aşırı önem veren anne-babaların bebek arabasındaki çocuklarına kask taktığı yeni bir modaya şahit olduğumu sanmıştım.

Ne işe yaradığına dair ayrıntıları daha sonra öğrendim. Kaskın amacı, yassı kısımlar üzerindeki baskıyı kaldırarak kafatasının bu bölgelerde gelişmesini sağlamak ve böylece çocukların kafatasını yeniden şekillendirmektir. Bu cihaz en büyük etkiyi dört ila sekiz aylık bebeklerde gösterir, günün 23 saati takılması gereklidir ve iki haftada bir ayarlanmalıdır. Fiyatı 2.000 doları aşabilir ve genelde sigorta tarafından karşılanmaz.

Fakat çocukların kafası son derece kolay şekil alabildiğinden, germe egzersizleri ve özel yastıklar kullanan ebeveynlerin kask kullanmaya gerek kalmadan çocuğun kafa şeklinde önemli düzeltilmeler sağlayabildiği de araştırmalarla gösterilmiştir.¹²

Oysaki uzun vadede önemli olan şekil değil sağlamlıktır. Bizler oldukça sakar bir türün üyeleri, ayrıca beyinlerimizin önemi ve görece kırılganlığı nedeniyle kafatasınızın yapısal bütünlüğünü korumak hayati önem taşıyor.

Fakat sağlamlık yalnızca fiziksel sertlik demek değildir. Kemiklerimiz ve genomumuz için gerçek sağlamlık esneklikte gizlidir. İşte bu nedenle, size Michelangelo'nun *Davut* heykelini anlatmam gerek.

SANKİ EOWARD Burtynsky tarafından çekilen bir fotoğrafın içine dalıyor gibiydim.

Endüstriyel manzara görüntüleriyle şöhret kazanan saygın fotoğrafçı, uzun bir süre İtalya'daki Carrara mermer ocaklarının fotoğrafı çekmişti; muhteşem güzellikte olan ve bolca bulunan beyaz-mavi mermeriyle ünlü bu ocaklardan çıkarılan mermerler, dünyanın dört bir yanındaki inşaatçılar ve heykeltıraşlar tarafından kullanılmaktadır.

Birkaç yıl önce İtalyan Alpleri'ne yaptığım seyahatte bunun gibi bir ocakla karşılaşmış ve operasyonun nasıl cesaret gerektirdiğini görünce hayrete düşmüştüm. Devasa traktörler daracık dağ yollarında yılan gibi kıvrılıyor, yerkürenin derinliklerinden çıkarılan minivan büyüklüğündeki mermer blokları Toskana yakınlarındaki hazırlık merkezlerine götürüyordu. İşlenen mermerler buradan tren, gemi ve tır yoluyla dünyanın pek çok noktasına taşınıyordu.

Mermer, milyonlarca yıl önce okyanusun dibinde deniz kabukları şeklinde oluşan tortul karbonatlı kayaçların başkalaşımı sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu tortular zamanla kalkere dönüşmüş ve milyonlar boyunca tektonik süreçlerden kaynaklanan ısı ve basınca maruz kaldıktan sonra nihayet Carrara'daki gibi işletmeler sayesinde özgürlüğüne kavuşmuştur.

Carrara mermeri nispeten yumuşak bir kayadır ve kolaylıkla yontulabilir, bu nedenle heykeltıraşların ve zanaatkarların gözdesidir. Aynı zamanda çok sağlamdır; işte bu nedenle Michelangelo imzalı *Davut* gibi heykeller 500 yıldan uzun bir süre hiç bozulmadan ayakta kalmıştır.

Yani, hemen hemen hiç bozulmadan. Meğer *Davut*'un ayak bilekleri sağlam değilmiş ve yıllar boyunca milyonlarca turistin Floransa'daki Galleria dell'Accademia sanat müzesinin zeminine patır patır vuran ayakları heykelin dengesine zarar vermiş. *Davut*'un sağlamlığı bir bakıma zayıflığı demekti, mermerin esnek olmaması nedeniyle çatlamalara karşı hassastı.

Kendini yenileyen iskeletlerimiz ve iskeletlerimize şekil veren kolajen gibi maddeleri kodlayan genler olmasa bizim de sonumuz böyle olacaktı.

İnsanlarda kolajen üretimi DNA'mıza bağlıdır ve hayatımızın ortaya koyduğu talepler karşısında üretilir. Michelangelo'nun *Davut* heykelinin aksine bileklerimiz burkulduktan sonra genetik ekspresyon yoluyla sağlanan kolajen artışı sayesinde iyileşebilir.

İnsanlarda iki düzineden fazla türü bulunan kolajen, sağlıklı kemikler için elzem olmasının yanı sıra kırıldıktan saçlara ve dişlere kadar her şeyde mevcuttur. Beş temel tür arasından en yaygın görüleni tip I'dir ve vücuttaki kolajenin yüzde 90'ından fazlasını oluşturur. Bu kolajen türü arter duvarlarında da bulunur ve kalbimizin kasılarak kanı karıncıktan dışarı pompaladığı her seferinde duvarların patlamasını önlemek için onlara esneklik kazandırır.

Fakat kolajenin görevini yerine getirmemeye ve gerilme direncini kaybetmeye başladığını asıl fark ettiğimiz yer suratımızdır, çünkü kolajen bu bölgede derimizi yapılandırmaktadır. İşte bu nedenle kolajen kelimesini duyduğunuzda aklınıza bazı insanların daha genç görünmek uğruna yanaklarına enjekte ettirdiği madde gelebilir.

Aslında konuya yanlış bir giriş yapmış sayılmazsınız; çünkü bu bilgi, kolajenin yapısal olarak destekleyici bir protein görevi üstlendiğini anlamamıza yardım eder. Zaten şeklini korumasa hiç kimse daha dolgun yanaklar ve daha şişkin dudaklar yaratmak için kolajen kullanmazdı, değil mi?

Kolajen kelimesinin kökeni antik Yunanca'da yapıştırıcı anlamına gelen *kolla* kelimesidir. Modern endüstriyel yapıştırıcı üretiminden önce çoğu insan bir şeyleri birbirine tutturmak için kendi becerisine güvenmek zorundaydı. Ve bağlama işleminin sağlamlığını hayvan sinirlerinin ve derilerinin (kolajen açısından zengin) kaynatılmasıyla hazırlanan yapıştırıcı sağlıyordu.

Klasik müzik enstrümanları için tel yapımında kullanılan katgüt de çoğunlukla keçi, koyun ve sığırların bağırsak duvarında bulunan kolajenden üretilir (anlaşılan o ki, kedilerden değil*). Ayrıca yıllar boyunca tenis raketi yapımında da kullanılmıştır; tek bir rakete kordaj hazırlamak için yaklaşık üç inek gereklidir. Katgütün böylesine cazip olmasının nedeni hayvan bağırsaklarının serozasındaki kolajenden elde edilen gerilme direncidir. Gerilme direnci, bir malzemenin kırılma noktasına kadar gerilebileceği veya deforme edilebileceği ölçülebilir kuvvettir. Bir maddenin kırılan olmasının tam tersi gibi düşünülebilir.

* Katgüt sözcüğünün İngilizce karşılığı "catgut" olup yazar burada kedi anlamına gelen "cat" sözcüğüne atıfta bulunmuştur (ç.n.)

Ayrıca bazı yiyeceklerin çiğnenmesini çok eğlenceli hale getirir. Sosis yemeyi ya da yazın mangal başında veya maç öncesi düzenlenen partilerde sosisli sandviç pişirmeyi seviyorsanız, frankfurter sosislerinin yapımında kullanılan tüm parçaların süper dirençli kolajen sayesinde bir arada tutulduğunu öğrenmek hoşunuza gidecektir. Ayrıca çoğu veganlardan duyacağınız gibi jöle, marshmallow ve mısır şeklindeki şekerlere kıvamını veren madde kolajenden elde edilen jelatindir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 360 milyon kilogram jelatin üretilir ve dondurulmuş Pop-Tart tatlılarından vitamin kapsüllerine, hatta bazı elma suyu markalarına kadar pek çok farklı ürünle evinize ve damağınıza ulaşır.

Tenis raketiyle topa vurmaktan tutun da sevdiklerinizin yanağından makas almaya ve zıp zıp zıplayan neşeli jelibonlara kadar her şeyde hissettiğiniz bu elastik “hızla eski şekline dönme” hareketini kolajene borçluyuz.

Esnekliğin sağlamlığa eşit olduğunu en iyi gösteren örnek ise arapayma adlı iki metre uzunluğundaki tatlı su balığıdır. Bu balık, piranalarla dolu sulara korkusuzca yaşayabilen az sayıda hayvandan biridir; çünkü keskin şeylere değdiğinde esneyen, ancak kırılmayan kolajen destekli pulların kodlanmasını sağlayan genlere sahiptir. San Diego'daki California Üniversitesi'nde bulunan araştırmacılar arapaymanın -geçtiğimiz 13 milyon yıl boyunca pek evrim geçirmeyen¹³- savaş zırhında kullanılabilecek esnek seramikler üretmek için iyi bir model olduğunu keşfetmiştir. Bu, modern hayatımızla ilgili sorunların çözümünü doğal dünyada bulabileceğimizi gösteren örneklerden yalnızca biridir.¹⁴

PEKİ, TÜM bunların genetikle ilgisi nedir? Genomumuzun kalıtsal esnekliği olmazsa kemiklerimiz arbedelerle dolu hayatımıza uyum sağlayamaz. Üstelik Grace, Ali ve Harry'den öğrendiğimiz gibi tüm dengeler bir anda alt üst olabilir.

Aslında bunun için yalnızca tek bir harf yeterlidir.

İnsanın genetik kodu adenozin, timin, sitozin ve guanin adlı milyarlarca nükleotidden oluşur; A, T, C ve G kısaltmalarını kullandığımız tüm bu harfler oldukça spesifik bir şekilde sıralanmıştır.

Normalde vücudumuzun kolajen oluşumunu kodlayan bölgesindeki COLIA1¹⁵ adıyla bilinen bir gende bu kod genellikle aşağıdaki gibidir:

G A A T C C – C C T – G G T

Fakat tek bir rastgele mutasyon sonucunda şöyle görünebilir:

G A A T C C – C C T – T G T

Ve bu değişiklik vücudumuzun kolajen üretme şeklini değiştirmesi için yeterlidir. Koddaki tek bir harf farklı olduğunda güçlü ve esnek bir iskelet yerine mermer kadar sert veya kumtaşı kadar kırılğan kemiklere sahip olabilirsiniz.

Tek bir harf nasıl böylesine büyük fark yaratabilir? Şimdi bir anlığına Beethoven'ın ünlü piyano bestesi "Für Elise"yi dinlediğinizi düşünün. Beste her zamanki gibi başlar. Ancak piyanist 10. notaya geldiğinde hata yapar. Öyle büyük değil, çok ufak bir hata. Siz bunu fark eder misiniz? Parça yine aynı olur mu? Peki ya bu yorumu gelecek nesiller için kaydeden bir klasik müzik prodüktörü olsaydınız, söz konusu hatayı kolayca göz ardı edebilir miydiniz?

Beethoven bir dâhiydi. Besteleri inanılmaz çetrefilliydi. Fakat genetik kodunuza kıyasla Beethoven'ın en büyük başyapıtları bile ancak "Ali Baba'nın Çiftliği" kadar karmaşıktır.

Genetik kodumuz milyarlarca adımdan oluşan bir yolculuğa benzer. İlk adım biraz çarpık atılırsa yolculuğun kalanı da böyle devam edecektir.

Yani gerçekten de hepimiz hayatımızı değiştirecek genetik rahatsızlıklardan yalnızca bir harf uzaktayız. Fakat Grace örneğinde gördüğümüz gibi bu durum tamamıyla çaresiz olduğumuz anlamına gelmiyor. İleride daha detaylı göreceğimiz üzere koltuktan kalkmayı başardığımızda vücudumuzu harekete geçirmekten çok daha fazlasını yapıyoruz.

KULLANMADIĞIMIZI KAYBEDERİZ. Hem de hızla.

Tıpkı birçok verimli işletmenin, endüstriyel üretimi yakın zamanlı reel taleplerle tam zamanında uyumlu hale getiren üretim stratejilerini

* Yukarıda verilen örnekte, tek nükleotid değişikliğinin öldürücü olduğu ve osteogenesis imperfecta hastalığının ölümcül bir biçimine yol açtığı ortaya çıktı.

benimsemesi gibi. Bizim türümüz de genetik olarak yaşam masraflarını azaltacak şekilde evrim geçirmiştir; ihtiyacımız olmadığına envanteri azaltıp ihtiyacımız olduğunda hiper üretime geçmektedir.

Yaşlı obezlerde daha zayıf akranlarına kıyasla daha az kırık vakası yaşanmasının olası nedenlerinden biri budur. Bu yaşlılar, beraberinde fazladan ağırlık taşıyan antik okçulara benzer. İskeletlerindeki fazladan aşınma ve yıpranma nedeniyle osteoklastları ve osteoblastları şiddetli bir kır-onar döngüsüne girer ve böylece daha güçlü kemikler ortaya çıkabilir.

Tam aksine, yerçekiminin daha az olduğu ortamlarda çaba gösteren yüzücülerin femur boyun kemik mineral yoğunluğunun, ağırlık kaldırma faaliyetleriyle ilgilenen sporculara kıyasla daha düşük olduğunu da biliyoruz;¹⁶ bunun nedeni büyük ihtimalle yüzücülerin (son derece faydalı kardiyovasküler egzersizlere rağmen) koşucular ve ağırlık kaldıran sporcular gibi farklı ortamlardaki atletlerle aynı türden iskelet baskısına maruz kalmamasıdır.

Bunun bir diğer örneği de astronotların uzun yolculuklar sonrası Uluslararası Uzay İstasyonu'na geri dönüşüdür. ABD'li astronot Don Pettit, Rus Oleg Kononenko ve Hollandalı André Kuipers'i taşıyan Soyuz uzay kapsülü, uzayda altı ay kaldıktan sonra 2012 yılının Temmuz ayında Kazakistan'ın güneyine indiğinde görev sonrası basın fotoğraflarının çekilmesi için üç adamın nazikçe kaldırılarak özel koltuklara oturtulmaları gerekmişti.¹⁷ Uzayın ağırlıksız ortamında geçirdikleri 193 gün boyunca iskeletlerinin sağlamlığı yavaş yavaş yok olmaya başlamıştı.

Bu açıdan astronotlar osteoporozlu yaşlı kadınlara çok benzer. Görünen o ki tıbbi tedavileri de aşağı yukarı benzer şekildedir. Zoledronat ve alendronat gibi bisfosfonatlar (osteoklastları kemiklerimizi kırmak yerine intihar etmeye ikna eden ilaçlar) osteoporozlu yaşlılara yönelik tedavinin dayanak noktasını oluşturur. Kısa bir süre önce bu ilaçların hem astronotlar hem de Oİ hastalarının kemik şeklini korumasına yardım edebileceğini de öğrendik.¹⁸ Alınan haberlere göre bazı özel şirketler Mars'a ilk insanlı yolculuk için gönüllüler arıyor; yolculuğun yerçekimsiz ortamda en az 17 ay sürmesi beklendiğinden bu ilaçlar hayati öneme sahip olacak.

Fakat bu uzay gemisine gönüllü olarak adım atmadan önce ufak bir uyarı. Bisfosfonat kullananlar genellikle yaşlılık döneminde görülen kırıklara karşı daha dirençli olsalar da, femur boyun bölgesinde kemik şaftındaki kırıklara karşı tam tersine daha yatkın hale gelirler.

Peki neden? Çünkü ilaçlar gerçekten çok işe yarıyor. Kemığın yenilenmesini durdurarak yeniden modellemek suretiyle kullanıcıları “donmuş kemik” adlı bir duruma maruz bırakıyor ve bu nedenle, tıpkı Davut heykelinin bileklerinde gördüğümüz gibi, bazı kırık türlerine karşı hassasiyeti arttırdığı düşünülüyor.

GENETİK KODUMUZDA ve ekspresyonundaki ufak ama hayati değişimler sonucunda ortaya çıkan olağanüstü etkileri devamlı hayranlıkla izliyorum. Az önce gördüğümüz gibi milyarlarca harften oluşan bir serideki tek harfın değişmesiyle kemikleriniz en ufak baskıya karşı kırılgan hale geliyor. Genlerimizdeki küçük bir değişim hayatımızın akışını tamamen değiştirebilir.

Kusurlu bir geni miras aldıysanız ya da yatakta çok fazla vakit geçirerseniz, egzersiz yapmazsanız, beslenmenize dikkat etmezseniz, yerçekiminden kaçarsanız ve yaşlanırsanız, iskelet sisteminizde benzer zararlı sonuçlarla karşılaşmaya hazır olun. Cephanemizdeki ilaçlar, ağırlık kaldırma egzersizleri ve hatta belki de titreşim terapisi gibi seçenekler içeren kabarık bir liste sayesinde, iskeletimizin çaresiz koruyucuları gibi beklememize gerek kalmadı. Kırılganlık ister genlerle, yaşam tarzıyla ya da her ikisiyle birden alakalı olsun, kemiklerimizin kırıklara karşı yatkınlığını azaltmak için pek çok önlemden ve tedavi yönteminden faydalanabiliriz.

Kemiklerimizi nasıl kaybettiğimize ilişkin temel biyolojinin anlaşılması da onları nasıl koruyacağımız konusunda öğrendiklerimizin şekillendirilmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu tür bilgiler bizi kendi yaşam seçimlerimiz hakkında bilinçlendirerek, en güçlü iskeletlere sahip olmanızı sağlayan aktivitelere ve yaşam tarzlarına yönlendirmek için kullanılabilir.

Bunun için kemiklerimizin çalışmasını destekleyen tüm genetik dayanakları keşfetmemiz gereklidir. DNA'sı nedeniyle kırılgan kemiklere sahip olan Grace gibi insanları inceleyerek, osteoporoz gibi çok daha sık görülen

hastalıkları hedef alan yeni tedavilere daha da kısa sürede ulaşabiliriz.

Genetik alanındaki nadir vakalar bize sık görülen hastalıklar hakkında ışık tutuyor. Böylece Grace gibi milyonlarca gizli kahraman tüm dünyaya olağanüstü değerli bir genetik hediye sunuyor.

BÖLÜM 5

Genlerinizi besleyin

Atalarımızdan, veganlardan ve mikrobiyomlarımızdan beslenme hakkında öğrendiklerimiz

Günlük kıyafetlerimle uykuya dalmıştım. Bazen, özellikle de hastanedeki uzun bir vardiyanın ardından böylece uyuyakalıyorum. Eve gelip merdivenleri çıkarak yatağıma girdiğimde tüm enerjim tükenmiş oluyor ve bu durumda pijamalar gücümün yetmeyeceği bir lükse dönüşüyor.

Yorganı bile kaldırmadan yatağın üzerine yığıldığımda vakit gece yarısını biraz geçiyordu. Yemin ederim yatalı henüz birkaç dakika olmuştu ki, komodinin üzerindeki çağrı cihazım titremeye başladı.

Yüzümü gömdüğüm yastıktan ayırmadan lanet olası minik kara kutuya uzandım. Çağrı cihazını hemen bulamayınca boynumu zoraki uzatarak gözlerimi açtım. Çalar saatimin ekranında parlayan mavi rakamlar titreşerek 03:36'dan 03:37'ye geçti.

Kendi kendime *üç buçuk saat* diye düşünürken, yarım gecelik uyku takviyesiyle ne kadar süre uyanık kalabileceğimi hesaplamaya çalışıyordum. *Fena sayılmaz.*

Sabaha karşı devamlı çağrı alınca numaraları ister istemez ezberlemeye başlıyorsunuz: Acil servisin numarası 175075 ve yatılı hasta koğuşunun numarası 177368. 0000 ise dışarıdan birinin sizinle görüşmek için hatta beklediği anlamına geliyor.

Bu tür aramaların en zor yanı neyle karşılaşacağınızı asla bilmemeniz. Bazen hattın diğer ucunda çocuğunun nadir bir genetik bozukluğa sahip olduğunu bilmesine rağmen gördüğü yeni belirtiler karşısında endişelen-

mesi gerekıp gerekmediğinden emin olmayan kaygılı bir ebeveyn vardır. Bazen başka bir hastanenin doktoru az önce karşılaştığı bir hastaya nasıl müdahale edeceğini tam olarak çözemediğinden tavsiye almak için arıyor olabilir. Bazen de hiçbir doktorun hayatının hiçbir döneminde karşılaşmak istemediği biri hatta sizi bekliyordur: Durumu kötüleşen bir hasta.

Telefonunu elime alarak yanımda usulca uyuyan karımı uyandırmadan yataktan çıkmaya çalıştım. Parmaklarımın ucunda yatak odasından çıkarken kapı aralığından göz ucuyla arkama bakıp yavaşça kapıyı kapadım. Mırıldanma yoktu. Huzursuz kıvranmalar da... Karım hâlâ mışıl mışıl uyuyordu.

Görev tamam! Geceleri ortaya çıkan bir ninjayım ben.

Çağrı cihazının geri arama tuşuna bastım. Korkunç 0000 rakamları sanki dört minik baykuş gözü gibi bana bakıyordu. Parlak mavi sayılar karanlık koridoru aydınlatıyordu. Numarayı arayıp bekledim.

“Hastane bağlanıyor...”

“Ben Dr Moalem. Az önce beni...”

“Çağrıya cevap verdiğiniz için teşekkürler. Bağlıyorum...”

Yumuşak bir bip sesinin ardından kelimeler sel olup akmaya başladı.

“Dr Moalem? Özür dilerim, saatin geç olduğunu biliyorum... yoksa erken mi demeliyim? Neyse, rahatsız ettiğim için çok üzgünüm. Kızım Cindy’nin bir sorunu var. Birkaç saattir ateşi düşmüyor ve bugün pek yemek yemediği için endişeleniyorum.”

Bazılarınız telefondaki kadının gereksiz yere aşırı endişelenen bir ebeveyn olduğunu düşünebilirsiniz. Ama durum bu kadarla sınırlı olsa hastanenin telefonu bağlamayacağını biliyordum.

Telefondaki ses bir süre duraksadı. Araya girmek yerine hattın öbür ucunda sessizce bekledim.

“Ah, size söylemeyi unuttum” dedi kadın. “Kızımda OTC eksikliği var.”

İşte mesele anlaşılmıştı. Ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC) yaklaşık her 80.000 kişiden birinde görülen nadir bir genetik durumdur;

vücut bu süreçte amonyağı* normalde idrara çıktığımız zaman vücudumuzdan kolayca atılan üreye dönüştürmeye çalışır.

Üre döngüsü adı verilen bu süreç özellikle karaciğerde ve az da olsa böbreklerde meydana gelir ve bir nevi genel metabolik sağlığınıza barometresi sayılır. Düzgün çalıştığında proteini metabolize etmek için gereken şeyleri yaparız. Düzgün çalışmadığında ise vücutlarımız amonyakla dolup taşar; bu durum düşündüğünüz kadar kötüdür.

Tıpkı dışarıya toksik atık pompalayan bir fabrika gibi metabolik talepler arttıkça atık amonyak üretiminin düzeyi de artar. Normalde ateşimiz çıktığında da aynen böyle olur. Vücut sıcaklığında fazladan her iki Fahrenheit derecelik artış için sistemlerimiz normalden yaklaşık yüzde 20 daha fazla kalori yakar. Çoğumuz bu ekstra ihtiyacı bir süreliğine karşılayabiliriz. Aslında hastalarınca ateşin az da olsa yükselmesi çoğu insana iyi gelir, çünkü vücut sıcaklığının yeterince artmasıyla hastalığa neden olan mikropların yaşaması zorlaşır, böylece büyümeleri yavaşlar ve bu da vücuda savaşma şansı verir.

Fakat sistemleri daha istikrarsız bir dengeye sahip olan Cindy gibi insanlarda ateşin birazcık yükselmesi bile son derece kısa bir sürede korkunç sonuçlara yol açabilir. Sinir sistemi amonyak düzeyinin yükselmesi ve enerji için kullandığımız glikoz seviyesinin düşmesine karşı oldukça hassastır. Dikkat edilmediği takdirde bu metabolik durum nöbet ve organ yetmezliğine neden olup hasta bunun sonucunda komaya girebilir.

Başka bir deyişle Cindy'nin annesi kızı için endişelenmekte haklıydı. Bana da yataktan kalkmak için iyi bir sebep doğmuştu.

Dizüstü bilgisayarımı alıp hastane sistemine uzaktan giriş yapmamı sağlayan parolayı tuşladım. Cindy'nin geçmişine bakılırsa -son yıllarda birkaç kez hastaneye yatırılmıştı- acil servise gelmesi gerektiği açıktı.

Neyse ki ailesi yakında yaşıyordu.

Ben de yakınlardayım; hastaneye uzaklığın birkaç dakikadan uzun sürdüğü yerlerde yaşamayı tercih eden nöbetçi doktorlar, genellikle bir

* Vücut protein parçaladığında meydana gelen metabolik süreçlerin sık görülen bir yan etkisi.

süre sonra bu kararından pişman olur. Sırt çantama birkaç eşya doldurdum ve elbiselerimi değiştirmek üzere tekrar yatak odasına sızmak zorunda kalmadığım için ne kadar şanslı olduğumu düşündüm -ne de olsa ben aslında ninja değilim. Ortalık karanlıksa son derece sakar ve gürültücü oluyorum. En azından karım sabahın bu erken saatlerinde hâlâ sıcacık yatağımızda rahatça uyuyordu.

Mutfak tezgâhından bir muz kapıp evden çıktım. Saat daha 04:00 bile olmamıştı ama gözlerim faltaşı gibi açıktı.

YOLDA MUZUMU atıştırarak hastaneye giderken yediklerimden ötürü fazla endişelenmek zorunda kalmadığım için ne kadar ayrıcalıklı olduğumu düşündüm. Çoğu insan gibi ben de şeker ve yağ kullanımını azaltmaya çalışıyorum. Nadiren de olsa, kendimi gastronomi açısından cesur ve matematik açısından yeterli hissettiğimde Gıda ve Beslenme Kurulu tarafından önerilen 21 vitamin ve mineralin tamamında yüzde 100'e ulaşmama yardımcı olacak kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği dengesini tutturmaya çalışıyorum. Bir gün siz de deneyin, görüldüğünden çok daha zor.

İşin aslı, bu tavsiyelere dayanan bir diyet çoğu insan için tek başına mükemmel sayılmaz. Hazır ambalajlı gıdaların üzerindeki porsiyon önerileri ve yüzdelik değerlerin bireysel ihtiyaçlarınız için tam kararında olma ihtimali aşırı derecede düşüktür (hatta piyangoda büyük ikramiye-yi kazanma şansınız daha yüksektir). Çünkü bu rakamlar, ABD'de dört yaşın üstündeki sağlıklı insanlardan oluşan çoğunluğun alması gereken kaloriler, vitaminler ve temel minerallere yönelik çok geniş bir tahmine dayalıdır (Gıda ve Beslenme Kurulu için "çoğunluk" kelimesinin anlamı yüzde 50 artı bir kişidir; bu da talimatların henüz baştan işe yaramayacağı çok büyük bir azınlığın olduğunu gösteriyor).

Elbette asıl gerçek şu ki herkesin ihtiyaçları birbirinden epeyce farklıdır. Dört yaşındaki erkeklerden oluşan çoğunluk (bu yaş grubu için günde 275 mikrogram A vitamini genellikle yeterlidir) 32 yaşındaki hamile kadınların çoğunluğundan (genellikle bunun en az üç katı A vitaminine ihtiyaç duyarlar) son derece farklıdır. Aynı cinsiyet, yaş, etnisite, boy, kilo

ve genel sağlık durumunu paylaşan iki insanın bile kalsiyum, demir, folik asit ve diğer çeşitli besinlere ihtiyağı genelde büyük farklılık gösterir. Genetik mirasımızın beslenme gereksinimlerimizi nasıl etkilediğini inceleyen bilim dalına nutrigenomik adı verilmiştir.

1. Bölüm’de kalıtsal fruktoz intoleransına (HFI) sahip şef Jeff’le tanışmıştınız. Bu hastalık nispeten nadir görülse de hepimiz genomlarımızın içindeki genlerimizi tanıyarak kendimiz için bir nebze fayda sağlayabiliriz. Genlerinden kaynaklanan benzersiz beslenme gereksinimlerine sahip milyonlarca insan arasında yiyeceklerle dost olmadığını hissedenlerin sayısı hiç de az değildir. İşte bu nedenle benzer koşullara sahip birçok kişi restoran menülerine mayın tarlası, market listelerine de düello çağırısı gözüyle bakmaktadır.

HFI nedeniyle Jeff gibi insanların meyve ve sebze (ayrıca genelde işlenmiş gıdalara eklenen fruktoz, sakkaroz ve sorbitol) içermeyen kişi-sel menüler oluşturması gerektiğini hatırlamışsınızdır. Cindy’nin OTC eksikliği beslenme açısından bu durumun tam tersi sayılabilir. OTC’den hafif düzeyde etkilenenler genellikle hastalıkları teşhis edilmeden hayatını sürdürür. Et yediklerinde kendilerini pek iyi hissetmediklerini sık sık duyarsınız, bu nedenle hayatları boyunca ağır proteinli yemeklerden de kaçınmışlardır. Genetik bakımından bu kişilerin vejetaryen veya vegan olması çok daha olumlu sonuç verir, çünkü düşük protein alımını yönetmek kolaylaşabilir.

Tıpkı anarşizmden totalitarizme kadar uzanan ve genellikle bu ikisinin arasında bir yerde duran siyasi inançlarımız gibi, beslenme düzenimiz de geniş ve bol çeşitli bir yelpazede varlığını sürdürmektedir. Nasıl ki çoğumuz pek doğru bulmadığımız siyasi düşüncelere karşı hoşgörülü olmayı başarıyorsak vücutlarımız da genellikle çoğu besin türünü sindirme konusunda başarılıdır. Ve tıpkı tahammül edemediğiniz bazı fikirler gibi -mesela evrensel oy kullanma hakkının feshedilmesi- genetik yapınıza hiç uymayan besinler de olabilir.

Belki de çoğumuz bu inançları nasıl benimsediğimizi incelemek bir yana siyasi görüşlerimizin temel ayrıntılarına kafa yormak için bile fazla

zaman ayırmamışızdır. Aynı şekilde vücudunuzun hiç sevmediği bazı yiyecekler de varsa bunun nedenini bilmezsiniz.

Fakat bu durum giderek değişmeye başlıyor. Son yıllarda tükettiği besinlere bağlı sağlık sorunları yaşadığından endişelenenler ilk çareyi eliminasyon diyetlerinde buldu; bu diyetlerde besin alımı az sayıda yiyeceğe düşürülüp bu noktadan tekrar yavaş yavaş inşa edilmektedir. Söz konusu yaklaşımın eğitimdeki karşılığı, öğrencileri çok sayıda toplumsal ve idari fikrin değerlendirmesine ve tarihine maruz bırakan siyasi felsefe dersine giriş olabilir.

Fakat tek bir sorun var: Çözüm o kadar basit değil.

BUGÜNLERDE ÇOĞUMUZ, doktorlarımızın öğütlediği şekilde beslenmeye boyun eğmiş durumdayız: Bundan bol bol ye, ama şuna sakın dokunma; bunu arada bir tüket, şunu da 40 yılda bir. Çoğu insan için bu tavsiye en azından iyi bir başlangıç noktasıdır.

Tıpkı siyasetimizin sıklıkla bölgesel ve kültürel mirasımızı yansıtmaması gibi beslenme düzenimiz de aslında genetik mirasımızın bir yansımasıdır.*

Örneğin, Asya kökenli çoğu insan için süt ve süt ürünleri, damak zevkine uymayan tadının yanı sıra sindirime de düşman olabilir. Atalarınız hayvanların sütünden faydalandıysa** genleri büyük olasılıkla mutasyonları aktarmış ve böylece genleriniz bugün yetişkinliğe uzanan süreçteki beslenme düzeninizde, sütte doğal olarak bulunan şekerlerden biri olan laktozu parçalamak için gerekli enzimlerin mükemmel üreticileri haline gelmiştir.

Buna rağmen Çin’de geçtiğimiz 10 yıl boyunca süt ürünleri tüketimi inanılmaz derecede arttı. Tabii ki beklendiği üzere Çinliler çoğunlukla sert peynirleri veya rubing (tadı Akdeniz hellimine benzeyen ve Yunnan vilayetinde keçi sütünden üretilen lezzetli bir peynir) gibi yerel peynir çe-

* Yakın geçmişteki atalarınızın ne tür yiyeceklerle beslendiğini bilmeseniz de, fiziksel aktivite düzeyinin o dönemle kıyasla daha düşük olduğu günümüzde bu yiyeceklerin aşırı yüksek kalorili olabileceğini hesaba katmalısınız (örneğin aklıma elmalı turtalardaki içyağı geliyor).

** Kökeniniz Batı Afrika veya Avrupa’ya dayanıyorsa büyük ihtimalle faydalanmışlardır.

şitlerini tercih etmektedir. Bunun sebebi ricotta gibi yumuşak peynirlerin aksine sert peynirlerin laktoz içeriğinin genellikle daha düşük olmasıdır.¹

Atalarınızın beslenme şeklini uygulamak, günümüzde hastaların tıbbi aile öyküsünün hastalardaki mevcut sağlık risklerini değerlendirme açısından faydalı olmasına benzer. Zengin bir etnik kökenden geliyor ve beslenme gereksinimlerinizi değerlendirmek için bu yaklaşımı kullanıyorsanız, oldukça ilginç genetik füzyonlarla ve mutfak füzyonlarıyla karşılaşabilirsiniz. Bu durum, özellikle günümüzde çoğumuzun kökeninin dayandığı etnik genetik eritme potaları nedeniyle aklımızın karışmasına ve hüsrana yol açabilir. Örneğin, çoğu Hispanik sayısız etnik genetik yapının karışımından oluşur. Siz de Hispanik kökenliyseniz, laktoza duyarlı olup olmamanız atalarınızdan hangi genetik özelliği miras aldığınıza bağlıdır.

Üstelik ister tek ister 16 farklı etnik ve kültürel birikimden gelelim, bugünlerde hemen hepimiz küresel odaklı damak zevklerine sahip olduğumuzdan asıl ihtiyacımız olan besinleri es geçiyoruz. Gelişmiş dünyada, çok uzak sayılmayacak bir zamanda yaşamış atalarımızın -kraliyet ailesinin mensubu bile olsalar- akıllarının ucundan geçmeyecek etler, meyveler ve tahıl ürünleri en ıssız kasabalardaki en küçük marketlerde dahi karşımıza çıkıyor.

Kendi tavsiyemin izinden giderek yakın geçmişteki atalarımın beslenmeyle ilgili öğütler bulmak, benim için hurma ve cevizle dolu bir kâse irmikli gnocchi'yi iştahla tüketmek ve yemeğin sonunda sindirim açısından hiçbir zorluk çekmeyeceğimi bilmek demek. Elbette damak zevkini keşfetme konusunda kendi yorumunuz çok daha farklı olabilir. Son zamanlarda yediklerinizi değiştirmeyi denemediyseniz belki de artık elinize bir tabak alıp atalarınızın masasına oturma zamanı gelmiştir. Fakat günümüzde nispeten hareketsiz bir yaşam tarzını benimsediğimiz için, artık çok daha küçük bir tabak kullanmamız gerekecek.

Kararlı diyet girişimlerinde bile beslenmeyle ilgili tavırları ve alışkanlıkları değiştirmenin çok zor olduğunu kabul etmek zorundayız. İşte size bu yolculukta işe yarayacak faydalı bir bilgi: Bazı çalışmalar sonucunda

* Un ve patatesten yapılan bir İtalyan yemeği (ç.n.)

teorik eğitimi deneysel “pişir ve ye” eğitim seanslarıyla birleştirdiğimizde başarılı entegrasyon şansının arttığı ortaya çıkmıştır.²

Tabii bir başka önemli motivasyon kaynağı daha var, hatta birkaç yıl önce eski ABD Başkanı Bill Clinton’ın beslenme düzenini değiştirmesinde de rol oynamıştı: Her canlıda görülen uzun, dolu dolu ve sağlıklı bir hayat geçirme arzusu.

Gözüne güzel görünen her şeyi yemek, iki kalp ameliyatı atlatmak ve aile öyküsündeki kalp hastalığı oranını önüne boyuna düşünmekle geçen bir ömrün ardından Clinton nihayet hayatıyla ilgili bazı ciddi değişiklikler yapmaya karar verip 2010’da neredeyse tamamen vegan oldu.³ Bazen tıpkı Clinton gibi köklü bir değişiklik yapmaya mecbur kalarak beslenme tarzınızı değiştirmeniz gerekebilir. Gerekli motivasyona sahip olsanız da besleyici ve sağlıklı gıdalara erişip fiyatlarını karşılayabilmek zor görünebilir; ancak bu zorlukların üstesinden gelmeye değer.

Pekâlâ, şimdiye kadar neler öğrendik? Düzgün yiyecekler bulun, atalarınız gibi beslenin -ama onlar kadar çok yemeyin-, fiziksel aktivitelerde bulunun ve doğru yolda olup olmadığınızı anlamak için vücudunuzun verdiği ipuçlarına kulak kabartın.

Keşke hayat bu kadar basit olabilseydi. Ütopik bir çözüm olması bir yana atalarımızla tamamen aynı şekilde beslenmek herkese uymaz. Ne de olsa bizler genetik açıdan benzersiz varlıklarız. Tıpkı Şef Jeff ve OTC eksikliğine sahip Cindy örneklerinde gördüğümüz gibi, bireysel irsi özelliklerimizin farkına varmamanın sonucu ölümcül bile olabilir. Her birimiz kendimize özgü genetik mirasla daha uyumlu bir şekilde beslenmeliyiz.

Birazdan keşfedeceğimiz gibi bu kesinlikle modern bir sorun değildir, hatta denizcilikle uğraşan atalarımızın ezbere bildiği bir sıkıntıdır.

BESLENMEYLE İLGİLİ eski zamanlardan kalma kutsal hikâyelerden birinde, İngiliz denizcilerin gemilerdeki taze meyve ve sebze eksikliğinden ötürü iskorbüt adı verilen hastalığa kapılmaları ve bunun sonucunda dişeti kanaması ve vücutta kolay çürük oluşumu gibi belirtiler nedeniyle korkunç acılar çekmesi konu edilmiştir. Elektrikli soğutma yönteminin keşfedil-

mesinden önce denizciler için en ideal yemek bir parça ekmeğe eşlik eden tütülenmiş ve kurutulmuş etlerdi. Aylarca denizde yaşayan erkeklerde bu durum berbat denebilecek beslenme eksikliklerine yol açıyordu ve ilginçtir ki tüm denizciler bu sorunlardan eşit derecede etkilenmiyordu.

Artık turunçgil meyvelerinin C vitamini bakımından zengin olduğunu biliyoruz; böylece çoğu insan bu denizcilerden bazılarının karşılaştığı beslenme bozukluklarını başarıyla önleyebilmektedir. O dönemde denizcilerin tek bildiği şey, limonun ve misket limonunun dişlerinizin dökülmesini önleyebileceği ve diğer iskorbüt belirtilerini uzak tutabileceğiydi.

İşin tuhafı bu gemilerdeki sıçanlar aynı sorundan muzdarip değildi. Bu kemirgen bahriyelilerle mücadele için güvertede tutulan kedilerde de bir sorun görülmüyordu. Peki, neden sıçanlarla kedilerin dişleri de dökülmüyordu?

Karıncayiyenden zebra ya kadar çoğu memeli kuzenimizin vücudunda doğal yollardan C vitamini üretebilen genlerin aktif kopyaları bulunur. Fakat insanlar (ve insanların yanı sıra yalnızca kobay fareleri) metabolizmada doğuştan kaynaklanan genetik bir bozukluk nedeniyle bunu başaramaz. Bu nedenle ihtiyacımız olan günlük C vitaminini tamamen beslenme düzenimize bağlı olarak alırız.

Görünüşe göre bazı ufak denizci grupları turunçgil meyvelerinin büyüsunü yüzyıllar önce keşfetmişti. Hâlbuki İngiliz Amirallığı ancak 18. yüzyılın sonunda Gilbert Blane adlı İskoç bir doktorun teşvikiyle denizcilerinin iskorbütle savaşmak için limon suyu içmelerini sağlamıştı. İmparatorluğun misket limonu açısından zengin Karayip topraklarından dönüş yolculuklarında gemiler limonun yeşil cinsten kuzeniyle dolduruluyordu. Günümüzde İngiliz denizciler için kullanılan “limey” sözcüğünün kökeni “lime” (misket limonu) kelimesine dayanmaktadır.⁴

Bu yöntemi keşfettiğimizde sağlıklı kalmak için günlük ihtiyacımızı karşılayacak minimum limon, misket limonu, portakal vb miktarını belirlemek istedik (bürokrasiyle ünlü İngilizlerin uzun deniz yolculuğunda yanlarına tam olarak kaç tane turunçgil meyvesi almaları gerektiğini bilmeleri şarttı). Modern beslenme biliminin kökü buna dayalıdır ve o

günden beri sağlıklı bir diyet için matematikten faydalanma fikrini esas almaktadır. Dolayısıyla sağlıklı ve aktif bir yaşam için ihtiyacımız olduğu varsayılan günlük besin değerlerini -gram, miligram ve mikrogram cinsinden- belirlemek üzere kullanılan “referans günlük alım değeri” de (daha önce “tavsiye edilen günlük miktar” adıyla biliniyordu) bu fikre bağlıdır. Söz konusu değerlerin büyük kısmı bizim gibi eş benzeri olmayan bireylere yönelik “en ideal” çözümler yerine, ortalama insanın semptomatik bir eksiklikle başa çıkması için gereken ihtiyaçlardan türemiştir.

İşte bu nedenle hepimiz aynı miktarda C vitaminine ihtiyaç duymayız. Ve bireysel açıdan en ideal değere doğru ilerlerken genlerimize bakmaktan başka çaremiz yoktur. C vitamininin vücudumuza girmesine yardımcı olan genlere odaklanan bir çalışmada, araştırmacılar *SLC23A1* isimli taşıyıcı gendeki varyasyonların C vitamini seviyesini beslenme düzenimizden tamamen bağımsız olarak etkilediğini ortaya çıkarmıştır.⁵ Görünüşe göre bazı insanlar ortalamanın üzerinde C vitamini alsa bile kaç turunçgil meyvesi yediğine bakılmaksızın C vitamini seviyesi hep daha düşük çıkacaktır. Kalıtım yoluyla hangi taşıyıcı gen türünü miras aldığımızı keşfetmek vücudumuza başarıyla giren C vitamini miktarını anlamamıza yardım edebilir.

Ancak, doğrudan beslenme tavsiyesinden daha fazlasına ihtiyaç duyuyoruz. Genetik mirasımızdaki bazı farklılıkların, örneğin C vitamini metabolizmasında yer alan *SLC23A2* adlı başka bir gene ait versiyonların spontan erken doğum riskini yaklaşık üç katına çıkarmakla ilişkili olduğunu keşfediyoruz.⁶ Bu durumla C vitamininin kolajen üretimindeki rolü arasında bağlantı olabileceği öne sürülmüştür, çünkü kolajen annenin bebeği vücudunda tutması için gereken gerilme direncini sağlamaya yardım eder.⁷ Beslenme konusunda genetik mirasımızı ciddiye almanın önemi bu örnekle tekrar vurgulanmaktadır.

Genellenmiş beslenme tavsiyeleri bireye indirgendiğinde yanlış olabileceğine göre şu soruların cevabını merak ediyor olabilirsiniz: Doğru narenciye miktarı ne kadardır? Sizin için doğru diyet hangisidir? Ve hangi yiyeceklerden kaçınmanız gerekir? Bu soruların cevabı herkese göre de-

ğışecektir; çünkü miras aldığınız genler ve daha da önemlisi tükettiğiniz besinler genlerinizin davranışını tamamen değiştirebilir.

BU YIL on milyonlarca Amerikalı beslenme şeklini değiştirmeyi deneyecek. Üstelik çoğu başarısız olacak. Çünkü aralarından bazıları, kendisi için genetik açıdan doğru diyeti bilmeden denemeye kalkışıyor ve büyük bir kısmı, amaçlarına zarar veren şeyler yapıyor.⁸

Fakat makul bir diyet uygulama ve yoğun egzersiz yapma önerisi çoğunluktakiler için hâlâ en iyi çare olsa bile esas sorun başkadır: Diyet yapmak zordur.

İnsanlık tarihinin büyük bir bölümünde kıtlık hüküm sürüyordu. Bu kıtlığı azaltma çabasına yiyecek bolluğunun yaşandığı nadir zamanlar da eklenince hepimiz aşırı yemek yemeyi destekleyen genleri miras aldık. Eskiden nadir görülen bu büyük yemeklerden geriye kalorili artıklar kalmışsa vücutlarımız bu artıkları hevesle vücut yağı olarak depoluyordu. Tıpkı kalori cinsinden bir birikim hesabı gibi kullanmadığımız kalorileri depolamak kıtlık geri döndüğünde işe yarıyordu. Ve insanlık tarihinin büyük bir bölümünde bolluktan ziyade kıtlık gördük.

Bugün karmaşık bir sorunla karşı karşıyayız; kalıtsal özelliklerimiz ile bulunduğumuz ortam arasında göze batan bir uyumsuzluk var. Öncelikle, hareketsiz yaşam tarzımızdan ötürü geçinmek için ihtiyacımız olan kalori miktarı geçmiştekiyle aynı değil. Artık bizim yerimize çoğu zor işi yapması ve ulaşımımızı sağlaması için makineleri köle olarak kullanıyoruz. İkincisi, buna bir de ucuz kalorilerin bolluğu eklenince günümüzde obezite oranlarının neden insanlık tarihinde hiç olmadığı kadar yükseldiğini anlamak kolaylaşıyor. Sorun yalnızca tükettiğimiz besin miktarı değil. İlerleyen sayfalarda göreceğimiz gibi yiyecek seçimlerimiz genetik kalıtımımız için ideal olmaktan çok uzak.

Nutrigenomik adı verilen bilim dalı sayesinde çağımızın bireyselleştirilmiş menüsünden neleri çıkarmak gerektiğini anlamaya başlıyoruz. Örneğin, artık laktoza duyarlı olduğunuzu anlamak için karnınızın şişmesini, besin günlüğü tutmayı ve ishal olmayı beklemenize gerek kalma-

dı. Size bu bilgiyi verecek olan genetik test şu an piyasada mevcut. Yeni çıkan şeyleri erkenden denemeyi seviyorsanız belki de şimdiden tek bir gen testinin (mesela laktoz intoleransı için) ötesine geçerek işi ekzomunuzun ve hatta tüm genomunuzun sekanslanmasına kadar vardırmaya karar vermişsinizdir.

Bu bilgiler, önümüzdeki zamanlarda 21. yüzyılın genetiğe dayalı beslenme tavsiyeleri için kullanılabilir. Bu bilgileri kullanarak bir sonraki cappuccino'nuzun kafeinli ya da kafeinsiz seçebilirsiniz. Bu kararı *CYP1A2* geninin hangi türünü miras aldığınızı öğrendiğinizde verebileceksiniz. Bu genin farklı türleri, vücudunuzun kafeini parçalama hızını belirler. Dünyanın en eski uyarıcı ilaçlarından biri karşısında metabolizmanız hızlı veya yavaş çalışabilir.

CYP1A2 geninin farklı bir türüne sahip olmak ve kafeinli kahve tüketmek, geceleri uykunuzu kaçırmaktan çok daha fazla etki yaratabilir. Yine kalıtsal yolla geçen *CYP1A2* türüne bağlı olarak, kan basıncınız aniden yükselebilir ve bu durum sağlık sorunlarına yol açabilir. Bunun, *CYP1A2* geninin kafeini yavaş parçalayan bir kopyasını miras almanız halinde gerçekleştiği düşünülmektedir. Öte yandan, aynı genin kafeini hızlı yakan iki kopyasını miras aldıysanız kan basıncınız büyük ihtimalle aynı şekilde etkilenmeyecektir.⁹

Gelin şimdiye dek genomlarımız ve beslenme hakkında öğrendiğimiz parçaları birleştirmeye başlayalım, çünkü bundan böyle her şey çok daha ilginç bir hâl alacak. Öğrendiğimiz gibi, hayati fonksiyonlarımız yalnızca tekil gen etkileşimlerinin yaşandığı genetik veya çevresel bir kozanın içinde gerçekleşmiyor. Genomlarımızın davranışlarımıza ve yediklerimize karşı nasıl devamlı tepki verdiğinden daha önce bahsetmiştik. Tıpkı tam zamanında üretim (JIT) biçimlerini benimseyen Toyota ve Apple gibi, genlerimiz de devamlı açılıp kapanmaktadır. Genetik ekspresyon yoluyla gerçekleşen süreçte genler daha fazla veya daha az üretim için harekete geçirilmektedir.

Hayatımızın genlerimiz üzerindeki ilginç etkilerine yönelik örneklerden biri kahve içen sigara tiryakilerinde görülebilir. Sigara içenlerin bol

miktarda kahveyi nasıl sorunsuzca tükettiğini hiç merak ettiniz mi?

Cevabı genetik ekspresyonda saklı.

Aslında vücudumuz tüm zehirleri parçalamak için aynı *CYP1A2* genini kullanır. Zehirli içeriğine bakılacak olursa tütünün son derece gürültülü bir genetik eylem çağrısı olduğunu ve bu anlamda sigara içmenin *CYP1A2* genini harekete geçirdiğini veya açtığını görmek şaşırtıcı değildir. Bu gen açılarak aktif hale getirildikçe vücudunuzun kahvedeki kafeini parçalaması kolaylaşır. Sakın beni yanlış anlamayın, daha fazla kahve içip geceleri rahatça uyuyabilmek için sigaraya başlamanızı önermiyorum. Ben yalnızca sigara içmeniz halinde vücudunuzun kafeini parçalama şeklinin değiştiğini, böylece genetik olarak yavaş bir metabolizmanın hızlanabileceğini söylüyorum.

Zaten kahve genetik yapınıza uyum sağlayamıyorsa dilediğiniz zaman kendinize yeşil çay demleyebilirsiniz. Oturup sencha veya matcha çayınızı keyifle yudumlamadan önce yaptığımız her şeyin genetik bir sonucu olduğunu hatırlatayım.

Yeşil çayın bazı kanser türlerini önlemekte rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Kısa bir süre önce araştırmacılar yeşil çaydaki kuvvetli kimyasallardan biri olan epigallocateşin-3-gallat'ı meme kanseri hücrelerine uyguladığında çok önemli iki sonucun ortaya çıktığını fark etti. Meme kanseri hücreleri apoptoz adlı bir hücre sel süreç aracılığıyla kendini öldürmeye başladı, kendini öldürmeyen hücrelerin büyümesi ise son derece yavaşladı. Azgın kanser hücreleri için yeni tedaviler arıyorsanız bekleninizi karşılayacak gelişme tam olarak budur.

Kanser hücrelerinin davranışlarını değiştirmeye nasıl ikna edildiği konusundaki ayrıntılar incelenirken epigallocateşin-3-gallat'ın olumlu epigenetik değişimleri teşvik edebileceği netlik kazanmıştır. Bu olumlu değişimler gen ekspresyonunu düzenlemeye yardım için çalışan açık ve kapalı DNA modifikasyonlarıdır. Hücreler vücudumuzun kolektivist biyolojik manifestosuna uymaktan vazgeçme kararı aldığı anda bu önemli ve hayati adımlar hücreleri kontrol altında tutmaya çalışır. Hücreler işbirliği yapmayı bırakarak tahrip edici bir saldırıya başladığında kansere yakalanırsınız.

Genlerimizle yediklerimiz, içtiklerimiz ve hatta tütün kullanımımız arasındaki etkileşimi inceledikçe bu etkileşimlerin sağlığımızı korumak açısından ne kadar önemli olduğu daha kolay anlaşılır.

Aynı genomları miras alan ve aynı şekilde beslenen tek yumurta ikizleri üzerindeki inceleme sonucunda bugün beslenme yapbozumuzun hayati önem taşıyan eksik parçasını gün yüzüne çıkarıyoruz.

İşte bu yüzden, artık sizi mikrobiyomunuzla tanıştırma zamanı geldi.

İNSAN BAĞIRSAGI, mikrobiyal biyoçeşitliliğin akıllara durgunluk verecek kadar karmaşık bir örneğidir.

Ufak görünmesine rağmen devasa boyutlardaki bu ekosistemin başlıca iki aktörü Bacteroidetes ve Firmicutes filumlarıdır.¹⁰ Bu grupların her birinde yer alan tüm türleri bir araya getirdiğinizde yüzlerce farklı mikrop türü elde edersini, üstelik herkesin mikroskobik hayvanat bahçesi birbirinden az da olsa farklıdır.

İçinizde yaşayan mikroplar için ağzınızdan anüsünüze uzanan yaklaşık dokuz metrelik boru adeta bir gezegendir. Dolambaçlı kıvrımları, lunaparktaki hız trenlerinde olsa en deneyimli maceraperestin bile boyunun ölçüsünü almasına yetecek düzeydedir. Ve her kısımda değişen koşullar, tıpkı denizin dibinden çıkıp bir volkanın içine ve oradan da yağmur ormanlarının yeşilliklerine dalmaya benzer.

Bu nedenle, gastrointestinal sistemin fetal gelişim sırasında vücudumuz tarafından inşa edilen en karmaşık yapılardan biri olması muhtemelen şaşırtıcı gelmeyecektir. Size Cirque du Soleil'e benzeyen gelişim süreci hakkında bir fikir vermek adına şunu söyleyeyim: Fetal gelişimimizin bir noktasında, bağırsaklarımız dışa doğru büyüyerek göbek bağımızın bulunduğu bölgeye uzanır. Karın boşluğuna sağ salım geri dönmek için bağırsakların tıpkı yılan oynatıcısının sepetine giren bir yılan gibi kıvrılarak çöreklenmesi gerekir. İşte bu nedenle işler çabucak sarpa sarabilir. Bağırsaklar vücuda dönüş yolunda tuzağa düşerse bir tür bağırsak ve göbek fıtığı olan omfalosel meydana gelebilir. Bağırsaklar sağ salım karın içine dönmeyi başarır ama vücut duvarı düzgün kapanmazsa gastroşizis

oluşabilir. Bu durum sonucunda bağırsak parçaları gelişim sırasında vücudun dışında kalarak bir yarık veya çatlaktan dışarı taşar. Bağırsaklar ve amniyon sıvısı normalde karşı karşıya gelmeyeceği için dışarı çıkan bağırsaklar genellikle zarar görür ve cerrahi müdahaleyle çıkarılarak yeniden bağlanmaları gerekir.¹¹ Bu sorunlar, ilerleyen zamanlarda karmakarışık bir fizyolojik ve mikrobiyal akına ev sahipliği yapacak olan sistemin gelişiminde yaşanabilecek pek çok terslikten yalnızca birkaçıdır.

Aklımıza getirmekten pek hoşlanmasak da bağırsaklarımızın içinde olup bitenler hakkında bilgi edinmek kendi sağlığımızla iletişimi sürdürmenin yeni yollarından biri olabilir.

Bu konuyu daha iyi anlamak için gelin Çin'e ufak bir ziyarette bulunalım. Çin'deki Şanghay Jiao Tong Üniversitesi'nde görev yapan bilimciler, kısa bir süre önce beslenme bilimi dünyasında çığır açan bir gelişmeye imza attı.

Olaylar şöyle gelişti: Hastalıklı bir obezin (yaklaşık 175 kilo ağırlığıyla ortalama bir sumo güreşçisi kadardı) bağırsaklarını inceleyen bilimciler, *Enterobacter* olarak bilinen cinse ait bakterilerin yoğunluğunu fark etti. *Enterobacter* pek çok insanda bulunmakla birlikte bu hastanın vücut sistemindeki bakteriyel oluşumların yüzde 35'ini oluşturuyordu. Bu sayı çok yüksekti. Neler olup bittiğini daha iyi anlamak isteyen araştırmacılar hastadan bir bakteri suşu aldı ve bunu tamamen mikropardan arındırılmış bir ortamda yetiştirilen farelere uyguladı.

Doğrusu hiçbir şey olmadı.

Bu sonucun ardından deneye nokta koyulabilirdi. Fakat Şanghaylı bilimciler, hastanın yüksek oranda yağ içeren beslenme şeklinin *Enterobacter* bulaştırılan farelere uygulanması halinde neler olacağını görmek istediler. Minik tüylü dostlarını McDonald's şubelerinden birine götürerek bolca yağ ve şeker içeren double cheeseburger, büyük boy meşrubat ve patates kızartması menüsünden ısmarladılar. Şaşırmayacağınıza eminim ama fareler şişmanladı.

Gelelim asıl enteresan noktaya: Temel bilimsel prosedür uyarınca bilimciler denek farelere uygulanan yüksek yağ içerikli beslenme şeklinin

aynısını başka farelerden oluşan bir kontrol grubuna da uyguladı, fakat bu gruba *Enterobacter* aşılmadı. Ve bu fareler tıg gibi incecik kaldı.¹²

Peki, sorun obez adamın beslenme şekli miydi? Aynen öyle. Fakat hastanın aşırı kilosunun tek nedeni bu olmayabilirdi.

Belki de zamanla genetik, beslenme şekli ve belirli mikropların birlikteliği sayesinde dengeyi nasıl değiştirebileceğimizi görüp bunların değerini anlayacağız.

Obezitenin “bulaşıcı olmadığı” kesin ama bakterileri yayabiliriz. Bu tür bakteriler yağlara karşı verilen sağlıksız tepkilere potansiyel olarak katkıda bulunuyorsa aynı etkiye sebep olabilir.

Fakat konu kendi mikrobiyomlarımızın, yani vücudumuzun içinde ve dışında yaşayan mikroplar ve DNA’larından oluşan hayvanat bahçesinin sağlığımız üzerindeki etkisine geldiğinde düşünmemiz gereken tek şey kilo artışı değildir. Kalbimizi de düşünmemiz gerekiyor.

Kırmızı et ve yumurtanın kardiyovasküler sisteminize zarar verdiğini duymuşsunuzdur. Fakat şunu bilmeyebilirsiniz: Uzun zamandır sandığımızın aksine kalp krizi riskinin artmasına neden olan faktörler sadece doymuş yağ ve kolesterol değildir. Ama bu yiyeceklerde sık rastlanan karnitin adındaki bir bileşik nedeniyle risk yükselebilir. Karnitin tek bşınayken zararı dokunmaz. Fakat çoğumuzun bağırsaklarında yaşayan mikrobiyomu oluşturan bakterilerle buluştuğunda, trimetilamin N-oksit (TMAO) adlı yepyeni bir kimyasal bileşiğe dönüşür ve bu bileşik kan dolaşımımıza girdiğinde kalbimiz için kötü sonuçlar doğurur.¹³

Bugüne dek, insan mikrobiyomunu oluşturan mikroorganizmaların neden olabileceği sağlık etkileri insan genomundan çok daha az dikkat çekmiştir. Fakat bu durum değişecek, çünkü mikrobiyomun beslenme ve genler kadar önem taşıdığı giderek daha açık hale geliyor. Aynı genomlara sahip tek yumurta ikizlerinin bile mikrobiyomları her zaman aynı değil, özellikle de aynı kiloda değillerse.

İşte bu nedenle, genetik mirasımızın bekçisi olmanın önemini öğrendiğimiz şu günlerde mikrobiyomumuzun sağlığıyla daha yakından ilgilenmemiz akıllıca olabilir. Bunu yapmanın en kolay yollarından biri

sabun, şampuan ve hatta diş macunu gibi antibakteriyel ürünlerin gelişigüzel kullanımına karşı alternatifler geliştirmektir. Ayrıca tedbiri elden bırakmamak için doktorunuz bir hisşımla antibiyotik reçetesi yazmadan önce bu reçetenin mutlaka gerekli olup olmadığını sorabilirsiniz. Defalarca kez öğrendiğimiz gibi baskıyla sağlanan siyasi rejim değışikliği ya da ilaçların neden olduğu mikrobiyal değışiklik, beklenmedik ve uzun vadeli sonuçlara sebep olabilir.

TÜM BUNLARIN yarattığı karmaşıya bakınca buradan hangi yöne gideceğinizi kestirmeye çalışmaktan vazgeçerseniz anlarım. Ama kendimiz ve beslenme şeklimiz hakkında öğrendiklerimizi ve bu genetik bilgilerin bizi nereye götüreceğini duyunca heyecanlanmanızı sağlayacak iyi bir önerim var. Bunun için acil servise dönmemiz gerekiyor; saatler 04:30'u göstermeden hemen önce acil servise vardığımda Cindy ve annesini beklerken buldum.

Hastane ekibi kabul işlemini başlatmıştı ve Cindy'nin delicesine ihtiyaç duyduğu ekstra glikoz ve sıvıları koluna bağlanan serum hortumuyla aldığını görünce sevinmişim. Cindy'ye glikoz verilmesi çok önemliydi, çünkü proteini kalori kaynağı olarak kullanırken OTC eksikliği nedeniyle amonyak seviyeleri yükselecekti. Amonyak seviyelerinin yükselmesi vücudu için, özellikle de gelişmekte olan hassas beyni için zararlıydı. Annesinin telaşa kapılmasına yol açan letarji ve kusma gibi diğer belirtilerin sebebi de kısmen buydu.

OTC tedavisinin geçmişe kıyasla çok daha agresif olmasının nedenlerinden biri, amonyak seviyelerinin yükselmesi sonucunda beyinde hasar oluştuğunu artık çok daha iyi bilmemizdir. Bilhassa şiddetli vakalarda tedavi seçeneklerinden biri "neşterli gen tedavisi"dir. Bu tedavi türünde OTC'li hastalara karaciğer nakli yapılır ve nakil için özellikle hastaya kalıtımla geçen kusurlu genin fonksiyonel bir kopyasını sağlayan karaciğer tercih edilir.

Neyse ki, Cindy'nin durumu karaciğer nakli gerektirecek kadar ağır değildi. Fakat hızla değışen tedavi seçenekleri sayesinde OTC eksikliği eskisi gibi vahim bir teşhis olmaktan çıktı.

Kan tahlillerinin sonuçlarına bakmak için beklerken (kan örneği bu-
zun içinde laboratuvara yetiştirilmişti) son yıllarda tıp dünyasında mey-
dana gelen onca önemli değişikliği düşündüm. Eskiden olsa Cindy'nin
genetik bir hastalık taşıdığını iş işten geçinceye kadar bilemeyecektik. Bu
da günümüzdeki doktorların bir hastanın durumunu değerlendirmek
için hangi testlerin gerektiğini bilmek zorunda olduğunun altını çiziyor.

Cindy'nin laboratuvar sonuçları nihayet geldiğinde vücudundaki
amonyak yükünün tahmin ettiğimiz kadar kötü olmadığı ve organlarının
önemli bir işlevsizlik belirtisi göstermediği anlaşıldı.

Haberler iyiydi. Konsültasyon notumu tamamlayıp geceki işlerimizi
devralacak gündüz ekibine e-posta gönderdikten sonra biraz bitkin düş-
tüğümü hissettim. Demek ki üç buçuk saatlik uyku yeterli olmamıştı.

Duş alıp üzerimi değiştirmek için uykulu gözlerle eve dönerken
Cindy'ninki gibi hastalıkları anlamaya yönelik girişimlerimize gölge
düşüren biyokimyasal ve genetik gizemlerin ne kadar önemli olduğunu
uzun uzadıya düşündüm. Bu cesur çocukların ve ailelerinin gece gündüz
demededen yaşadıklarına tanıklık etmek benim için yeni düşünme yolları-
nın fitilini ateşliyor ve bazen klinik araştırma için yeni fırsatlara yönlen-
diriyor. Bu muhteşem ailelerin tıp dünyasındaki yolculuklarına katılarak
birlikte zaman geçirme şerefine nail olmasaydım yeni keşif yollarını kaçı-
racağımdan eminim.

Birazdan göreceğimiz üzere, Cindy gibi çocukları geç olmadan tespit
ederek hayatlarında fark yaratma imkânını yeni tarama yöntemlerinin ge-
liştirilmesine borçluyuz; bu sayede Cindy'nin özel bir beslenme rejimine
ve uzman tıbbi bakıma ihtiyaç duyduğunu keşfettik. Kişiye özel genetik
beslenme alanında nereye gittiğimizi görmek için başlangıç noktamızı
bilmek işe yarayabilir. Siz ya da sevdikleriniz 1960'ların sonlarından son-
ra doğduysanız bu konu büyük ihtimalle sizi de ilgilendiriyor.

HER ŞEY 1920'lerin sonunda, yine endişeli bir anneyle başladı.

Borgny Egeland adındaki Norveçli kadın, iki minik çocuğu için çare-
sizce yardım istiyordu. Liv adındaki kızı ve Dag adındaki oğlunda şiddetli

zekâ geriliği vardı ve Egeland çocuklarının bebeklik döneminde bu durumdan etkilenmemiş olduğuna emindi. Kim olursa olsun çocuklarına yardım edebilecek birini bulmak için doktor doktor gezen, hatta üfürükçülere kadar başvuran kadının tüm çabaları nafile çıkmıştı.¹⁴

Neyse ki, Asbjørn Følling adındaki bir doktor ve kimyager, Egeland'ı ciddiye almaya karar vermişti. Çoğu doktor Egeland'ı hiçe sayarken, Følling çocuklarının yaşadığı dramı öğrenince kadına dikkatle kulak kesildi, özellikle çocukların idrarının çok ağır ve tuhaf bir kokuya sahip olduğunu öğrenince merakı artmıştı.

Følling'in talebi üzerine Liv'in idrar numunesi laboratuara ulaştığında, ilk bakışta her şey sıradan görünüyordu; tüm rutin testler normaldi. Fakat geriye son bir test kalmıştı: Vücudun enerji için glikoz yerine yağ yakması durumunda ürettiği keton adlı organik bileşiklerin var olup olmadığını kontrol etmek için birkaç damla demir klorür. Keton varsa demir klorür testinde Liv'in idrar renginin sarıdan mora dönüşmesi gerekiyordu. Fakat yeşile dönüşmüştü.

Meraklanan Følling bu kez erkek kardeşi Dag'dan bir numune alınmasını istedi. Demir klorür testinde idrar rengi yine yeşil çıktı. İki ay boyunca Egeland bilimciye çocuklarının idrar numunesini getirip durdu ve iki ay boyunca bu anormal tepkinin nedenini tespit etmeye çalışan doktor, nihayet fenilpirüvik asit olarak bilinen bir kimyasal bileşikte karar kıldı.

Følling, haklı olup olmadığını görmek için gelişim engelli çocuklara hizmet veren Norveç kurumlarından topladığı ilave numuneleri inceledi ve bu çocuklardan alınan sekiz idrar numunesinin (ikisi kardeşlerden alınmıştı) daha demir klorüre aynı şekilde tepki verdiğini tespit etti.

Følling binlerce zekâ geriliği vakasına sebep olduğu anlaşılabilecek kimyasal suçluyu tespit etmişti. Hastalığa bu çocukların protein açısından zengin yüzlerce yiyecekte yaygın olarak bulunan fenilalanin adlı kimyasal parçalamasını engelleyen doğuştan bir genetik metabolizma kusurunun (Cindy'nin OTC hastalığına benzer) yol açtığını başka doktorlar ancak on yıllar sonra anlamıştı.

Egeland'ın ilk şüphesi doğru çıkmıştı; çocukları doğduğunda hiçbir

zekâ geriliği belirtisi taşımıyordu. Zamanla *fenilketonüri* (PKU) adını alan bu kalıtsal metabolik hastalık, çocukların kan dolaşımında yüksek düzeyde fenilalanin birikmesine neden oluyor ve sonuçta beyinlerinde geri dönüşü olmayan toksik etkilere yol açıyordu.

Fakat konuyu toparlayan bilimciler, PKU teşhisi konulan hastalara uygulanabilen ve gerçekten de zekâ geriliğini önleyen özel bir diyet geliştirdi. Yapılması gereken tek şey çocukların telafi edilemeyecek belirtiler göstermeden önce saptanıp bu yeni diyetle geçiş yapmalarını sağlamaktı.

PKU hastaları nasıl tespit edilebilirdi, hem de hiçbir şeyi şansa bırakmayacak kadar erken bir safhada? Bu sorun, kariyerine kanser araştırmacısı olarak başlayan doktor ve bilimci Robert Guthrie tarafından çözüldü. Guthrie'nin planladığından çok daha farklı bir profesyonel rota çizmesinin ve onkoloji alanında araştırma yapmayı bırakarak zekâ geriliğinin nedenlerini ve nasıl önlenebileceğini incelemeye başlamasının nedeni oldukça kişiseldi.

Oğlu ve yeğeni zekâ geriliğine sahipti. Fakat yeğenin bilişsel bozukluğu zamanında önlenmiş olabilirdi.

Çünkü yeğeni doğuştan PKU hastasıydı.

PKU'yu tespit etme sorunuyla mücadele etmek için kanser araştırmacı deneyiminden vazgeçen Guthrie, yeni doğan bebeklerin topuğundan alınarak ufak kartlarda saklanan küçük kan örnekleri üzerinde PKU testinin yapılabileceği bir sistem tasarladı. Daha sonra Guthrie kartları adıyla anılacak bu kartlar, 1960'larda ABD genelinde ve ilerleyen yıllarda düzinelerce ülkede rutin olarak kullanılmaya başladı. Yıllar geçtikçe bu kartlar pek çok başka hastalığın tespitine de yaradı.

Borgny Egeland'ın tüm engellere rağmen çocuklarının zekâ geriliğinin nedenini bulmaya karar vermesi ile Guthrie'nin testlerinin yaygın olarak kullanıma geçmesi arasında 40 yılı aşkın bir süre vardı. Elbette bu gelişme ortaya çıktığında Egeland'ın çocukları için artık çok geçti.

Bu trajedinin derinliği nasıl kelimelere dökülebilir ki? Borgny ile başlayıp Guthrie ile tamamlanan ve daha aydınlık bir geleceğe yol alan bu uzun soluklu maceranın ihtişamını layıkıyla anlatmamız da imkânsız.

Bunun için sizi Nobel ve Pulitzer ödüllü yazar Pearl Buck'ın yetenekli kalemiyle baş başa bırakıyorum; Buck aynı zamanda PKU hastalığından muzdarip görünen bir kız çocuğunu evlat edinmişti:

“Böyle gelmiş diye böyle gitmek zorunda değil. Bazı çocuklarımız için artık çok geç, ama bu hastalık insanlara çoğu trajedinin aslında nasıl da fuzuli olduğunu gösterebilirse engellerle dolu hayatları anlamsız kalmayacaktır.”¹⁵

Egeland'ın çocuklarının trajedisi kesinlikle anlamsız değildi.

Günümüzde, Guthrie kartları ve bunun sonucunda geliştirilen yenidoğan taraması artık düzinelerce farklı metabolik hastalığı da kapsıyor; işte nadir görülen bir hastalığın hepimiz için geniş kapsamlı etkiler yaratabileceğine başka bir örnek daha. Fakat yenidoğan taraması bile yeterince kapsamlı değildir. Bazılarına göre beslenmeyle ilgili ufak kararların sağlığımız üzerinde yaratabileceği büyük farklar ancak sofistike genetik testler sayesinde ortaya çıkabilir.

RICHARD'LA 2010 yılının ilkbaharında, Manhattan'ın yağmurlu bir sabah vaktinde tanıştım.

İçeri girdiğimde muayene odasının duvarları arasında top gibi sekiyordu. Sonradan öğrendim ki bu hareketler çocuk için son derece normalmiş.

Ele avuca sığmazlığın 10 yaşındaki erkek çocuklarında sıkça görüldüğü kesin. Fakat bu çocuğun diğerlerinden farkı *Where the Wild Things Are / Vahşi Şeyler Ülkesinde* kitabındaki Max'ı gölgede bırakacak kadar hareketli olmasıydı, sonuç itibarıyla okulda başı bir türlü beladan kurtulmuyordu.

Fakat Richard'ın hastaneye asıl geliş nedeni bu değildi. Bacağı yaralandığı için getirmişlerdi.

Richard görünürde baştan ayağa sağlıklı bir tablo çiziyordu. Peki ya yenidoğan taraması? Tamamen normaldi. Yıllık check-up sonuçları? Tam ortalama düzeydeydi. Öylesine sağlıklı görünüyordu ki, doğrusu bir sorunu olduğunu anlamak epeyce zaman almıştı. Üstelik eğer Richard'ın tekrarlayan şikâyetleri bazı üstün başarılı doktorların dikkatini çekmemiş

ve doktorlar kolay ama bilimsellikten uzak “büyüme ağrıları” teşhisini kabul etselerdi, belki de hiçbir şeyden haberimiz olmayacaktı.

Çocuğun bacağındaki ağrı için başka makul bir açıklama bulamayan doktorlar gen testi yapmaya karar verdi; test sonucuna göre Richard daha önce Cindy’de gördüğümüz OTC eksikliğinden muzdaripti.

Cindy’nin OTC belirtileri nedeniyle sık sık hastaneye geldiğini hatırlıyorsunuzdur. Fakat Richard’ın OTC durumu kendini çok farklı ifade ediyor, esrareniz bacak ağrıları dışında çocuğu hiç etkilemiyor gibi görünüyordu. Bu ağrıların nedeni vücudunda normalin üzerinde seyreden amonyak seviyesiyle bağlantılı olabilirdi.

Fakat Richard’ın diğer belirtileri öylesine hafifti ki varlıkları bile meçhuldü; hatta kendisi de, babası da bir sorun olduğuna inanmakta zorluk çekiyordu. Richard’la tanıştığım gün arka cebinden alüminyum folyoya sarılmış bir sucuk parçası sarkıyordu; üstelik OTC eksikliğine sahip kişilerin yüksek dozda proteini kaldıramaması nedeniyle düşük proteinli bir diyeti denemesi öğütleniyordu ve bu tavsiye Richard’la ebeveynlerine defalarca kez söylenmişti.

O sucuk parçası, çocuğun belirtilerinin neden çözüme kavuşturulamayacağına dair bir ipucuydu.

Richard’ın ailesi, çocuğun okuldaki ve evdeki konsantrasyon eksikliğine ilişkin raporların tam olarak davranışsal olmadığını, aslında fizyolojik olduğunu fark etmemişti. Çoğu insanın vücudunda amonyak düzeyinin normalden yüksek olması titreme, nöbet ve komaya yol açabilir; fakat Richard’ın yükselen değerleri büyük ihtimalle kavgacılığı ve konsantrasyon güçlüğüne tetikliyordu.

Size karşı dürüst olacağım, ben de ilk bakışta anlamamıştım. Richard’ı ilk görüşmemizin ardından evine uğurlarken diyetine daha sadık kalması gerektiğini tembihledik; çünkü bacaklarının ağrısını gidermeye yarayabileceğini düşünüyorduk.

Richard’ın sorunlarının yüzeysel olmadığı ancak üç ay sonra geri döndüğünde anlaşıldı; bu kez diyetine çok daha katı bir şekilde bağlı kalmıştı. Sevindirici haber, artık bacakları ağrıymıyordu ama asıl büyük sürpriz

okulda fevkalade başarılı olmasıydı. Artık daha sakindi. Daha dikkatliydi. Vahşi Şeyler Ülkesi'nin o eski kralından eser kalmamıştı.

İlerleyen aylarda Richard'ın olağanüstü değişiminin olası sonuçları hakkında uzun uzun düşündüm. Dışarıda başka Richard'lar da olduğundan eminim. Muhtemelen sayıları çok daha fazla ve genetik yapılarına uygun olmayan yiyeceklerle beslendiklerinin farkında bile değiller. Hastalıkları metabolik bir uçurumun kenarına yaklaştıracak kadar şiddetli olmayabilir; fakat belki de müdürün odasına gitmelerini garanti etmeye yeterlidir.

Bu tür çocukları genellikle son derece uzman tıp merkezlerinde gördüğüm için tedavinin birinci basamağında metabolik rahatsızlıklara sahip kaç hastayı gözden kaçırdığımızı, ayrıca kaç hastanın hastaneye adım bile atmadığını merak ediyorum.

Bilişsel bozukluk ve hatta otizm spektrum bozukluğu teşhisi konulan kaç kişinin aslında daha önce hiç teşhis edilmemiş ve müdahale görmemiş gizli bir metabolik hastalığa sahip olduğunu da bilmiyoruz. Örneğin PKU'yu anlamadan, bu çocuklardaki zekâ geriliğinin tedavi edilmemiş bir metabolik rahatsızlıktan kaynaklandığını anlayamazdık.

Umarım bilimsel gelişmeler arttıkça Richard gibi vakalar daha iyi anlaşılacak. İnsanların bireysel genetik ve metabolik ihtiyaçlarına yönelik tıbbi müdahaleler ve basit yaşam tarzı değişiklikleriyle daha fazla kişinin hayat standardını yükseltebileceğiz.

ÖYLEYSE CINDY, Richard ve Jeff bize beslenme hakkında ne öğretebilir? Yanıt şu; hepimiz genomlarımız açısından birbirimizden farklıyız ve epigenomlarımız, hatta mikrobiyomlarımız açısından tamamıyla eşsiz varlıklarıyız. Beslenme şeklimizi en uygun hale getirmek, beslenme eksikliklerini önlemekle aynı şey değildir. Genlerimizi ve metabolizmamızı araştırarak bizim için en uygun yiyeceklere dair ipuçları bulabiliriz ve bulmalıyız da. Bu bulgular, tüketmemiz ve tüketmememiz gereken besinler hakkında önemli çıkarımlar sağlayacaktır.

Artık nadir genetik hastalıklara sahip insanlar için hazırlanan özel di-

yetlerin ötesine geçmek üzereyiz. Genetik sekanslama aracılığıyla öğrendiğimiz sırlar sayesinde kendi kalıtsal genetik profilimize göre hazırlanan bir yemek sofrasına davet edilmenin eşiğindeyiz.

İlerleyen sayfalarda göreceğimiz gibi genetik mirasımıza göre giderek daha da kişiselleşen tek şey beslenme şeklimiz değil. Şimdi sıra ecza dolaplarımızı karıştırmaya geldi.

BÖLÜM 6

Genetik dozaj

**Ölümcül ağır kesiciler, önleme paradoksu ve Buz Adam Ötzi
tıbbın çehresini nasıl değiştiriyor?**

Her yıl, doktorları tarafından verilen ilaç dozunun birebir ayarısını kullanan binlerce insan ölüyor ve çok daha fazlası akut hastalığa yakalanıyor.

Bu durum doktorların ihmalkârlığından kaynaklanmıyor. Aslında çoğu vakada önerdikleri doz, ilaç üreticilerinin ve profesyonel tıp kurumlarının tavsiyelerine harfi harfine uygun. Bu advers ilaç reaksiyonlarından çoğunun nedeni genlerimizde yatıyor. Tıpkı kafeinin metabolize edilmesi gibi kimilerimize genetik olarak bazı ilaçları daha iyi parçalama kabiliyeti bahşedilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları her zaman kalıtsal genlerinizin versiyonundan kaynaklanmayabilir. Kalıtsal bir geninizin kopya sayısı da bir o kadar önemli olabilir. Bazılarımızda kalıtımla geçen DNA sayısı başkalarına kıyasla biraz daha fazla veya azdır; tahmin edebileceğiniz gibi bu durum insanlar arasında pek çok varyasyona zemin hazırlar. Kalıtım yoluyla size aktarılanları genetik test veya sekanslama yaptırmadan öğrenmeniz imkânsızdır.

Genomunuzda bir delesyon varsa ve bunun sonucunda gelişiminiz veya sağlığınız için hayati öneme sahip bilgileri barındıran DNA'da eksik bölümler bulunuyorsa, bu genetik değişim büyük ihtimalle spesifik bir sendroma neden olacaktır. Fakat DNA materyalinde bir duplikasyon varsa olası sonuçları her zaman belirgin olmaz.

Bazen fazladan birkaç DNA'ya sahip olmak hiçbir etki yaratmazken, bazı durumlarda hayatınızı derinlemesine değiştirebilir. Az sonra göreceğimiz gibi yaygın olarak kullanılan bir ilaç tedavisinin fazladan birkaç DNA nedeniyle ölümcül hale gelmesi bile mümkündür. Şimdiye kadar verilen ipuçlarından anlaşılacağı üzere genomunuza yaptıklarınız en az kalıtsal genleriniz kadar önemlidir. Bu yaşam tarzı seçimlerine hangi ilaçları kullandığınızı da dâhildir.

İçler acısı bir vakada, Meghan adındaki küçük bir kız rutin tonsillektominin, yani bademcik ameliyatının ardından hayatını kaybetmişti; üstelik ölüm nedeni vücudunun anestezi ya da ameliyatı kaldıramaması değildi. Aslında ameliyat başarılı geçmiş ve Meghan ertesi gün taburcu edilmişti. Ölüm nedeni doktorlarının küçük kız hakkında hayati öneme sahip bir bilgidenden haberdar olmamasıydı. Kimse Meghan'ın genlerine bakmamıştı.

Meghan belki de hayatı boyunca genetik kodundaki hiçbir farklılıktan haberi bile olmadan yaşayabilirdi. Meghan'ın genomunda kalıtım yoluyla geçen son derece ufak bir duplikasyon vardı ve DNA'sında ufak tefek farklılıklar bulunan milyonlarca insaninkinden değişik sayılmazdı. Genomundaki bu küçük duplikasyonun konumu nedeniyle *CYP2D6* geninin anne ve babadan birer tane alınan iki kopyasıyla karşılaşmayı beklerken, Meghan'da üç kopya vardı.¹

Ve tıpkı kendisinden önceki milyonlarca hasta gibi ona da ameliyat sonrası ağrısını dindirmek için kodein ilacı verilmişti. Fakat Meghan'ın genetik mirası nedeniyle vücudu bu ilacın ufak dozlarını yüksek dozda morfine dönüştürüyordu. Hem de hızla. Çoğu çocukta ağrıyı azaltmaya ve rahatlamalarını sağlamaya yarayan doz tavsiyesi, Meghan'da aşırı doz ve ölümle sonuçlanmıştı.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, bu nedenle 2013 yılında nihayet tonsillektomi ve adenoidektomi sonrası kodein kullanımını yasaklama kararı aldı.² Söz konusu trajediyi pekiştiren bir diğer unsur da bu tepkinin nadir görülen bir tepki olmayışındır. Avrupa kökenli bireylerin yüzde 10'u ve Kuzey Afrika kökenlilerin yüzde 30'a varan bir kısmı, kalıtım yoluyla geçen genlerin versiyonlarından ötürü belirli ilaçları³ ultra hızlı metabolize etmektedir.

Hastalara yazdığımız ilaç sayısına ve genetiğin geniş yelpazesine bakılırsa kodeinin pediatrik popülasyonda kullanımı, insanların iyileşmesine yardımcı olmayı hedefleyen pek çok ilacın tam tersi etki yaptığı örneklerden yalnızca biri gibi görünmektedir.

Görece basit genetik testler sayesinde artık opiat adı verilen uyuşturucu ilaçlar gibi belirli ilaçları ultra hızlı ve ultra yavaş metabolize eden kişileri tanımlamaya yönelik araçlara sahibiz. Fakat yakın zamanda doktorunuz size Tylenol 3 formunda kodein gibi bir opiat verdiyse büyük ihtimalle bu tür bir kontrolden geçmediniz.

Öyleyse söz konusu testler neden daha proaktif kullanılmıyor? Bu harika bir soru. Kendinizin ya da çocuklarınızın belirli ilaçlarla tedavisine müsaade etmeden önce doktorunuza bu konuyu açmanızı kesinlikle tavsiye ediyorum.

Elbette bazıları için riskli olması herkes için riskli olduğu anlamına gelmez. Bazı insanlar için kodein tamamen güvenli ve etkili bir ağrı kesici seçeneği olabilir.

Yani genetik mirasınıza duyarlı hiçbir ilaç için tavsiye edilen ortalama dozun kullanılmadığı, bilakis çok sayıdaki genetik faktörü göz önünde bulunduran ve bunun sonucunda tam olarak doğru, yani tam anlamıyla size uygun dozajlar sağlayan kişiye özel reçetelerin hazırlandığı bir dünyaya doğru ilerliyoruz ve umarım hedefe çok geç olmadan ulaşırız.

Genomlarımızın sadece *çoğu kişide işe yarasa da herkeste* aynı etkiyi göstermeyen ilaç dozlarına yönelik tavsiyelerde değil, önleyici sağlık stratejilerine verilen tepkiler üzerinde de önemli bir rol oynadığını anlamaya başlıyoruz. Bunun sizin açınızdan ne anlama gelebileceğini ve size verilen sağlık tavsiyelerini daha iyi anlamanız için sizi Geoffrey Rose ile tanıştırmak ve ismiyle müsemma Önleme Paradoksu hakkında bilgi vermek istiyorum.

BAZI DOKTORLAR klinisyendir. Bazıları da araştırmacı. İkisini birden yapmak herkesin harcı değildir ve her ikisini birden becerebilenlerin tümü de bunu isteyerek yapmaz.

Fakat benim gibi bazı doktorlar için laboratuvar araştırmasının hastala-

rın yaşamına nasıl yansıdığını görme fırsatı, bizlere olağanüstü imkânlar, muazzam içgörüler ve insanlara yardım etmek için ön saflarda olmanın verdiği eşsiz ayrıcalık hissini sunmaktadır.

Geoffrey Rose'un motivasyon kaynağı da buydu. Kronik kardiyovasküler hastalıklar konusunda dünyanın önde gelen uzmanlarından ve dönemin seçkin epidemiyologlarından biri olan Rose'un Londra'daki tarihi Paddington bölgesinde yer alan St. Mary's Hastanesi'nde klinik çalışmalar yapmasının nedeni, kesinlikle araştırma topluluğunun bu yöndeki talepleri değildi. Fakat Rose on yıllar boyunca, hatta neredeyse hayatını yitirmesine neden olan ve bir gözündeki görme yetisini kaybetmesine yol açan korkunç araba kazasından sonra bile hastalarını muayene etmeyi sürdürdü. İş arkadaşlarına anlattığı kadarıyla hastalara bakmaya devam etmesinin nedeni, epidemiyolojik teorilerinin klinik bulgularla bağdaştığından daima emin olmak istemesiydi.⁴

Rose'un belki de en bilinen çalışması toplum geneline hitap eden önleme stratejilerine -mesela kalp hastalığına karşı uygulamaya geçirdiğimiz eğitim ve müdahale önlemleri- yönelik ihtiyacın altını çiziyordu. Fakat bu tür programların halk sağlığı üzerindeki başarısızlıklarının da tamamen bilincindeydi. Toplum genelinde riski azaltan bir yaşam tarzı önleminin bireysel olarak hiçbir fayda sağlamayabileceğini ya da çok az fayda sağlayabileceğini ifade etmek için buna Önleme Paradoksu adını verdi.⁵ Bu yaklaşım bütünün başarısına ayrıcalık tanımakta ve genetik çoğunluk kalıplarına uymayan azınlığın ihtiyaçlarını karşılamayı ihmal etmektedir.

Kısacası, 1.80 boyunda ve 85 kilo ağırlığındaki beyaz erkeklerde mu-cize olarak görülen ilaç sizde hiçbir işe yaramayabilir. Bölümün başında Meghan'a yazılan kodein reçetesinde gördüğümüz gibi ölümünüze bile yol açabilir.

Buna rağmen toplumdaki herkesi aşılarla (örneğin suçiçeğine karşı yapılan aşılar) tedavi ederek sağlık konusunda inanılmaz kazançlar da sağladık. Fakat doktorlar genellikle tüm toplumu tedavi etmekten ziyade bu toplumdaki bireyleri tedavi eder. Yine de tıp uygulamasında kullandığımız kılavuz bilgilerin kaynağı, eklektik bir biçimde harmanlanmış çe-

şitli altyapılardan gelen bireylerin yer aldığı popülasyon çalışmalarından elde edilen kanıtlardır. İşte bu nedenle kodein uzun zaman boyunca pedi-yatrik tonsillektomilerin ardından ağrı kesici olarak kullanılmıştı, çünkü genellikle çocukların çoğunda işe yarıyordu.

Önleme Paradoksu'nun örneklerinden biri "kötü" kolesterol olarak bilinen LDL'nin yüksek düzeyde olduğu kişilerin balık yağı takviyeleri kullanmaya başladığı ilk haftalarda ortaya çıkar. Araştırmacıların bulgusu-na göre balık yağı kullanımı (uskumru, ringa, ton balığı, halibut, somon, morina karaciğeri ve hatta balina yağından elde edilen balık yağı, omega-3 yağ asitleri bakımından zengindir) LDL düzeyinin yüzde 50 aşağısından başlayıp yüzde 87 yukarısına kadar sıçrayan geniş bir değişim aralığıyla ilişkilidir.⁶ Araştırmacılar daha da derine inerek APOE4 adlı bir gen var-yantını taşıyanların diyetlerini balık yağında bulunan sözüm ona sağlıklı yağlarla takviye etmesi halinde kolesterol düzeylerinde daha fazla olum-suz değişim yaşanacağını göstermiştir. Yani balık yağı takviyesi, miras alı-nan genlere bağlı olarak bazılarının kolesterol seviyesine iyi, bazılarının ki-ne ise çok kötü etki edebilir.

Balık yağı, dünya genelinde milyonlarca insanın her gün tükettiği tek besin takviyesi değildir. Amerikalıların yarıdan fazlasının hastalıkları önleme ve tedavi etme umuduyla basit ve doğal bir yöntem olarak besin takviyelerine başvurduğu ve bu ürünlerin yıllık satışının 27 milyar doları bulduğu tahmin edilmektedir.⁷

Üstelik besin takviyesi ve vitamin kullanımına yönelik pek fazla talimat ya da tavsiye yok; belki de bu ürünleri kullanmanın faydalı olup olmadığı ve eğer faydalıysa hangi dozda kullanılması gerektiği sorularıyla sık sık karşılaş-manın sebeplerinden biri budur. Bu sorulara yanıt verirken genellikle "du-ruma bağlı" sözünü de ekliyorum. Besin takviyesi ve vitamin kullanmanız ya da bunlardan kaçınmanız için pek çok sebep vardır. Daha önce hiç belirli bir maddeye karşı eksikliğiniz olduğu söylendi mi? Genetik mirasınızdan ötürü daha fazla vitamin almanız gerekiyor mu? En önemlisi, hamile misiniz?

Fetal gelişim konusunda vitaminlerle genlerin doğuştan gelen ciddi kusurları önlemek için yaptığı önemli işbirliğinin değerini en iyi anlayabi-

leceğiniz yer burasıdır. Gözünüzdeki değerini arttırmak için 20. yüzyılın başlarına kısa bir seyahat yapmamız gerekiyor; burada sizi sinsi mi sinsi bir maymunla tanıştıracam.

DÜNYA GENELİNDE doğuştan gelen kusurların ortadan kaldırılmasına yönelik en büyük gelişmelerden biri Lucy Wills ve maymunu ile başladı. Bu örnek “çoğu insan için çoğunlukla en iyisi” olarak bilinen eski modelin hayat kurtarma ve hayat kalitesini artırma konusunda son derece etkili, fakat aynı zamanda toplumun geniş kesimlerinde en iyi ihtimalle etkisiz (ve en kötü ihtimalle tehlikeli) olduğunu gösteren harika bir örnektir.

Tıpkı 20. yüzyılın hemen öncesinde doğan pek çok zeki ve genç doktor gibi Wills de Freudyen düşünce akımının modern öğretileri karşısında büyülenmişti. Kariyerinde bilim ve psikiyatri sanatına odaklanmayı düşünüyordu. Fakat Hindistan’daki pek çok hastaneyle yakın ilişkiye sahip olan Londra Üniversitesi’ne bağlı School of Medicine for Women’de (Kadınlar İçin Tıp Okulu) eğitim gördüğü sırada bir burs kazanıp günümüzün Mumbai şehrine seyahat etme şansı yakaladı. Bu seyahatte henüz pek anlaşılmamış olan ve bazı hamile kadınlarda güçsüzlük, yorgunluk, parmak uyuşması gibi belirtilere yol açabilen makrositik gebelik anemisi hastalığını araştıracaktı.⁸ Wills çok geçmeden kendisi hakkında bir gerçeği keşfetti: Gizemli hikâyelere bayılıyordu.

O dönemde makrositik gebelik anemisinin nedeni hakkında bilinen tek şey, hastaların alyuvarlarının şişkin ve soluk renkli olmasıydı. Ama neden? Bu hastalığın özellikle yoksul kadınları hedef aldığını gören Wills, beslenme şekliyle bir ilişkisi olabileceğinden şüphelendi. Tıpkı bizim zamanımızda olduğu gibi Wills’in zamanında da fakir ve imkânları az olanlar genellikle taze sebze meyveleri daha nadir tüketiyordu; bu durum Wills’in incelemeye gittiği Hint tekstil işçileri için de geçerliydi.

Wills, hipotezini test etmek için hamile sıçanları tekstil işçilerinin yediklerine benzer bir diyetle beslemeyi denedi. Sıçanların alyuvarlarında sahiden benzer değişiklikler görülmeye başladı ve Wills çok geçmeden başka laboratuvar hayvanlarında da benzer sonuçlar elde edilebildiğini gördü.

Böylece Wills advers tepkilerin daha kolay tespit edilmesini sağlamak için hayvanların beslenme şeklini “yeniden inşa etmeye” başladı; aynı yöntem modern ebeveynlere bebeklerini yeni gıdalarla tek tek tanıştırmayı öğretirken de kullanılmaktadır.

Eksiksiz ve sağlıklı bir diyetle sorunun çözüleceğinin farkındaydı, ama Hindistan’daki tüm kadınlar için bunu başarmaya gücünün yetmeyeceğini de biliyordu. Bu durumda kadınların beslenme düzeninde eksik olan besin maddesini tespit ederek hamilelik sırasında takviye edilmesini sağlamak gerekiyordu. Fakat yoğun çabalarına rağmen bu maddeyi bulmayı başaramadı, ta ki o unutulmaz günde denek maymunlarından biri Marmite’i eline geçirene kadar.

İngiliz’seniz ya da eskiden Britanya İmparatorluğu’nun sınırları içinde olan bir ülkede yaşıyorsanız, konsantre bira mayasından üretilen yapışkan, tuzlu, koyu kahverengi bir macun olan Marmite’i duymuşsunuzdur. Tadını ya seveceğiniz ya da nefret edeceğiniz bu yiyeceğin Vegemite, Vegex ve Cenovis gibi farklı markaları da bulunuyor. Herkesin hoşuna gitmeyeceği kesin, ama bazıları da bunu yanına almadan evden ayrılmaz. Marmite, 2. Dünya Savaşı boyunca İngiliz askerlerine verilen kumanyanın demirbaşydı. 1999’da Kosova’daki savaş sırasında ordunun yiyecek stokları azaldığında askerler ve aileleri bu yiyeceği yemek çadırlarındaki sofralarına geri getirmek için bir imza kampanyası başlatmıştı.⁹

Wills yaptığı her şeyi titizlikle not ediyordu, fakat maymunun Marmite’e tam olarak nasıl ulaştığına dair hiçbir kanıt yoktu. Büyük ihtimalle minik yaramaz bunu Wills’in kahvaltısından aşırırmıştı.

Sevgiyle karışık alaycı bir ifadeyle “kavanozdaki katran” olarak bilinen Marmite, aynı zamanda ağızına kadar folik asitle doludur. Yani maymun Marmite ziyafetinin peşinden giderek tıpta çığır açan bir gelişmeye imza atarken, Wills makrositik gebelik anemisine çare olacak sırrı keşfetmişti.

Araştırmacıların folik asidin neden böylesine güçlü bir çare olduğunu anlaması 20 yıl daha aldı. O günden beri folik asidin hızla bölünen hücreler için hayati öneme sahip olduğunu öğrendik; bu da hamilelik döneminde yeterince folik asit almayan kadınların neden anemiye yakalanabileceğini

açıklıyor: Bebekler büyümek için annenin tüm folik asidini tüketiyor.

1960'larda folik asit eksikliğiyle nöral tüp defektleri (NTD) arasında da bağlantı kurulmuştu. Merkezi sinir sistemindeki anormal açıklıklar olan nöral tüp defektleri, örneğin spina bifida hastalarında görülmektedir ve iyi huyludan ölümcül düzeye kadar çeşitli şekilleri vardır. Doktorların doğurganlık yaşındaki kadınlar için hamilelikten önce bile folik asit takviyesi önermesinin nedeni budur; çünkü NTD'lere karşı koruma sağlayabildiği hayati dönem gebeliğin ilk 28 günüdür ve bu dönemde çoğu kadın henüz hamile olduğundan bile haberdar değildir. Folik asit ayrıca erken doğum, konjenital kalp hastalığı ve yakın zamanlı bir araştırmaya göre belki otizm oranlarının azaltılmasıyla bile ilişkilidir.¹⁰

Bunu bilmenize rağmen yine de kahvaltıda kızarmış ekmeğinin üzerine Marmite bulamacıyla kaplamak hiç içinizden gelmiyorsa endişelenmeyin, folik asit mercimek, kuşkonmaz, turunçgiller ve pek çok yeşil yapraklı bitkide de doğal olarak bulunmaktadır.

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği, tüm doğurgan kadınların günde en az 400 mikrogram folik asit almasını önermektedir. Fakat bu miktar *ortalama* genlere sahip *ortalama* kadınlar içindir. Ve bildiğimiz gibi ortalama hasta diye bir şey yoktur.

Üstelik bu tavsiye, dışarıda bizi bekleyen en yaygın genetik varyasyonlardan birini de hesaba katmıyor. Toplumun yaklaşık üçte birinde metiltetrahidrofolat redüktaz (*MTHFR*) adlı bir genin farklı versiyonları mevcuttur ve bu gen vücuttaki folik asit metabolizmasında son derece önemlidir.

Ancak, gebe kalmadan önce dikkatle folik asit takviyesi kullanan bazı kadınların bebeklerinde neden hâlâ NTD görüldüğüne anlam veremiyoruz.¹¹ Görünüşe göre *MTHFR* geninde veya diğer ilgili genlerinde belli başlı mutasyonlar taşıyan bazı kadınlar için 400 mikrogram folik asit yeterli gelmiyor. Bu nedenle günümüzde bazı hekimlerin de tavsiye ettiği gibi folik asit kullanımının arttırılması özellikle NTD'nin nüksetmesini önleme açısından faydalı olabilir.

Pişman olacağına tedbirli olmak daha iyi diye mi düşünüyorsunuz?

Yine de eczaneye koşturmadan önce bir şeyi daha göz önünde bu-

lundurmanız iyi olabilir. Aşırı folik asit kullanımı bir başka sorunu maskeleyebilir: Kobalamin, yani B12 vitamini eksikliği. Kısacası, bir sorunu gidermeye çalışırken başka bir sorun gizlenebilir. Henüz yüksek dozda folik asit takviyesi kullanımıyla alakalı kısa ve uzun vadeli riskleri anlamak için çok erken klinik safhalarda olduğumuzdan; kendiniz ve doğacak bebeğiniz için gerekli olduğuna emin değilseniz fazladan kimyasal bileşiklere vücudunuza sokmayarak “tedbirli olmak pişman olmaktan iyidir” yaklaşımını hayata geçirebilirsiniz. İşte tam bu noktada genomunuza yönelik kapsamlı bir inceleme kesinlikle faydalı olacaktır.

Kısa süre öncesine kadar insanların hangi *MTHFR* versiyonunu taşıdığını öğrenmenin iyi bir yolu yoktu. Ama artık var, *MTHFR* genindeki yaygın versiyonların veya polimorfizmlerin test edilmesi artık mümkün ve hatta bazı doğum öncesi testlere de dâhil ediliyor. Taşıyıcılık testi adı verilen bu taramalar, yüzlerce genin içindeki binlerce mutasyonu arıyor. Hamile kalmayı düşünüyorsanız doktorunuza soracağınız uzun soru listesine bunu da eklemeniz iyi olacaktır.

Doktorunuz piyasada *MTHFR* gibi genlerin farklı versiyonlarına yönelik doğum öncesi genetik testlerinin olup olmadığı sorusunu hemen yanıtlayamadıysa veya güvenilir bir cevap vermediyse şaşırmayın. Maliyeti aniden azalan teste ulaşma kolaylığı artarken, testten elde edilen bilgilerin nasıl kullanılacağı bu kolaylığın gerisinde kalmıştır.

Özellikle, pek çok doktor hâlâ bireyselleştirilmiş bakım hakkında kadınlara etkili öğütler vermek için doğru adımları bir araya getirmeye çalışıyor, daha önce böyle bir gereksinimleri yoktu. Fakat doktorlar *APOE4* gibi kalıtım yoluyla geçebilen farklı genler ve hayatımız boyunca bu genlere tesir etmek için yapabileceklerimiz (örneğin balık yağı kullanmak) hakkında daha fazlasını öğrendikçe işler değişiyor. Hem de hızla.

Bu tür bulguların önemi farmakogenetik, nutrigenomik ve epigenomik gibi yeni alanların ortaya çıkmasına yol açtı; bu alanlar, hayatımızın genlerimiz tarafından nasıl hem etkilenip hem değiştirildiğinin daha iyi anlaşılmasını amaçlıyor.

Artık genetiğin beslenme gereksinimlerinizde rol oynadığını öğren-

diğimize göre besin takviyelerine elinizi uzatmadan önce düşünmeniz gereken bir şey daha var.

İzninizle, vitamin takviyelerimizin kaynağını keşfetmek için sizi önemli bir ek gezintiye çıkaracağım.

BELKİ BİR süredir sağlıklı yaşamaya odaklandınız, belki yeni yılda bir karar verdiniz, belki de hayatınızda değişiklik yapma zamanının geldiğini hissediyorsunuz. Ya da belki beslenmeden bu kadar sık bahsedilince siz de kilonuz hakkında düşünmeye başladınız ve bu yüzden birkaç kilo vermeye ya da biraz daha fazla uyumaya çalışıyorsunuz. Planınız ne olursa olsun, büyük ihtimalle vitamin veya bitkisel gıda takviyesi almayı düşündünüz ya da bunlardan birini zaten kullanıyorsunuz.

Belki de iki tane. Belki üç. Ya da yedi.

Peki, bu tabletlerin ve kapsüllerin kökenini hiç merak ettiniz mi? Bu minik ve sevimli jelibon ayıcığıtaki C vitamini nereden geliyor?

Eminim içinizden “portakal” diyenler çıkacaktır.

Ve bu hiç de şaşırtıcı değil. Ne de olsa, söz konusu ürünleri pazarlayan şirketler C vitamini etiketlerinin üzerinde genellikle portakal gibi turuncu meyvelerini kullanıyor; sanki çalışanları bu sabah Florida’daki bir portakal bahçesinde uyanıp ağaçtan birkaç olgun ve sululu meyve kopararak sihirli hareketlerle tüm meyveleri küçültüp ağzınıza layık jelibon ayıcıklara dönüştürmüş gibi...

Fakat işin aslı bu sabah çocuklarınızla birlikte kullandığınız çoğu vitaminin üretim süreci tıpkı reçeteli ilaçların üretim sürecine benzemektedir. Bu benzerlik bir açıdan iyidir. Vitaminler ve besin takviyelerine yönelik tutarlı üretim süreçleri, kullandığınız ürünün genellikle dün de bugün de aynı olduğunu ve yarın da yine aynıısını kullanacağınızı gösterir.

Farklı resmi düzenleme akışları haricinde reçeteli ilaçlarla çoğu vitamin arasındaki tek gerçek fark, vitaminlerin genellikle besinlerde doğal olarak bulunan kimyasallara dayanmasıdır.

Fakat bu, yiyeceğin içindeki vitaminleri sindirmekle ayrı şey değildir. Çünkü portakal yediğimizde sırf C vitamininden oluşan bir meyveyi yemekle

kalmıyor, yalnızca bu vitaminle sınırlı olmayan lif, su, şeker, kalsiyum, kolin, tiyamin ve binlerce fitokimyasal maddeden oluşan bir besin tüketmiş oluyoruz.

Yani vitamin almak biraz *Empire State of Mind* şarkısında tekrarlayan piyano melodisini dinlemeye benziyor. Jay-Z'nin kesik ve kuvvetli kafiyeleri, Alicia Keys'in yardımcı vokalleri, ritim oyunları ve gitar riff'leri olmadan, elinizde tekrarlayıp duran birkaç klavye vuruşundan fazlası kalmaz.

Burada eksik olan şey senfonik beslenme bütünlüğüdür, yani gerçek bir portakalda bulunan ve bugüne dek amaçlarını tam olarak anlayamadığımız diğer tüm fitokimyasallar ve fitobesinler eksiktir.

Vitamin takviyesi elbette belirli durumlarda faydalı olabilir; daha önce nöral tüp defektlerinin önlenmesinde folik asit kullanıldığını görmüştük. Ama eğer çok daha doğal yollardan elde edebileceğiniz bir besini sindirmek yerine besin takviyesi kullanıyorsanız ya da çocuklarınıza bu ürünlerden veriyorsanız vitaminleri en doğal şekliyle tüketmenin gerçek görkeminden mahrum kalıyorsunuz demektir.

Nutrigenomik ve farmakogenetik araştırmalarından elde edilen en yeni sonuçları günlük rejiminizde uygulamaya kararlıysanız nereden başlamak gerekiyor?

Daha önce bahsettiğimiz gibi öncelikle kendi genetik mirasınız hakkında mümkün olduğunca çok bilgi edinmeye çalışmalısınız. Hatta tüm ekzomunuzu veya genomunuzu sekanslandırmayı bile düşünebilirsiniz. Genetik bilgilerinizi henüz hayattayken elde etmek ve kullanmak çok daha iyi olsa da, sonuçlara ulaşmak için hayatta olmak şart değil. Birazdan göreceğiniz gibi genler söz konusu olduğunda ölümler bile dile gelebilir.

CESEDİN BİÇİMİ bozulmuş ve korkunç derecede çürümüştü. Bu yüzden, Avusturya ve İtalya sınırındaki Ötztal Alpleri'nde gezintiye çıktıkları sırada cesetle karşılaşan ufak yürüyüş grubu ilk önce başka bir dağcının kalınlarını keşfettiklerini sandı, belki de bu kişi öleli birkaç mevsim olmuştu.

Cesedin dağdan yukarı çıkarılması günler sürdü, fakat çıkarıldığında bu vücudun sıradan bir yürüyüşçüye ait olmadığı anlaşıldı. Ceset, en az 5.300 yıllık olduğu düşünülen ve son derece iyi muhafaza edilmiş bir mumyaydı.

“Ötzi”nin keşfedilmesinden bu yana, hayatı ve ölümü hakkında muazzam bilgiler edindik. Ötzi görünüşe göre cinayete kurban gitmişti; şiddetli ölümüne sol omzundaki yumuşak dokuya saplanan ok ucunun ve ardından başına aldığı darbenin neden olduğu düşünülüyor. Karın ve bağırsaklarının içindakilere yönelik analize bakılırsa son günlerinde iyi beslendiği anlaşıyor. Ötzi tahıllar, meyveler, kök bitkiler ve çeşitli kırmızı et türlerini tüketmiş.

Fakat genomlarla ilgili asıl eğlence araştırmacıların Ötzi’nin sol kalçasından ufak bir kemik parçası çıkarmasıyla başladı. Kemikte muhafaza edilen DNA’nın genetik analizine göre Ötzi İtalya’nın kuzeyindeki buz gibi dağlık bölgede keşfedilmesine rağmen, günümüzde yaşayan en yakın genetik akrabaları buradan 300 mil uzaklıktaki Sardinya ve Korsika adasında yaşıyordu. Ayrıca Ötzi büyük ihtimalle açık tenli ve kahverengi gözlüydü, kan grubu O’dı, laktoza duyarlıydı ve kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm riski genetik olarak yüksekti. Yani zamanda geriye giderek Ötzi’yi sütten, etten ve katillerden uzak tutmayı başarabilseydik, tahminen 45 yıl süren ömrü az da olsa uzayabilirdi.¹²

Bu genetik bilgilerin Ötzi’ye faydasının dokunması için artık çok geç. Fakat 5.000 yılı aşkın bir zaman önce Alplerde dolaşırken ölen biri hakkında böylesine çok şey keşfedebiliyorsak bugün kendimiz hakkında neler öğrenebileceğimizi bir düşünün.

Kapsamlı genetik testlere ve sekanslamaya erişimi olmayanlar için Ötzi’nin ölümünden sonra titizlikle yapılan genetik testlere maruz kalmanızı gerektirmeyen daha düşük teknoloji bir seçenek daha var. Soyağacınızın üst dallarına tırmanarak pek çok değerli bilgiye ulaşabilirsiniz. Örneğin akrabalarınıza daha önce hiç akut ilaç reaksiyonu yaşayıp yaşamadıklarını sormak hayatınızı kurtarabilir.

Ve sayısız genetik etkileşimden kaynaklanan çetrefilli bir hastalığı bileşenlerine ayırmaya çalışırken *en ufak* bilgi bile hayati önem taşıyabilir. Gerçek şu ki, hayatta hiçbir şey sağlıklı bir tıbbi aile öyküsünün yerini tutamaz. İşte bu nedenle önümüzdeki yıllarda genetik sağlık konusunda Mormonlar bize kılavuzluk edebilir.

Mormonların hızla büyüyen uluslararası İsa Mesih’in Son Zaman Aziz-

ler Kilisesi'ne mensup olduğunu duymuşsunuzdur. Belki de arada bir biz-zat kapınıza kadar gelmişlerdir, ikişerli gruplar halinde gezen Mormonların saçları kısacık kesilmiş ve geriye doğru jölenmiştir; ayrıca koyu renkli bol pantolon ve siyah isim etiketi iştirilmiş beyaz gömlek giyerler.

Fakat Mormonların ölümleri için vaftiz adıyla bilinen bir uygulama gerçekleştirdiğini bilmeyebilirsiniz. Mormonlar, uygun bir yetkili tarafından vaftiz edilme fırsatı bulamadan ölen kişiler adına hayattaki bir Mormon'un vekâleten vaftiz edilmesi halinde, bu ölümlerin diriliş günü ikinci bir şansa sahip olabileceğine inanmaktadır.

Bu ibadet, Mormonların modern bir uygulaması olan bilgisayar tabanlı, sofistike jenealoji araştırmasını doğurmuştur; işte kilisenin pek çok üyesinin yüzlerce yıl önce yaşamış atalarının adlarını ve hayat hikayelerini ezbere anlatmasının, hatta tek bir kocayla birden fazla kadından doğan karmaşık sülaleleri bile bilmesinin nedeni budur. Bu uygulamanın amacı hiçbir Mormon'un ruhunun bir başına terk edilmemesini sağlamaktır.

Genetik hastalıkları aile öyküleriyle bağdaştırmaya çalışan doktorlar için bu tür detaylı bilgiler tıpkı bir altın madeni gibidir. Kilise günümüzde elindeki pek çok jenealoji kaydını internette halka açık hale getiriyor¹³ ve Mormon olmayan birçok kişi de bundan faydalanıyor; fakat kilise üyeleri için bu aslında dini bir görev.

Mormonlar katı kurallara uygun davranıp vücutlarına uzun zamandır her şeyi sokmadıkları için (birçok Mormon kafein tüketmez, çoğunluğu alkolden uzak durur ve yasa dışı uyuşturuculardan özellikle kaçınır) hayatlarına etki eden genetik, epigenetik ve çevresel sorunları araştırırken karşılarına çıkan karmaşık faktörlerin sayısı büyük ihtimalle daha azdır.

KARDEŞLERİNİZ, ÇOCUKLARINIZ ve torunlarınızın genomlarını, yani kişisel sağlıklarını daha iyi anlamaları için gereken önemli bilgilere ulaşma şansını arttırmak için Mormon olmaya gerek yok. Onlara verebileceğiniz en güzel hediyelerden biri, annenizle babanızın sağlığı hakkında bildiklerinizden başlayarak soyağacınızın tırmanabildiğiniz kadar yüksek ve geniş dallarına uzanan kapsamlı bir jenealoji öyküsüdür.

Bu öyküyü mümkün olduğunca detaylandırın: Bir nesilde önemsiz görünen ayrıntıların (örneğin belirli bir ilaca karşı hassasiyet) ailesel tıbbi bilgiler açısından nasıl verimli ve faydalı bir armağana yol açabileceğini hiç bilemezsiniz. Yani ayrıntılı bir aile öyküsü aracılığıyla ya da doğrudan genetik testiyle kendi kalıtımınız hakkında daha fazlasını öğrenmek, size eşsiz bir birey olduğunuzu hatırlatma konusunda önemli bir rol oynayabilir.

Bu hatırlatma, size aşağıdaki gibi sorular sorarak bir adım ileriye gitme ve kalabalığı arkanızda bırakma zamanının geldiğini söyler: Genotipime en uygun ilaç ve dozaj hangisidir? Önleme Paradoksu'ndan nasıl kaçınabilirim? Genetik ihtiyaçlarımı en iyi şekilde karşılamak için hangi beslenme ve yaşam tarzı stratejilerini benimsemeyi denemeliyim? Ve 5.000 yıllık donmuş bir İtalyan mumyadan hangi genetik hayat derslerini çıkarabilirim?

Bu kilit soruların tüm cevaplarını hemen bulamayabilirsiniz, fakat bu soruları sorarak sizi kıyas kabul etmeyecek kadar özgün kılan önemli genetik niteliklerden bazılarını idrak etmeye yaklaşacaksınız.

BÖLÜM 7

Taraf seçimi

**Genlerimiz sağ ve sol arasında karar vermemize
nasıl yardım ediyor?**

Azgın boğanın işi bitmişti. Zorla emekliye ayrılmıştı. Arkasından böyle diyorlardı.

Üstelik bunu söyleyen yalnızca eleştirmenler değildi (gerçi sayıları hiç de az sayılmazdı). Sörfçü arkadaşları da söylüyordu. Mark Occhilupo'nun içindeki şeytana yenik düştüğünü uzun zamandır biliyorlardı. Uyuşturucu yüzünden perişan olduğunu da. Göbeğinin iyice büyüdüğünü ve o dönemin diğer popüler sörfçülerinden giderek daha da geride kaldığını görebiliyorlardı.

1992'de büyük patlama gerçekleşti. Fransa'nın güneydoğusundaki ünlü Hossegor Plajı'nda düzenlenen Rip Curl Pro müsabakasında, dünyaca Occy lakabıyla tanınan adam söylentilere göre hakem masasını devirmeye kalkışmış, rakibine sörf tahtası fırlatmış, bununla da yetinmeyip ağzına iştahla kum doldurduktan sonra memleketi Avustralya'ya kadar yüzeceğini ilan etmişti.¹

Kendinden emin, fiyakalı Avustralyalı daha önce hiçbir dünya derecesi kazanmamıştı. Occhilupo o yıl Profesyonel Sörfçüler Derneği'nin şampiyonluk turnuvasını terk ettikten sonra, hiçbir zaman kazanamayacağı da anlaşıldı.

Spot ışıklarından uzaklaşan Occy hayatını düzeltmeye koyuldu. Kötü alışkanlıklarını bıraktı. Yeniden forma girdi. Uzun zamandır beslenme düzeninin vazgeçilmezi olan kızarmış tavuktan bir lokma daha almamaya yemin etti. Yeniden sörfte başladı; bu kez hedefi şöhret ve maddi kazançtan ziyade eğlenmek ve zindelik kazanmaktı.

1999 yılında Occhilupo dalgaları bir bir aşır galibiyet üzerine galibiyet elde ederek sonunda Profesyonel Sörfçüler Derneği Dünya Turnuvası'nı kazandı. 33 yaşında gelmiş geçmiş en yaşlı şampiyon olmuştu.

Yıllar geçse bile Occy hâlâ formundaydı. Azgın boğa ikinci kez emekliye ayrıldıktan sonra -bu kezilkinе göre daha uygun şartlarda- dünya sahnesinde bir kez daha yükseliyordu. Bir gün Hawaii'deki Oahu adasında güneşli bir sabah vakti Occhilupo'nun azgın dalgalara balıklama atlayışını, kısa bir süre sonra köpüklerle kaplı dalga sırtında belirmesini ve tekrar alçalan dalgaların arasına karışmasını izledim; tüm bunları yaparken bizim ancak komik bir fıkraya güleceğimiz kadar enerji harcıyordu.

Profesyonel bir sörfçü olmasam da o gün Occhilupo'nun sanatını nasıl icra ettiğini izlerken bir şeyin farkına vardım: Ters ayağını kullanıyordu.

Bazıları solakların sağ gösterip sol vurduğunu söyler. Bazıları da solaklar için "kız gibi yumruk atıyor" ya da "elinden hiçbir iş gelmiyor" der. Bilimciler arasında solaklar için yaygın olarak sinister kelimesi kullanılıyor; bu kelime Latince'de aslen "sol" anlamına gelirken, daha sonra kötülükle ilişkilendirilmiştir.²

Solak olarak doğmanın tıbbi sonuçlarını hiç merak ettiniz mi? Duyunca şaşırabilirsiniz ama solak kadınların menopoz öncesi meme kanserine yakalanma ihtimali sağlaklardan en az iki kat daha fazladır. Birkaç araştırmacı, bu etkinin rahimde belirli kimyasallara maruz kalmakla alakalı olabileceğine ve genlerinizi etkileyerek hem solaklık hem de kansere yatkınlık için zemin hazırladığına inanmaktadır;³ bu da yetiştirme koşullarının yaradılışı değiştirebileceği konusunda yeni bir ihtimali ortaya çıkarır.

Ellerimiz, ayaklarımız ve hatta gözlerimiz konusunda çoğu insanın sağ tarafı daha baskındır. Baskın ayakla baskın elin her zaman aynı yönde hareket ettiğini düşünebilirsiniz, fakat sağlaklar için bu her zaman geçerli değildir ve solaklarda daha da nadiren geçerlidir. Pek çok insan *eşleşik* değildir.

Tahtayla yapılan sporlarda bunun için *ters ayaklı* terimi kullanılır. Bu isim tahtanın arka kısmında duran ayağa göre verilir, çünkü kontrol yönünü değiştirmek için kullanılan baskın ayakbudur. Occy ayaktayken sol ayağını arkada tutuyordu.

Bazılarımızın neden ters ayaklı olduğuna ilişkin inanılmaz derecede çok teori var. Fakat genellikle bu terimin *Hawaiian Holiday* / *Hawaii'de Tatil* adı verilen ve 1937'de ilk defa sinemalarda gösterilen sekiz dakikalık Walt Disney animasyonundan ileri geldiği söyleniyor. Renkli çizgi filmde olağan şüphelileri görüyoruz: Miki ve Mini, Pluto, Donald ve tabii ki Goofy.* Çetenin Hawaii tatilinde Goofy sörf yapmayı dener ve nihayet bir dalga yakalayıp kısa süreliğine dalganın üzerinde kıyıya doğru ilerlerken sağ ayağının önde, sol ayağının ise arkada durduğunu görürüz.⁴

Siz de ters ayaklı olup olmadığınızı merak ediyor ve sahilin yolunu tutmadan bu gerçeği öğrenmek istiyorsanız kendinizi merdiven dibinde yukarı çıkmaya hazırlanırken düşünün. Hangi ayağınız önce hareket ediyor? İlk hayali adımı sol ayağınızla atıyorsanız büyük ihtimalle siz de ters ayaklılar kulübüne üyesiniz. Ters ayaklı olmadığınızı fark ettiyseniz çoğunluğa dâhilsiniz demektir.

Bazılarımızın solak, sağlak veya ters ayaklı doğmasının nedeninin beynimizin oluşumundaki önemli ve erken bir dönemle ilişkili olduğu düşünülüyor. Bu durum için kullanılan *lateralizasyon* teriminin en popüler açıklamalarından birine göre, beynimizin her iki tarafında işlevsel uzmanlık alanları gelişmiştir. Birden fazla karmaşık görevi bu iş bölümü sayesinde yerine getirmemiz mümkün olur.

Çalışırken ısıklılar mısınız? İş arkadaşlarınız beyninizin üstün lateralizasyon yeteneğine teşekkürlerini iletebilir. Araba kullanırken aynı anda telefonda konuşabiliyor musunuz? Bu da lateralizasyondur."

Peki, sağlaklar neden çoğunluktadır? Türümüzün en önemli görevlerinden biri iletişimdir ve iletişim genellikle beynin sol tarafında gerçekleşir. Bazı bilimcilere göre sağ tarafımızın baskın olmasının nedeni budur; çünkü daha önce büyük ihtimalle duyduğunuz gibi, beynin sol tarafı genellikle vücudun sağ tarafındaki kasları kontrol eder (beyninizin sol tarafının felç olması durumunda vücudun sağ tarafındaki kolun ve bacağın sakat kalmasının nedeni budur).

* Goofy sözcüğü aynı zamanda "ters ayaklı" anlamına gelmektedir (ç.n.)

** Düşündüğünüz kadar iyi olmayabilirsiniz, araştırmalara göre cep telefonu kullanıcıları direksiyon başında genellikle sarhoş bir sürücü kadar korkunçtur.

Peki, ters ayaklı olmanız neyi değiştirecek? Ulusal Kansere Enstitüsü'ndeki Gen Regülasyonu ve Kromozom Biyolojisi Laboratuvarı'nda kıdemli araştırmacı olan Amar Klar bu soruyla sık sık karşılaşılıyor. Kendisi 10 yıldan uzun süredir el baskınlığının genetiğiyle ilgileniyor.

Klar, el baskınlığının doğrudan bir genetik sebebi olduğu, hatta belki de tek bir genden kaynaklandığı fikrini destekliyor, bugüne dek insan genomunu araştırırken gözden kaçırmayı başardığımız keşiflerden biri de bu. Klar'ın ekibinin tahmini bir baskın ve çekinik özellikler modeliyle desteklediği, Gregor Mendel'i gururlandıracak bu teoride, tek yumurta ikizlerinin her zaman aynı baskın eli kullanmadığı açıklanmaktadır. Bu teori genetik mirasak karşı bir argüman olarak görünebilir, ancak Klar ve pek çok saygın genetisyene göre bu teorik gen, sağlamlığı ayarlayan bir baskın alel ve bir çekinik alel olmak üzere iki alel taşımaktadır. Bir çift çekinik alele sahip olan kişilerin sağlak veya solak olma ihtimali 50-50'dir. Bu kaçak geni aramaya başlamasının üzerinden on yılı aşkın bir süre geçen Klar, onu hâlâ bulamasa da umudunu kaybetmedi.

El baskınlığının genetik kaynaklı özel sebebine alternatif olan farklı bir düşünce şekline göre solaklar gelişim ya da doğum sırasında bir çeşit nörolojik travmaya veya hasara maruz kalmış, bunun sonucunda beyinlerinin bağlantı şekli etkilenmiştir. "Travma teorisi" için kanıt sıralayan bazıları, erken doğan çocuklarla solaklık arasında ilinti bulan çalışmaları işaret etmektedir. İsveç'te yapılan bir meta analize göre "erken doğan solak çocuklarda bu oran yaklaşık iki kat artmaktadır."⁵

El baskınlığının ardında yatan biyolojiyi genetiğe, maruziyete ya da her ikisine birden dayandırarak daha fazlasını keşfedersek çocuklarımızı beyzboldaki vurucu alanının soluna mı yoksa sağına mı yerleştirmemiz gerektiği hakkında çok daha fazla bilgi sahibi olabiliriz. Çünkü solaklık aynı zamanda disleksi, şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bazı duygudurum bozuklukları, hatta daha önce bahsettiğimiz gibi kanser gibi durumların daha yüksek oranda görülmesiyle ilintilidir.⁶ Danimarka-

* Meta analiz, istatistiksel etkiyi ve dolayısıyla sonuçların doğruluğunu arttırmak için benzer şekilde tasarlanmış çalışmaların sonuçlarını birleştirir.

lı araştırmacıların el baskınlığını göz önünde bulundurması, sekiz yaşında DEHB belirtileri gösteren çocuklardan (kabul edelim ki hemen hemen her çocuk biraz yaramazdır) hangilerinin 16 yaşında da bu belirtileri göstereceğini belirlemesine yardım etmiştir.⁷

El baskınlığının aksine vücudumuzun gelişimi sırasında meydana gelen anatomik planlamanın ardında yatan genetik gerekçeleri anlamaya çok yaklaştık: Genler, kalbimizin ve dalağımızın sola, karaciğerimizin ise sağa yerleşmesini sağlamak için sıkı bir şekilde çalışıyor. Bu genetik anlayış aşağıdaki soruyu yanıtlamamıza yardım ediyor.

HANGİ TARAFIN ne yaptığı gerçekten önemli mi? Daha önce yanlışlıkla soğuk olarak işaretlenmiş musluktan akan kaynar su keyfini yaşıyorsanız ters giden lateralitenin acısını deneyimlediniz demektir. Vücudumuzun etiketlendiği veya beklendiği gibi çalışmaması tehlikeye yol açabilir -ya da en azından işler biraz “ters” gidebilir.

Ama öncelikle, genlerin vücudunuzun taraf seçmesine nasıl yardım ettiğini anlamak için geçmişe yolculuk yaparak yaşam maceranızın henüz başında, annenizin karnında bir embriyo olduğunuz döneme gitmemiz gerekiyor. Üç boyutlu olarak gelişmeye başlarken gelecekteki vücut oranlarımızı koruyabilmek için mükemmel bir büyüme dengesinin tutturulması gereklidir.

Dengesizliğin tuhaf yanı, ufacık bir miktarının bile tüm sistemi alt üst etmeye yetmesidir. Biyolojik tek el baskınlığı hayat için faydalı olsa da birazcık fazlası işlerin ciddi anlamda ters gitmesine yol açabilir. Hem de hızla.

Daha önce küçük bir tekneyle yolculuk ettiyseniz -mesela kamp gezisi sırasında kanoya bindiyseniz- bu hissi bilirsiniz. Herkes oturarak mükemmel bir uyumla kürek çekerken kano suda son derece dengeli bir şekilde ilerler. Fakat tek bir insanın yanlış zamanda ayağa kalkması kanonun alabora olmasına yol açar.

Oahu'nun Kuzey Kıyısı'ndaki sahilde durmuş, Occhilupo'nun sola doğru yükselen bir dalga tünelinden fırlayıp çıkmasını, ardından keskin bir hareketle geri dönüşünü, yükselen dalgaya karşı daima bir adım önde

oluşunu ve tıpkı teppanyaki üzerinde cızırdayan tavuk göğsünden bir parça kesen Japon şefler gibi suyu yönlendirmesini izlerken bunu düşündüm.

Occhilupo gerçek bir sanatkar, ama 1930'larda yaşanan bir gelişme olmasaydı o bile bunu başaramazdı.

Hawaii'de Tatil adlı çizgi filmi izlerseniz, Goofy'nin sörf tahtasının ütü masasına benzediğini fark edebilirsiniz. Uzun, düz ve bir ucu koni şeklindeki bu tahtanın altında hiçbir şey yoktur. Bunun nedeni belki de Goofy'nin sörf tahtasının henüz Tom Blake'le tanışmamış olmasıydı. Çizgi film hazırlanmadan birkaç yıl önce sörf tahtaları yapımıyla uğraşan mucit Tom Blake sörf dünyasını yüzgeç ile tanıştırmıştı; yüzgeç, denge sağlamaya yardım etmek ve daha fazla manevra kabiliyeti sağlamak için sörf tahtasının alt kısmına takılan bir eklentiydi. Söylenenlere göre Blake'in ilk prototipi kıyıya vuran bir deniz motoru omurgasının parçasıydı.

Önceleri hiç kimse sörf tahtası üzerindeki bu ek parçanın ne işe yaradığını tam olarak anlayamadı. Fakat 10 yıl içinde dünyada neredeyse tüm sörf tahtalarına bir ya da birkaç yüzgeç eklendi.⁸

Peki, sörf ile genlerimiz ve gelişimimiz arasındaki ilişki nedir? Aslında biz insanlarda yüzgeç bulunmaz; ancak genlerimizin derinliklerinde kodlanan benzer yapı gelişimimizde tam anlamıyla hayati bir rol oynar ve doğru genlerin doğru zamanda ifadelenmesi için ortam hazırlar. Büyük ihtimalle bunları daha önce hiç duymamışsınızdır. Nodal sil adındaki bu yapılar, embriyonik gelişim sırasında annemizin rahminde hemen hemen çiğnenmiş bir sakız parçasına benzediğimiz noktada ortaya çıkar. Bu çok önemli anda, nodal siller ileride kafamızı oluşturacak kısımdan küçük protein antenleri gibi sivrilir.

Ve tıpkı sörfçülerin sörf tahtasını suda yönlendirmesine ve dalgaların arasından geçmesine yardımcı olan yüzgeç gibi, sillerimiz de gelişmekte olan embriyomuzun etrafındaki sıvıyı hareketlendirme (ve bazı durumlarda algılama) ve gerekli uzamsal kimyasal konsantrasyon gradyanını oluşturma açısından elzemdir. Bu anlamda, siller basit varlıklar olsa da hayati bir göreve sahiptirler: Sıvıyı belirli bir yönde hareket ettirerek embriyo etrafında girdaba benzer bir akım yaratmak. Bu işlem, tam ola-

rak doğru sırayla yüzen proteinlerin miktarını değiştirir ve ardından genetik ekspresyon aracılığıyla vücudunuzun gelişimine tam olarak doğru zamanda yön verir.

Gelişmekte olan embriyomuz genlerimiz tarafından kodlanan bu protein sinyallerini kullanarak karaciğerin vücudunuzun ilerde sağ tarafı olacak kısımda ve dalağın da sol tarafta gelişmesini sağlar.

İnsan vücudunun iki rakip cephesi arasında hangi organın ne tarafa geçeceği konusunda çıkan büyük savaşta, genlerimiz Lefty2 (Solak2), Sonic Hedgehog (Kirpi Sonic) ve Nodal gibi ismiyle müsemma olan ve lateralite krallığında üstünlük adına kozlarını paylaşan proteinler için kodlama yapar.

Fakat genetik bir değişim nedeniyle nodal siller düzgün çalışmadığında gelişim dengemiz alt üst olabilir. Tıpkı açık denizdeki bir mercan ya da beklenmedik bir dalga yükselmesi nedeniyle yüzgeci kırılan bir sörfçü gibi, düzgün çalışmayan siller de embriyoyu saran protein miktarında dengesizliğe neden olabilir.

Çoğalan Sonic Hedgehog proteini normal sınırlarını aşıp taşarsa dalağınızı yiyerek sizi dalaksız bırakabilir (tabii ki mecazi olarak). Sonic Hedgehog'dan gerikalmak istemeyen Lefty2 gibi proteinler görevini yapmadığında ise birden fazla dalağa sahip olabilirsiniz; bu duruma polisplemi adını veriyoruz.

Kafası karışan siller organlarınızın yönünü tersine bile çevirebilir. Girdap yanlış yönde dönerse başlıca organlarınızın bir kısmı vücudun tamamen ters tarafında gelişebilir; kalbiniz sağda, karaciğeriniz solda, dalağınız sağda oluşabilir.

Bu durum tehlikeli olabilir; iç organlarımız gelişim sırasında yolunu kaybedip düzgün yerleşmezse, vasküler tesisatımızdan nörolojik kablo bağlantılarımıza kadar hemen her şeyi etkileyebilir. Üstelik anatomik ve nörolojik hamlelerin geri alınması hiç de kolay değildir. Hatta genellikle geri alınamazlar.

İşte bu nedenle obstetrisyenler, yani doğum uzmanları gebelik sırasında alkolden uzak durulmasını özellikle vurgularlar. Genellikle alkol ve gebelik konusunda bilinen bir güvenli maruz kalma seviyesinin olmadığı düşünül-

mektedir. Öte yandan, bazen hamileliği sırasında alkol kullanan annelerin doğurduğu bebeklerin neredeyse hiç zarar görmediği durumlar da olabilir.

Bu farkın sebebi nedir? Hepimizin genetik açıdan farklı olmasıdır, görünüşe göre özellikle alkol metabolizması konusunda. Anneden kalıtım yoluyla geçen genlere -ve anneyle partnerinin çocuğa hangi genleri aktardığına- bağlı olarak, alkolün fetüs üzerindeki etkisi hafif toksik de olabilir, doğrudan inanılmaz kuvvetli bir zehir etkisi de yaratabilir.⁹ Çocuklarımızın gelişim yolculuğunun bu bölümündeki belirsizlikler nedeniyle bana göre en iyi yaklaşım hamilelik boyunca içkiden uzak durmaktır.

Bu tavsiye, sağlıklı yiyecekler dâhil olmak üzere hamilelik sırasında bir kadının vücuduna giren her türlü şüpheli madde için faydalıdır; ancak alkol konusunda, özellikle de deyim yerindeyse ayık kafalı sillerin hayati önem taşıdığı ilk gelişim aşamalarında bilhassa önemli olabilir.

Siller bir bakıma gelişim orkestrasının genetik orkestra şefi gibidir. Orkestra maestrosunu daha önce izlediyseniz ayıkken senfonik müzik yapmanın ne kadar zor olduğunu bilirsiniz. Bunu bir de sarhoşken denediğinizi düşünün. İşte bu nedenle, araştırmacıların bulgularına göre hamilelik sırasında aşırı alkol tüketen annelerin çocukları lateraliteyle ilişkili birçok sorun yaşayabilir; örneğin sağ kulaktan işitme zorluğu, konuşmaları yorumlama güçlüğü gibi sorunlar genellikle beynin sol tarafında işlem gören fonksiyonlardır.¹⁰

Gelişim orkestrasını genetik olarak armoniler, melodiler ve ritmin bulunduğu muhteşem bir performansla yönetmek yerine siller, düzgün çalışmak yerine Japon besteci Toru Takemitsu'nun çalışmasını andıran performanslar sergilerler; Takemitsu'nun ahenksiz besteleri hakkında düşünmek ve onları incelemek büyüleyici olsa da, anlamak zor olabilir. Siliopati olarak bilinen ve siller normal fonksiyonlarını yerine getiremediğinde ortaya çıkan genetik hastalıkların sorunu da budur.

Siliopatileri anlamak için silleri ve genetik temellerini anlamak önemlidir. Bunun için öncelikle sillerin her yerde olduğunu bilmelisiniz; hem de görüp görebileceğiniz her yerde. Belki adlarını daha önce hiç duymadınız, ama onlar siz doğmadan önce bile sağlığınıza sahip çıkıyordu. Tıpkı

değişik bir tür dokunuş gibi, bazı hücreleriniz mikroskobik dünyalarında hangi yoldan gideceklerini fiziksel olarak hissetmek için de silleri kullanır.

Fakat etrafımızdaki dünyayı anlamak için dokunma hissini kullanmanın önemini gösteren başka ilginç örnekler de vardır.

AMERİKALI HEYKELTIRAŞ Michael Naranjo, Vietnam'da 22 yaşında bir askerken el bombası saldırısı sonucunda kör olmuş ve sağ elini kullanamaz hale gelmişti. New Mexico'da sanatçılarla dolu bir aileden gelen Naranjo, Japonya'daki bir hastanede tedavi görürken hemşireden ufak bir kil parçası bulmasını rica etti. Hemşire birkaç gün sonra bu isteği yerine getirmeyi başardı ve Naranjo onu dünyanın dört bir köşesine götüren sanat yolculuğuna böyle başladı.¹¹ Yıllar sonra İtalya'nın Floransa kentindeki Galleria dell'Accademia'ya bile davet edildi; burada ellerini Michelangelo'nun *Davut* heykelinin yüzünde gezdirebilmesi için özel bir iskele kurulmuştu. İşte Naranjo böyle görüyor.

Tıpkı bu muhteşem sanatçı gibi hücrelerimiz de fiziksel olarak kördür ve etraflarındaki dünyayı hissetmek için genetik olarak kodlanmış silleri kullanırlar. Siller hayatımızın vazgeçilmez bir parçası olsa da gizli mikroskobik boyutları nedeniyle çoğumuz onlardan pek bahsetmeyiz. Boyutları küçük olsa da bunu telafi etmek için çok daha fazlasını yaparlar.

Hayatımız üzerindeki etkileri çok erken bir dönemde, hatta sillerimiz işe koyularak bizi biz yapan embriyonik sıvıları karıştırmaya başlamadan önce başlar; çünkü siller döllenme aşamasında da hayati bir rol oynarlar.

Spermin kuyruğu kamçı olarak bilinen, modifiye edilmiş bir sildir. Doğru şekilde yüzmezse gitmesi gereken yere ulaşamaz. Bu sürecin öteki tarafında, siller fallop tüplerinin girişinde toplanır ve ovülasyon sırasında yumurtalıktan çıkan yumurtaya yol göstermek için güçlü bir akım oluşturmak üzere daha hızlı dalgalanırlar.

Akciğerlerimiz de düzeni koruma konusunda sillere büyük ölçüde bağımlıdır. Bu bağ oksijenin dış dünyadan vücudumuza girmesine yardım eden önemli bir faktördür. Tıpkı konser tutkunlarının yukarıya uzanmış kollarında sanki denizde sürüklenircesine sörf yapan seyirciler gibi, sillerimiz de akciğer-

lerimizden mukus, toz ve bakterileri temizler. Bu görev en uygun koşullarda bile zordur, ancak sigara içerek silleri olumsuz etkileyebilecek kimyasalları soluduğumuzda işler daha da zorlaşır. Sigara içen birini öksürürken gördüğünüzde sillerinize teşekkür edebilirsiniz -genetik olarak harekete geçirilen bu minik adamlar işlerini düzgün yapmasaydı hepimiz öksürüp dururduk.

Ama bu sürecin bozulması için illa ki sigara içmeniz gerekmiyor. Sillerin düzgün çalışmamasına neden olan *DNAI1* ve *DNAH5* gibi genlerdeki spesifik mutasyonları kalıtım yoluyla almanız yeterli. Bu genlerdeki mutasyonların neden olduğu genetik bozukluğun adı primer siliyer diskinezi (PCD) olarak bilinmektedir. Gittikçe daha iyi anlamaya başladığımız gibi sillerin yaptığı çoğu şeyden hiçbirimizin haberi yoktur. Ama işlerini düzgün yapmadıklarında akciğerlerin kas ve elastik dokusu parçalanır, bunun sonucunda nefes darlığı ortaya çıkar ve sinüslerin şişmesiyle nazal boşaltım engellenir. Bu belirtilerin tümü sillerin dalgalanmak için almaları gereken sinyali bir nedenden ötürü almaması sonucunda ortaya çıkan genetik bozukluklardan kaynaklanır.

PCD'li bazı kişilerde *situs inversus* da görülebilir ve işe bakın ki kıdemli hekimlerin genç doktorlarla eğlenmesi için harika bir fırsat yaratır.

Tıp fakültesinde öğrenciyken ben de bu sancılı kabul töreninden geçmiştim. Gözlemleri fizik muayene sırasında doktor hocalarımızdan biri "karaciğerin ritmini tutmamı" söyledi. Bu perküsyon tekniği yüzyıllardır doktorlar tarafından söz konusu hayati organın boyutunu tahmin etmek için kullanılmaktadır, söz konusu bilgi, günümüzde ultrasonun gelişinden sonra bile hayati önem taşımaktadır. Fakat ben başlamadan önce kıdemli hekim hastada *situs inversus totalis* görüldüğünü, yani başlıca tüm organlarının normalde olması gerekenden ters tarafta bulunduğunu söylememişti.

Sınavlarıma çalışırken arkadaşlarım, ailem ve hastalar üzerinde defalarca denediğim yöntemi çaresizlik içinde tekrarlamaya çalışarak hastanın karnını el yordamıyla ararken doktor "Moalem, bir sorun mu var?" diye sordu.

"Şeyy... ben... hımm..."

"Haydi oğlum, bul şu ritmi."

"Ben... yani şey... sanki burası biraz... hımm..."

O an öylesine heyecanlanmışım ki şakanın suç ortaklarından biri olan hastanın gülmemek için kendini zor tuttuğunu fark etmemiştim. Kadın sonunda kahkahalara boğuldu, gülmeye başladığını gördüğümde belli ki yerinde olmayan karaciğerini ararken karnını istemsizce gıdıkladığımı sandım. Sonunda odadakiler hep bir ağızdan gülmeye başlayınca alay konusu olduğumu fark ettim.

O zamanlar son derece utanmış olsam da şimdi geriye dönüp baktığımda bu eşek şakasının tıp eğitimim süresince en eğitici derslerden biri olduğunu rahatlıkla söyleyebilirim. Bana hastaları muayene etmeden önce aklımdaki tüm varsayımlardan kurtulmak için mutlaka bir dakika ayırmayı öğretti.

BİR DOKTORUN zihnini tıbbi açıdan tabula rasa'ya, yani boş bir sayfaya dönüştürmek hiç kolay değildir. Bazı şeyleri olduğu gibi kanıksarız -özellikle de tıp eğitimimizin bir parçası olarak insan anatomisi ve fizyolojisi hakkında belirli klinik varsayımlar edindiyssek.

Doktorluk işlerim yoğunlaştığında bu durum daha da zorlaştı. Fakat aynı zamanda daha fazla önem kazandı; çünkü sahiden kişiselleştirilmiş bir tıp anlayışına yaklaştıkça önceki varsayımların ötesine geçmemiz daha da önem kazanıyor.

Yine de halen herkes için geçerli olduğuna inandığımız bazı şeyler var. Konu sağlığımız olunca sillerimizin ardında yatan genetik hiç şüphesiz önemlidir. Sillerin tek görevi embriyolarımızın iç organlarımızı oluşturacağı yere karar vermesine yardımcı olmak değildir. Böbreklerimizin, karaciğerimizin ve hatta gözümüzdeki retinaların iç yapısının düzgün şekilde oluşmasından da sorumludur.¹² Tıpkı Naranjo'nun ellerini mermer parçasının üzerinde gezdirmesi gibi, modifiye edilmiş siller de hücrelerin kendilerini üç boyutlu ortamda uzamsal olarak yönlendirmesine katkıda bulunarak düzgün kemik oluşumunu kolaylaştırmaya yardım ederler.

Görünüşe göre vücudumuzda sillerin önemli rol oynamadığı neredeyse hiçbir yer yoktur. Buna rağmen siller hâlâ vücudumuzun en az incelenen temel yapılarından biridir.

Sillerimizin düzgün çalışmasını sağlayan genler olmasaydı lateralitemiz olmazdı. Eğer lateralite olmasaydı iç organlarımız ve beynimiz düzgün şekilde oluşmazdı. İşte bu nedenle lateralite yaşamın özünü oluşturmaktadır. Yakında göreceğimiz gibi lateralite (yanallık) kelimelerle anlatılamayacak kadar derin, hatta bu dünyaya ait olmayabilecek kadar şaşırtıcı genetik çıkarımlara sahiptir.

BAZEN TARAF seçmek zorunda kalırız. Birkaç yıl önce Tayland ile Laos arasında sınır geçiş noktası olan bir köprüyü geçmeye hazırlanırken bunun komik bir örneğine dünya gözüyle şahit oldum. Taylandlılar trafikte sol şeridi, Laoslular ise sağ şeridi kullanır. O sabah sınır kapısı açıldığında sürücüler köprünün hangi tarafından geçmesi gerektiğini çözmeye çalışırken büyük bir kaos ve şamata yaşanmıştı.

Vücudumuzun derinlikleri de böyledir. Taraf seçmezsek moleküler ve gelişimsel kaosun hüküm sürdüğü bir dünyada hızla kayboluruz. Bu nedenle, hemen hemen her şey sol veya sağ yönde olacak şekilde düzenlenir. Dünyadaki “sağlaklar” sizi aksine inandırmış olsa da içimizdeki biyokimyanın “solak” moleküler yapılandırmaları kayırdığı görülüyor.

Mesela protein içeren milyonlarca farklı kombinasyon oluşturmak için işbirliği yapan 20 değişik amino asidi düşünelim. Çok basit bir düzeyde açıklamak gerekirse amino asitler vücudumuza biçim ve fonksiyon kazandıran madde yapı taşları olarak kullanılır. Amino asitlerin birbirine bağlanma sırası genlerimizden sağlanan ve aktarılan bilgilerle belirlenir. DNA’daki tek bir harf değişmesiyle protein yapımında kullanılan amino asit de değişebilir; ayrıca proteinin görevini yerine getirme becerisi de kökten değişebilir. Bu nedenle amino asitler ve birleştirilme sıraları son derece önemlidir.

Amino asitler (glisin hariç) kiraldir; yani hem sağlak amino asitler hem de solak amino asitler mevcut olabilir. Aslında amino asitleri laboratuvarlarda sentetik olarak ürettiğimizde bu karışımındaki sağlak ve solak seviyesi genelde eşit düzeydedir.

Sağlak amino asitlerle ilgili herhangi bir sorun olduğunu sanmayın. Onlar da aynen solak amino asitler gibi davranabilir. Ve tıpkı iç içe ge-

çebilen sandalyeler gibi onlar da üst üste dizildiklerinde sabitlenir. Fakat nedense bu gezegendeki biyoloji solaklardan yana.

Tüm bunların kulağa bu dünyadan değilmişçesine şaşırtıcı geldiğini düşünüyorsanız, NASA'daki bilimcilerin geliştirdiği bir teoriye giden yoldasınız demektir. Bu teori gerçekten de başka bir dünyaya ait gibidir.

2000 yılının kış aylarında Kanada'nın kuzeybatısındaki Tagish Gölü'ne düşen bir meteorun parçalarını toplayan NASA bilimcileri, bu numuneleri sıcak suda karıştırdı. Ardından, molekülleri bir yığın başka molekül arasından ayırmaya yönelik yaygın kullanımlı kimyasal bir işlem olan sıvı kromatografisi kütle spektrometrisi adlı teknikle molekülleri parça parça ayırdı.

Sonuçta ne çıksa beğenirsiniz? Amino asitler.

Fakat bu bulgular NASA'dakilerin ayaklarını yerden kesmeye yetmedi. Araştırmaya devam ettiler. Solaklarla sağlakları ayırmaya başladılar. Bunun sonucunda solak amino asitlerin sayısının sağlaklardan çok daha fazla olduğu ortaya çıktı.¹³ Araştırmanın geçerliliği destek bulursa buradan yapılacak çıkarıma göre dünyadaki solak amino asitler çok uzaklardaki bir galaksiden gelmiş olabilir. Yani evrendeki minik köşemiz biraz daha sola yatık olabilir.

GELELİM BESİN takviyesi sektörünün sizden sakladığı en büyük sırlardan birinin kapılarını aralamaya: Satın aldığınız ve tükettiğiniz vitaminlerden bazıları yarardan çok zarar verir. Tüm bunları el baskınlığına borçluyuz. Örneğin E vitamini. Bu vitaminin önemli bir antioksidan olduğunu biliyorsunuzdur. 1922'de bu vitamine Yunanca'da "çocuk doğurmak" anlamına gelen tokoferol adı veriliyordu; çünkü o dönemde E vitamini hakkında bildiğimiz birkaç şeyden biri, eksikliğinin sıçanlarda kısırlığa yol açmasıydı.

E vitamini, yeşil yapraklı sebzeler dâhil pek çok yiyecekte mevcuttur. Ve evet, tıpkı arabanızın alt kısmını zorlu hava koşullarına ve yol tuzuna karşı koruyan pas önleyici bakımlar gibi hücre zarını kimyasal oksitlenme saldırısından koruduğu da bilinmektedir. Ama bu kadarıyla kalmıyor. Hücre bölünmesiyle ilişkili genler dâhil bazı genlerin ekspresyonunu

önemli ölçüde değiştirebileceğini de öğrendik -hücre bölünmesi hayatımızı devam ettirmek için günde milyonlarca kez gerçekleşmelidir.¹⁴

Besin takviyelerindeki E vitamini nereden geliyor? Tıpkı bugün piyasada bulunan çoğu besin takviyesi gibi E vitamini de kimya fabrikalarında yapay olarak üretilir.

Besin takviyelerinde E vitamini genellikle alfa-tokoferol biçiminde bulunur. Alfa-tokoferolün de stereoizomer adı verilen sekiz farklı türü vardır ve bunlardan yalnızca biri yediğimiz doğal besinlerde mevcuttur. Yüksek dozda alfa-tokoferolün beslenme düzenimizde bulunan doğal gama-tokoferol seviyelerini düşürdüğünü yıllardır biliyoruz.¹⁵ Başka bir deyişle, yapay kapsüller E vitaminin doğada bolca bulunan türlerinden birini etkisiz hale getirebilir.

Bu bilgi ışığında, küçük kapsülleri ve çizgi film karakterleri şeklindeki tabletleri bir kenara bırakıp kabuklu yemişler, kayısı, ispanak ve gölevez gibi E vitamini bakımından zengin gıdalarla beslenmenizi önerebilirim. Görünen o ki, asıl ihtiyacımız olan E vitamini çeşitlerini doğadan fazlasıyla elde edebiliriz.

Vitaminlerimizi uygun kalorili yemeklerden almak başka bir açıdan daha faydalıdır. Vitamin alımı konusunda makul ve tedbirli sınırın ötesine geçmeyi epeyce zor hale getirir.

Bu noktada herhalde şunu söylememe bile gerek yok; spesifik genotipiniz farklı vitaminleri nasıl metabolize ettiğinizi büyük ölçüde etkileyebilir. Hatta yakın zamanlı bir araştırmada erkeklerin E vitamini takviyesine nasıl yanıt verdiğini etkileyen üç farklı genetik varyasyon tanımlanmıştır.¹⁶

Fakat çoğumuz için asıl önemli olan şey basit dengelilik halidir; burada vücudumuzun, hayatımızın ve hatta evrenimizin dengesi tam olarak doğru miktardakli dengesizliğe bağlıdır.

Böylece genlerimiz sol ve sağ arasında seçim yapmamıza yardım eder. Hayatımızı ve beynimizin normal gelişimini başarıyla orkestra edilen lateralite dengesine borçluyuz. Tam zamanında açılan doğru genlere sahip olmasaydık hem içimizde hem dışımızda dalağımızdan parmak uçlarımız kadar her şey arapsaçına dönerdi.

BÖLÜM 8

Hepimiz X-Men'iz

Şerpalar, kılıç yutanlar ve gen dopingi yapan sporcuların bize kendimiz hakkında öğrettikleri

Fuji Dağı'nın zirvesinde bir Coca-Cola makinesi var. Japonya'nın en yüksek dağının zirvesinden hatırlayabildiklerim bu kadar.

Maalesef, Doğan Güneşin Ülkesi'nde akşamüstü başladığım tırmanış hakkında bir sürü başka şey hatırlıyorum. Çoğu kişinin zirveye tırmanması yaklaşık altı saat sürer, gece tırmananlara (ben de gündeğumunu izlemek için bolca vaktim kalır sanarak gece tırmanmışım) fazladan zaman ayırmaları tavsiye edilir.

Ama ben gençtim, sağlıklıydım ve herkesi geride bırakarak bu büyük ve güzel dağın volkanik tozunu yutturacağımdan emindim. Planlarıma göre önce sıcak bir kâse erişteli udon çorbası içmek için dağdaki kalabalık mola yerlerinden birinde duracak, belki gücümü toplamak için kısa bir şekerleme yapacak, ardından zirveye zamanında tırmanmak için tekrar yola koyulacak ve oraya ulaştığımda bu muhteşem anı gururla hatırlayacaktım.

Nasıl da yanılmışım.

Hedeflediğim mola yerine ulaşmak için kolay kısmıydı, ama oraya kadar gitmek düşündüğümünden biraz daha uzun sürmüştü. Yüksekçe çıktıkça hızım kesildi. Bacaklarım yorulmuyordu ama zihnim yorgundu. Önceki gece rahatlıkla sekiz saat uyuduğumu bilsem de şimdi belki uzun zaman-

dır beklediğim bu tırmanışın heyecanı nedeniyle kesik kesik uyumuş olmalıyım diye düşünüyordum.

Evet, sebebi bu olmalıydı.

Yine de gün ağarmadan önce zirveye ulaşmaya kararlıydim. *İnemuri* -Japonlar güç uykusuna böyle diyor- planımı erteledim, ağzımı şapırdatarak bir kâse dolusu udon çorbasını mideye indirdim, metal termosuma biraz sıcak yeşil çay doldurup dağdaki patikada yürümeye koyuldum.

Tam o sırada, dağ adeta bir karate ustası gibi misilleme yaptı. Sert bir darbe almıştım.

Tırmanışın geri kalanını sırasıyla yağmur, sulu sepken ve dolu taneleriyle savaşıarak geçirdim. Ama asıl sorun hava değildi -hem de hiç.

Başım zonkluyordu. Midem bulanıyordu ve sersem gibiydim. Dünya sanki etrafımda dönüyordu. Hayatınızda yaşadığınız en korkunç akşamdan kalımlığı düşünün; ondan bile kötüydü. Yolun kenarında iki büküm oldum, devam edecek gücüm kalmamıştı ve ne yapacağım hakkında en ufak bir fikrim yoktu.

Resmen aklım çalışmıyordu.

Tam o sırada yaşlı bir Japon kadın imdadıma yetişti. Onunla birkaç saat önce dağın eteklerinde karşılaşmıştım ve kötü hava şartlarına dayanıklı büyük beden kıyafetinin içine girmeye çalışırken sabit durmasına yardım etmemi istemişti. Gururla kalçasını ve sol dizini işaret ettiğinde kısa süre önce paslanmaz çelik ve titanyum implantlara "terfi ettiğini" anlamıştım. İşte bu nedenle dağın yarısına kadar bile çıkamayacağından emindim. Aslında dürüst olmak gerekirse hava koşullarından ve tırmanışın zorluğundan ötürü onun için epeyce endişelenmiştim.

Oysa şimdi 90 yaşına merdiven dayamış, iki bastonunun desteğiyle topallayarak yavaş yavaş dağa tırmanan bir kadından yardım alıyordum. Yaşlı kadın çantamı almak için durdu ve ayağa kalkmama yardım etti.

Bundan daha utanç verici bir an olmadığına emindim. Ama yanıltım. Hem kendimi hem de etrafımdakileri dehşete düşürmeyi başararak, insanoğlunun vücudundan ne kadar gaz çıkabileceğini bizzat öğrendim.

Evet, Fuji Dağı'nın zirvesine kadar yellenmiştim.

Atmosfer basıncının düşmesine bağlı oksijen yetersizliği sonucu oluşan hipobarik hipoksiyi daha önce duymuştum. Ama o geceye kadar hiç başıma gelmemişti; mide gazı, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik gibi belirtilerin aslında irtifa hastalığı eğlencesinin bir parçası olduğunu düşünecek durumda değildim.

Peki, bu niçin özellikle benim başıma geliyordu da yaşlı ve sevimli tırmanış partnerimin başına gelmiyordu? Nasıl oluyordu da yol boyunca sohbetle devam edebiliyor, kendi çantasıyla birlikte benimkini de taşıyabiliyor ve ben çaresizce ayakta kalma savaşı verirken o arada bir arkasını dönerek koca dişleriyle gülümseyip içimi rahatlatmaya çalışabiliyordu?

Görünüşe göre genlerim yüzünden irtifa hastalığına çoğu insandan daha yatkındım. Genetik mirasım Fuji Dağı'na tırmanmama yardım edeceğine üzerime ağırlık bindiriyordu.

Keşke az da olsa Şerpalara benzeseydim.

NEREDEYSE TÜM medeniyetler halklarının günümüze kadar nasıl geldiğini anlatan bir hikâyeye sahiptir. Bu doğuş hikâyeleri genellikle fiziksel bir yolculukla ilgilidir. Azgın dalgaların arasında ilerlemek, uçsuz bucaksız çölü uçarak geçmek, engebeli dağlık arazileri aşmak gibi...

Bunun mantıklı bir sebebi var. Günümüzde dil, kültür ya da siyaset nedeniyle ayrı düşüğümüzü hissetsek de, insanlık tarihinin ortak hikâyesinde tek bir çıkış noktası vardır -daha yeşil topraklar bulma ve verimli denizlere ulaşma çabası. İnsanlar seyahat ettikçe genleri de seyahat eder. Aslında hepimiz genetik göçmenleriz.

Bugünlerde, yaygınlaşan genetik haritalama yönteminin de yardımıyla kökenlerimize dair hikâyeleri bilimsel olarak araştırma olanağımız arttı; ancak yine de doldurulacak çok sayıda boşluk ve keşfedilecek pek çok hikâye bizi bekliyor.¹

Bence gelmiş geçmiş en büyüleyici hikâyelerden biri, yaklaşık 500 yıl önce Tibet Platosu'nun başka bölgelerinden Himalaya Dağları'ndaki özel bir yere varan Şerpaların hikâyesidir. Burası, Çomolungma adını verdikleri kutsal zirveye ulaşabildikleri en yakın yerdi.²

Burayı Everest Dağı olarak da bilirsiniz.

Şerpalar tarafından Dünyanın Anası adıyla bilinen zirveye bu kadar yakın olmanın en büyük sorunu, yüce matriarkın bu gezegende insan yaşamını mümkün kılan asıl varlığın güçlülükle bulunduğu bir yerin ortasında yaşamasıdır. Dünyanın en eski Şerpa köyü olan Tibetlilere ait Pangboçe köyü, aşağı yukarı 4.000 metreyi aşkın rakımıyla çoğu kişinin hipobarik hipoksi etkilerini hissetmeye başladığı rakımdan yaklaşık 1,6 kilometre daha yükseğe kurulmuştur.

Bilhassa ben yakın zamanda orayı bir kez daha ziyaret etmeyi düşünmüyorum.

Peki, böylesine yüksek bir rakımda çoğu insanın başına neler geliyor? Yavaş yavaş tırmananlar belki biraz baş ağrısı, yorgunluk, mide bulantısı ve hatta öfori hissedebilir.³

Fakat birazdan göreceğimiz gibi yüksek irtifaya karşı özel kalıtsal genlere sahip olmayanlar benim gibi bazı sancılı sonuçlara maruz kalabilir. Yüksek irtifada rahatça yaşamınızı sağlayacak genetik yapıya sahip olmasanız bile yapabileceğiniz birkaç şey var. Yukarı tırmanırken ortama alışmak için zaman ayırabilir ve genomunuzun uyum sağlamasına yardım etmek için genetik ekspresyondan faydalanmasına izin verebilirsiniz.

Ya da çeşitli ilaçlardan kullanabilirsiniz -bunlardan bazıları reçeteleri, bazıları da reçetesiz satılmaktadır. Bazı Güney Amerikalı yerli gruplarının irtifa hastalığıyla ilişkili belirtilerle başa çıkmak için koka yaprağı çiğnediği söylenir. Ayrıca yüksek irtifalarda kafeinin faydalı olabileceğini öne süren anekdot örnekleri de vardır.⁴ Belki de Fuji Dağı'nın tepesinde içtiğim kolanın o kadar lezzetli gelmesinin sebebi buydu. Tabii o sırada 10 dolar karşılığında "ferahlama pasaportu" alma şerefine eriştiğim için böylesine lezzetli geldiğini düşünmüştüm.⁵

Yüksek irtifada uzun süre geçirdiğimizde genlerimizin ekspresyonları yavaş uyum sağlar; bu da böbreklerimizdeki hücrelerin daha fazla eritropoetin (kısacası EPO) üretip salgılamasına yol açar. Bu hormon, alyuvar üretimini arttırmak ve dolaşımdaki alyuvarları tipik son kullanma tarihinden sonra da muhafaza etmek için kemik iliğimizdeki hücreleri stimüle eder.

Alyuvarlarımız normalde kanımızın içindekilerin yarısından biraz daha az kısmını oluşturur ve erkeklerde kadınlardan biraz daha fazladır. Sayıları ne kadar yüksekse vücudumuzun hayatta kalması için gereken oksijeni daha iyi absorbe edip taşırız. Çünkü alyuvarlar tıpkı minik oksijen süngerleri gibidir. Ve yükseklerle çıktıkça oksijen azaldığı için alyuvar ihtiyacınız da artar. Vücudumuzun fizyolojisi bu değişimlerin farkına varır ve genlerimize ekspresyonlarını değiştirerek uyum sağlamaları için sinyal verir.

Daha fazla EPO üretmeniz gerektiğinde vücudunuz benzer isimli bir genin ekspresyonunu artırır. Bu gen, daha fazla EPO üretimi için genetik şablon görevi görür. Fakat biyolojik yaşamınızda hiçbir şey bedava değildir. Bu yüzden EPO'nun Washington kulislerindeki bir lobici gibi çalışması ve oksijen kaynağınız azaldığında Kongre üyelerini alyuvar üretimine ayrılan sermaye harcamalarının bir miktar arttırılmasına ikna etmesi gerekir. Ve tıpkı Washington'da olduğu gibi özel bir projenin fonunu arttırdığınızda başka bir projenin fonunu kısmak zorunda kalırsınız. Sonuçta biyolojik para birimiyle yeşil banknotlar arasında pek fark yoktur, üstelik tüm sermaye harcamalarında olduğu gibi devamlı öngörülemeyen masraflar çıkacaktır.

EPO'ya yönelik genetik harcamaların artmasının -böylece alyuvar sayınız da artar- biyolojik bedellerinden biri de kanınızın yoğunlaşmasıdır. Tıpkı yüksek viskoziteli motor yağları gibi kanınızın vücut sisteminizdeki akışı bir miktar yavaşlar. Bu durumda tabii ki pıhtılaşma ihtimali artar.

Uzun süreliğine gereğinden fazla yoğunlaşma olmaması kaydıyla, EPO'nun genetik olarak biraz fazla üretilmesi vücudunuzun oksijen akışını arttırmak için ihtiyaç duyduğu şey olabilir. Oksijen eksikliği nasıl kendinizi uyuşuk hissetmenize neden oluyorsa fazlası da vücudunuza daha fazla enerji kullanma ve yakma becerisi verebilir. İşte bu nedenle, böbrek yetmezliğinden ötürü kendi kendine yeterince EPO üretemeyen ve bunun sonucunda anemiye yakalananlar için sentetik EPO adeta bir hediye olmuştur.

Fakat bundan ötürü, sentetik EPO profesyonel dayanıklılık sporları

camiasındaki çok sayıda kişinin sevgilisi haline de gelmiştir. En azından bunu tespit etmeye yarayan testler geliştirilene kadar. Sentetik EPO “dopingi” yaptığını itiraf eden ya da yaparken yakalanan isimler arasında Lance Armstrong, bisiklet eski şampiyonu David Millar ve triatloncu Nina Kraft da bulunuyor.

Ne var ki bazılarının rakiplerine karşı avantaj kazanmak için sentetik EPO kullanmaya ihtiyacı yoktur. Mesela Eero Antero Mäntyranta. 1960’larda Finlandiya’ya yedi olimpiyat madalyası kazandıran efsanevi kayakçı, *primer familyal ve konjenital polisitemi* (PFCP) adı verilen genetik bir hastalıktan etkilenmiştir; yani atardamarlarında ve toplardamarlarında dolaşan alyuvar seviyesi doğuştan yüksektir. Bu nedenle aerobik müsabakalarında doğal bir genetik avantaja sahiptir.

Şimdi soru geliyor: Eğer bazı insanlar doğuştan genetik avantaja sahipse -örneğin kanında ekstra oksijen taşıma kapasitesi varsa- rakiplerinin de kendini o düzeye çıkarmaya çalışması gerçekten adaletsizlik midir? Açık söylemek gerekirse ben dopingi savunmuyorum. Fakat genetik mirasımızın hayatımız üzerindeki etkileri hakkında daha fazlasını öğrendiğimizce bazılarımızın doğuştan genetik dopingli olduğu gerçeğiyle yüzleşeceğiz gibi görünüyor.

Mäntyranta’nın olimpiik başarılarını sırf şans eseri sahip olduğu kalıtsal genlerine indirgemek mantıklı değildir. Uluslararası yarışmalara katılmak için gereken eğitim, biyolojik avantaja sahip bir sporcu için bile ekstrem düzeydedir. Fakat tıpkı Shaquille O’Neal’in 2,16 metrelik heybetli cüssesi ya da olimpiyat şampiyonu yüzücü Michael Phelps’in normalden uzun kulaçları ve aşırı büyük ayakları gibi, Mäntyranta’nın eşsiz genetik mirasının da başarısında rol oynamadığını söylemek biraz naiflik olacaktır.

İnsan vücudunun birbirinden farklı boyutları nedeniyle güreşçilerle boksörler uzun zamandır ağırlık klasmanlarında mücadele etmektedir. Ralli pilotları da tüm arabaların aşağı yukarı aynı özelliklere sahip olduğu bir sistemde yarışmaktadır. Ve tabii ki erkeklerle kadınlar profesyonel sporlarda neredeyse her zaman ayrı yarışmıştır, çünkü yetişkin erkekler genellikle yetişkin kadınlara göre doğuştan boy, kilo ve güç avantajına

sahiptir. Bütün bunlar, rekabeti mümkün olduğunca adil tutmayı amaçlayan, kimi zaman rastlantısal bir yöntemle gelişir.

Öyleyse bir gün genetik klasmanlarda da mücadele edebileceğimizi düşünmek çok mu çılgınca?

Bu arada, Mäntyrinta'nın turboşarjlı kardiyovasküler genetik mirası DNA'sındaki tek bir harf değişikliğinden kaynaklanıyor. Değişiklik, EPO reseptörü olan bir protein için şablon görevi gören bir gende gerçekleşmişti. 6002 sayılı nükleotid konumunda G (guanin) olması gerekirken, Mäntyrinta'nın ve ailesindeki yaklaşık 30 kişinin *EPOR* olarak bilinen geninde A (adenin) vardı. Mäntyrinta genomunda görülen bu %0,00000003 oranındaki değişiklik, *EPOR* geninin EPO'ya karşı gerçekten hassas bir protein üretmesine yeterli oluyor ve bunun sonucunda çok daha fazla alyuvar üretiliyordu. Evet, milyarlarca harfin bulunduğu alandaki tek bir harf yüzünden *EPOR* geninden üretilen protein sayesinde kanındaki oksijen taşıma kapasitesi yüzde 50 artmıştı.⁶

Hepimizin genomunda bu ufak tek harf veya nükleotid değişiklikleri mevcuttur. Akrabalık düzeyimiz arttıkça genomlarımızın benzerliği de artar. Artık bildiğimiz gibi genomlarımız vücudumuzun toparlanmasına yön veren şablonları kodladığı için genomunuz ne kadar benzer olursa -mesela monozigot, yani "tek yumurta" ikizlerini düşünün- fiziksel benzerliğiniz de o kadar artar. Tabii kardeşlerinize hiç benzemiyorsanız bu akraba olmadığınız anlamına gelmiyor. Bu durumda muhtemelen her biriniz kalıtım yoluyla ebeveynlerinizden farklı ve eşsiz gen kombinasyonları almışsınızdır.

Üstelik kalıtsal özellikleriniz tüm atalarınızın deneyimleriyle de şekillenmiştir. Daha önce laktoz intoleransında gördüğümüz gibi atalarınız hayvanları sütlerinden faydalanmak için yetiştirmediyse, genetiğinizden ötürü yetişkinlik döneminizde dondurmanın tadını çıkarma şansına sahip olamayabilirsiniz. Üstelik adaptasyonlarımızın çoğu bununla sınırlı kalmıyor.

Şimdi yeniden Şerpalara dönüyoruz. Şerpalar, eşsiz genetik mirasları nedeniyle -kültürel gurur ve ekonomik gereksinimden ötürü- dünyanın dört bir yanından gelen dağcıların dünyanın en yüksek dağına (yaklaşık

8.840 metre yüksekliğindeki dağın zirvesi birçok büyük ticari uçağın uçuş irtifasının biraz altındadır) erişmesine yardım etme yükünü üstlenmişlerdir ve bu görev son derece tehlikelidir. Bu olağanüstü insanlardan biri de mütevazı Apa Sherpa'dır. 2013 yılında Everest'e en çok tırmanan kişi olarak dünya rekorunu paylaşan Sherpa, bu tırmanışlardan dördünü oksijen desteği almadan gerçekleştirmiştir. Apa küçükken dağa tırmanmayı bir kez bile denememişti, fakat bu işte iyi olduğunu öğrenince ailesine yardım etmenin bir yolunu keşfetti.⁷

Peki, dağın 1953 yılına kadar insan ayağı değmemiş zirvesine bu kadar iyi tırmanmayı nasıl başarıyor? Şerpalar bu yüksek irtifalı ortamda yaşamaya nasıl böylesine iyi uyum sağlamış olabilirler?

Tahmin edebileceğiniz gibi bu etnik toplumun bazı üyeleri yaşamalarında büyük farklılıklar yaratan son derece küçük bir genetik değişikliği miras almıştır. Bu değişiklik *EPAS1* adlı bir gende gerçekleşmiştir. Daha fazla alyuvar üretmek yerine bu özel Şerpa geni aslında daha az alyuvar üreterek Şerpaların EPO'ya karşı biyolojik yanıtını köreltmektedir.

Güçlü Mäntyraanta ve genetik mirası hakkında anlattıklarımın sonra bu size ilk bakışta hiçbir şey ifade etmeyebilir. Neticede, Şerpaların kanı doğuştan bal kadar yoğun olsaydı ve alyuvarlarla, dolayısıyla oksijenle dolup taşsaydı atmosferik ortamlarına daha iyi uyum sağlamazlar mıydı?

Bir süreliğine evet. Unutmayın: Kanın yoğun akması kısa süre için fayda sağlayabilir, ama bu durumun çok uzun sürmesi tehlike arz edip yıkıcı felç geçirme ihtimalini arttırabilir. Şerpalar Himalaya'nın dağlık bölgelerini ziyaret etmekle kalmıyor, orada yaşıyor. Dolayısıyla vücutlarındaki kanın bol miktarda oksijen içermesine sadece kayak ve bisiklet yarışları için değil, devamlı ihtiyaçları var.

Oksijene erişimin azaldığı durumlarda alyuvar düzeylerinin giderek artması yerine, Şerpalar eşsiz *EPAS1* genetik yapılandırmaları sayesinde zamanla denge kazanıyor ve böylece ortamdaki atmosfere bağlı zor koşullarda bile vücudun tamamına yeterli miktarda oksijen iletmek mümkün hale geliyor.

Diğer benzersiz genetik gruplar gibi Şerpalar da aslında epeyce genç. Bu bağlamda, Çomolungma'ya göç etmeleri Kristof Kolomb'un ileride

Kuzey Amerika adı verilen topraklara gemiyle yolculuk etmeye hazırlandığı dönemle aşağı yukarı aynı zamanda gerçekleşmiş görünüyor.

Şerpalara özgü *EPAS1* mutasyonu aslında doğal seleksiyonun bir örneği olabilir. Bazı araştırmacılara göre insan evriminin bugüne dek belgelenmiş en hızlı örneği.

Başka bir deyişle, Şerpaların düşük oksijenli yaşam koşulları kalıtsal genlerini süratle değiştirmiştir ve bu genler günümüzde nesilden nesle aktarılmaktadır.

Siz de bu tür değişiklikleri miras almış olabilirsiniz. Belki *EPOR* veya *EPAS1* geninizde değil de, bazı atalarınızın hayatta kalmasına yardım eden genlerde. Haritaladığımız genom sayısı yükseldikçe ve dünyanın dört bir yanındaki insan grupları arasında hem gizemli hem de muhteşem bir şekilde farklılık gösteren tek nükleotid polimorfizmlerine (bir insanın genetik kodunda SNP adını verdiğimiz tek harf değişiklikleri) aşinalığımız arttıkça, atalarımızın geçmişine daha fazla ışık tutacak ve bu sayede kendimiz hakkında daha fazlasını keşfedeceğiz.

Fuji Dağı'nın tepesinde oturup tan ağarırken güneşin gökyüzünde yavaş yavaş yükselmeye başlamasını izlediğim sırada ayaklarımın nasıl ölesiye ağrıdığına inanamıyordum. Bir yandan dağa tırmanmaya uğraşırken öbür yandan bastıran mide bulantısı ve gaz birikmesiyle o kadar meşguldüm ki, ayaklarımın çok fena su topladığını ve yara olduğunu fark etmemiştim. Birkaç dakika boyunca sessizce oturarak kolamı yudumladıkten sonra hasar tespiti yapmak için botlarımı çıkardım. Tam hissettiğim kadar kötü görünmediklerini düşünüyordum ki çoraplarımı sıyrınca asıl manzarayla karşılaştım. Ayak parmaklarım tırmanışın tüm yükünü sırtlanmış gibiydi. Yağmur yüzünden botlarım su içinde kaldığı için parmaklarım şişmiş ve acıyla kavrulan minik sosislere dönüşmüşlerdi. Üstelik başıma gelecekleri biliyordum: Dağın tepesinden aşağıya doğru saatlerce süren bir yolculuk. Ne yapacağımı düşünürken hayal kurmaya başladım; irtifa hastalığından kurtulmak için genetik açıdan birazcık daha Şerpalara benzemenin yanı sıra acıdan tamamen arındırılmış bir hayat sürmek de güzel olmaz mıydı?

HAYATIMIZIN BELLİ bir noktasında hepimiz acının çeşitli türleriyle tanışmışsınızdır. Belki ilk çocukluk anılarınızdan biridir. Belki şu anda bile hissediyorsunuzdur. Ama kesin olan bir şey var: Acı, hele bir de kronik türdeyse ciddi bir meseledir. Belki şaşıracaksınız ama acının maliyetinin sırf ABD'de yılda 635 milyar dolara yaklaştığı tahmin ediliyor;⁸ bu rakam, kalp hastalığı ve kanser gibi rahatsızlıklarla ilişkili masraflardan daha fazla.

Fuji Dağı'nın tepesinde ayak parmaklarıma bakarken hissettiğim acının ciddi olmadığını, büyük ihtimalle geçeceğini biliyordum (en azından öyle umuyordum). Yine de, maalesef aynı şey kronik acı nedeniyle hayatı sarsılan milyonlarca insan için geçerli değil ve bu acının maliyeti dolarla ölçülemez.

Islak çoraplarımı su toplayan ayaklarıma tekrar geçirmeyi düşünürken o an tek istediğim bu zonklayan ağrıyı en azından kısa süreliğine de olsa hissetmemekti. İnsanüstü yeteneklere sahip bir çizgi roman kahramanına dönüşmenin nasıl olacağını hayal ediyordum. Ve bu hayali kuran tek kişinin ben olmadığımı biliyordum. Eminim ki çoğu insan acıyı hissetmemek için elindeki her şeyi vermeye razıdır. Ama bu dilek kabul olmadan önce 12 yaşındaki Gabby Gingras ile tanışmamız gerekiyor.

2001 yılında doğduktan çok kısa bir süre sonra Gabby'nin anne ve babası minik kızdaki tuhaflığı fark etti. Gabby yüzünü tırmalıyordu. Parmaklarını gözlerine sokuyordu. Başını beşiğe vurduğunda tek bir damla gözyaşı dökmüyordu. Ve dişleri çıkmaya başladığında –bu deneyim çoğu çocuk için son derece sancılıdır– Gabby'nin umurunda bile değildi.⁹

Tabii bir de ısırma huyu vardı. Çocukların çoğu ebeveynlerini ve kardeşlerini ısırır. Annelerin emzirmeyi bırakmasının yaygın sebeplerinden biri de elbette dişlerdir. Ama Gabby başkalarını ısırarak kalmıyordu. Kendini de ısınyordu. Kendi dilini öylesine kemirmişti ki, adeta çiğ hamburger etine döndürmüştü. Parmaklarını kanayınca kadar çiğniyordu.

Aylarca süren doktor ziyaretlerinin ardından sonunda bu güzel bebeğin kendine neden zarar verdiği anlaşıldı: Gabby, parsiyel anhidrozisli konjenital, ağrıya duyarsızlık adı verilen genetik bir sendroma yakalanan dünyadaki çok az sayıda kişiden biriydi. Hastalık nedeniyle bu kişiler vücutlarının tamamında acı hissetmiyordu.

Son derece nadir görülen bu hastalığa doğuştan yakalanan insan sayısı daha yüksek olabilir, ancak ömürleri pek uzun değildir -çünkü görünüşe göre acısız bir hayat sürmek gerçekten çok zordur.

Gabby'nin ebeveynleri kızlarının neden kendine zarar verdiğini daha iyi anladığında bile onu tam anlamıyla korumak için yapabilecekleri pek bir şey yoktu. Gabby'nin bunu anlayacak yaşa gelmesi yıllar sürecekti. Bu süreçte ailesinin minik kızı mümkün olduğunca kendinden korumaya çalışmaktan başka çaresi yoktu. Zor bir karar alarak ağzındaki tüm süt dişlerini söktürdüler. Fakat bu da yetişkin dişlerinin erken çıkmasına neden oldu; tabii bu dişler de hemen çekildi.

Gabby'nin sağ gözü devamlı dürtme sonucunda korkunç zarar görmüş olsa da doktorlar gözünü bir süreliğine dikerek kurtarmayı başardı. Gözü mümkün olduğunca iyileştiğinde Gabby neredeyse devamlı yüzme gözlüğü takmak zorunda kaldı. Ama sol gözü kurtarılamadı ve Gabby üç yaşındayken alındı.

Izdırap çekerken mümkün olduğunca düşünmemeye çalışsak da acı aslında bizi korur. Çocukluktan olgunluğa geçmemize yardım eder ve karar verme becerilerimizi geliştirmek için gereken temel iki bileşenli geribildirimini sunar. *Buna dokununca canım yanıyor mu? Tamam, o zaman bir daha dokunmayacağım.*

Fakat ne olursa olsun vücudunuz acı sinyallerini bir yerden diğerine iletebilmelidir. Acı mesajını sanki elektrik hızında hareket eden mikroskobik bir atlı postacı gibi hücreden hücreye ileterek beyninize ulaştırma süreci belirli proteinlere bağlıdır.

Gabby'nin konjenital acıya duyarsızlık adlı hastalığıyla bağlantılı nadir bir hastalıkta SCN9A adı verilen gendeki mutasyonlar keşfedildiğinde bu durum açıklığa kavuştu.¹⁰ Acı hissetmeyen kişilerle bu gezegendeki diğer insanlar arasındaki fark, kalıtım yoluyla geçen SCN9A geninin versiyonundaki küçük bir varyasyondan ibarettir.

SCN9A ve diğer ilişkili genlerdeki değişiklikler kanaloopatiler adı verilen hastalık grubuna yol açabilir. Bu ifade, hücrelerimizin yüzeyinde bulunan ve içeri girip çıkanlara aracılık eden ya da karar veren işlevsiz

geçitlerden kaynaklandığı düşünülen farklı durumlarla ilgilidir. Acı hissetmeyen kişilerde SCN9A geninden üretilen protein sinyal gönderimini durdurur. Mesaj gönderilir ama at ve binicisi yola koyularak hızlı ve vahşi bir maceraya atılmak yerine ahırda boş yere oyalanır.

SCN9A ve acı iletimiyle ilişkisinin keşfi Cambridge Tıbbi Araştırma Enstitüsü'nde görevli bilimcilerin Pakistan'ın Lahor kentinde yaşayan ve insanüstü yeteneği sayesinde acı hissetmeyen bir erkek çocuğunun raporlarını incelemeye karar vermesiyle ortaya çıktı. Adeta insandan yapılmış bir iğnedenliğe benzeyen çocuk, acı hissetme konusundaki yetersizliğini sokak performanslarında sergileyerek geçiniyor; kendini binbir türlü keskin cisimle (hiçbiri steril değildi) delip geçiyor, kılıç yutuyor, kızgın kömürlerin üzerinde yürüyor ve tüm bunlardan bir nebze bile rahatsız olmuş görünmüyordu. Kendine bıçak sapladıktan sonra oluşan yaralara pansuman yaptırmak için yerel bir hastanenin müdavimi olmuştu. Bilimciler Lahor'a ulaştığında, çocuk 14 yaşına günler kala, arkadaşlarını etkilemek için bir binanın tepesinden atlayarak trajik bir şekilde hayatını kaybetmişti. Çocuğun sülalesindeki akrabalarla yapılan görüşmeler sonucunda başka aile fertlerinin de acıyı hiç hissetmedikleri ortaya çıktı ve genetik havuzlarına dalınca hepsinde ortak bir özellik bulundu: SCN9A geninde aynı mutasyon mevcuttu. Genetik kodumuz ve ekspresyonundaki en ufak değişikliklerden yayılan inanılmaz etkiler karşısında hep şaşkınlığa uğruyorum. Milyarlarca harften oluşan bir dizideki tek harf değişikliği sonucunda kemikleriniz en ufak baskıya bile dayanamayıp kırılabilir. Ekspresyondaki başka bir küçük değişiklik sonucunda ise kırılan kemiğinizi hissetmiyorsunuz bile.

Acı konusunda SCN9A geninin keşfinden bu yana her şey çok çabuk ilerledi. Hayatımızın acıdan etkilenmesinde önemli bir rol oynayan başka genlerin sayısı da giderek artıyor (şimdiden 400'e yakın). Ve tüm bu keşifler yepyeni bir araştırma kolunun doğmasına yol açıyor; bu araştırmalar bazı kronik ağrı türlerinin şiddetini -çok yakın gelecekte- selektif olarak nasıl azaltabileceğimizi konu alıyor. Burada *selektif* kısmı çok önemli, çünkü Gabby ve Lahor'lu çocuktan öğrendiğimiz gibi ani acının koruyucu etkileri hayatta kalmamız için muhakkak gerekli.

Genetik mirasımızdaki ufak değişikliklerin birçoğu acıya verdiğimiz tepkiye aracılık etmekten çok daha önemli bir rol oynar. Fakat önümüzdeki araştırmalarda bizi bekleyen asıl yeni zorluk, tüm bu değişikliklerin arasındaki bağlantıyı çözmektir.

İNSAN GENOMU ilk kez yayınlandığında herkes belirli özelliklerle bağlantılı genleri saptamaya hücum etmiş ve alçak dallardaki meyvelerin çoğu hemen koparılmıştı. Bugüne dek tespit ettiğimiz gen bağlantılı hastalıkların çoğu monogeniktir. Tıpkı acı hissetmeyen Lahor'lu çocuk gibi bu değişikliklerin tek bir gendeki alterasyonlardan kaynaklanma ihtimali yüksektir. İşin daha zor kısmı, büyük olasılıkla birden fazla genin rol oynadığı diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklara yol açan karmaşık faktörler ağıının düğümünü çözmeye görevidir.

Bu görevin neye benzediğini anlamak için Harry Potter'ın Hogwarts Cadılık ve Büyücülük Okulu'nda beklenmedik şekilde hareket edip yer değiştiren büyük merdiveni kullanarak, belirli bir rotanın izinde yatakheden sınıfa, sınıftan avluya, avludan laboratuara, oradan da kütüphaneye kadar yürümeye ve ardından geri dönmeye çalıştığını hayal edin. En ufak bir yanlış adımda başladığınız yere dönersiniz. Böylesine karmaşık bir tablo akıllara durgunluk verici ve moral bozucu olabilir; özellikle de, sıkça görüldüğü gibi gerçek bir ölüm kalım meselesi söz konusu ise.

Günümüzde, genetik alanındaki faaliyetlerin amacı yalnızca spesifik genleri ve ne işe yaradıklarını incelemek değil, aynı zamanda genetik mirasımızın bir bütün olarak yaptıklarının değerini daha iyi anlamak ve elbette yaşam deneyimlerimizin epigenetik gibi mekanizmalar aracılığıyla bu çetrefilli sistemi nasıl etkilediğini kavramaktır.

Daha çetrefilli olan ise ebeveynlerimize ve görece yakın bir geçmişte yaşayan diğer akrabalarımıza ait yaşam deneyimlerinin, geniş bir çeşitlilik sergileyen mevcut genetik tablomuzu nasıl etkilediğini anlamanın gideerek daha da zorlaşmasıdır.

Bu değişikliklerin bizim için bizzat ne anlama geldiğini bilmek; atılmamız gereken macera türleri (artık benim için dağa tırmanmak yok) ve

yaşadığımız yerden tutun da (önümüzdeki günlerde Colorado'da bulunan yaklaşık 3.200 metre yükseklikteki Alma şehrine taşınmayacağım kesin) 5. bölümde ayrıntılı olarak açıkladığımız gibi yediklerimize (hâlâ irmikli gnocchi'ye bayılsam da artık deniz seviyesinde yemeyi tercih ediyorum) kadar her türlü konuda daha iyi karar vermemize yardım edecektir.

Genetik olarak bize hediye edilen tüm bu özellikler -ve çok daha fazlası- kendi eşsiz kalıtımımızın ayrılmaz parçasıdır.

Fuji Dağı'nın zirvesi hakkında kola makinesi ve acıyan ayaklarımdan başka pek bir şey hatırlamıyorum. Ama güneşin doğuşunu izlediğimi çok net hatırlıyorum. Ve o an bu deneyimi benimle paylaşan tüm insanların yüzüne göz gezdirdiğimi de. Her yaştan insan vardı. Bazıları gece boyunca deliksiz uyumuş ve sanki az önce dağa tırmanmamış gibi zinde ve enerjik görünürken -tıpkı sabah güneşi gibi pırıl pırıl parlıyorlardı- aralarında benim de olduğum diğer grup her an yere yığılacak gibiydi.

Güneş ufukta bulutların arasından yüzünü gösterdikten kısa bir süre sonra hep birlikte yola koyulduk.

Rehberimiz kolunu ileri doğru uzatarak yanımıza geldi, bulutların ardındaki bir yeri işaret ediyordu. Dağdan inme zamanımız gelmişti. Çantamı toplarken inişe hazırlanmak için el yordamıyla yeni bir çift çorap aradım. Şerpa genlerine sahip olmasam da Fuji Dağı'nın zirvesine çıkmayı başarabildiğimi düşünmeden edemiyordum. Bu başarı benim için insanoğlunun genetik mirasımıza ait varsayılan sınırları aşma kapasitesini simgeliyordu. Ne de olsa süper kahramanlık, bize miras kalan genlere bakmaksızın her gün süper kahramanlara yaraşır seçimler yapmayı gerektirir.

BÖLÜM 9

Genom korsanlığı

Büyük tütün kartelleri, sigorta şirketleri, doktorunuz ve hatta sevgiliniz neden DNA'nızın şifresini çözmek istiyor?

Kanser çağımızın vebası. Ve özünde bu bir nevi başarı sayılabilir. Ne de olsa, insanlık tarihinin büyük bir bölümünde soyumuzun başlıca katilleri olan bulaşıcı hastalıklardan çoğunu ehlileştirme konusunda epeyce mesafe kaydettik. Günümüzün gelişmiş dünyasında en büyük tehlikelerden biri sıçanlar, keneler, virüsler ve bakterilerden değil, bizzat kendi içimizden geliyor.

Dünya çapında her yıl yaklaşık 7,6 milyon insan kanserden ölüyor. Bir odayı 10 kişiyle doldurduğunuzu düşünün; bu gruptan dördüne hayatının bir döneminde kanser teşhisi konulacak.¹ Ailesine bu hastalığın uğramadığı hiç kimseyi tanıyor musunuz? Ben tanımıyorum. Kendisinin veya sevdiklerinin bir gün bu hastalığa yakalanabileceğini aklından geçirmeyen hiç kimseyi de öyle.

Bu yeni bir lanet değil. Bazı antropolojik arkeologlar Mısır'ın en uzun hüküm süren kadın firavunu Hatşepsut'un kanserle ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölmüş olabileceğine inanıyor.² Evrimsel tarihimizin daha da derinlerine indiğimizde, paleontologların bulduğu fosilleşmiş iskeletlerden elde edilen kanıtlara göre dinazorlar da -özellikle ördek gagalı hadrozorlar (kanserojen olduğunu düşündüğümüz kozalaklı ağaçların yapraklarını ve kozalaklarını yedikleri bilinen Geç Kretase Dönemi otoburları)- aynı kaderi paylaşıyordu.³

Günümüzde, kendi türümüz arasında bu uğursuz katillerin en yaygın

görüleni akciğer kanseridir.⁴ Fakat akciğer kanseri vakalarının yüzde 80 ila 90'ının sigara içenlerde görüldüğünü bilmekle birlikte, sigara kullanan herkesin akciğer kanserine yakalanma ihtimalinin eşit olmadığını da biliyoruz.⁵

Mesela George Burns. O zamanlar 98 yaşında olan komedyen, son röportajlarından birinde *Cigar Aficionado* dergisine şöyle anlatmıştı: "Doktorumun tavsiyesini dinleyip o dönemde sigarayı bıraksaydım cenazesine gidecek kadar uzun yaşamazdım."⁶ Burns'ün puro tutkusu -70 yıl boyunca günde 10 ila 15 puro- uzun ömrüne katkıda bulunmuş muydu? Hiç sanmıyorum. Fakat bildiğimiz kadarıyla onca El Producto purosunu ömrünü kısaltmış gibi de görünmüyor.

Bazıları bu tür örnekleri tütünün sağlığa zararlı olduğuna dair yaygın kanının aksini ispatlayan bir delil sanma hatasına düşüyor. Bu kesinlikle delil falan sayılmaz. Fakat şunu söylemek lazım; sigara tiryakiliği, alkol bağımlılığı veya aşırı yeme bozukluğu gibi bir alışkanlığın, sağlığa olumsuz etkileri *daha* olası hale getirmesiyle (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'ne göre sigara içenlerin akciğer kanserine yakalanma olasılığı sigara içmeyenlere kıyasla 15 ila 30 kat daha fazladır), kansere yakalanma olasılığını arttırması aynı şey değildir (sigara içen her 10 kişiden yaklaşık olarak yalnızca biri akciğer kanserine yakalanacaktır).

Açıkçası, sigara içmek Rus ruleti oynamaya benzer. Pahalı olmasına değinmiyorum bile. Ve pasif içicilik başkalarını -genellikle de en yakınımızdakileri- daha büyük bir risk altına sokar.

Peki, neden bazı insanlar hayatı boyunca sigara içmesine rağmen akciğer kanserine yakalanmıyor? Kimin en yüksek risk altında olduğunu doğru şekilde tahmin edebilecek genetik, epigenetik, davranışsal ve çevresel faktörlerin sihirli kombinasyonunu henüz bulamadık. Kördüğümüne dönmüş bu düzeni çözmek hiç de kolay olmayacak. Fakat belirli genetik ve çevresel faktörler, sigara kullanımı sonucunda akciğer kanserine yakalanma ihtimalinizi azaltmakta rol oynayabilir. Bugüne dek insan sağlığının bu alanında pek fazla ciddi bilimsel çalışma yapılmadı. Ne de olsa bilimciler, insanların gönül rahatlığıyla dudakları arasına sigara sıkıştırabileceğini düşünmesine yol açarak ters etki yaratabilecek bir araştırma fırsatı bulmak için yanıp tutuşmuyor.

Fakat bilimsel araştırmanın bu dalıyla yakından ilgilenen bir sektör var: Büyük tütün sektörü.

DÜRÜST BİLİMCİLER, 1920'lerden beri sigara ile akciğer kanseri arasındaki muhtemel bağlantının farkındadır. Aslında bu konuyu mantıklı bir şekilde düşünen herkes, kimyasallara batırılarak tütün yaprakları, hızlandırıcı maddeler, böcek ilaçları ve daha kim bilir nelerle doldurulan bir kâğıt parçasını tutuşturup ağzınıza götürmenin her derde deva olmadığı -bazen sigara şirketleri tarafından iddia edilenin aksine- sonucuna varabilirdi.

Buna rağmen, toplum genelinde sağlığa yönelik tehlikeler sonraki 30 yıl boyunca göz ardı edilmeyi sürdürmüştü.

Tam o sırada Roy Norr çıkageldi. New York'lu deneyimli yazarın sigaranın tehlikelerini açığa vuran tıp makalesi, pek bilinmeyen *Christian Herald* dergisinin Ekim 1952 tarihli sayısında yayınlandığı ilk seferde fazla ilgi çekmemişti. Fakat dünyanın en yaygın dağıtım ağına sahip dergisi *Reader's Digest* birkaç ay sonra aynı makalenin kısaltılmış bir özetini yayınladığında sanki baraj kapakları ardına dek açıldı.⁷ Sonraki birkaç yıl boyunca tütün kullanımını o dönemde "bronkojenik karsinom" olarak adlandırılan akciğer kanseriyle bağdaştıran suçlayıcı makaleler Amerikan gazete ve dergilerinde yayılım ateşi gibi yayımlandı.⁸

Tıp dünyasına hitap eden bilimsel araştırmaların giderek daha sofistike ve nicelenebilir hale gelmesiyle raporların sayısı yükseldi; bu çalışmalar günümüzde kanıksanmış olsa da 1950'lerde nispeten nadir görülüyordu. Böyle bir araştırmayı bilimin başarısı olarak düşünebiliriz, ancak aslında insanlığın başarısızlığı sonucunda doğmuştu: Nükleer silahların, bombardımanların, modern kimyasal ve biyolojik savaş yöntemlerinin ilk kez kullanıldığı yarım asırlık bir dünya savaşı ölüm yağdırmakta ve ölümü analiz etmekte uzmanlaşmamızı sağladı. Sigaraya karşı başlatılan ani yayılım ateşi, tüm bu nicel kılıçları döverek tıp alanında kullanılacak sabanlara dönüştürmeye başladığımızı gösteren ilk örneklerden biriydi. Ayrıca tarihsel açıdan mükemmel bir zamanda çıkagelmisti, çünkü aynı dönemde 2. Dünya Savaşı'nın ardından tıbbi araştırmalar için eşî görülmemiş bir finansman dalgası başlamıştı.

Fakat büyük tütün şirketleri hiç vakit kaybetmeden misilleme yaptı. O dönemde Amerikalı yetişkinlerin yüzde 40'ından fazlası düzenli olarak sigara içiyor ve Amerikalı bir tiryaki yılda ortalama 10.500 sigara yakıyordu. Bu da yılda aşağı yukarı 500 milyar sigara demekti.⁹

Büyük tütün şirketleri adeta servet kazanıyordu. Üstelik yalnız değil-lerdi. O dönemde satılan her sigara paketinin yedi sentini ABD hükümeti cebe indiriyordu.¹⁰ Bu da yılda toplam 1,5 milyar dolar yapıyordu, söz konusu rakam günümüzde yaklaşık 13 milyar dolara eşittir. Sigara tiryakilerinin Virginia, Kentucky ve Kuzey Carolina gibi geçimini tütünden sağlayan eyaletlerde desteklediği iş kollarından bahsetmiyorum bile.¹¹

Basında üst üste çıkan kötü haberler karşısında büyük tütün şirketleri *bir şeyler* yapıyor gibi görünmeliydi. Bu nedenle, 14 tütün şirketinin başkanları bir araya gelerek ülke çapındaki 400'ü aşkın gazeteye verdikleri tam sayfa ilanla "A Frank Statement to Cigarette Smokers (Sigara İçenlere Açık Beyan)" adlı yazıyı yayınladı. Bu yazıda küstahça bir argümanda bulunarak, sigara kullanımını hastalıkla bağdaştıran yakın tarihli çalışmaların "kanser araştırması alanında kesin bir sonuç verdiğinin düşünülmediğini" iddia ediyorlardı.

Tütün reislerinin açıklaması "Ürünlerimizin sağlığa zararlı olmadığına inanıyoruz" sözleriyle devam ediyordu. "300 yıldan uzun süredir tütün insanoğluna teselli, rahatlama hissi ve zevk vermiştir. Yıllardır eleştirmenler insan vücudundaki neredeyse her hastalıktan sigarayı sorumlu tutmuştur. Bu suçlamalar delil yetersizliğinden ötürü birer birer düşmüştür."

Fakat aynı reklamda büyük tütün şirketlerinin başkanları -halkın gözündeki şüpheli imajlarına rağmen- hep birlikte son derece ilginç bir yemin etmişlerdi. Sigaranın sağlığa etkilerini en iyi şekilde anlamak için en yeni çalışmaları incelemekten ve kendi araştırmalarını yürütmekten sorumlu, bağımsız bir bilimsel araştırma kuruluşu olan Tütün Enstitüsü Araştırma Komitesi'ni kuracaklardı.

Fakat beklendiği üzere bu komite (daha sonra Tütün Araştırma Konseyi adını almıştır) aslında hiç de bağımsız değildi ve *asıl* misyonu tek kelimeyle şeytanydi. İlerleyen yıllarda kuruluşun araştırmacıları binler-

ce bilimsel makale ve gazete kupürü toplayarak tutarsızlıklar ve çelişkili sonuçlara dair örnekler aradı. Ardından bu bilgileri kullanarak dikkatle hazırlanmış pazarlama mesajlarını formüle döktü, davalar ve yasal düzenlemelerle savaştı ve sigaranın gerçek tehlikeleri hakkında şüphe tohumları ekmeyi sürdürdü.

Bu yanlış bilgilendirme misyonunun başında Clarence Cook Little vardı. Genetisyen Little'ın Mendel kalıtımına ilişkin akademik çalışması 1. Dünya Savaşı'ndan önceki yıllarda son derece etkili olmuştı; ayrıca kapsamlı özgeçmişinde Maine Üniversitesi ve Michigan Üniversitesi başkanlığının yanı sıra hem Amerikan Doğum Kontrolü Birliği hem de Amerikan Öjenik Derneği başkanlığı gibi daha tartışmalı makamlar da göze çarpıyordu.

Fakat Little'ın özgeçmişinde tütün şirketlerinin asıl göz koyduğu satır, günümüzdeki Amerikan Kanser Derneği'nin öncülü olan Amerikan Kanser Kontrol Derneği'nde müdürlük göreviydi.

1955'te Edward R. Murrow'un *See it Now* adlı televizyon programına konuk olan Little, sigarada kansere yol açan maddelerin tespit edilip edilmediği sorusuyla karşılaştı.

Little bu soruya ağır New England aksanıyla "Hayır" yanıtını verdi, "Ne sigaralarda ne de diğer tütün ürünlerinde bu tür bulgulara rastlandı."¹²

Bu sözler ekran başındakileri güldürmek için söylenmese de geçtiğimiz 50 yıl boyunca programın bu kısmı (görüntülerde Little yakılmamış pipoya benzer bir şeyin ucunu çiğniyor) bir hayli komik bulunarak defalarca yayınlanmıştır.

Tabii Little'ın takdire şayan "teflon adam" imajı gereğince yanıtının geri kalanı biraz daha incelikliydi. Little, sözlerine şöyle devam etmişti: "Bu bir bakıma ilginç, çünkü katranın içinde kansere yol açtığı bilinen pek çok madde var ve ben bu alandaki araştırmanın devam edeceğine eminim. İnsanlar kansere sebep olan maddeleri her türlü malzemenin içinde aramak zorunda."

Yani sigara kansere yol açmıyor da, sigara içince akciğerlerde biriken katran mı yol açıyor? Little tütün şirketlerinin avucunun içinde rahatına

bakıyor olmasaydı, ikinci kariyerini pekâlâ siyasetçi olarak sürdürebilirdi. George Orwell'in dediği gibi bu kurnaz şeytanlıklar "yalanı gerçek, cina-yeti saygın göstermek için tasarlanmıştır."

Little gerçeğin etrafında dans etse de yalan söylemiyordu. Tabii ke-sin konuşmamak lazım. Çünkü nihayetinde o dönemdeki araştırmaların çoğu sigara tüketimi ile akciğer kanseri arasındaki spesifik ve doğrudan bir ilişkinin peşindeydi; iyi huylu hücrelerin kötüye dönüşmesine neden olan asıl etkene odaklanmak için gerekli sofistike vasıtalar bundan yıllar sonra ortaya çıkacaktı.

Fakat Little'ın o akşam söylediği başka bir şey bizim açımızdan daha da ilginçti: Bu sözler yalnızca tütün sektörünün değil, insanları hasta ede-bilecek bir ürün üreten herkesin katkısıyla başımıza gelecekler hakkında ipucu verebilir.

Little sözlerine şöyle devam etti: "Ne tür insanların ağır sigara tiryaki-si olduğunu ve ne tür insanların olmadığını tespit etmekle yakından il-gileniyoruz. Herkes sigara kullanmıyor. Sigara kullananların hepsi de aynı ölçüde ağır tiryaki değil. Kişilerin yaptığı bu seçimleri belirleyen etken nedir? Çok fazla sigara içen biri farklı türde bir gerginliğe mi sahip? Baskı ve strese farklı şekilde mi tepki veriyor? Çünkü bazılarının baskıya diğەر-leri gibi dayanamadığı çok açık."

Yakından ilgileniyoruz. Öyle mi? Büyük tütün şirketleri tabii ki yakı-n-dan ilgilenecekti. Ve tabii ki hâlâ yakından ilgileniyorlar. Tütün sektörü bazı kişilerin neden ağır tiryakiliğe -dolayısıyla hastalanmaya- daha yatkın olduğunu tespit edebilirse asıl sorunun sigaradan değil de, ağır tiryakiliğe yol açan kalıtsal ve muhtemelen genetik bir yatkınlıktan kaynaklandığını öne sürerek suçu kendi üstünden atabilir.

Bugüne kadar aynı lafları meşrubat ve abur cubur üreticilerinden duymadıysanız kulaklarınızı dört açın. Yakında duyacaksınız. Ve şişman-lattığı iddiasıyla fast food zincirine dava açan birini gördüğünüzde (ör-neğin birkaç yıl önce Brezilya'daki bir McDonalds müdürü), davacının genomunun (ve bakteriyel mikrobiyomunun) davalıya ait bilirkşi liste-sinde yer alacağından emin olabilirsiniz.

Çünkü konu sorumluluktan kurtulmak olunca büyük işletmelerin tarihinde *The Godfather / Baba* filmindeki Sonny Corleone'nin bir sözü sık sık karşımıza çıkıyor: Savaş giriyoruz...

Kanıt mı istiyorsunuz? Öyleyse Burlington Northern Santa Fe (BNSF) isimli demiryolu şirketine bakın.

ASLINDA VÜCUDUMUZ bu şekilde davranmaya alışkın değildir.

Bizler aktif hayvanlarız. Ya da bir zamanlar öyleydik. Tarih öncesi günlerimiz fiziksel açıdan daha hareketliydi. Ufak avlara atlıyor, kayalara tırmanıyor, nehirleri yüzerek aşıyor ve kılıç dişli kedilerden kaçıyorduk.¹³

Fakat Sanayi Devrimi'nden bu yana -özellikle de dijital devrimden beri- iki büyük değişim yaşandı: Hareketsiz bir yaşam tarzını benimsedik ve hayatımız tekrarlarla dolu bir döngüye girdi.

Birkaç asırdan beri aynı şeyleri binlerce, hatta milyonlarca kez üst üste yaptığımız için vücudumuzu çeşitli fiziksel yıpranmalara maruz bıraktık. Eklemlerimiz ve vücudumuz bunun bedelini karpal tünel sendromundan bel ağrısına kadar çeşitli şekillerde ödüyor.

Tekrarlayan gerilme yaralanmalarına yönelik bilgimizi ergoterapi alanının öncüsü İtalyan doktor Bernardino Ramazzini'ye borçluyuz. Ramazzini'nin 1700 yılında, İtalya'nın Modena şehrinde yayınlanan *De Morbis Artificum Diatriba* (*Çalışanların Hastalıkları*) adlı kitabı günümüzde halk sağlığı sektöründe çalışanlar tarafından alıntılanmaya devam ediyor.

17. yüzyılda yaşamış İtalyan bir doktor, 21. yüzyıldaki ofis hayatıyla ilgili ne anlatabilir? Gelin cevabı bulmak için *De Morbis*'e göz atalım:

*Kâtipleri ızdıraba boğan illetler üç sebeple başgösterir: Birincisi devamlı oturma, ikincisi elin daima aynı yönde sürekli hareketi, üçüncüsü aritmetikte toplama, çıkarma gibi işlemleri yaparken muhasebe defterlerinde hataya sebebiyet vermeme ve patronlarını zarar ettirmeme çabasıyla zihni yorma... Kâğıt üzerinde devamlı kalem gezdirmek, kaslar ve tendonlar üzerindeki kesintisiz ve neredeyse tonik baskı nedeniyle, elin ve tüm kolun aşırı yorulmasına sebep olur ve elbette zamanla sağ elde güç kaybına yol açar...*¹⁴

Evet, Ramazzini tam üstüne basarak günümüzdeki tekrarlayan gerilme yaralanmalarını kısa ve öz şekilde açıklamış.

Ramazzini'nin bundan 300 yılı aşkın bir zaman önce tespit ettiği gibi, aynı şeyi defalarca yapma döngüsü sağlığınıza zararlıdır.

Konuyu buradan BNSF demiryoluna bağlıyoruz. 1849 yılında ABD'nin ortabatı eyaletlerinde kurulan şirket, günümüzde 28 Amerikan eyaleti ve iki Kanada eyaletinden geçen hatlarıyla Kuzey Amerika'daki en büyük yük demiryollarından birine dönüşmüştür.

Tüm bu trenlerin tıkr tıkr işlemesini sağlamak için yaklaşık 40.000 işçi çalışmaktadır. Tahmin edebileceğiniz gibi demiryolunda çalışmak fiziksel açıdan zor olabilir. Bu nedenle, BNSF çalışanlarının bazen işle ilgili yaralanmalardan ötürü iş göremezlik izni aldığını öğrenmek hiç de şaşırtıcı değildir. Bu elbette BNSF gibi işverenler için son derece pahalıya patlayabilir; dolayısıyla şirketin yönetim ekibi masrafları kısmanın yollarını aramaya koyulmuştu.

Bunun için en iyi yollardan biri işçi sağlığı standartlarını geliştirme konusunda daha ihtiyatlı davranmaktı ama yapmadılar. Bir başka yöntem ise tüm çalışanların daha sık mola verip tekrarlayan ve yaralanmaya yol açan aktivitelerden kaçınmasını teşvik etmektir. Bunu da yapmadılar.

Onun yerine çalışanlarının genlerinin peşine düştüler.¹⁵

Anlaşılan o ki, BNSF yönetiminden birileri, çalışanların eller ve el parmaklarında karıncalanma, güçsüzlük ve ağrı gibi karpal tünel sendromu belirtilerine yatkın olup olmadığının belirlenmesinde DNA'nın kilit rol oynayabileceğini öğrendikten sonra genetikle haşır neşir olmaya karar vermişti.¹⁶ ABD Eşit İstihdam Fırsatı Komisyonu'na göre kısa süre sonra karpal tünele bağlı mesleki yaralanmalardan ötürü dava açan BNSF çalışanları kan vermeye zorlandı. İddialara göre alınan kan -çalışanın bilgisi veya rızası olmadan- bilek ağrısına veya yaralanmasına karşı genetik yatkınlık taşıyıp taşımadığını gösterecek bir DNA markörü bulmak için teste tabi tutuldu.

Söylenenlere göre teste girmeyi reddettikleri takdirde işlerini kaybetme riskiyle karşı karşıya kalan işçilerin çoğu kan vermeye razı olmuştu.

Fakat en az bir çalışan direnmeye karar vermişti. Sonunda, BNSF ile testin Engelli Amerikalılar Yasası'nı ihlal ettiği gerekçesiyle çalışanların davasını üstlenen Eşit İstihdam Fırsatı Komisyonu arasında 2,2 milyon dolarlık bir anlaşma imzalandı.

Bu olay 2000'lerin başında gerçekleşti. Bugün, ABD federal yasası bireyleri işyerinde genetik ayrımcılığa karşı korumaktadır. Genetik Bilgiye Dayalı Eşit Muamele Kanunu (GINA), insanları istihdam ve sağlık sigortası konularında genetik ayrımcılığa karşı korumak üzere hazırlanmıştır. 2008'de Başkan George W. Bush tarafından imzalanarak yürürlüğe giren ve bazıları tarafından "anti-Gattaca yasası" adı verilen (söylentilere göre bazı siyasetçiler gelecekte genetiğine göre sınıflandırılan bir toplumun konu edildiği 1997 tarihli Gattaca filmi izledikten sonra bu önlemi desteklemek için harekete geçmişti) mevzuat, genetik test sonucunda ortaya çıkabilecek ayrımcılığı öngörmek ve önlemek için atılan önemli bir adımın müjdecisi olmuştur.

Fakat maalesef GINA, hayat ve maluliyet sigortası konularında ayrımcılığa karşı koruma sağlamıyor. Yani diyelim ki *BRCA1* geninizde ömrünüzü kısaltabilecek veya sizi engelliliğe daha yatkın hale getirebilecek kalıtsal bir genetik mutasyon varsa sigorta şirketiniz sizden yasal olarak daha fazla ücret alabilir veya bu sigorta kapsamından faydalanmanıza doğrudan izin veremeyebilir. İşte bu nedenle hastalarımıza anonim olmayan genetik test veya sekanslama yaptırmadan önce kendilerini ve ailelerini nasıl bir duruma sokabileceklerini mutlaka dikkatle düşünmelerini söylüyorum. Çünkü keşfettiğimiz bilgiler sağlığımız için potansiyel olarak hayati önem taşısa da; sizin, birinci dereceden akrabalarınızın ve gelecekteki tüm genetik neslinizin maluliyet ve hayat sigortası için diskalifiye edici bir faktör de oluşturabilir.

Obamacare, birçok Amerikalı'nın sağlık hizmetlerine daha iyi erişebilmesi için hazırlanmıştır, ancak farkında olmadan insanları genetik ayrımcılığa maruz bırakabilir. GINA ile bilerek açılan bariz yasal boşluk sayesinde sigorta şirketleri maluliyet ve hayat sigortası için ödeyeceğimiz primleri belirlerken bu genetik bilgileri bize karşı istedikleri gibi kullanma hakkına sahiptirler.

İşte bu noktada her şey daha da korkunç bir hâl alıyor. Bugünlerde potansiyel bir sigorta yetkilisi veya konuyla ilgili herhangi biri, hücrelerinizden birine bile dokunmadan genetik mirasınız hakkında sayısız bilgiye ulaşabilir.

Biz bilimciler arasında, isim ve sosyal güvenlik numarası gibi kimlik bilgilerini çıkardıktan sonra genetik ve sekanslama verilerini başka araştırmacılarla paylaşmak yaygın bir uygulamadır. Fakat Harvard, MIT, Baylor ve Tel Aviv Üniversitesi'ndeki biyomedikal uzmanları, ahlakbilimciler ve bilgisayar bilimcilerinden oluşan keskin zekâlı bir ekip, çoğumuzun epeyce katı bir gizlilik protokolü olarak gördüğü bu uygulamayı potansiyel bir korsan saldırı hedefi olarak değerlendiriyordu.

Görünürde anonim bilgiler içeren kısa bölümleri eğlence amaçlı soyağacı sitelerine (bu internet sitelerinin kullanıcıları uzun süredir kayıp olan aile bireylerinin izini sürmek için giderek daha fazla genetik bilgi ekliyor) giren araştırmacılar anonim hastaların aile gruplarını kolayca tespit edebiliyordu. Ve paylaşılan örneklerde sıkça rastlanan biraz daha ek bilgiyle -örneğin yaş ve ikâmet edilen eyalet- birçok kişinin kesin kimliğini nirengilemek mümkündü.¹⁷

Bu yöntem tam tersine de kullanılabilir. Ailenizde kanseri atlatan birileri var mı? Blog yazdılar mı? Facebook'ta paylaştılar mı? Twitter'da bahsettiler mi? Sosyal medya, sevdiklerimizle iletişim kurmanın muhteşem bir yolu olmakla kalmıyor, aynı zamanda genetik siber dedektifler için son derece derin ve son derece zengin bir bilgi kaynağı potansiyeli de taşıyor. Daha şimdiden, işverenlerin üçte birinden fazlası, iş arayanları aday havuzundan elemek için Facebook gibi sosyal medya sitelerinde bulunan bilgileri kullandıklarını söylüyor.¹⁸ ABD'de işverene dayalı sağlık hizmeti masrafları tavan yaptığından, şirketler sosyal medyada sağlık durumu taramasını istihdam uygulamalarının gizli kapaklı ama düzenli bir parçası olarak kullanma hakkını kendinde buluyor.

Meraklı ve becerikli biri -belki de sizi işe almayı, sizinle flört etmeyi ya da evlenmeyi düşünen biri- sadece adınızı ve internetteki halka açık milyonlarca soyağacı kaydını kullanarak kendiniz hakkında bildikleriniz-

den fazlasını öğrenebilir.¹⁹ Peki, eğer bu meraklı ve becerikli kişi siz olsaydınız ve birinin genetik bilgilerine ruhu bile duymadan erişmenin çok daha kolay bir yolunu bilseydiniz ne kadar ileriye giderdiniz? Size şunu soruyorum: Başkalarının genomuna korsan saldırı düzenlemek, yani genomlarını izin almadan kurcalamak ister miydiniz?

TAM BOŞ bir taksi yakalamaya çalışırken telefonum titredi; kısa süre önce nişanlanan genç uzman arkadaşım David'den yeni bir e-posta gelmişti. Nişanlısı Lisa moda fotoğrafçısıydı ve o da New York'ta yaşıyordu. Lisa'yla resmi olarak nişanlanmadan sadece birkaç hafta önce, SoHo'daki bir galeride düzenlediği ilk solo fotoğraf sergisinde tanışmıştık.

David o gece genetik test hakkında birkaç sorusu olduğunu ve müsait olduğumda benimle görüşmek istediğini yazmıştı. Bu talebi hızla büyüyen genetik alanında tavsiyeye ihtiyaç duyan arkadaşlarım ve ailemden sıkça iştir oldum. David, Lisa ile bir an önce evlenip aile kurmaya can attığını söylediği için geniş kapsamlı doğum öncesi genetik test olanaklarından faydalanmak istediğini düşündüm. Söz konusu "gen panelleri" sizin ve partnerinizin yüzlerce gen içinde mutasyon taşıyıp taşımadığınızı görmek için kullanılabilir. Bu tür testler çiftlere genetik uyumlarının anında çekilmiş genetik bir fotoğrafını sunabilir. Hepimiz bir avuç dolusu resesif mutasyon taşıyoruz. Bu mutasyonların çoğu tek başınayken zararsızdır; ancak partnerinizde de aynı uygunsuz genin bulunması ebeveynlerden kaynaklanan potansiyel bir genetik felaketin tarifidir. Çocuk sahibi olma yolunda adım atmadan önce yüzlerce gen üzerinde tarama yaptıran çiftlerin sayısı giderek artıyor. Bu işlem çok kolay: Ufak bir şişeye tükürün, postayla gönderip sonuçları bekleyin.

Neyse ki mutasyonlarımızın büyük çoğunluğu partnerimizle aynı genlerde bulunmadığı için bu tür genetik uyumsuzluklar sık görülüyor. Fakat nihayet boş bir taksiye atlayıp David'i aradığımda, asıl amacının doğum öncesi test yaptırmak olmadığını çabucak anladım. David, nişanlısının genomunu ona sezdirmeden inceleyip inceleyemeyeceğini öğrenmek istiyordu.

Çok küçük yaşta evlatlık alınan nişanlısı yıllar sonra biyolojik ba-

basıyla bir araya geldiğinde David'in endişeleri artmıştı. Lisa, babasını düğüne davet edebileceği düşüncesiyle adamın izini sürmüştü. Bir kafede buluşmaları sonucu biyolojik annesinin Huntington hastalığını çağrıştıran belirtiler nedeniyle hayatını kaybettiği ortaya çıkmıştı; Huntington hastalığı genetik kalıtım yoluyla geçen ölümcül bir nörodejeneratif bozukluktur.

Huntington hastalığına sahip kişilerin beynindeki sinir hücreleri yavaş yavaş bozulur. Bu hastalığın çaresi yoktur ve ölüme giden yolda kas koordinasyonu kaybı, psikiyatrik sorunlar ve en sonunda bilişsel zayıflama ve ölüm başgösterir.

Fakat işin asıl çetrefilli yanı David'in nişanlısının genetik test yaptırmak istememesiydi.

"Ama" dedi David, "saçından bir tutamı ya da mesela diş fırçasını sana getirmem yeterli olur değil mi? Kontrol edebiliriz değil mi? Sonuçta onun haberi bile olmayacak. Kulağa çok saçma geldiğini biliyorum. Ama... Nelerle karşılaşacağımı bilirsem her şey çok daha kolay olacak."

David'in benden istediği kolaylık, en iyi ihtimalle etik açıdan sorunluydu ve birçok ülkede doğrudan yasalara aykırıydı.²⁰ Bu konudaki kesin itirazımı dile getirmek ve talebini geri çevirip onu kendi haline bırakmak yerine en iyisinin onu dışarıda bir şeyler içmeye davet etmek olduğunu düşündüm. David, mesaiden sonra birkaç ufak iş halletmesi gerektiğini ve sonrasında müsait olacağını söyledi. Akşam 10'da buluşmaya karar verdik. David'in kendisinden hiç beklenmeyen bu fikre nereden kapıldığını öğrenmek için sabırsızlanıyordum.

O gün yine Manhattan'ın insanı çileden çıkaracak kadar sıcak ve nemli ağustos akşamlarından biriydi; çoğu insan klimalı bir sığınak arıyor veya mümkünse şehirden ayrılıyordu. Taksiden inip bara daldığımda nemden kaçacak bir delik bulduğum için çok mutluydum.

Barda iki boş tabure buldum ve oturup sipariş verdim. Barmenin malzemeleri ezerek mojito kokteyliyi ustaca hazırlayıp bardağa dökmesini izlerken David'i düşündüm ve Kelly'i aramaya karar verdim. Sosyal hizmet görevlisi olan arkadaşım Kelly, yeni teşhis edilmiş ölümcül bir has-

talık taşıyan kişilerin partnerlerine danışmanlık yapma ve onlarla birlikte çalışma konusunda epeyce deneyime sahip.

Kelly, “Ölümcül bir kalıtsal hastalık genini taşıma ihtimali bulunan biriyle evlenmeye dair temel korkuları ve beklentileri saptamaya çalış” dedi. “Sonra da ikisinin şimdiye dek neler konuşmuş olabileceğini düşün. Çoğumuz savunmasız görünmekten korkarız -özellikle de partnerimizin karşısında- ancak David korkularını nişanlısına anlatmadıysa ikisi bu durumun geleceklerini, ilişkilerini ve bir sonraki adımlarını nasıl etkileyeceği hakkında dürüst bir konuşma yapamaz.”

Birkaç dakika sonra David barın kapısından içeri girdi. Beklendiği üzere tıbbi etik kurallar hakkında konuşmaya hiç de hevesli değildi. Tek istediği sesini duyurmaktı.

Akşamın ilerleyen saatlerinde, *bilmemenin* bazen bilmekten çok daha karmaşık ve acı dolu olduğunu hatırladım. David’le yıllardır arkadaş olduğumdan duygusal anlamda ne kadar acı çektiğini yüzünden okuyordum; yaşadığı şoktan bahsetmiyorum bile. Hayatını birlikte geçirmek istediği kadının içinde bir sır sakladığını ve bu sırrı açığa çıkarmak istemediğini hissediyordu.

Elimden geldiğince oturup dinlemeye ve yalnızca cevabını bildiğim soruları yanıtlamaya çalıştım; dürüst olmak gerekirse bu cevapların sayısı pek fazla sayılmazdı. Gece ilerledikçe Lisa’nın biyolojik babasının hayatta olduğunu ve New York’un kuzeyinde David ve Lisa’ya yakın bir mesafede yaşadığını sürpriz bir şekilde keşfetmelerinin hikâyesini dinledim. Lisa’nın annesinin ne yazık ki genç yaşta hayatını kaybettiğini ve geride pek çok cevapsız soru bıraktığını öğrendim. Lisa’nın duygusal ikilemi ve teste karşı ayak diremesiyle David’i nasıl hayalkırıklığına uğrattığını da.

Devamlı “Niçin bilmek istemediğini anlamıyorum” diyordu.

David, bu dijital çağda Huntington hastalığı hakkında şimdiden çok şey biliyordu. Spesifik tek harf mutasyonlarının neden olduğu diğer genetik hastalıkların aksine Huntington hastalığının ardında yatan genetiğin devamlı bozuk çalan, çizik bir plağa benzediğini öğrenmişti. Bu korkunç nörolojik hastalığa sahip kişilerin *HTT* adlı geninde kendini devamlı tek-

rarlayan üç nükleotidden -sitozin, adenin ve guanin- oluşan, normalden daha uzun bir kısım bulunur.

Hepimizin içinde kalıtsal yollarla geçen belirli sayıda tekrarlama mevcuttur; ancak bir kişinin geninde 40 veya daha fazla tekrar bulunduğu Huntington hastalığına yakalanma ihtimali neredeyse her zaman kesindir. Tekrarlar ne kadar fazlalaşırsa hastalığa yakalanma yaşı o kadar küçülür. 60'tan fazla tekrar mevcutsa hastalığa yakalanan kişi henüz iki yaşındayken Huntington belirtileri göstermeye başlayabilir.

Nedeni tam olarak bilinmese de Huntington hastalığına çok küçük yaşta yakalananların çoğu bu geni babadan almıştır. Fakat genin anneden alınması halinde bile tekrarlar genellikle nesilden nesle artar. Genetik mirastaki bu değişim türüne *beklenti* adını veriyoruz.

Sohbetimizden anlaşıldığı gibi David hastalığın nasıl aktarıldığı dâhil tüm konulara son derece hâkimdi. Huntington hastalığına yakalanmak için normalin üstünde tekrar sayısına sahip *HTT* geninin tek bir kopyası yeterli olduğundan, Lisa'nın annesi bu hastalığa yakalanmışsa hastalığın yüzde 50 ihtimalle Lisa'ya da aktarıldığını biliyordu. Bu durumda, beklenti mekanizması nedeniyle Lisa'daki belirtiler büyük ihtimalle annesinin hastalığa yakalandığından daha erken bir yaşta görülmeye başlayacaktı.

Hepsinden ötesi David nişanlısının hastalığa yakalanması halinde birlikte yaşlanmalarının mümkün olmayacağını biliyordu. Buna karşılık, hastalık Lisa'nın beynini yeniden şekillendirerek yavaş yavaş aklını yitirmesine neden olurken, David nişanlısının kişiliğinin nasıl değiştiğini izlemek zorunda kalacaktı. Lisa'nın ihtiyaçlarını düzgün bir şekilde karşılamak için gereken duygusal, zihinsel ve hatta fiziksel dayanıklılığa sahip olacak mıydı?

“Ama bunu yapabilirim” dedi. “Bak, Lisa'nın rızasını almadan Huntington testi yapmanın yanlış olduğunu biliyorum. Ama keşke bizi neyin beklediğini öğrenebilsem. *Bilmemek* beni kahrediyor. Testi yaptırsa ne olur sanki? Belki her iki cevap da hayatımızı farklı şekilde etkileyecek, fakat sanırım test konusundaki son karar kendisine ait.”

İşte bu kadar. David birdenbire sohbeti noktalamıştı. Hesabı istedim ve eve dönüş yolunda hamam gibi sıcak bir taksi gezintisine kendimi hazırladım.

Keşke bu hikâyenin mutlu sonla bittiğini söyleyebilsem.

Keşke planlarının yolunda gittiğini ve Brooklyn'in ufak ve popüler bir mahallesinde beraber muhteşem bir yaşam sürdürdüklerini anlatabilsem. David'in cesaretini toplayarak Lisa'ya bir kez daha açıldığını ve Lisa'nın test yaptırmayı kabul ettiğini de.

Hepsinden ötesi, keşke size Lisa'nın Huntington hastalığı testinin negatif çıktığını söyleyebilsem.

Ama genetik öyküler tıpkı hayatın geri kalanı gibidir. Bazen inanılmaz derecede güzel, bazen de korkunç derecede eziyetlidir. Ve bazen ikisinin arasında bir yerdedir.

Gerçek şu ki, David ve Lisa planladıkları gibi evlenmedi. Lisa yüzüğünü hâlâ parmağında taşıyor ve birbirlerine hâlâ sınırlılaşım âşık -işte aşk ve hayat bazen böylesine çılgınca seyrediyor. David hâlâ Lisa'nın gelecekte kendilerini neyin beklediğini öğrenmeye gönülsüz olmasını ve karşı koymasını kabullenmeye çalışıyor. Lisa ise Huntington hastalığından etkilenen ailelere yardım konusunda uzman bir danışmanla temas halinde; ancak ben bu satırları yazarken henüz tarama yaptırmayıp yaptırmayacağı konusunda karar vermiş değildi.

Genetik testin maliyeti ve zorluğu hızla azalıp yaptırmak giderek kolaylaştıkça, bunun gibi durumlarla ve pek çok başka hastalıkla daha sık karşılaşacağız. Genomları gizlice kurcalamak ya da kurcalamamak. Bu meseleyle giderek daha sık yüzleşecek ve bu meselenin çıkarımlarıyla başetmek için gereken etik kültür ve deneyime her zaman sahip olmayacağız.

Bu yepyeni cesur dünyaya daldıkça ilişkilerimiz sınavdan geçip yaşamımız değişecek. Birazdan göreceğimiz gibi, vücutlarımız da öyle.

ANGELINA JOLIE şansının pek yaver gitmediğini biliyordu.

Oscar ödüllü aktris, tüm prestij ve şöhretine rağmen annesinin yıllar süren kanser mücadelesini kaybetmesini çaresizce izlemişti. Kendi partnerini ve çocuklarını yalnız bırakmayacağından emin olmak için genetik test yaptıran Jolie'nin *BRCA1* geninde bir mutasyon taşıdığı ortaya çıktı.

Kadınların çoğunda *BRCA1* mutasyonu, meme kanserine yakalanma

ihtimalinin yüzde 65 civarında olduğunu gösterebilir. Çünkü *BRCA1*, fonksiyonel olması halinde hızlı veya istenmeyen büyümeyi hafifleterek tümör oluşumunu engelleyen gen grubuna aittir.

Fakat *BRCA1* geninin kapasitesi bununla sınırlı değildir. Hasarlı DNA'yı onarmak için başka genlerle işbirliği de yapabilir.

Şimdiye kadar çoğu davranışımızın epigenetik gibi mekanizmalar aracılığıyla genlerimizin ekspresyonunu nasıl değiştirebileceğinden sıkça bahsettik. Fakat gün içinde yaptığınız birçok şeyin DNA'nıza fiziksel olarak zarar verebileceğini fark etmeyebilirsiniz. Yine farkında olmayabilirsiniz ama belki de genomunuzu yıllardır suistimal ediyorsunuz.

Genetik Koruma Hizmetleri Departmanı adında resmi bir kuruluş olsa genlerinizi sizden korumak için uzun zaman önce elinizden alırdı.

Belki şaşırtıcı gelecek ama yurt dışında kısa ve huzurlu bir tatil geçirmek gibi pozitif aktiviteler bile sağlığınıza zarar verebilir. Günlük sabıka kaydınız büyük ihtimalle şöyle görünecektir:

1. ABD ile Karayipler arasında uçak yolculuğu – tamam.
2. Güneşin altında uzun süre kalarak bronzlaşmaya çalışmak – tamam.
3. Havuz başında iki daiquiri kokteyli – tamam.
4. Pasif tütün içiciliği – tamam.
5. Tahtakurusuna karşı kullanılan böcek ilaçlarına maruz kalmak – tamam.
6. Gebeliği önleyici kayganlaştırıcılarda bulunan nonoksinol-9 – tamam.

Hayali tatilinizi bu şekilde mahvettiğim için üzgünüm. Ama Genetik Koruma Hizmetleri Departmanı size karşı bu suçlamaları yönelterek genomunuzu ne kadar kanıksadığınızı anlatmaya çalışıyor.

Bu listedeki her şey DNA'nıza zarar verebilir. Genomumuzda yol açtığımız tüm olumsuz değişiklikleri devamlı ve düzgün şekilde onarma yeteneğinden yoksun olursak başımız ciddi şekilde belaya girebilir. Genetik zararı onarma becerimiz, kalıtsal olarak geçen “onarım” genlerimizle yakından ilişkilidir. *BRCA1* geninde sizi kansere yatkın hale getirecek 1.000'i aşkın bilinen mutasyondan biri kalıtım yoluyla aktarılmışsa, gen-

lerinize karşı gayet dikkatli olmalısınız. İlginçtir ki, bu kalıtsal mutasyonların tümü aynı ölçüde kaygılanmanızı gerektirmez.

Bu da bizi tekrar Angelina Jolie'ye götürüyor. Doktorlar Jolie'nin *BRCA1* genini test ettiklerinde bu gendeki genetik değişkenin veya mutasyonun güven vermediğini söyledi.²¹ Jolie'nin meme kanserine yakalanma ihtimali yüzde 87, yumurtalık kanserine yakalanma riski ise yüzde 50'ydi.

2013 kış ve ilkbaharını kapsayan üç aylık dönemde, dünyanın en yakından takip edilen kadınlarından biri, tıpkı beyazperdede canlandığı casus karakterleri gibi paparazzileri atlatmayı başararak California'nın Beverly Hills şehrindeki Pink Lotus Breast Center adlı göğüs merkezinde çift mastektomi dâhil bir dizi prosedür geçirdi.²²

Jolie, prosedürün tamamlanmasından kısa süre sonra *The New York Times* gazetesinde şöyle yazmıştı: "Göğüslerinizde drenaj tüpleri ve genişleticilerle uyanıyorsunuz. Kendinizi bilimkurgu filminden bir sahneyeymiş gibi hissediyorsunuz."

Kısa süre önce bu sahnenin ancak filmlerde görüldüğü doğru.

Doktorlar uzun zamandır mastektomi ameliyatı yapıyor; fakat kısa bir süre öncesine kadar bu ameliyatın amacı hastalığı önlemek değil, gidermekti.

Ancak, kanserin moleküler dayanakları hakkındaki anlayışımızın olgunlaşması, genetik tarama ve testlerin daha yaygın hale gelmesi ve giderek daha fazla sayıda kadının (hatta bazı erkeklerin) Jolie gibi korkunç haberler almaya başlaması nedeniyle her şey değişti. Önemli ama kusursuz olmayan bir tarama rejimine başlama kararıyla yüz yüze gelen kadınların yaklaşık üçte biri, artık seçimini önleyici mastektomiden yana kullanıyor. Ve kansere yakalanmadan önce göğüslerini aldırıyor. Bu da yepyeni bir hasta kategorisinin doğmasına yol açtı: Previvor.

Previvor'ların, yani kanser olmayan ancak kanser riski bulunduran hücrelere sahip kişilerin sayısı şimdiden binleri buldu. Neredeyse tamamı kadınlardan oluşan bu grup Jolie ile aynı kararı almak zorunda kalanlardan oluşuyor. Genetik faktörlerin başka hastalıklardaki -olası rakipler arasında kolon, tiroit, mide ve pankreas kanserleri bulunuyor- rolünü

daha iyi anladıkça bu grubun büyümeye devam edeceği kesin görünüyor.

Jolie, yazısına şöyle devam ediyor: “Kanser insanların yüreğine hâlâ korku salan, kendini aciz hissettiren bir sözcük.” Fakat Jolie’ye göre günümüzde insanlar basit bir test sayesinde yüksek kanser riski taşıyıp taşımadığını anlayıp “ardından harekete geçebilir”.

Tüm bu gelişmeler mesleğini her şeyden önce *primum non nocere* deyişine göre icra eden doktorlar için yepyeni etik komplikasyonlar doğuruyor.*

Fakat iş uygulamaya geldiğinde yalnızca mastektomi, kolektomi ve gastrektomi gibi radikal ameliyatlardan söz etmiyoruz. Çünkü elbette bazı şeyleri ortadan kaldırmak mümkün değil. Dolayısıyla insanlar gözetim veya tarama düzeyini arttırmak, önleyici ilaç rejimleri uygulamak ve mümkünse zarar potansiyeli taşıyan genetik tetikleyicilerden kaçınmak gibi diğer koruyucu faaliyetlerden de yararlanabilecek.

İşte bu yüzden sabıka kaydınız size genetik mirasınıza göz kulak olmak için neler yapabileceğinizi hatırlatan önemli bir araç olabilir. Genlerinize iyi bakmazsanız onları farkında bile olmadan değiştirebilirsiniz.

Rutin hava yolculuğu sırasında radyasyona, bronzlaşmaya çalışırken morötesi ışınlara, kokteylinizde etanole, tütün içerken kimyasal artıklara, kişisel bakım ürünlerinizde böcek ilaçları ve kimyasallara maruz kalmak DNA'nıza zarar verebilecek yaygın faktörlere örnektir. Hayattaki seçimleriniz genomunuza nasıl davrandığınızı belirleyecektir.

Yani yalnızca ailemizin tıbbi öyküsünü ortaya çıkararak ve kendi genetik mirasımızın şifresini çözerek değil, aynı zamanda bu bilgilerle hayatımızda hangi proaktif ve pozitif değişimleri gerçekleştirebileceğimizi araştırarak eğitim düzeyimizi artırma konusunda hepimize iş düşüyor. Bu proaktif değişimler için her birimizin farklı önlemler alması gerekecek. Bu bazılarımız için meyveden kaçınmak, bazılarımız için de mastektomi demek.

Genetiğin hız kazanan geleceğinde başkalarının bu bilgileri nasıl kullanabileceğini de göz önünde bulundurmalıyız. Daha önce gördüğümüz gibi “başkaları” derken bu kategoriye doktorlarınız, sigorta şirketleri, fır-

* Latince “Önce zarar verme” anlamına gelir.

malar, resmi kurumlar ve büyük ihtimalle sevdikleriniz de dâhil. Gizlilik konusundaki beklentilerimize rağmen kendi genomumuzu gizlice kurcalamadan önce hayat ve maluliyet sigortası ayrımcılığına karşı gerçek bir korumanın bulunmadığını unutmamak lazım.

Artık büyük bir paradigma değişimine varan uçurumun eşiğinde durmakla kalmıyoruz, çoğumuz sınırı çoktan aştı bile. Ve hem teknolojik hem genetik anlamda birbirimize sıkı sıkıya bağlı olduğumuzdan sınırı aşanlarımızın sayısı istesek de istemesek de artacak.

BÖLÜM 10

Posta siparişiyle gelen çocuk

**Denizaltıların, sonar cihazının ve kopyalanmış genlerin
beklenmedik sonuçları**

Her şey Karayipler’de sakin bir sabah vakti başladı. Takvimler 13 Mayıs 1943 Perşembe gününü gösterirken, yüklü miktarda amonyak taşıyacak şekilde üretilen Amerikan ticaret gemisi SS *Nickeliner*, 3.400 ton uçucu amonyakla stoklanmış halde İngiltere’ye doğru yola çıktı. Amonyak, savaş sırasında zor bulunan mühimmatın üretimi için gereken temel malzemeydi ve 2. Dünya Savaşı sırasında Atlantik Savaşı’nın zirveye ulaştığı aylarda amonyağı İngiltere’ye ulaştırmak için çok tehlikeli bir yolculukla okyanusu aşmak gerekiyordu.¹

Ama *Nickeliner*’ın 31 kişilik mürettebatını bekleyen yeni gün sıradan günlere benzemiyordu. Çünkü 35 yaşındaki deniz subayı Reiner Dierksen’in kaptanlığını yaptığı bir Alman denizaltısı gemiyi limandan ayrıldığından beri takip ediyordu.

Küba’nın Manati şehrinin altı mil kuzeyinde Alman denizaltısına ait çelik periskop sessizce su yüzüne çıktı. Dierksen’in torpidocuları yavaş ve temkinli adımlarla ateş etmek için sıraya dizildi. Hedef doğrulandığında daha önce 10 müttefik gemisinin batırılmasından sorumlu olan deneyimli kaptan ateş emrini verdi. İki Alman torpidosu suya girdi; pervaneler fırl fırl dönerek hız kazanıyordu. Korkunç bir patlama gerçekleşti; sular ve alevler gökyüzüne doğru 30 metre kadar yükselmişti. *Nickeliner* kısa sürede denizin dibini boylamış, mürettebatı cankurtaran sandallarında kaderine terk edilmişti.

Müttefik Devletler için sorun hem çok basit hem de delicesine kar-

maşıktı: Suya dalan denizaltıların yerini tespit etmek için bir yöntem bulmaları gerekiyordu.

Yanıtı sonarda buldular. O zamanlar SONAR şeklinde büyük harfle yazılan bu sözcük, *sound* (ses), *navigation* (navigasyon) ve *ranging* (mesafe tayini) kelimelerinin kısaltmasıdır. Büyük bir amplifikatör su altında *ping* oluşturuyor ve bir alıcı seslerin hedefe çarpıp geri dönmesini “dinliyordu”; hedefle aradaki mesafeyi bunu kullanarak kabaca hesaplamak mümkündü.

Aradan 70 yıl geçse de dünyanın dört bir yanındaki donanmalar sonar teknolojisini halen denizaltı savar ve mayınsavar çalışmalarının temel bir parçası olarak kullanıyor. Fakat yıllar geçtikçe sonarın yalnızca bu işe yaramadığını keşfettik. Aslında bu dünyadan can almak için tasarlanan teknoloji, günümüzde can vermeye yardım edenlerin geçim kaynağı haline geldi.

1940’ların sonunda binlerce sonar uzmanı savaştan memleketine döndüğünde bu teknolojinin diğer kullanım alanlarıyla deney yapmaya başladılar. Bunu en erken benimseyenler arasında jinekologlar vardı ve orijinal adıyla medikal sonarın invaziv keşif ameliyatları yapmadan jinekolojik ve diğer tümörleri tespit etmek için kullanılabileceğini kısa sürede öğrendiler.²

Fakat sonarın asıl moda olma hikâyesi, kadın doğum uzmanlarının bu teknolojiyi kullanarak implantasyondan sadece birkaç hafta sonrası itibarıyla fetüs ve plasentasının görüntülerine bakabileceğini öğrenmesiyle başladı. O dönemde doktorlar için bebeğin gelişim aşamalarını ilk elden izlemek sanki sihirli bir yeteneğe kavuşmak gibiydi. Günümüzde bile çoğu insanın fark etmediği nokta, bu görüntülerle, fetal hayat sırasında gelişimimizde oldukça önemli bir rol oynayan genlerin ekspresyonu ve represyonu arasındaki son derece hassas genetik etkileşimin de aktarılıyor olması.

Bugün bilinen adıyla fetal ultrason, doktorların bir zamanlar doğuma kadar gizli kalan genetik yanlış adımları veya anormallikleri tarihte ilk kez önceden görmesine imkân vermişti.

Genetiğin gelişimimiz üzerindeki etkisini öğrenmeye geçmeden önce

gelin bu soruyu yanıtlamak için zamanda geri gidelim: 2. Dünya Savaşı'nda *Nickeliner* gemisine saldırıp batıran Alman denizaltısına ne oldu?

Gemi battıktan iki gün sonra ABD'ye ait bir devriye uçağı yüzeye çıkmakta olan bir U-bot tespit etti. Uçak, bu denizaltının konumunu belirtmek için suya bir işaret attı. Alman mürettebat denizaltıyı nispeten güvenli görünen derinliklere çaresizce geri daldırmaya çalışırken müttefiklere ait bir gemi denizaltının tespit edildiği konuma hızla ulaştı ve yeni icat edilen sonar cihazını kullanarak denizaltının su altındaki konumunu tespit etmeyi başardı.

Sonar cihazıyla elde edilen derinlik ve yön bilgilerini kullanan devriye uçağının mürettebatı suya üç sualtı bombası attı. Böylece Nazi denizaltısı tıpkı parçalanmış bir teneke kutu gibi okyanusun dibine gömülerek *Nickeliner*'la aynı kaderi paylaştı.³

Gizli denizaltıları bulmak için SONAR teknolojisi olarak yola çıkan bu buluş, günümüzde hiç şüphesiz ki bebekleri dünyaya getirmeye yardım eden çok değerli ve önemli bir rol üstlenmiştir. İlk başta can almak için geliştirilen bir teknolojinin rafa kaldırıldıktan kısa süre sonra tekrar sahalara döneceği ve bu kez tercihe bağlı olarak can almak için kullanılacağı hiç kimsenin aklına gelemezdi.

Tek bir amaçla geliştirdiğimiz teknolojinin zamanla başka sürpriz amaçlar için de kullanılması sık rastlanır bir durumdur. Tahmin edeceğiniz gibi kültürel bakımdan erkek çocukların kızlardan daha değerli olduğu ülkelerde ultrason kullanımı son derece sorunlu hale gelmiştir. Cinsiyetin değeri asimetric olduğunda, doğumdan önce bebeğin cinsiyetini öğrenme olanağı ebeveynlere çocuklarının cinsiyetini seçme imkânı vermektedir.

Çin'de tam olarak aynı durum söz konusudur. Çin yıllardır çoğu ebeveynin tek çocuktan fazlasına sahip olmasını engelleyen katı ve bazen zorunlu nüfus kontrol politikaları uygulamaktadır. Çin'de erkek çocuk sahibi olmanın kültürel önemi tek çocuk politikasıyla birleşince çocuk bekleyen ebeveynler için erkek evlat sahibi olmak daha da büyük bir baskı yaratmıştır. Bunun sonucunda Çin'de erkek sayısı 30 milyonu aşmış ve

ultrasonun kız bebekleri sistematik olarak tespit edip kürtajla aldirmek için kullanılmasından ötürü dengesizlik oluşmuştur.⁴ Üstelik bu uygulamanın giderek yaygınlaştığı düşünülmektedir.

Araştırmacılar, ultrason teknolojisinin Çin'de daha önce uğramadığı bölgelere ulaşmasıyla erkek ve kız doğumları arasındaki dengesizliğin arttığını göstermiştir.⁵

Ultrason başka bir trendin kıvılcımlanmasına da yardımcı olmuştur; nispeten daha tehlikesiz olan bu trend günümüzde halen rağbet görmektedir. Bunu destekleyen ve katılımda bulunan suçlulardan biri de büyük ihtimalle sizsiniz.

ABD'de bebekler ve küçük çocuklar için cinsiyete özgü kıyafetlerin kullanımı aslında savaş sonrası dönemde şekillenmeye başlamış ve doğum öncesi ultrasonların ABD genelinde yaygınlaşmasıyla yerini sağlamlaştırmıştır, böylece dostlar, akrabalar ve iş arkadaşları alışveriş için zaman kazanmış ve cinsiyete göre doğum öncesi parti düzenleme geleneği doğmuştur.⁶

Fakat bazıları bu manzarayı pembe ve mavi, kamyonlar ve kedicikler, kamuflaj deseni ve dantel şeklinde görürken, ben dünyanın yaygın olarak kullanılan ilk doğum öncesi genetik testinin kültürel etkilerini görüyorum. Neticede, geçtiğimiz yüzyılın büyük bir kısmında genel olarak şunu kabullendik: Kromozomlar açısından kadınlar ve erkekler arasındaki başlıca fark erkeklerde Y kromozomu bulunurken kadınlarda bulunmamasıdır. Gelişme aşamasındaki bebeklerimizin puslu bir resminden çok daha fazlasını sunan doğum öncesi ultrasonlar sayesinde, bebeklerin kalıtsal DNA'sının şipşak çekilmiş bir fotoğrafına sahip oluyoruz.

Ultrason genellikle hamileliğin dördüncü ayından itibaren cinsiyet gibi konularda oldukça kesin anatomik bilgiler verebilir, ancak in vitro fertilizasyon ve implantasyon öncesi cinsiyet seçimi gibi yöntemlerin kullanıldığı modern dünyada bunu öğrenmek için beklememize gerek kalmadı. İşte bu nedenle, yeni bulunan ve giderek yaygınlaşan medikal teknolojilerin, kızlara erkeklerle eşit değer verilmesini hedefleyen toplumsal ve eğitimsel girişimlerle desteklenmemesi halinde işler daha da kötüye gidebilir.

Ve gebelik öncesinde veya gebeliğin oldukça erken bir döneminde yaptırılan basit genetik testlerden elde edebileceğimiz bilgilere bakarak cinsiyetten çok daha fazlasını öğrenebileceğimiz kesin.

Bu nedenle cinsiyetin basit bir konu olduğunu düşünebilirsiniz.

Ama işin aslı öyle değil.

ERKEK Mİ kız mı? Bebek sahibi olan birini duyduğunuzda genellikle ilk önce bu soruyu sorarsınız değil mi? Ve çoğu zaman bu sorunun iki seçeneikli basit bir cevabı vardır.

Cinsel kimliğin oluşmasında etkili olan unsurlar adeta bir gökkuşağı gibidir, ancak bebek annesinin karnından çıktığı anda gözle görünen tek şey cinsel organıdır. Ya da *Kindergarten Cop / Anaokulu Polisi* filminde beş yaşındaki büyümüş de küçülmüş bir miniğin Arnold Schwarzenegger'in canlandığı karaktere açıkladığı gibi: "Erkeklerin penisi vardır. Kızların da vajinası."

Fakat bu her zaman geçerli değildir. Günümüzde, üreme organlarının gelişimi sırasında vücudu bilindik yollardan gitmek yerine alternatif bir yolu takip eden çocuklar ve yetişkinler için *cinsel gelişim bozuklukları* (DSD) terimini kullanıyoruz.

Bu yollardan bazıları dış cinsel organın önemli ölçüde belirsiz olmasına yol açabilir, örneğin alışılmadık biçimde büyüyerek penis görünümünü alan klitoris ve birbirine kaynaşarak testis torbası gibi görünen labiyal dudaklar gibi. Doktorların cinsellik konusunda devamlı değişen psikososyal fikir yelpazesine ayak uydurması çok zor olabilir. Aynı şekilde, günümüzde bedensel cinsiyetimizin gelişiminin bu geniş yelpazeye ayna tuttuğunu da öğreniyoruz. Böylece "XY erkek demektir, XX kadın demektir" anlayışına dayanan basit ve dar kapsamlı klasik cinsiyet modeli büyük ölçüde rafa kalktı.

Cinsiyetin hâlâ isimlerden tutun da kıyafet stillerine ve umumi tuvalet ayırımına kadar pek çok şeyle bağlantılı olduğu bir dünyada, belirsizlik büyük bir utanca ve şaşkınlığa yol açabilir; özellikle de bebeğin cinsiyeti kesin olarak bilinmiyorsa.

İşte bu nedenle, cinsiyet belirsizliği basit bir ebeveyn endişesinden ziyade genellikle acil bir tıbbi vaka olarak ele alınıyor -bu durum karşısında, benim gibi doktorlar gece gündüz demeden günün her saati konsültasyon için çağırılıyor.

Şimdi size DSD'li olduğu düşünülen bir çocuk doğduğunda neler olduğunu anlatacağım. Mevcut psikososyal sorunların derinliği nedeniyle çoğu zaman elimizdeki tüm acil olmayan işleri bırakıp, bu kıymetli minik hastaların ailesiyle ve bakımını üstlenen sağlık ekibiyle tanışmaya koşuyoruz.

Hemen ardından ebeveynlerden yeni doğan çocuğun soyağacı hakkında kardeşler, kuzenler, yeğenler, teyzeler, halalar, amcalar, dayılar, büyükanne ve büyükbabaların yanı sıra üst ve alt soylarla ilgili mümkün olduğunca bilgi edinmeye çalışıyoruz. Bu süreçte birçok soru yöneltiyoruz. Hayattaki akrabalar sağlıklı mı? Ailenin geçmişinde nükseden düşük vakaları veya şiddetli öğrenme bozukluklarına sahip çocuklar var mı? Anne-baba, büyükanne-büyükbaba veya büyük büyükanne ve büyükbabalar akraba mı?

Bu sorular bize değerli genetik bilgiler sunmakla kalmıyor; bebeğin büyük bir aileden geldiğini, bu ailenin bir parçası olduğunu ve en önemlisi bu süreçteki herkese çözüm gerektiren tıbbi bir *sorundan* ibaret olmadığını hatırlatmaya yardım ediyor.

Ardından, 1. bölümde gördüğümüz dismorfoloji değerlendirmesiyle başlayan çok daha detaylı bir fiziksel muayeneye geçiyoruz. Boyunlarımızdan sarkan ve parmaklarımız arasından fırlayan hastane mezurasıyla bebeğin baş çevresini, gözler arasındaki mesafeyi, göz bebekleri arasındaki mesafeyi,iltrum uzunluğunu ve daha birçok şeyi kontrol ediyoruz. Kolları, bacakları, elleri ve ayakları ölçüyoruz. Ayrıca klitoris ve penis uzunluğunu ölçüyor, anüsün doğru yerde bulunup bulunmadığını kontrol ediyoruz. Bebeğin meme uçları arasındaki mesafe bile yeri geldiğinde bebeğin genomunda olup bitenler hakkında değerli bilgiler edinmemize yardım edebilir. En önemlisi, DSD değerlendirmesi sırasında bebeğin genel anlamda dismorfik olup olmadığını belirlemeye çalışıyoruz.

Bu muayeneler sırasında bizi izleyenlerin çoğu, en küçük bir düzensizliğin peşindeki doktorlardan ziyade özel dikim bebek kıyafetleri için

ölçü alan terzilere benzediğimizi söyleyerek espri yapıyor.

Ama düzensizlik hepimizin içinde var. Klinik açıdan bakınca bu ufak ve bazen de büyük boyutlardaki olağanüstü düzensizliklerin nasıl iç içe geçtiği önem taşıyor.

En ufak bir özellik bile sizi yepyeni bir teşhise yönlendirebilir. Birazdan göreceğiniz gibi, dünyaya bakış açımız ufacık bir ayrıntıyla kökten değişebilir.

ETHAN HER yönüyle güzeldi. Bebek arabasında sessizce uyurken diğer sevimli bebeklerden hiçbir farkı yoktu.⁷

Hepimizin gelişim yolculuğu birbirinden farklı olsa da çoğumuz aynı seyahat rotasını paylaşıyoruz. Bu yolculuk çevresel ve genetik koşullarımıza göre oluşup şekilleniyor. Ve daima bebeklerin nefes kesici güzelliğiyle başlıyor -bebekler küçük ve kırılgan olmalarına karşın içlerinde sonsuz bir potansiyel var.

Karşımda uyuyan çocuk bunların hepsine sahipti. O sıralar henüz haberim olmasa da daha önce gördüğüm hiçbir bebeğe benzemiyordu. Aslında Ethan bugüne dek doğmuş hiçbir bebeğe benzemiyordu.

Şunu da belirtmeliyim, Ethan'ın tüm fetal ultrasonları normaldi. Birkaç ay önce annesi bebeğin kız mı erkek mi olacağını sorduğunda kadın doğum uzmanı bir çubuğu mavi ultrason jeline batırarak kadının şişkin karnında dolaştırdı ve anne karnındaki çocuğun bacaklarının arasına göz gezdirdi.

“Erkek” dedi.

Görünüşe göre haklıydı da.

Ethan doğduğunda belki endişe veren ama bütüne bakıldığında nadir görülmeyen bir özelliğe sahipti. Çoğu erkek çocukta işemek için kullandıkları idrar yolu açıklığı penis başının ortasına yakın bir yerdedir. Fakat Ethan'da hipospadias vardı; yani idrar yolu açıklığı normalde olması gereken yerde değil de testis torbasının yakınındaydı.

Yaklaşık her 135 erkek çocuğundan biri hipospadiasın çeşitli türleriyle doğar; idrar yolu açıklığının aşağıda testis torbasına yakın bir noktadan çoğu erkekte görülen en yukarıdaki noktaya kadar değiştiği bu durum

genellikle düzeltilebilir.⁸ Çoğu vakada düzeltme işlemi estetik olarak düşünülse de cerrahlar bazen onarmak için sünnet derisini feda etmek zorunda kalırlar. Bazen aileler hafif düzeydeki estetik hipospadias vakalarının ameliyat gerektirmediğine karar verir. Fakat erkek çocuğun ayakta işyemediği ve oturarak işemek zorunda kaldığı daha şiddetli vakalarda psikososyal nedenlerden ötürü ameliyat genellikle önemli görülmektedir.

İdrar akışına engel olmadığı sürece hipospadiası düzeltmek için yapılan cerrahi prosedürler acil değildir. Ethan'ın doğumundan birkaç dakika sonra rahatsızlığı fark edildiğinde anne-babasına bilgi verilmiş ve seçenekleri hakkında görüş bildirilmişti. İlk gün yapılan tüm rutin bebek kontrollerinin ardından aile taburcu edilmiş ve endişelenmelerine gerek olmadığı, birkaç ay içinde hipospadias konusunda cerrahi ekibinden takip konsültasyonu için randevu alabilecekleri söylenmişti.

Fakat aylar geçtikçe oğullarının boy ve kilo yüzdesinin en düşük düzeyde kalması Ethan'ın ebeveynlerini endişeye boğdu. Çocuğu normal boyutlara getirmek için ne yapabileceklerini daha iyi anlamak istiyorlardı. Ne var ki büyüme hızını kontrol etmekle başlayan rutin muayene kısa sürede küresel orantılarla dolu bir bilmeceye dönüştü.

Ethan'ın boyutları ve zararsız görünen fiziksel özelliği nedeniyle kar-yotip adında, yaygın kullanılan genetik bir test yapılmasına karar verildi. Bu testte Ethan'ın birkaç hücresi alındı, petri kabına yerleştirildi, büyümeleri desteklendi ve ardından kromozomlarına kontrast veren özel bir boya uygulandı.

İşte o zaman Ethan'ın kendinden önceki tüm erkeklerden biraz farklı olduğu anlaşılmaya başladı; çünkü onlar babalarından Y kromozomu almıştı. SRY (cinsiyet belirleyici Y bölgesi anlamına gelir) adlı bir bölge içeren Y kromozomunun çok ufak bir parçasının kalıtım yoluyla geçmesi sonucunda genetik bakımdan kız olan bir çocuğun erkek olarak gelişmesi nadir görülse de duyulmamış bir vaka değildir. Bu tür vakalarda tüm gelişim sürecinin yön değiştirmesiyle kişi kadınlık yolundan gitmek yerine erkeklik yoluna sapabilir.

Ethan'ın durumunda bu minik SRY parçasını araştırırken faydalandı-

ğımız bir sonraki adıma FISH (floresan in situ hibridizasyonu) adı veriliyordu. FISH testi, kromozomun tamamlayıcı parçalarına bağlanan moleküler bir prob kullanımını içerir.

Tıpkı bu özellikleri taşıyan diğer vakalar gibi Ethan'da da SRY bölgesine yönelik FISH testi sonucunun pozitif çıkmasını bekliyorduk. Ama pozitif çıkmamıştı. Meğer Ethan babasından Y kromozomunu almamakla kalmamış; bu kromozomun mikroskobik bir izini bile taşımıyordu. Bu nedenle Ethan'ın nasıl erkeğe dönüşmüş olabileceği konusundaki bilinen genetik açıklamaların sayısı oldukça azdı.

Aslında masamda duran genetik ders kitabına göre Ethan'ın gerçekten de kız olması gerekiyordu.

"BİR OĞLUNUZ olacak!" Ethan'ın ebeveynleri John ve Melissa, uzun zamandır bu sözleri duymayı bekliyordu. Ve duyduklarında sevinçten çılgına dönmüşlerdi.

Başta John'un Çin'den göçen birinci kuşağa mensup anne ve babası olmak üzere geniş ailelerindeki hemen herkes bu sevinci paylaşıyordu. Ülkelerinde tek çocuk politikalarının yürürlüğe girmesinden önce bile erkek çocuk doğurmanın şans getirdiği düşünülüyordu -dolayısıyla Melissa'nın bebeğinin erkek olacağını duyunca heyecana kapılmışlardı.

Ve belki biraz da aşırı korumacı davranıyorlardı. Melissa isteyken günde en az bir kere John'un annesi arıyor, Melissa'yı sağlık durumu hakkında sorguya çekiyor ve ailesinin kültürel geleneklerine göre ne yapması, ne düşünmesi, ne yemesi ve nelerden kaçınması gerektiğini eleştirip duruyordu. Yasaklı yiyeceklerden oluşan uzun listede Melissa'nın en sevdiklerinden ikisi de vardı: Karpuz ve mango.

Üstelik bu kadarıyla kalmıyordu. Melissa'nın makas ve bıçak gibi kesici aletleri asla yatağın üzerinde bırakmaması gerektiği de öğütlenmişti -sırf yanlışlıkla bir yerini kesme ihtimali yüzünden değil; John'un annesinin geleneksel inancına göre bu tür davranışlar kötü şans getiriyordu ve bebeğin "kesik dudaklı" (günümüzde dudak veya damak yarığı diyoruz) doğmasına neden olabilecek istenmeyen alametlerin habercisiydi.

Melissa'nın batıl inançları olmasa da gereksiz aile içi münakaşalardan kaçınmak için mümkün olduğunca uyumlu davranmaya çalışıyordu. Ancak gizlice de olsa sınır koyması gerektiğini hissettiği bir alan vardı. Hamileliği ilerledikçe Melissa'nın canı deliler gibi karpuz çekti. Eşinin ailesi geldiğinde büyük yeşil kabukları ve minik siyah çekirdekleri saklamayı başardığı sürece her şeyin yolunda gideceğini çözmüştü. Fakat bir gün kayınvalidesi çöpü çıkarmaya "gönüllü olup" çöp torbasının dibindeki birkaç kabuğu ve karpuzun kendine has kırmızı suyunu görünce büyük bir kavga patlak verdi. Melissa ne derse desin kayınvalidesinin öfkesini dindirmeyi başaramıyordu. Sonunda özür dileyip bebek doğduktan sonra bile uzun bir süre bu "katil meyvelerden" uzak duracağına söz verirken, bir sonraki gizli kaçamağının delillerini nereye attığı konusunda daha dikkatli olacağına kendi kendine sessizce yemin etmişti.

Kayınvalidesinin korkularının yersiz olduğunu bilmesine rağmen bebeğin istisnai genetik durumu hakkındaki haberleri Melissa'ya söylediğinde ailesindeki batıl inançların gerçek olup olamayacağını hayretler içerisinde sormuştu. Daha önce karpuz konusunda böyle bir sorun yaşadığını hiç duymasam da endişeleri kesinlikle alışılmadık değildi.

Çocukları genetik rahatsızlıklara sahip ebeveynlerden duyduğum ilk soru genellikle şudur: "Doktor, buna yol açacak bir şey yapmış olabilir miyim?"

Böyle durumlarda ebeveynlerin hissettiği yersiz suçluluk duygusunu hafifletmek zorunda olduğumu hissediyorum. Bu yüzden "yaşanan terslikte" payı olan tüm olasılıklar hakkında konuşmak yerine, bilimsel olarak kanıtlandığını bildiğimiz konular çerçevesinde konuşmaya gayret ediyorum. Tabii bunun için genelde konuya ilişkin bir fikrimin olması gerekiyor. Ve Ethan konusunda en azından ilk başlarda, en ufak bir fikrim bile yoktu.

ETHAN'IN DURUMUNDA karşımıza çıkan ilk olasılıklardan biri konjenital adrenal hiperplaziydi. CAH kısaltmasıyla anılan (ve bir avuç genden kaynaklanan) bu genetik rahatsızlık grubu, dişilerin dışarıdan erkek gibi görünmesine yol açabilir. CAH hastaları, kortizol adlı steroid hormonunu doğal yollardan yeterince üretemez. Bu eksiklik vücut tarafından fark

edildiğinde böbreküstü bezleri daha fazla kortizol üretmeye çalışması için uyarılır. Fakat burada sorun üretimin bununla sınırlı kalmamasıdır. Daha fazla cinsiyet hormonu üretilmesi de söz konusudur.

CAH'ın bazı örneklerinde CYP21A adlı genin bir versiyonu kızların ve genç kadınların sivilce sorunu yaşamasına, vücutlarının aşırı kıllanmasına ve büyük bir klitorise sahip olmalarına yol açabilir; hatta bazı durumlarda klitoris doğum sırasında penis gibi görünebilir. İşte bu nedenle belirsiz cinsel organların en sık görülen sebeplerinden biri CAH olup, kız bebeklerin daha ziyade erkeğe benzemesine yol açar.

Bu genin kalıtımla geçmesi sonucunda oluşan androjen fazlalığı, normal yumurtlama döngüsüne müdahale ederek bu kadınlardan bazılarının hamile kalmasına engel olur. Yaklaşık olarak her 30 Aşkenaz Musevisi'nden biri, Hispanik kökenli her 50 kadından biri ve diğer çeşitli etnik gruplara mensup daha az sayıda kadın, CAH'a yol açan genleri kalıtım yoluyla almıştır; ancak pek çoğu bu durumdan haberdar bile değildir.⁹

Bunu öğrenmek için genetik test yaptırmanıza gerek yok. Kadınların bu CAH türünden etkilenip etkilenmediğini belirleyebilen görece basit bir kan testi mevcut olsa da doktorlar bu teste her zaman başvurmuyor. Bunun sonucunda birçok kadın yıllarca boş yere kısırlık tedavisi gördükten ve binlerce dolar harcadıktan sonra hamile kalmalarını önleyen rahatsızlığın kısırlık sorunuyla alakası olmadığını, deksametazon adlı bir ilaçla kolayca tedavi edilebilen genetik bir rahatsızlık olduğunu öğreniyor.

Peki ya Ethan? Ethan'ın hastalığı alışılmadık bir CAH türü olabilir miydi? Kısa bir tartışmanın ardından bu olasılığı hızla tahtadan sildik. CAH'a yol açan genetik mutasyonlar kızlarda virilizasyona neden olabilir, hatta doğum sırasında erkeğe benzemelerine yol açabilir; ancak başaramadıkları bir şey vardır: Testis oluşturmak. Görsel muayene ve testis ultrasonu ile doğrulandığı gibi Ethan gerçekten de normal yollardan oluşmuş iki testise sahipti.

Bu türde XX cinsiyetinin değişmesine yol açabilen çok daha nadir hastalıklar var olsa da hiçbirisi Ethan'ın durumuyla örtüşmüyordu. Yavaş ama kararlı adımlarla Ethan'ın hastalığına neden olabilecek tüm bilinen olasılıkları eleterek listeden teker teker çıkardık.

Sonunda grubumuz Sir Arthur Conan Doyle'un Sherlock Holmes eseriyle ünlenen fikri etrafında yoğunlaştı: "İmkânsız olanı elediğinde, her ne kadar olasılık dışı gibi görünse de, elinde kalan gerçektir." Fakat imkânsızlar tükendiğinde geriye kalanlar öylesine olasılık dışı görünüyordu ki, gerçekten doğru olabileceklerini kabullenmemiz uzun zaman aldı.

Belki de cinsiyet konusunda başından beri yanılıyoruz.

ÇOK UZUN zamandır süregelen bir dogmaya göre kromozomlar açısından erkek veya kadın olabiliriz ama gelişim açısından hepimizin başlangıcı aynıdır. Y kromozomunun, hatta çok ufak bir parçasının kalıtsal olarak geçmesiyle erkeklik yönüne saparız. Eğer Y kromozomu yoksa, hepimiz genetik yolumuza kadın olarak devam ederiz.

Fakat gördüğümüz gibi Ethan'da durum böyle değildi. Biz de genetik konusunda gelenekselleşen yerleşik kanıların aslında yanlış olabileceğinden şüphelenmeye başladık.

Tıpkı dünyanın yörüngesine yerleşen ilk casus uydulardan biri gibi, ilk genetik karyotip testlerinden toplanan bilgilerin çoğu da grenliydi ve iyi bir çözünürlüğe sahip değildi. Paketlenen genomumuza bir mil yukarıdan bakmaktan hiçbir farkı yoktu.

Ancak yıllar öncesine gittiğimizde bile bu test bize her kromozomu oluşturan kolların büyük kesitler halinde mevcut olup olmadığını gösterebiliyordu.¹⁰ Karyotip uygulaması bir anlamda antika dükkânında gezinerek ansiklopedilerin bulunduğu rafa bakmak gibidir. Hızlı bir bakış attığınızda numaralandırılmış ciltleri sayarak her birinin yerinde olup olmadığını görebilirsiniz. Aynı durum karyotip için de geçerlidir; karyotip 46 kromozomumuzdan her birinin mevcut olup olmadığını anında görmemizi sağlayan bir fotoğraf gibidir. Ancak yine de genlerimizin "basıldığı" tüm sayfaların ansiklopedi içinde, güvende ve bozulmamış halde olup olmadığını söylemek imkânsızdır.

Geçtiğimiz yıllarda, genomlarımızı inceleyebildiğimiz çözünürlük olağanüstü biçimde arttı. Artık mikroarray tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon adı verilen ayrıntılı bir araştırma türünü de kullanarak

bir kişinin DNA'sının "fermuarını açıyor" ve ardından bilinen bir DNA numunesiyle karıştırıyoruz. İkisini karşılaştırarak DNA'nın kayıp veya kopyalanmış ufak kısımlarını tespit edebiliyoruz. Bu yöntem, karyotiple aynı hedefi çok daha ayrıntılı bir düzeyde başarıyor.¹¹

Fakat genomunuzun tek harfine varıncaya kadar ayrıntılı bilgi almak istiyorsanız, yani sırf kromozomlarınızı görmekle kalmayıp adenozin, timin, sitozin ve guaninden oluşan milyarlarca nükleotidden her birinin dizilimindeki nadir değişiklikleri de aramamızı istiyorsanız DNA'nızı sekanslamanız gereklidir.

Ne var ki Ethan'da hiç beklemediğimiz bir şeyle karşılaştık: X kromozomunda bulunan SOX3 adlı geninde bir duplikasyon vardı. Kız olarak gelişen bebeklerde iki X kromozomu bulunur, dolayısıyla SOX3 geninin iki kopyasına sahip olmaları beklenir. Zaten sahiptirler de; ancak XIST adlı bir gen sayesinde her hücrede X kromozomlarından biri genellikle rastgele kapatılır, yani "susturulur". İlginç bir şekilde, Ethan'ın duplikasyonu SOX3 geninin susturulmayan X kromozomlarından ifade edilmesi için ekstra bir fırsat sunacaktı. Gen dozajını konu alan bir önceki bölümde, Meghan'ın kalıtım yoluyla geçen ve kodeini metabolize eden ekstra gen kopyalarında gördüğümüz gibi; fazladan birkaç gene sahip olduğunuzda üretilen proteinin toplam miktarı değişebilir. Bu durum Meghan'da kodein kaynaklı ölümcül aşırı doza sebep olmuştu.

Anlaşılan o ki, SOX3 geninin ekstra bir kopyasına sahip olmak Ethan için büyük önem taşıyordu; çünkü bu genin nükleotid diziliminin yaklaşık yüzde 90'ı SRY bölgesiyle, yani erkek olma yolculuğunda çok önemli bir yön tabelası olan ufak Y kromozomu parçasıyla ortaktır. Benzerlikler öylesine belirgin ki, SOX3 büyük ihtimalle SRY'nin genetik atası olabilir. Temel fark ise şu: SRY yalnızca Y kromozomunda bulunurken, SOX3 X kromozomunda bulunur.

Yani Sherlock'un sözleriyle: Oyun başlamıştı.

ETHAN SAYESİNDE anlaşıldığı üzere SOX3 geni -tıpkı son bir maç için emekliliğini bozan eski bir beyzbol oyuncusu gibi- SRY'nin yerine atış yapma

kabiliyetine sahiptir. Ve doğru zamanda, doğru koşullar altında doğru yerde bulunduğu zaman Y kromozomunun mevcut olup olmamasına bakmaksızın bir kızı erkeğe dönüştürebilir.

Günümüzde Ethan'ın genetik yapısına benzeyen, ancak birebir aynı olmayan birkaç kişinin daha varlığını biliyoruz. Daha da karmaşık olan şu ki, Ethan gibi SOX3 geninin bir duplikasyonunu ve “dişi” bir XX kromozom tamamlayıcısını miras alan bazı kişilerin anatomik açıdan normal kadınlar olarak geliştiğini de öğrendik. Peki, Ethan neden farklı?

35 yıl önce bir genetisyene zayıf-kahverengi bir fareyi şişman-turuncu bir fareye dönüştürebileceğinizi ve fareye genlerini kapatıp açan folik asit vererek bu değişimi kalıtsal hale getirebileceğinizi söyleseydiniz büyük ihtimalle size kahkahalarla gülerdi.

Etrafımızdaki yepyeni ve hızla değişen genetik ortamı daha iyi anladığımız bu günlerde yeniliklere açık olmak zorundayız. Jirtle'in agutileri, genom üzerinde tek bir çevresel faktörün gücünü gösteren çok küçük bir örnekten ibarettir.

Elbette hayatımız aslında bir laboratuvar faresinin hayatı gibi tekdüze değildir; bu da teknolojik -ve hatta entelektüel- anlayışımızın ötesinde meydana gelen çok sayıda değişkenin etrafındaki etkileşimleri mütevazı bir yolla hatırlatmaktadır.

Sahip olduğumuz onca gelişmiş genetik vasıtaya rağmen benzer bir genetik yapıyı miras alanlar gelişim sürecini tamamlayıp kız olurken Ethan'ın neden erkeğe dönüştüğünü doğrusu hâlâ tam olarak bilmiyoruz. Fakat diğer pek çok durumda -örneğin NF1 hastası tek yumurta ikizleri Adam ve Neil- genetik ekspresyonumuzu veya represyonumuzu belirli bir yöne doğru iterek hayatımızın akışını sonsuza dek değiştirmenin çok zor olmadığını biliyoruz.

Cinsel gelişimimizi etkileyen geniş kapsamlı genetik ve epigenetik faktörler konusunda henüz yolun başındayız. Fakat Ethan'a benzeyen çoğu çocuk üzerindeki etkisi halen iki seçenekli gibi hissediliyor. Oğlan mı kız mı? Erkek mi kadın mı? Pembe mi mavi mi?

Ama illa ki birinden biri doğru olmak zorunda değil.

BİR *KATHOEY* ile ilk defa, Tayland'da faaliyet gösteren sivil toplum örgütü Nüfus ve Toplum Geliştirme Derneği'nin (PDA) HIV önleme programına katıldığım sırada tanıştım.

Adı Tin-Tin'di ve Bangkok'un gece hayatıyla dünyaca ünlü Patpong bölgesinde bir eğitim standının başında beklediğim sırada, her gece benden birkaç adım ötede çalışıyordu. PDA'nın Tayland'daki hedeflerinden biri, HIV virüsünün yayılmasını önlemeye yardım etmek için prezervatif kullanımını arttırmaktı. Bu konu elbette şehirdeki seks işçileri arasında özellikle önemliydi.

Öte yandan, Tin-Tin'in hedefi biraz daha farklıydı; burlesk tarzı seks şovlarının düzenlendiği yerel kulüplerden birine mümkün olduğunca çok sayıda paralı müşteri çekmeye çalışıyordu.

Yüksek topluklu ayakkabılarıyla bile Taylandlı bir kadına göre epeyce uzun boylu olduğu anlaşıyordu ve seks işçilerinin kovandaki arılar gibi toplandığı bir ortamda belki de boyu nedeniyle öne çıkıyordu.

Patpong 1940'ların sonunda Bangkok'un eteklerinde bir bölgeyken Vietnam Savaşı sırasında kabak çiçeği gibi açılarak, yüzlerce Amerikalı askerinin izin günlerini geçirdiği ve klasik ihtiyaçlarını karşılamak için etrafa dolar saçtığı bir yere dönüştü. Fakat günümüzde burası hiç bitmek bilmeyen bir Mardi Gras karnavalını andıran bitpazarı ve cinsel oyun bahçesiyle adeta bir turist kapanına benziyor.

Tin-Tin gibi kızlar, ya kulüplerin girişinde durarak yabancı erkekleri ve cinsel macera peşindeki çiftleri içeri sokmaya çalışan kulüp personelinin ya da biraz daha eğlence için daha para harcamayı gözden çıkaranların aklını çelme peşindeki serbest girişimcilerden oluşuyor.

Tin-Tin günler boyunca eğitim standımdan gözünü ayırmasa da bir kez bile yanıma uğramamıştı. Fakat bir gece aniden sağanak bastırınca, sırsıklam sokaklara ve yedi inçlik topuğuna rağmen müthiş bir zarafetle sekerek yakındaki bir tentenin altına sığındı.

Çalıştığım kuruluşun hazırladığı broşürlerden birini eline aldı ve Tayca yazıların olduğu tarafı çevirdi.

Son derece düzgün bir aksanla "Evli misin bakalım?" diye sordu; sesi

beklediğimden çok daha derindi.

Fırtına yaklaşık 30 dakika sürdü ve yağmur dinene kadar sohbet ettik. Tin-Tin'le geçirdiğim yarım saatte muazzam bilgiler öğrendim.

Ortaya döktüklerinden bazıları şöyle: Tayland'da kathoey olduğu düşünülen yaklaşık 200.000 kişi var -Tayland halkının büyük bir kısmı, hatta toplumsal açıdan muhafazakâr olanlar bile, kathoey'leri "üçüncü cins" olarak görüyor. Bazıları karşı cinsin kıyafetlerini giyiyor. Bazıları cinsiyet değiştirmesine rağmen henüz ameliyat olmamış. Bazıları da ameliyat olarak erkeklikten kadınlığa tam anlamıyla geçiş yapmış.

Hayır, hepsi seks işçisi değil. *Kathoey*'ler Tayland toplumunun her kesiminde çalışıyor; tekstil fabrikalarından tutun da havayolu şirketlerine, hatta Muay Thai boks ringine kadar... Doğru duydunuz: Dünyanın belki de en ünlü *kathoey*'i olan Parinya Charoenphol, daha önce Budist bir rahipken cinsiyet değiştirme ameliyatı için yeterli parayı toplamak üzere Muay Thai kariyerine başlayan şampiyon bir dövüşçü. Bazen ringe mayıslı çıkan Charoenphol, rakibini hızla yere serdikten sonra maçı bitiren öpücüğü vermesiyle de tanınıyor.

Bunları okuyunca *kathoey*'lerin Tayland'da ayrımcılığa uğramadığını sanmayın. Elbette büyük bir ayrımcılıkla karşılaşıyorlar. Mesela genetik açıdan kadın olanlar için bile erkeklikten kadınlığa yasal bir cinsiyet değiştirme mekanizması bulunmuyor. Her yıl yaklaşık 100.000 delikanlıyı askere alan bir millet olduğundan geçmişte bu durum bazı sorunlar yaratmış.

Cinsiyet değiştirmek isteyenleri başka sorunlar da bekliyor. Tayland'da operasyon Batı standartlarına göre nispeten daha ucuz; bu nedenle Tayland cinsiyet değiştirme ameliyatı konusunda dünyanın en popüler yerlerinden biri. Fakat daha ucuz olmasına rağmen Taylandlıların çoğu hâlâ bu parayı denkleştiremiyor. Çaresiz kalan çok sayıda *kathoey*, ameliyat olma hayalini gerçekleştirmek için fuhuş yapmaya başlıyor.

Tin-Tin'in hikâyesi de buydu. Kuzeydoğudaki Khon Kaen şehrinde yoksul bir çiftçi ailenin çocuğu olarak dünyaya gelmiş, 14 yaşında hayatını kazanmak için Bangkok'a taşınmıştı. Onunla tanıştığımızda 24 yaşındaydı ve hiç gerçekleşmeme ihtimalini uzun zaman önce kabullendiği bir

ameliyat için hâlâ para biriktirmeye çalışıyordu. Ayrıca her ay annesine ve babasına hiç sektirmeden para yolluyordu. “Benim memleketimde erkeklerin anne ve babasına bakması beklenir” dedi bana. “Artık annemle babam beni kızları gibi görse de bu sorumluluğu hâlâ içimde taşıyorum.”

İlerleyen haftalarda Tin-Tin’le arada bir sohbet ettikçe çok daha fazlasını öğrendim ve Tin-Tin’in süregelen dismorfoloji yolculuğuna davet edildim. Bu büyüleyici yolculuk bir *kathoe*y’i tanımanın en iyi yollarını gösteriyordu.

Bir gece “Bana iyice bak” dedi. “Öncelikle boyumdan başlamalısın. İlk ipucun bu.”

Haklıydı. Genetik bakımından, tüm etnik gruplarda çoğunlukla erkeklerin boyu kadınlardan belirgin şekilde daha uzundur.

“Tamam” dedim barın öteki ucunda ayakta dikilen kısa boylu bir kızı göstererek. “Peki ya şuradaki kız?”

“*Kathoe*” dedi Tin-Tin. “Boğazına bak -orada şu büyük şeyi görebilirsin... siz buna ne diyordunuz?” Başını geriye doğru eğerek boğazını işaret etti.

“Adem elması” dedim.

“Evet, aynen öyle” dedi. “İşte bu da iki numaralı ipucu.”

Tin-Tin genetik açıdan yine haklıydı. Teknik olarak larinks tümseği adıyla bilinen adem elması, ergenlik çağında genlerin ekspresyonunu değiştirerek doku büyümesini tetikleyen erkek hormonlarının sonucunda ortaya çıkar.

“Benim için ilk ipucu sesindi” dedim.

“İnsanlar seslere çok çabuk aldanabilir” dedi Tin-Tin sesini iki oktav yükseltip adem elmasından gelen derin ses tonunu bastırarak.

“Tamam” dedim ve standımı sık sık ziyarete gelen başka bir kızı işaret ettim. “Peki ya Nit? Boyu kısa. Adem elması daha önce hiç dikkatimi çekmedi. Üstelik sesi de tiz.”

“*Kathoe*” dedi Tin-Tin.

“Emin misin?”

Tin-Tin bana bakarak bilgiçlikle gülümsedi, sabırlı bir öğretmendi

“Elbette anlamak mümkün -yürürken kollarına bak” dedi. “Kollarını

gördün mü? Çok düz, tıpkı bir erkek gibi. Karşında gerçek bir hanım durmuyor. Nit erkek olarak doğmuş. Her yeri estetik dolu -şanslı kız- ama dirsekler asla yalan söylemez.”

Tin-Tin taşıma açısından bahsediyordu. Taşıma açısı, bir kadının kolları dirsekten bükülüyken önkolü ve elinin vücuttan uzaklaştığını gösteren çok ufak bir belirtidir. Aynanın karşısına geçip kollarınız bükülü halde tepsi taşır gibi yaparsanız siz de görebilirsiniz.

Fakat bu açının sizde daha belirgin olduğunu fark ettiyseniz ve erkekseniz fazla endişelenmenize gerek yok. Tin-Tin’in tavsiyesi mantıklıydı -taşıma açısı ne kadar büyük olursa, kadın olma ihtimaliniz o kadar artar- fakat tıpkı vücudumuzdaki pek çok uzuv gibi, burada da önemli bir değişkenlik söz konusudur.

TAYLAND, CİNSİYET konusunda incelikli bir görüşün hüküm sürdüğü tek ülke değildir.

2007 yılına kadar Nepal’de homoseksüel ilişki kanunlara aykırıydı. Fakat yaklaşık 27 milyonluk nüfusa sahip bu ufak Güney Asya ülkesi, 2011 yılında yalnızca erkeklerin ve kadınların değil, iki kategoriden birine girdiğini hissetmeyen insanların oluşturduğu “üçüncü cinsiyeti” de kapsayan bir nüfus sayımı düzenleyen ilk ülke olarak dünya tarihine geçmiştir.

Yakınlardaki Hindistan ve Pakistan’da kadın olarak tanımlanmasına karşın fizyolojik anlamda erkek olan (bazen hadım edilen) ve *hijralar* adıyla bilinen grup da özel olarak kabul görmüştür. 2005 gibi erken bir tarihte, Hindistan’ın pasaport makamları *hijraların* belgelerinde bu benzersiz sıfatla tanımlanmasına izin vermeye başlamış ve 2009’dan itibaren Pakistan da aynı uygulamaya geçmiştir.

Tüm bu ülkelerin en önemli ortak paydası, cinsel kimliğin -veya kimliksizliğin- seçime dayalı olmadığı fikridir. Maalesef bu fikrin günümüzde çoğu insanın karşı karşıya kaldığı önyargı üzerinde en ufak bir etkisi yoktur; ancak yine de bu nispeten muhafazakâr toplumlarda klasik ikili cinsiyet rolüne uymayanların en azından yasal olarak tanınmasına ve onlar için bazı koruma önlemleri sağlanmasına zemin hazırlamaktadır.

Batı toplumlarından cinsiyet konusunda daha liberal ve modern bir akışkanlık fikrini benimsemiş olan bireylerden ve toplumlardan bahsetmediğimiz önemle altını çizmek isterim. Özellikle *Hijralar* hem Hindistan hem de Pakistan'da 4.000 yıllık bir geçmişe sahiptir.¹²

Hadım etmek de kesinlikle Güney Asya kökenli değildir. Aralarında nispeten modern Batı kültürlerinin de bulunduğu düzinelerce kültürde yerini almıştır. Örneğin İtalya'da 16. ve 19. yüzyıllar arasında müzik sebebiyle yüzlerce, hatta binlerce genç erkeğin testisleri alınıyordu. Bu oğlanlar kastrato olarak biliniyordu.

Gizziello, Domenichino ve Carestini günümüzde pek meşhur olmayabilir; fakat 18. yüzyılda seslerinin ergenlik öncesinde dondurulması nedeniyle erkeklerin akciğer kapasitesiyle kadınların ses aralığını birleştiren bu kastratolar İtalya'nın en ünlü şarkıcılarıydı. George Frideric Handel kastratolarla karşı özel bir ilgi besliyordu; aralarında "Rinaldo"nun da bulunduğu pek çok operayı yazarken aklında kastrato şarkıcılar vardı.

Günümüzde kastratolarla ait bilinen kayıt sayısı oldukça az; şarkıcı Alessandro Moreschi'ye ait olan bu kayıtların tamamı Thomas Edison tarafından hazırlanmış. Moreschi, 1913 yılında emekli olmadan önce 30 yıl boyunca Vatikan'daki Sistina Korosu'nun başsopranosu olarak görev yapmıştı.¹³ 1922'de 63 yaşında hayatını kaybeden Moreschi, günümüz standartlarına göre oldukça genç yaşta hayatını kaybetse de o dönemde İtalya'daki ortalama ömürden 10 yılı aşkın bir süre daha uzun yaşamıştı.

Bu bir tesadüf olmayabilir. Özgün seslerine ek olarak Kore'nin Chosun Hanedanlığı'nın imparatorluk sarayında çalışan hadımların hayatı hakkındaki bir araştırmaya göre, hadımlar sarayın diğer çalışanlarından ve hatta kraliyet ailesinin bazı üyelerinden on yıllarca daha uzun yaşamıştır. Araştırmacılar, bu durumun testosteron gibi erkek cinsiyet hormonlarının kardiyovasküler sağlığa zararlı olabileceğini veya hem genetik ekspresyonda hem de represyonda gerçekleşen modifikasyonlar aracılığıyla zaman içinde bağışıklık sistemini zayıflatabileceğini gösteren bir kanıt olduğunu öne sürmüştür.¹⁴

Elbette ömrünüze birkaç yıl eklemek için hadım edilmeniz gerekti-

ğini savunmuyorum. Ama bence cinsel biyolojimiz genetik cinsiyetten ibaret değil; daha ziyade genlerin, zamanlamanın ve çevrenin benzersiz bir kombinasyonundan oluşuyor. Gördüğümüz gibi hangi sebeple olursa olsun standartlara uymayanların bize öğreteceği çok şey var.

Bu yalnızca Ethan gibi milyarda bir görülen vakalar için değil, dünya genelinde geleneksel ve kalıplaşmış erkeklik ve kadınlık anlayışına genetik, biyolojik, cinsel veya toplumsal açıdan uymayan yüz milyonlarca insan için de geçerli.

BİR SÜREDİR öğrendiğimiz gibi, genlerimiz inanılmaz derecede hassastır. Beslenme alışkanlığımızda bir değişiklik yaptığımızda, güneş ışığına maruz kaldığımızda ve hatta zorbalığa uğradığımızda dahi, hayatımız bu bilgileri hiç durmaksızın genetik mirasımıza aktarır. Ve konumuz genetik ekspresyon veya represyon zamanlaması olduğunda sonuçlar en ufak bir dokunuşla değişebilir.

Neticede Ethan'ı kuzdan erkeğe dönüştürmek için genetik materyalin yazdığı koca bir ansiklopedi setine, hatta tek bir cildine bile gerek yoktu. Gelişimi sırasında fazladan ufak bir genetik ekspresyonun tam olarak doğru zamanda ortaya çıkması yeterli olmuştu. Böylece, Ethan yalnızca fazladan ufak bir SOX3 tutamıyla gelişimimiz hakkındaki pek çok algımızı sonsuza dek baştan aşağıya değiştirmişti.

Şu sözü muhtemelen duymuşsunuzdur: “İçimizde yatana kıyasla, önümüzde olanlar ve ardımızda kalanlar küçük meselelerdir.”¹⁵ Güzel bir düşünce olduğu kesin. Fakat artık içimizde yatan küçük meselenin ardımızdakilerle ve elbette önümüzdekilerle yakından ilişkili olduğunu öğreniyoruz. Üstelik eskiden hayal bile edemeyeceğimiz şekillerde.

Cinsellik tablomuzu etkileyen önemli faktörlerden biri de kültürel çevremizdir. Örneğin, Çin’de ultrason aracılığıyla fetal gelişimin basit, ikili bir görüntüsünün giderek daha fazla insana sunulmasıyla birlikte erkek çocuk sahibi olmayı tercih eden ebeveynlerin milyonlarca kız çocuğundan vazgeçtiğini bir kez daha hatırlayalım. Unutmayın, tıbbi sonarın geliştirilmesinde asıl amaç dünyaya yeni hayatlar kazandırmaya çalışmaktır.

Günümüzde bazı Çinli ailelerin kız yerine erkek çocuk seçmek için doğum öncesi ultrasondan faydalanması Batı'daki pek çok kişiyi rahatsız ediyor. Fakat günümüz dünyasında cinsiyet artık genetik test kullanımıyla gebelik öncesinde veya sırasında seçilebilecek ya da vazgeçilebilecek pek çok şeyden yalnızca biri.

Ethan, Tin-Tin, Richard, Grace gibi çocukların ve size bu kitapta tanıttığım diğer tüm insanların -toplumsal, kültürel, cinsel, estetik ve genetik normlarımızın dışında kalan milyonlarca kişiden bahsetmiyorum bile- genetik olarak tespit edilebileceği ve tıpkı Karayipler'deki denizaltı gibi saf dışı bırakılabileceği bir dünyaya hazır mıyız?

Birazdan göreceğimiz gibi genetik mükemmelliğin sınırlarını zorladıkça belki de yarattığımız toplumsal normlara uymayan milyonlarca insandan çok daha fazlasını saf dışı bırakıyoruz. Aslında belki de canla başla çözmeye çalıştığımız tıbbi sorunların gerçek çözümlerinin kökünü kazıyoruz.

BÖLÜM 11

Tüm parçalar birleşiyor

Nadir hastalıkların genetik mirasımız hakkında öğrettikleri

Bir bebeğin doğması için tam olarak doğru sırayla, tam olarak doğru zamanda gerçekleşmesi gereken tüm bu muhteşem ve incir çekirdeğini doldurmayacak kadar önemsiz görünen genetik oluşumlar artık size yabancı gelmiyor olmalı.

Ve bu çocuğun hayatındaki ilk günü tamamlaması için de. Ve ilk haftasını. Ve ilk yılını.

Liste böyle sürüp gidiyor.

Ergenlik çağını. Yetişkinliğe ve ebeveynliğe geçiş dönemini. Orta yaş değişimlerini. Üstelik bir önceki bölümde öğrendiğimiz gibi genlerimizi değiştirmek için her gün komplo kuran tüm biyolojik, kimyasal ve radyolojik faktörlere rağmen.

Fakat anı anına gelişen biyolojik olayları kaçırabiliriz. Kalbinizin atışından akciğerlerinizin her nefeste genişleyerek havayla dolmasına kadar, biyolojik hayatınızın ve genetik sonuçlarının tamamı gölgede gerçekleşir. Kalbinizin doğduğunuz günden beri hiç durmadan attığını ancak fizyolojik sınırlarınızı zorladığınızda hatırlarsınız. Heyecanlandığınızda, gergin olduğunuzda ve hatta egzersiz yaparken kalbiniz hızla çarptığı zaman, dikkatiniz vücudunuzun içinde neler olup bittiğine kayar. Ancak belirli bir değişimin birden fazla genetik ve fizyolojik mekanizmayı nasıl yönettiğine ve aynı anda etkilediğine pek kafa yormabilirsiniz. Daha önce gördüğümüz gibi genomlarımız yaşadığımız çevreyle uyum içinde varlığını sürdürüyor; ekspresyon ve represyon yoluyla ihtiyaçlarınıza her an tam zamanında yanıt veriyor.

Bu olaylardan bazıları son derece sıradan olabilir, mesela kahvaltınızı sindirmenize yardım eden enzim şeklindeki moleküler mekanizmanın oluşturulmasına yönelik gereksinim gibi. Bazı anlar ise daha önemli olabilir ve genomunuzun yapısal destek veya iskele için kullanılan, iyileşmenize ve fiziksel ameliyat travmasını atlatmanıza yardım eden kolajen gibi proteinler için şablon sağlamasını gerektirebilir.

Maalesef işler ne zaman tıkırında gitse günlerimizin çoğunu içimizdeki sistemin genetik dayanaklarının ayrıntılarından habersiz olarak keyifle geçiriyoruz. Vücudumuzun dinlenirken bile devamlı hareket halinde olduğunun farkında değiliz. Genellikle, ana rahmine düşmemizden doğuma, oradan şu an bulunduğumuz noktaya gelmemizi sağlamak için mecburen gerçekleşen ve her gün hiç durmadan gerçekleşmesi gereken tüm bu açıklanamayacak derecede karmaşık ve akıllara durgunluk verecek kadar gizemli olaylara uyum sağlamaya ancak kendi başımıza veya sevdiklerimizin başına korkunç bir şey geldiğinde başlıyoruz.

Tıpkı pirinç kâğıdından yapılmış bir perdenin ardında hareket eden gölgeler gibi içimizde olup bitenlere ancak arada bir göz ucuyla bakıyoruz. Heyecanlandığımızda nabzımızın hızla attığını hissediyoruz. Bir kesiğin kabuk bağladığını, ardından yavaş yavaş kaybolduğunu fark ediyoruz. Tüm bunlar olup biterken kaçınılmaz sona kadar kusursuz bir şekilde gerçekleştirmelerini sağlamak için devamlı eksprese ve represe edilen yüzlerce, hatta binlerce genin farkında bile değiliz.

Tıpkı evimizde su sızdırmaya başlayan bir boru gibi çatlayana veya patlak verene kadar duvarlarımızın ardında ya da zeminimizin altında olup bitenleri pek düşünmüyoruz. Nihayet patlak verdiğinde ise *tek* düşündüğümüz bu oluyor.

Hayat da böyle. Genellikle, vücudumuz varlığımızı sürdürmenin karşılığında fazla bir beklentiye girmez. Günde birkaç bin kalori, biraz su ve biraz hafif egzersiz. İşte bu kadar. Değerli hayatımızı korumak için ödememiz gereken tek bedel bu.

Hatta vücudumuz tıpkı özel tuttuğumuz bir spor hocası ya da beslenme uzmanı gibi hayat akışında bize yardım edebilir. Harekete geçirilen

moleküler sinyaller, bize nazik bir dille (bazen o kadar da nazik değildir) yemek yememiz, bir şeyler içmemiz ve uyumamız gerektiğini hatırlatır. Vücudumuz bu minik habercileri salarak bizi davranışta bulunmaya iter. Fakat daima tehlikeli bir denge hali söz konusudur.

Bu talepleri göz ardı edersek ya da karşılamak için gerekli olanaklara sahip değilssek vücudumuz ihtiyaçları karşılanana dek huysuzlanır (tuvaletiniz geldiğinde, ancak uygun bir yer bulamadığınızda neler olduğunu hatırlayın). Bunlar öylesine kendiliğinden gerçekleşir ki çoğumuz hayatımızın büyük bir bölümünde fizyolojimiz ve genetiğimiz hakkında neredeyse hiçbir fikrimiz olmadan yaşarız.

İşler yolunda gitmemeye başlayana kadar neyin doğru gittiğini anlamak zordur. Birazdan göreceğimiz üzere -sanki farkında bile olmadığınız bir göz bandını çıkarmışsınız gibi- her şey kristal kadar berraklaşacak.

TÜM BU gezegende bir eşiniz daha yoktur.

Ama açık konuşayım: Genetik açıdan benzersiz olsanız da (tabii eğer tek yumurta ikiziniz yoksa; gerçi bu durumda bile epigenomunuz büyük ihtimalle epey farklı olacaktır) size gerçekten benzeyen çok sayıda insan vardır.

Fakat bazen bizi farklı kılan şey çok ufak genetik değişikliklerdir. Örneğin önceki bölümde Ethan'da gördüğümüz bu değişiklikler, hayatımızı büyük ölçüde etkileyip değiştirebilir. Bazen bu değişiklikler öylesine eşsizdir ki, gezegende aynı özelliğe sahip başka birini daha bulmak son derece zordur. Genetisyenseniz, bir insanı eşsiz kılan özelliği bulup incelemek, insanlığın geri kalanına bakış açınızı değiştirebilir. Genetisyenler bu tür bir keşif yapacak kadar şanslıysa dünya çapındaki milyonlarca insan için yeni bir tedavi bulunmasına bile yol açabilirler.

Aynı şekilde, ender görülen durumlar da bize bir armağan olabilir. Genetik açıdan aykırı insanları neyin farklı kıldığını anlarsak kendi hayatımızda tamamen eşsiz bir bakış açısı yakalarız. Nadir bir genetik hastalığa yakalananların gösterdiği ufak bir işaretle ortaya çıkan kendi benliğimize yönelik yeni bakış açıları, geri kalanlar için tıbbi keşiflerle tedavilerin önünü açar.

İşte bu nedenle sizi Nicholas ile tanıştırmak istiyorum.

Nicholas, çoğumuza göre yaşı ufak bir öğretmendi. Dünyada hipotrikozis-lenfödem-telanjiyektazi sendromu (HLTS) adıyla bilinen bir hastalıktan muzdarip ender kişilerden biri olduğundan, varlığı bile başlı başına şaşırtıcıydı ve ondan çok şey öğreneceğimizi biliyorduk.

Nicholas'ın sıradan olmadığını görmek için eğitilmiş bir dismorfoloji uzmanı olmanıza gerek yoktu; farklı olduğu ilk bakışta anlaşılıyordu. Ancak bu farklılığın bilinen bir genetik temele dayandığını göstermek için benim gibi birine ihtiyacınız olabilir.

Masmavi gözleri ve devamlı düşünceli görünen yüzüyle bu yakışıklı çocuk öylesine büyük ve içten gülüyordu ki sizi de aynı şekilde gülümsetiyordu. Henüz ergenliğinin başlarında olsa da, dış görünüşüne bakınca yaşının çok ilerisinde bir bilgelige sahip olduğunu anlayabiliyordunuz.

Bu özellikler öylesine çarpıcı ve etkileyiciydi ki, taşıdığı sendroma adını veren diğer özellikleri ilk bakışta gözden kaçırmanıza neden olabilirdi: Hipotrikozis, yani saç dökülmesi; lenfödem, yani devamlı şişkinlik döngüsü; ve telanjyektazi, yani cilt yüzeyinde ağ şeklini alan kan damarları.

Yoğun saç dökülmesi (Nicholas'ın saçları tepesindeki birkaç kıvrıktan ibaretti) ve cildinde belli belirsiz görünen, örümcek ağına benzer damarları büyük ölçüde estetik sorunlardı. Söz konusu belirtiler önemsiz olmasa da, hiçbiri hayati tehlike taşımıyordu. Fakat şişkinlik farklıydı.

Normal koşullarda, günlük yaşantımıza devam ederken vücudumuz dokularımızda biriken çeşitli sıvıları düzenli olarak dolaştırmak suretiyle harika bir iş çıkarır. Bazen, enfeksiyon veya yaralanma nedeniyle sıvılar bir bölgede gereğinden uzun süre kalır. Bu durum hemen herkesin başına gelir -daha önce bileğiniz burkulduysa ne demek istediğimi anlamışsınızdır. Az miktarda şişkinlik, iyileşme sürecinin oldukça doğal bir parçasıdır ve genellikle vücut için faydalıdır. Fakat HLTS hastalarında şişkinlik yaralanmaya tepki olarak oluşmaz; risk altındaki lenf sisteminin süregelen bir belirtisidir ve kesinlikle sağlıklı değildir.

HLTS son derece nadir görülse de -dünyadaki hasta sayısı bir düzineden azdır- saydığımız belirtilerin tümü bu hastalığa sahip kişilerde epeyce

yaygındır. Fakat Nicholas aynı zamanda böbrek yetmezliğine sahipti ve en kısa sürede böbrek nakli gerekiyordu. Bildiğim kadarıyla bu durum HLTS teşhisi konan diğer kişiler için “normal” değildi. Bu konuya açıklık getirmek üzere dünya çapında bir yolculuğa çıktık.

Tıpkı çoğu seyahat gibi bizim seyahatimiz de bir haritayla başladı. Haritada otoban numaraları ve sokak adlarından ziyade o zamanlar yalnızca Nicholas'ın genomunda rastladığımız özel bir genetik adres vardı. Bu DNA sekanslarının tüm harflerini, HLTS hastası olmayan kişilerin bilinen genomlarıyla karşılaştırıp sıraladıktan sonra aradaki farkı gözlemlediğimizde, HLTS'nin SOX18 adı verilen bir gendeki mutasyonların veya değişimlerin bariz bir sonucu olduğunu gördük.

Bazen incelediğim genlerle dost olmak istiyorum ve bunun için ara sıra lakaplar takıyorum. Bu gene Johnny Damon adını verdim; bir zamanlar Red Sox beyzbol takımında oynayan gür sakallı Johnny Damon, hem Boston'da hem de saf değiştirerek bu ezeli rekabetin diğer cephesine geçtiği New York'ta 18 numaralı formayı giyiyordu.

Yankees, takıma faydalı olabileceği beklentisiyle Damon'ı kendi renklerine bağlamıştı. Damon o dönemde ligdeki 11 sezon boyunca .290 isabetli vuruş oranına sahipti, beyzbol sahasında kale çalma konusunda gerçek bir tehdit oluşturunuyordu ve kaya gibi sağlamdı.

Aynı şey genlerimiz için de geçerlidir; geçmişte bir oyuncunun neler yaptığını bildiğinizde, gelecekteki performansını kestirmeniz çok daha kolay hale gelir. Yankees'te geçirdiği dört sezon boyunca Damon .290 civarındaki atış oranını sürdürdü -fakat Bronx'taki son sezonunda yaklaşık 100 kez vuruş yaptı (talihsiz bir kişisel rekor), kariyerindeki tüm sezonlardan daha az kale çaldı ve hata sayısı bakımından Amerikan Ligi'ndeki sol kanat oyuncularını arasında zirveyi zorladı. 2009 sezonu sonunda sözleşmesi bittiğinde Yankees yeniden imza atmayı reddetti.

Genler de aynen böyledir. Bir genin normal koşullar altında ne yaptığını bilirsek, çıtayı belirlemek ve beklenen performansı göstermediğini anlamak kolaylaşır; aynı durum tersi için de geçerlidir. Normalde vücudumuzun dokularımızdaki çatlakların içine ve arasına sızan sıvı fazlalıklarını geri çekmek

için doğru lenf mekanizmalarını geliştirmesine yardım eden SOX18 geninin bu önemli görevi HLTS hastaları sayesinde vurgulanmaktadır.

Bu bilgi son derece faydalı olmasına rağmen yine de Nicholas'ın neden böbrek yetmezliği yaşadığını anlamamıza yardım etmiyordu.

HLTS ve böbrek yetmezliği tesadüften ibaret olabilir miydi? Kesinlikle. Sonuçta, dünyanın dört bir yanında genetik açıdan hiçbir bağlantısı olmayan iki ya da daha fazla benzer tıbbi sorun yaşayan pek çok insan var.

Belki Nicholas da aynı şanssızlıktan muzdaripti. Ama yine de içime sinmiyordu. Bu soruna bir açıklama getiremedikçe Nicholas'ın SOX18 mutasyonu ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişkiyi keşfetmeye dair inandım perçinleniyordu. Böylece Nicholas rehberliğinde yeni bir genetik macera için yola koyulduk.

BELİRLİ BİR mutasyonu tespit edebildiğimiz bir hastayla karşılaştığımızda bu mutasyonun orijinal mi yoksa kalıtsal mı olduğunu öğrenmek faydalıdır -hatta hayati önem taşıyabilir. Dolayısıyla, öncelikle hastanın ebeveynlerinin DNA'sını kontrol ederek mutasyonun anneden mi babadan mı geçtiğini öğrenmeye çalışırız. Ebeveynlerin genlerinde aynı mutasyon yoksa de novo adını verdiğimiz yeni bir genetik değişimle karşı karşıya olabiliriz. Hemen orijinal bir değişimle karşı karşıya olduğumuzu farz edemeyiz, çünkü insanlarda yaygın görülen bir zaafı da hesaba katmak zorundayız: Sadakatsizlik.

Tahmin edebileceğiniz üzere bu durum ebeveynleri münakaşalarla dolu, dikenli ve tehlikeli bir yola sürükleyebilir; özellikle de gözlemlediğimiz genetik hastalık bir ölüm kalım meselesiye ve başkalarının da uyandırılması gerekiyorsa.

Nicholas'ın vakasında, babalığın doğrulanmasından sonra bile ebeveynlerinin DNA'sında mutasyona uğramış geni bulamadık. Yani az önce anlattıklarına bakılırsa yeni (de novo) bir mutasyonla karşı karşıyaydık.

Fakat trajik bir detay vardı. Nicholas'ın doğumundan bir yıl sonra, annesi Jen bir erkek çocuğa daha hamile kalmıştı. Gebeliğinin yedinci ayında Jen çok hastalandı. Hastalığı araştırıldığında bebeğinin krizde olduğu

ortaya çıktı. Acil bir rahim içi ameliyat yapıldı ama bebek kurtarılamadı. Ölen bebeğin DNA'sı değerlendirildiğinde kardeşiyle aynı *SOX18* varyasyonunu taşıdığı görüldü. Nicholas yalnız değildi.

Yeni mutasyonun tıpatıp aynısı her iki çocukta da gelişmiş olabilir mi? Bu ihtimal son derece düşük. Ben daha ziyade Nicholas'ın ebeveynlerinden birinin üreme organlarındaki hücrelerde bir mutasyon taşıdığından şüpheleniyorum. Kalıtım modelinin bu türüne gonadal mozaizm -aynı genetik mutasyona sahip birden fazla çocuğu olmasına karşın mutasyon taşımayan ebeveynler- adını veriyoruz.

Nicholas'ın *SOX18* mutasyonunu nasıl miras almış olabileceği anlaşıldığına göre artık daha derine dalmaya hazırdım. Derinlere indikçe bir noktanın devamlı göze çarptığını fark ettim: Nicholas'la aynı hastalığı taşıyan az sayıda kişi *SOX18* mutasyonu açısından homozigözdü, yani mutasyonlu genin iki kopyasını taşıyorlardı. Fakat Nicholas, görevini düzgün yapmayan *SOX18* geninin iki kopyasını değil yalnızca birini miras almıştı, yani bu mutasyon açısından heterozigözdü. Nicholas'ın aksine diğer "taşıyıcı" ebeveynlerde HLTS yoktu. Üstelik hepsi heterozigöz olmasına ve tıpkı Nicholas gibi *SOX18* geninde tek bir mutasyon taşımasına rağmen. Yani eğer genetik bilimini doğru anladıysak Nicholas'ın HLTS'ye yakalanmaması gerekiyordu.

Genetik biliminde çoğu zaman bir soruya yanıt ararken beş yeni soru daha ortaya çıkar. Tüm bu sorular sayesinde Nicholas'ın böbrek yetmezliğinin nedenine yaklaşacağımızı umuyorduk. Durumu tekrar değerlendirmek için geri çekilip düşündüğümde, Nicholas'ın şaşırtıcı böbrek yetmezliğinin genetik olarak benzer, ancak HLTS'den farklı bir hastalıktan kaynaklanmış olup olamayacağını merak etmeye başladım.

Teoriler şöyle dursun; bu teorileri kanıtlamaya veya çürütmeye çalışmak bambaşka bir hikâye. Bunun için, yedi milyon kişiden oluşan samanlıkta yeni bir genetik iğne bulmamız gerekiyordu. Doğrusunu söylemek gerekirse Nicholas ile tamamen aynı genetik mutasyona ve tamamen aynı belirtilere sahip başka birini bulma ihtimalimiz yok denecek kadar azdı. Bu ihtimaller karşısında başarısız olacağım kesindi. İşte bu nedenle kesinlikle denemeye değermi.

Ve tüm başarılı genetisyenlerin cevap bulmak için başvurduğu yöntemi kullandım: Turneye çıktım. Yola koyulup Nicholas'ın vakasını mümkün olduğunca çok tıp konferansında sunarken Nicholas'la benzer belirtilere sahip bir hastayla karşılaşan birinin ortaya çıkmasını bekleyip durdum.

Geçmişe dönüp baktığımda bunun gerçekleşme ihtimali son derece düşük olduğuna göre neden böylesine naifçe düşündüğümü bilemiyorum. Fakat hem Nicholas'a faydası dokunabileceği hem de tıp alanına yepyeni ve değerli bilgi sağlayabileceği için en azından denemeye değerdi.

Daha önce defalarca gördüğümüz üzere Nicholas'ınki gibi ender vakaları anlamak hayatımızı etkileme ve değiştirme gücüne de sahiptir. Neyse ki, bu son derece karmaşık tıbbi gizemlerin derinliklerine ulaşmaya ant içmiş genetik araştırmacılar ve doktorlardan oluşan koca bir dünya var. O zamanlar bilmesem de tamamen farklı bir kıtada azimli doktorlar ve araştırmacılardan oluşan başka bir ekip, Nicholas'a oldukça benzer bir hasta hakkında tam olarak aynı soruları sormakla meşguldü. Nasıl bir tesadüftür ki onların hastası Thomas da HLTS'liydi.

Tıpkı Nicholas gibi Thomas da SOX18 mutasyonunun tek bir kopyasına -kalıtım yoluyla iki mutasyon taşıyan diğer birkaç HLTS hastasının aksine- sahipti. Hayati önem taşıyan ve beni en çok şaşırtan nokta Thomas'ın da böbrek yetmezliği çekip böbrek nakli geçirmesiydi.

En önemlisi -bu kısmı hâlâ aklınız almıyor- Thomas'la Nicholas aynı klinik özellikleri paylaşmakla kalmıyordu, inanılmaz ama SOX18 genlelerinden birinin mutasyonu da tamamen aynıydı.

Nihayet Thomas'ın bir fotoğrafını gördüğümde tek kelimeyle sürreal bir deneyim yaşadım. Gecenin bir yarısı ofisimde yalnız başıma otururken bilgisayar ekranından bana bakan adam 14 yaşındaki Nicholas'ın 38 yaşındaki hali gibi görünüyordu; hatta yemin ederim ta kendisiydi.

İkisi de neredeyse kel kalmış aynı muhteşem kafaya; aynı badem göz- lere; aynı dolgun, kırmızı ve derin kavisli dudaklara ve en önemlisi aynı kibar ve zeki bakışa sahipti, sanki aynı malzemeden yontulmuş gibilerdi.

Geçirdikleri olağanüstü zor yolculuğa bakılırsa belki de gerçekten aynı ustanın ellerinden çıkmışlardı.

An itibariyle, yaşları birbirinden farklı olan ve aralarında yaklaşık 6.500 kilometre mesafe bulunan bu iki kişinin, gezegendeki diğer tüm insanların aksine nasıl böylesine benzer bir genetik hastalığa, fiziksel görünümüne ve böbrek yetmezliğini de içeren tıbbi geçmişi sahip olduğunun gizemi hâlâ yanıt bulmadı.

Bu benzerlik diğer tüm benzerliklerle birleşince bize tek bir sonuç kalıyordu: Yepyeni bir hastalıkla karşı karşıyaydık.

Bundan böyle, HLTRS'ye (fazladan R harfi "renal" yani "böbrek" için) yeni yakalanan hastaların avantajları son derece açık. Nicholas, babası Joe'nun hediyesiyle yeni bir böbreğe kavuştu ve ameliyatın ardından sağlığını geri kazandı. Karnesi de iyi notlarla dolu. Bu, doktor randevuları ve hastane ziyaretlerinden ötürü okuldan uzunca bir süre uzak kalan delikanlı için hiç de azımsanacak bir başarı değil. Ayrıca, kısa süre önce geçmişteki halinin aksine sosyal olarak da açılmaya başladı. Nicholas son derece destekleyici ve sevgi dolu bir aileye sahip muhteşem bir çocuk olmakla birlikte; yaşam kalitesini gerçek anlamda arttıran bu gelişmelerin, hastalığa daha kesin bir teşhis konulduğu günden beri uygulanan yakın tıbbi gözetim ve çok disiplinli, özel uzman bakımı sayesinde gerçekleştiğini de söylemek mümkün. Nicholas ve Thomas'ta işe yarayan bu yöntem, bir sonraki sefer başvurulacak ilk yol olacak. Üstelik bir sonraki hasta dünyada yalnız olmadığını çok daha kısa zamanda öğrenecek.

Tabii ki milyarda bir görülebilecek bir durumdan bahsediyoruz ve bir daha görülür mü bilmiyoruz. Bir sonraki vaka çok uzun zaman sonra ortaya çıkabilir.

Peki, bunun bizimle ne ilgisi var?

Eh, aslında yakından ilgili.

GÜNÜMÜZDE, BİLİLEN nadir hastalıkların sayısı 6.000'den fazladır. Bu hastalıkların hepsini bir araya topladığımızda 30 milyon kadar Amerikalı'yı etkilediğini görüyoruz.¹ Bu sayı, ABD'de yaşayan her 10 kişiden yaklaşık birine, ya da Nepal'in tüm nüfusuna denk geliyor.

Bunu hayalinizde canlandırmak için hemen hemen herkesin beyaz

gömlek giydiği bir futbol stadyumunda yalnızca her onuncu sıradaki tüm kişilerin kırmızı giydiğini düşünün. Stadyuma bir bakın. Ne görürsünüz? Kırmızı deryası.

Şimdi kırmızı gömlek giyenlerin hepsinin elinde bir zarf olduğunu hayal edin. Her zarfın içindeki kâğıtta bir cümle yazılı olduğunu da. Ve tüm bu cümleler birleştirildiğinde stadyumun geri kalanıyla ilgili bir hikâyenin ortaya çıktığını da hayal edin.

İşte nadir hastalıklar hakkındaki genetik araştırma böyle yapılır. SOX18 geninde mutasyon taşıyan çok az sayıdaki insan sayesinde bu genin vücudun lenf sistemini oluşturmaya nasıl yardım ettiğini daha iyi anlayabileceğimizden bahsetmiştik.

İşte Nicholas ve Thomas bizlere bu noktada yardım edebilir: Pek çok kanser türü, kendi çıkarları için lenf sistemini işgal ederek yayılıyor. SOX18'in bu sürece nasıl dâhil olduğunu ayrıntılarıyla açıklamak, çeşitli kanser türlerinin tedavisine yönelik yeni ve oldukça gerekli bir hedef sunacaktır. Ayrıca Nicholas ve Thomas, SOX18'in sağlıklı böbreklere destek olma görevini daha iyi anlamamızı da sağlayabilir.

En önemlisi, bu nedenden ötürü Nicholas'a, Thomas'a ve çalışmamızda bize yardım eden genetik hastalığa sahip diğer pek çok kişiye minnet borçluyuz. Tıbbi keşiflerin tarihine bakıldığında bu insanlar söz konusu keşiflerin faydasını kendileri görmektense asıl potansiyel sağlık faydalarını başkaları için sağlamaktadır.

Bu kavram modern genetik tıp anlayışımızdan çok daha önce ortaya çıkmıştır. 1882'de -Gregor Mendel'in ölümünden iki yıl önce- bugün tıbbi patolojinin kurucularından biri olarak gösterilen doktor James Paget, İngiliz tıp dergisi *The Lancet*'e nadir hastalıklardan etkilenenleri "‘tuhaflık’ veya ‘şans’ gibi içi boş düşünceler ve sözcüklerle" kenara itmenin utanç verici olduğunu belirtmişti.

"Bunlardan biri bile anlamsız değil" diye devam etmişti Paget. "Şu sorulara yanıt bulabilirsek hepsi muazzam bir bilgi kaynağının kapılarını açabilir: Bu hastalık neden nadir görülüyor? Ya da nadir olduğuna göre bu durumda neden ortaya çıkmış?"

Paget hangi konudan bahsediyordu? Ender hastalıkların yaygın hastalıklara nasıl ışık tuttuğunu görmek için tıp dünyasında gelmiş geçmiş en başarılı ilaçlardan birinin hikâyesine bakalım.

YAĞA İHTİYACIMIZ var. Yeterince yağ tüketmediğimizde hayatımız çekilmez hale gelebilir -yalnızca gastronomi açısından değil, fizyolojik açıdan da. Çok düşük yağ diyetleri; A, D ve E gibi yağda çözünebilen vitaminlerin yeterince emilmemesine yol açabilir. Hatta bazı insanlarda depresyon ve intihar gibi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.²

Fakat tıpkı hayatın geri kalanında olduğu gibi kötü bir şeyin fazlasına sahip olmak pek de zor değildir. Çoğu insan için yüksek yağ diyetinin karşılığı çok düşük yoğunluktaki lipoproteindir. Kanınızda çok fazla LDL kolesterolü bulunması ateroskleroza yol açabilir; bu terimin kökeni antik Yunanca'da "macun" anlamına gelen *atero* ve "sert" anlamına gelen *skleroz* sözcüklerine aittir. "Sert macun", arteriyel duvarlarımızda birikebilen plakları tanımlamanın harika bir yoludur. Ateroskleroz durumunda söz konusu hayati geçitler daralıp esnekliği azalır -bu ölümcül kombinasyon, genellikle hiçbir şeyin farkında olmayan masum kurbanların kalp krizi ve felç geçirmesine zemin hazırlar.

Bu maalesef nadir görülen bir hastalık değildir. Kardiyovasküler hastalık (CVD) yaklaşık 80 milyon Amerikalı'yı etkilemektedir. ABD'deki bir numaralı ölüm sebebi olan bu hastalık, yılda yarım milyon civarında insanın hayatına mal olmaktadır.³

Fakat eğer *ailesel hiperkolesterolemi* (FH) adı verilen son derece nadir bir genetik hastalık olmasaydı, kardiyovasküler hastalığı bu kadar iyi anlamayabilirdik.

1930'ların sonunda, Carl Müller adında Norveçli bir doktor, aslında çok yüksek kolesterolün kalıtsal bir türü olan bu hastalığı araştırmaya başlamıştı. Araştırmalar sonucu Müller doğuştan FH'li insanların yüksek LDL düzeyine zamanla değil, doğuştan sahip olduğunu öğrenmişti.

Hepimiz hayatımızı sürdürmek için kolesterole ihtiyaç duyuyoruz -kolesterol, vücudumuzun pek çok hormonunu ve hatta D vitaminini

üretmek için kullandığı temel malzemedir- fakat kan dolaşımımızda çok fazla kolesterol gezinmesi kalp hastalığına bağlı komplikasyonlardan ölme riskine yol açar. Bu yazgı, FH hastalarının başına hayatın henüz ilk dönemlerinde gelebilir; çünkü çoğumuzun aksine LDL'yi kandan karaciğere aktarmaları kolay değildir. Sonuç olarak son derece yüksek düzeyde kolesterol dolaşım sisteminde sıkışıp kalır.

Normal koşullar altında vücudumuz FH'de bulunan genlerden biri olan *LDLR*'yi kullanarak bir reseptör oluşturur ve karaciğer LDL'yi temizlemek için bu reseptörü kullanır. Normalde bu yöntemle kolesterol türünün kanımızda birikerek oksitlenmesi ve kalbimize zarar vermesi önlenir. Fakat *LDLR* geninin bir kopyasında FH'ye yol açan bir mutasyon varsa kolesterolün normal hareketi gerçekleşmez ve bütün yağ kardiyovasküler sisteminizde kalarak büyük ihtimalle zıvanadan çıkar.

Bu mutasyonların iki kopyasını taşıyan pek çok erkek 30'lu yaşlarında, hatta daha önce kalp krizinden ölmektedir. Maraton koşucusu olsanız ve akla gelebilecek en sağlıklı beslenme şeklini uygulasanız bile kalp krizi geçirebilirsiniz.

Müller o dönemde farmasötik tarihinin en popüler ilaçlarından birinin gelişimi için kavramsal zemini hazırlamaya yardım ettiğinin farkında bile değildi.

Uzun süredir bildiğimiz gibi çoğu insanda yüksek LDL seviyeleri diyet ve egzersizle kontrol edilebilir. Fakat FH'li hastalar için bu yeterli olmadığından, Müller'in ayak izini takip edenler bu nadir hastalıkla ilişkili yüksek LDL düzeylerini indirmenin başka bir yolunu arıyordu. Böylece HMG-KoA redüktaz adlı enzimi hedef alan bir ilaç buldular. Bu enzim normalde geceleri uyurken vücudumuzun kolesterol üretmesine yardım etmektedir. Bu enzimin uygun bir ilaçla engellenmesi durumunda kandaki LDL seviyelerinin azaltılabileceği ümit ediliyordu. Bu ilaç sınıfını daha önce duymuş olabilirsiniz, hatta belki şu anda kullanıyorsunuzdur.

Genellikle Lipitor markasıyla tanınan atorvastatin*, statinler olarak bilinen grubun en popüler ilaçlarından biridir. Son derece meşhur olan

* Atorvastatin, geliştirilen ilk statin olmasa da en yaygın olarak bilinendir.

bu ilaç, doktorlar tarafından dünya çapında milyonlarca insana verilmektedir. Maalesef FH'ye yol açan kalıtsal mutasyonlara sahip olan ve temel tıp anlayışımızı geliştirme konusunda kilit rol oynayan bazı insanlarda Lipitor pek etkili değildir. Ümit vadeden birkaç yeni ilaç bugünlerde FH hastalarının kullanımı için onay aşamasındadır. Yine de, bazıları için LDL seviyelerini kontrol altında tutmanın tek gerçek yolu karaciğer naklidir.

Ancak Lipitor milyonlarca kişi için gerçek bir hayat kurtarıcı olmuştur ve yüksek kolesterolü kişilerin koroner arter hastalığı nedeniyle erken yaşta hayatını kaybetmesini önlemeye yardım etmektedir. Üstelik bu kişilerin sağlık sorunları yalnızca genetikle değil, rahatına düşkün bir yaşam tarzıyla ilişkilidir.

Genellikle ilaçlar ilk önce en çok ihtiyacı olanlara -ve en çok hak edenlere- ulaşmaz. Hatta bazen hiç ulaşmaz.

Fakat birazdan göreceğimiz gibi bu kural her zaman geçerli değildir.

BAZEN İLK genetik keşfin ardından önemli bir tedavi yeniliğinin ortaya çıkması yıllar sürebilir.

Daha önce anlattığım gibi PKU'nun çaresini bulma macerasında da aynı durum söz konusuydu; 1930'ların ortalarında Asbjørn Følling'in keşifleriyle başlayan bu macerada Robert Guthrie'nin çalışması hastalığa yönelik testleri hemen hemen herkesin erişebileceği hale getirmişti.

Fakat bazen işler çok daha hızlı geliyor; üstelik heyecan verici bir ivmeyle. Üre döngüsünü etkileyerek vücudun normal amonyak miktarından kurtulmak için çabalamasına yol açan argininosüksinik asidüri (ASA) adlı metabolik bozukluğun hikâyesi de böyledir.

Kulağınıza tanıdık geldi mi? Evet, ASA bozukluğu Cindy ve Richard'ın ortak hastalığı OTC'ye oldukça benziyor. Tıpkı OTC'de olduğu gibi ASA hastaları da amonyağı bir dizi adımdan oluşan bir döngüyle üreye dönüştürmekte sorun yaşıyor.

ASA hastaları genellikle bilişsel gecikme de yaşıyorlar. Önceleri, bu nörolojik etkilerin tıpkı Richard örneğinde olduğu gibi vücut sistemindeki yüksek amonyak düzeylerinden kaynaklandığı varsayılıyordu. Fakat

doktorların kısa sürede fark ettiği gibi amonyak seviyeleri düşük tutulduğunda bile gelişim sorunları başgöstermeye devam ediyor ve zamanla kötüleşiyordu.

Ancak, kısa süre önce Baylor Tıp Fakültesi'ndeki araştırmacılar bazı ASA hastalarında görülen başka bir belirti üzerinde yoğunlaşmaya başladı: Kan basının açıklanamayan artışı. Nitrik oksit adı verilen basit bir molekülün kan basıncını düşük tutma konusunda son derece önemli olduğunu biliyorlardı. Ayrıca ASA'ya sebep olmaktan sorumlu enzimin, vücuttaki nitrik oksit üretimine giden yolda başlıca güzergâhlardan biri olduğunu da biliyorlardı.

Bu bilgiler doğrultusunda Baylor ekibi amonyakla ilişkili bazı sorunları bir kenara bırakıp ASA hastalarına nitrik oksit donörleri olarak görev yapan ilaçlar vermeye odaklandı. İşe bakın ki hastalar hafıza ve problem çözme konusunda umut vadeden gelişmeler gösterdi. Üstelik kan basınçları da normale dönmüştü.⁴

Hastalığa çare bulmaktan uzak olsa da bu hayati bağın kurulması on yıllardan ziyade sadece birkaç yıl sürdü ve şu anda bazı uzun vadeli ASA belirtilerinin tedavisini deneyen bazı doktorlar tarafından kullanılıyor. Ayrıca Alzheimer gibi yaygın pek çok başka hastalıkta da görülebilen nitrik oksit tükenmesinin sebeplerine yönelik araştırmalar için bilgi sağlıyor. Böylece nadir vakaların hepimizi etkileyen hastalıklara ışık tutabileceğini hatırlatıyor.

Genellikle, ender hastalıklara sahip kişilerin bize yardım edebileceği yollar son derece açıktır. Daha önce gördüğümüz gibi yüksek kolesterole ve kalp krizine neden olan FH gibi nadir genetik hastalıklara sahip kişilerle yola koyulup, sonunda Lipitor gibi bir ilaç tedavisine ulaşan doktorlar günümüzde milyonlarca kişiye yardım eli uzatabiliyor.

Benim farmasötik keşif ve gelişim yolculuğum tek kelimeyle dolambaçsızdı. Bazen muğlak bir genetik hastalıktan yeni bir tedaviye uzanan yol dümdüz değildir. Nadir hastalıkları araştırma konusundaki tükenmek bilmeyen hevesim sayesinde Siderocillin adını verdiğim yeni bir antibiyotik keşfettim. Bu antibiyotiği yeni kulan özellik tıpkı akıllı bir bomba gibi çalışa-

rak özellikle antibiyotiklere dirençli mikrop enfeksiyonlarını hedef alması.

1990'ların sonunda antibiyotiklere karşı hiçbir ilgim yoktu. Gece gündüz demeden hemokromatoz adlı bir rahatsızlık üzerinde çalışıyordum. Bu genetik bozukluk vücudun besin yoluyla gereğinden fazla demir almasına yol açar ve bazı insanlarda karaciğer kanserine, kalp yetmezliğine ve erken ölüme neden olabilir. Fakat hemokromatoz araştırması sonucunda bu genetik hastalığın bazı prensiplerini kullanarak katil mikropları hedef alan bir ilaç yaratabileceğimi fark ettim.

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'ne göre sırf ABD'de her yıl 20.000'den fazla kişi antibiyotiğe dirençli mikropların neden olduğu enfeksiyonlar sebebiyle hayatını kaybediyor. Bu organizmaları böylesine ölümcül kılan şey, ilaç cephanemizdeki mevcut antibiyotiklerin tümüne olmasa da büyük kısmına karşı direnç göstermeleridir. İşte bu nedenle, keşfettiğim ilaç her yıl milyonlarca insanı tedavi etme ve binlerce hayat kurtarma potansiyeline sahip.

Fakat buluşumu ilk kez gün yüzüne çıkardığımda hemokromatoz ile antibiyotiğe dirençli mikrop enfeksiyonları arasında doğrudan bilimsel bir ilişki yoktu. Doğrusu, birlikte çalıştığım diğer pek çok araştırmacı da neden iki farklı sorunu, yani dirençli mikroplar ile hemokromatozu aynı anda incelediğimi anlayamıyordu. Ama artık anlıyorlar.

Ender genetik hastalıkları inceleyerek edindiğim bilgiler sayesinde dünya çapında 19 patente sahip oldum; ayrıca Siderocillin için insanlar üzerindeki klinik deneylerin 2015 yılında başlaması planlandı. Aramızdan yalnızca birkaçını etkileyen nadir genetik hastalıkların kazandırdığı bilgileri, geriye kalanlarımız için yeni tedavi seçeneklerine uygulama gücü hakkında kendi profesyonel hayatımdan verebileceğim en net örnek bu.

Nadir genetik hastalıkların başka faydaları da dokunabilir. Birazdan göreceğimiz gibi fazladan birkaç santimetre çocuklarımıza zarar vermemize engel olabilir.

DÜŞÜNÜN Kİ, GENETİK mirasınızdan kaçma özgürlüğüne sahipsiniz. Sizi çeşitli kanser risklerine maruz bırakan tüm genleri arkanızda bırakıyorsunuz.

nuz. Pekâlâ, işin içinde küçük bir bit yeniği var. Laron sendromuna sahip olmanız lazım.

Bu hastalığı taşıyan, tedavi görmemiş çoğu insanın boyu tipik olarak 1.47'den kısadır; ayrıca alınları çıkık, gözleri derinde, burun köprüleri basık, çeneleri ufaktır ve trunkal obezite görülür. Dünyada bu hastalığa sahip yaklaşık 300 kişi olduğunu biliyoruz ve bunlardan üçte biri Ekvador'un güneyindeki Loja Eyaleti'nde, And Dağları'nın uzak köylerinde küçük gruplar halinde yaşıyor.⁵

Ve görünüşe göre hepsi kansere karşı bağışıklığa sahip.

Peki neden? Loran sendromunu anlamak için öncelikle madalyonun diğer yüzündeki Gorlin sendromu adı verilen genetik bozukluk hakkında bilgi edinmeliyiz. Bu bozukluğa sahip insanlar, bazal hücreli karsinom adı verilen bir cilt kanseri türüne yatkındır.⁶ Bazal hücreli karsinom, hayatının büyük kısmını güneş altında geçiren yetişkinler arasında nispeten yaygın olsa da Gorlin sendromlular bu cilt kanseri türüne henüz ergenlik döneminde ve güneşe uzun süre maruz kalmadan yakalanabilirler.

Gorlin sendromundan etkilenen kişi sayısı yaklaşık 30.000'de bir olsa da teşhis edilmemiş pek çok vaka bulunduğu düşünülüyor -genellikle size veya ailenizden birine kanser teşhisi konulana dek haberinizi olmaz. Fakat arada bir görülen ve kolaylıkla tanıyabileceğiniz birkaç görsel dismorfolojik ipucu vardır. Örneğin makrosefali (büyük kafa), hipertelorizm (birbirine uzak gözler) ve iki-üç ayak parmağında sindaktili⁶ (ikinci ve üçüncü ayak parmakları perdelidir). Yaygın olarak görülen diğer teşhis özellikleri arasında avuç içindeki ufak çukurlar ve göğüs radyografisinde veya röntgende görülebilecek alışılmadık şekilli kaburgalar yer alır.

Peki, neden Gorlin sendromlu kişiler güneşe maruz kalmadan cilt kanseri gibi malignitelere karşı bu kadar hassastır? Bu soruyu cevaplamak için size *PTCH1* geninden bahsetmem gerekiyor. Vücutlarımız genelde bu geni kullanarak Patched-1 adlı bir protein oluşturur. Bu protein, hü-

⁵ Her yıl teşhis edilen yaklaşık iki milyon yeni vaka sayısıyla, bazal hücreli karsinom ABD'deki en sık görülen cilt kanseri türüdür; ancak en ölümcül olanı değildir. Elbette tüm bazal hücreli karsinom hastalarında Gorlin sendromu yoktur.

re büyümesinin kontrol altında tutulmasında hayati bir öneme sahiptir. Fakat Patched-1'in düzgün çalışmadığı Gorlin hastalarında Sonic Hedgehog' adlı protein ortaya çıktığında büyümenin iplerini çözerek hücrelerin özgürce bölünmesine izin verir. Ve hücreler giderek daha fazla bölünür.⁷

Bu elbette sorun yaratır; çünkü daha önce birçok kez gördüğümüz gibi sınırsız büyüme hücrelerin adeta kazan kaldırmasına benzer. Ve maa-
lesef anarşi sonucunda kanser ortaya çıkabilir.

Öyleyse Gorlin sendromu bize Laron sendromu hakkında ne öğretiyor? Gorlin sendromu bir anlamda Laron sendromunun genetik karşıtını temsil eder. Birinde hücre büyümesi teşvik edilirken, diğesinde hücre büyümesi kısıtlanır. Laron sendromunun nedeni büyüme hormonu reseptöründeki mutasyonlardır. Bu nedenle Laron sendromlu kişiler söz konusu hormona karşı duyarsızdır veya bağışıklığa sahiptir -boylarının genelde çok kısa olmasının sebeplerinden biri de budur.

Gorlin sendromlularda görülen hücresel anarşinin aksine Laron sendromlu kişilerde büyüme şiddetle bastırılır, hücrelerde aşırı totaliter bir sistem hâkimdir.

Siyasette totalitarizm ideolojisi konusunda çekinceleriniz olabilir, fakat tamamen biyolojik bir perspektiften bakıldığında son derece başarılı olmuştur. Totalitarizm olmasaydı şu an bu satırları okumak için burada olamazdınız. Ben de öyle. Bu gezegendeki çok hücreli organizmalardan hiçbiri de.

Çünkü ben, siz ve diğertüm çok hücreli yaratıklar dâhil hepimiz biyolojik totaliter rejimin ürünleriyiz. Ne pahasına olursa olsun hücrelerin itaatini destekleyen bu rejimde, kurallara uymayan tüm potansiyel hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerin zorla itaat ettirmesi sonucunda hücreler *seppuku* veya *hara-kiri* yapar; yani apoptoz olarak bilinen programlı bir hücre intiharı gerçekleştirirler.

Tıpkı şerefini kaybeden samuray savaşçıları gibi trilyonlarca hücreden oluşan bir kalabalığın parçası olmaktan daha büyük hedefler belirleme cüretini gösteren hücreler intihar etmeye programlanır ve bazen hayatına

⁷ Meraklılarına; Sonic Hedgehog adını Sega video oyunundaki kirpi karakterinden almıştır.

son vermesi için emir alır. Bu mekanizma sayesinde patojenlerle enfekte olan hücreler de vücudu mikrobiyal işgalcilerden korumak için kendini feda edebilir. Daha önce öğrendiğimiz gibi gelişim sırasında el ve ayak parmaklarımızda perde oluşmasını önleyen mekanizma da budur. Bu hücreler ölmezse elleriniz tek parmaklı eldivenlere -bazı genetik hastalıklarda böyledir- benzeyebilir.

İşte bu nedenle, her şeyde olduğu gibi denge burada da hayati bir önem taşır. Büyümeyi sınırlayan süreçler ile büyüme gerektiren süreçler arasında devamlı denge sağlanmalıdır. Yaralandığınız zamanları düşünün, bu ister basit bir kesik ya da çok daha ciddi bir kaza olabilir. Vücudunuzun otomatik olarak yaptığı tüm onarım ve yeniden yapılanmayı düşünün. Bütün bunlar, hücresel yaşam ve ölüm arasında her gün milyonlarca kez kurulan denge sürecinin bir parçasıdır.

Bu dengeyi bozmak ister miydiniz?

Eh, muhtemelen siz ya da tanıdığınız birileri çoktan bozdu bile.

UZUN BOYLU olmanın avantajları vardır. Uzun boylu çocuklar daha az itilip kakılır ve spor sahasında daha fazla vakit geçirir. Araştırmalara göre uzun boylu yetişkinler, kısa boylu çalışma arkadaşlarına kıyasla daha yüksek mevkili işlere daha çabuk yükselir ve ortalamaya göre daha fazla para kazanırlar.⁸

Elbette istisnalar da vardır. Bunlardan en ünlüsü Napoléon Bonaparte'dır. Görünüşe göre dünyanın dikey anlamda en tartışmalı ünlüsü aslında bilindiği kadar kısa olmayabilir. 19. yüzyılın başlarında, Fransız inç birimi İngilizle-rinkinden biraz daha uzundu. Yani Napoléon'a pek de hayranlık beslemeyen İngilizler, boyu için en fazla 5 ft. (1.52 cm) derken, Napoléon aslında 5,5 ft'e (1.67 cm) yakındı. Hatta 5,7 ft. (1.72 cm) boylarında olabileceği de söyleniyordu, yani dönemine göre kesinlikle kısa sayılmazdı.⁹

Fakat ister Fransız ister İngiliz olsun boy konusunda her bir inç ayrı öneme sahiptir. Gelin kabul edelim; tabure olmadan en üstteki rafa erişebilenlerin bazen büyük faydası dokunabilir.

İşte bu nedenle, kısa boy -ya da kısa boy algısı- pediatrik endokrinologlara yönlendirilen en yaygın ikinci vaka türüdür. Elbette çocuklar

kısalık konusunda sınırları zorlasa bile anne-babaları onları sevmekten vazgeçmeyecek, ama bizim jenerasyonda boy gerçek bir servet niteliğinde. Şiddetli büyüme sorunları yaşayan az sayıda çocuk için rekombinant büyüme hormonu (BH) terapisinin uygulanabilir hale gelmesinin üzerinden yarım yüzyılı aşkın zaman geçtikten sonra, ebeveynler artık çocuklarının boyuna müdahale edebileceklerinin ve teorik olarak geleceğe daha uzun bir adım atmalarına yardım edebileceklerinin farkına vardı.¹⁰

Günümüzde, doktorlar giderek daha fazla sayıda hastalık için insan büyüme hormonunun imal edilen türü olan BH'yi öneriyor; bu hastalıklardan bazılarını elinizdeki kitapta okudunuz. Prader-Willi sendromundan (epigenetikle bağlantılı ilk insan bozukluğu) Noonan sendromuna (birkaç yıl önce yemek davetinde karımın arkadaşı Susan'da tespit ettiğim bozukluk) kadar, araştırmacılar giderek daha fazla sayıda insanın fazladan BH enjeksiyonundan faydalanabileceğini keşfediyor.

Bu hastalıklardan bazıları son derece ciddi bozukluklardır ve BH hasta çocukların ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik oldukça önemli bir bileşendir. Fakat çoğu vakada BH uygulaması (genellikle düzenli olarak planlanan enjeksiyonlar aracılığıyla yapılır) bilhassa boy sorunları için kullanılmaktadır. Örneğin idiyopatik boy kısalığı durumunda çocuğun boyu ortalama boy değerinden ikiye aşkın standart deviasyon daha düşüktür, ancak tespit edebildiğimiz herhangi bir genetik, fizyolojik veya beslenme anormalliği belirtisi yoktur. Başka bir deyişle, bunlar genellikle boyları gerçekten kısa olan normal çocuklardır.

Arlan Rosenbloom'un sorunu da bu. Florida Üniversitesi'nde endokrinolog olarak görev yapan Rosenbloom'a (Laron sendromu hastalarının nadiren kansere yakalandığını ya da hiç yakalanmadığını keşfetmeye katkıda bulunanlardan) çocuklara büyüme hormonu verme konusunda kaygılanıp kaygılanmadığını sorduğumda tek kelimeyle cevap verdi: Endokozmetoloji. Rosenbloom (ve hızla artan sayıda meslektaşı) büyüme hormonlarının estetik amaçlarla kullanılmasına alaycı bir üslupla endokozmetoloji adını veriyordu ve çocukların boyunu uzatma isteği de bu gruba dâhildi.¹¹

Fakat BH'nin çocuklarda kullanımına ilişkin tüm mevzuat engelleri

(kaldı ki sayıları oldukça yüksektir) kaldırıldığına ve epidemiyolojik çalışmalar BH ile tedavi edilen çocuklarda kanser riskinin arttığını göstermediğine göre neden endişelenelim?

Bu sorunun cevabı için vücudun büyüme hormonunda ani bir yükselme algılamasının ardından salgılanan insülin büyüme faktörü 1'e (IGF-1) bakmak faydalı olabilir. IGF-1 yalnızca dikey büyümeyi değil, aynı zamanda hücrelerin sağ kalmasını da destekler -ve bir çocuğun kısa boyuna zorla birkaç santimetre daha eklemeye çalışıyorsanız bu özellik işinize yarayabilir.

Fakat çocuğunuzun BH tedavisine izin vermeden önce şunu düşünün: IGF-1'in apoptozu -yani hücre intiharını- engellediği de düşünülmektedir ve bu bir grup hücrenin kontrolden çıkması halinde tehlike yaratabilir.

Hatta ölümcül olabilir.

Rosenbloom'a göre çocuklara sırf diğer çocuklardan biraz daha kısa diye büyüme hormonu verilmesi onları gereksiz riskte maruz bırakıyor ve ihtimaller arasında kanser de var; bu riski tam olarak anlamak günümüzde değil, ancak ilerleyen yıllarda mümkün olacak. Ve Rosenbloom, çocukları BH ile tedavi etme kararının sağlıklı ve uzun vadede esenlikli bir hayat sürmeleri için alınan kararlardan ziyade, ilaç şirketlerinin gide rek artan piyasa odaklı kampanyalarının bir sonucu olduğuna inanıyor.

Günümüzde BH piyasası milyarlar değerinde; ve kıymetli çocuğunun kısa boylu olmasından endişelenen ailelere, gerçek olamayabilecek bir sorundan ötürü çocuk için masraflı bir müdahale gerektiğini öğütlemek amacıyla her yıl pazarlama alanında milyonlar harcanıyor.

Laron sendromlular, vücutları büyüme hormonuna tepki veremiyor diye kansere yakalanmıyorsa riskleri kabul edip çocuklarınıza bu hormonun sentetik versiyonunu enjekte etmeyi sürdürmeli miyiz? Laron sendromu hakkında bilgi edinen ebeveynlerin sayısı artarsa büyüme hormonu uygulamasının potansiyel kanserojen etkileri nedeniyle bu hormonu kullanma istekleri azalabilir.

LARON SENDROMU 1960'ların ortalarında ilk defa tasvir edildiğinde yıllar sonra bize kanser bağışıklığı konusunda ender bir işaret sunacağını ve

nadir hastalıkları inceleyerek ezoterik tıbbi bilgilerden fazlasına ulaşabileceğimizi tahmin etmek imkânsızdı.

Fakat maceralarla dolu bu genetik yolculukta gördüğümüz gibi genleri nedeniyle (örneğin) yüksek kolesterole yatkınlık gösteren ender rastlanır bir ailenin yardımıyla, sayılamayacak kadar çok kişiye faydası dokunan büyük buluşlara imza atabiliriz. Neticede, hemokromatozlu aileler üzerindeki çalışmalarım sayesinde yeni bir antibiyotik keşfettim. Ender bir hastalık taşıyan herkese ve ailelerine, tıp alanında bize verdikleri bu armağanlardan ötürü sonsuz minnet borçluyum.

Yıllardır, nadir bozukluklara sahip olağanüstü insanlarla ve aileleriyle tanışıyorum. Yine de onların yerinde olmanın neye benzediğini bilmem asla mümkün değil -doğrusu bunu kimse bilemez.

Fakat görevim bana benzersiz bir bakış açısı sağlıyor. Böylece, bugüne dek tanıdığım en güçlü kişilerin dünyalarına yakından bakabiliyorum: Sabırlarını, tutkularını, fiziksel tahammüllerini ve duygusal metanetlerini sınavan zorlu bir teşhis karşısında inanılmaz bir cesaret sergileyen hastalar, anne-babalar, eşler ve kardeşler.

Mesela Nicholas'ın annesi. Yıllar içinde Jen oğlu adına yürüttüğü kararlı ve istikrarlı müdafaa sayesinde "Kung-Fu Anne" lakabıyla ünlendi.

Bu lakabı Jen'le paylaştığımda içi gururla dolmuştu (Nicholas ise kahkahalara boğulmuştu). Bu iyi bir şey; çünkü aslında biz doktorlar, Jen gibi annelerin bizi derinliklere iterek çocuklarının durumu hakkında yaratıcı düşünmeye zorlamasından güç alıyoruz.

Ayrıca, gece gündüz demeden gerçekleşmesi gereken ve bizleri bugünkü noktaya getiren ufaktefek her şey için minnettar olmanın anlamını daima hatırlıyor ve ders alıyoruz. Bunlar öyle şeyler ki, çok nadiren bir aksilik çıkana kadar fark etmezsiniz bile. Yalnızca genomlarımızın içinde olup bitenlerden değil, insan olmanın ne anlama geldiğinden de bahsediyorum. Yaşamının. Başa çıkmanın. Sevmenin anlamından.

Üstelik hepsi bu kadar değil. Şimdiye dek pek çok kez gördüğümüz gibi bu olağanüstü hastalar ve hayranlık uyandıran ailelerinin yardımıyla sayılamayacak kadar farklı hastalığı teşhis etme, tedavi etme ve iyileştirme

imkânına sahibiz. Hastalarımıla vakit geçirdikçe, onlara öğretebileceklerimden çok daha fazlasını onlardan öğrendiğimi hatırlıyorum.

Bu hepimiz için geçerli.

Çünkü nadir bir genetik hastalığa sahip herkesin derinliklerinde bir sır yatar. Paylaşmaya karar verirlerse bu sır günün birinde hepimizin derdine çare bulup hepimize yardım eli uzatabilir.

SONSÖZ

Son bir şey daha

Karayıpler'in dibinden Fuji Dağı'nın zirvesine kadar uzun bir yol kat ettik ve bu yolda genetik dopingli sporcular, vücudunda sayısız delik açan inanılmaz insanlar, antik kemikler ve hatta gizlice kurcalanan genomlarla tanıştık.

Ayrıca genlerimizin zorbalık karşısında yaşadığı travmayı kolayca unutmadığını, beslenme düzenindeki basit bir değişiklik sayesinde işçilerin kraliçe arıya dönüşebileceğini ve bir sonraki tatilinizde dikkatli olmazsanız ufacık bir düşüncesizliğin DNA'nızı hiç çaba harcamadan değiştirebileceğini de öğrendik.

Kitap boyunca genetik mirasımızın deneyimlerimizi nasıl değiştirebileceğini ve deneyimlerimiz karşısında nasıl değişebileceğini gördük. Artık bildiğimiz gibi esneklik hayatımızda -ve bu gezegendeki tüm hayatlarda- kilit önem taşır. Ve öğrendiğimiz gibi sertlik dayanıklılığın sürpriz düşmanı olabilir.

Gelişim sırasında genomunuzun ekspresyonundaki ufacık bir değişiklik bile insanın cinsiyetini değiştirebilir. Ethan'ın kız yerine erkeğe dönüşmesinin nedeni genetik mirası değil, genetik ekspresyonunun hassas zamanlamasında meydana gelen küçük bir değişiklikti. Hatırlayın, Ethan'ın kine benzer genetik sekanslara sahip başkaları kız olarak gelişmişti.

Ayrıca, kendi DNA'mızın iç işleyişini anlamamızın nadir genetik hastalıklara sahip insanlar tarafından bahsedilen bir armağan olduğunu ve onlara çok şey borçlu olduğumuzu keşfettik. İlginçtir ki, kalıtım yoluyla

la aktarılan sınırlarımızı anladığımızda bu sınırları aşmak için en yüksek şansa sahip oluyoruz. Genetik mirasınızla ne yapacağınızı bilmek, size bu mirası şekillendirme gücü verir.

İşte bu nedenle, günün birinde bir arkadaşınızdan son zamanlarda daha fazla meyve ve sebze tükettiğini, bu nedenle kendini son derece şişkin ve yorgun hissettiğini duyabilirsiniz. Bu durumda aklınıza Şef Jeff gelecek. Belki hastalığının adını hatırlamayacaksınız (kalıtsal fruktoz intoleransı), fakat çok daha önemli bir bilgiyi hatırlayacağınız kesin: Tüm dünyaya hitap eden mükemmel bir diyet yoktur. Jeff sayesinde öğrendiğimiz gibi çoğumuza faydası dokunan diyetler bazıları için ölümcül olabilir.

Belki de bu kitap yüzünden çocuklarınız doğduktan sonra biri diğerlerinden biraz daha ufaksa büyüme hormonu tedavisinden bahsedenele kulak misafiri olacaksınız. Özellikle Ekvador dağlarında yaşayan 100 kadar insanı etkileyen genetik hastalığı (Laron sendromu) hatırlayacaksınız. Belki bu insanların büyüme hormonuna karşı bağışıklığı olduğu için kansere yakalanmadığını anımsayacak, böylece aklınıza gelen bilgiler sayesinde makul bir karar alabileceksiniz.

CYP2D6 adlı bir tekil genin birkaç ekstra kopyasını taşıyan Meghan için kodein reçetesinin nasıl idam hükmüne dönüştüğünü hatırladığınızda; yalnızca çocuğunuz adına değil, yaşamlarıyla tıp alanındaki tüm bilgilerimize hayati bir katkıda bulunan nadir hastalıklara sahip tüm insanlar adına da konuşma cesareti bulacaksınız.

İşte Liz ve David minik Grace için bunu yapıyor. Grace'in kemikleri çoğu insandan daha güçsüz olabilir; ama her geçen gün bana ve etrafındakilere genomunun çoktan yazılmış, düzenlenmiş ve basılmış bir kitap olmadığını gösteriyor. Grace hikâyesini anlatmaya devam ediyor.

Yetimhane görevlisinin sözlerini hatırlıyor musunuz? "Siz onun kaderisiniz" demişti. Genlerini değil. Kırılğan kemiklerini değil. Bu minik kızın anne-babası olmaları gerektiğine karar veren ve ona yepyeni bir doğum hakkı hediye eden o kadın ve adamı kast ediyordu. Genetik mirasına rağmen hayatta kalmak için ona tanınan yeni şansı ve büyüyüp gelişme fırsatını.

Bu süreçte keşfettiğimiz gibi genetik kuvvetimiz sırf önceki nesillerden aktarılan genlere bağlı değil. Aldıklarımızı ve verdiklerimizi dönüştürme fırsatına bağlı olarak da kazanılıyor.

Ve böylece hayatımızın akışı tamamen değişiyor.

NOTLAR

BÖLÜM 1: GENETİSYENLER NASIL DÜŞÜNÜR

1. Hastaların, arkadaşların, tanıdıkların ve meslektaşların gizliliğini korumak ve mevcut bir fıkre ya da teşhise açıklık getirmek için bu kitapta bazı isimler değiştirilmiş; bazı kimlikler, açıklamalar ve senaryolar düzeltilmiş veya birleştirilmiştir.
2. Hem ekzom hem de tüm genom sekanslama işleminin fiyatı büyük ölçüde azalsa da verilerin yorumlanması için gereken süre ve maliyet halen göz önünde tutulmalıdır.
3. Burada bazı temel psikolojik prensipler söz konusudur. Daha fazla referans için bkz J. Nevid (2009). *Psychology Concepts and Applications (Psikolojik Kavramlar ve Uygulamalar)*. Boston: Houghton Mifflin.
4. M. Rosenfield (15 Ocak 1979). Model expert offers “something special.” (Model uzmanı “özel bir nitelik” sunuyor). *The Pittsburgh Press*.
5. P. Pasols (2012). *Louis Vuitton: The Birth of Modern Luxury (Louis Vuitton: Modern Lüksün Doğuşu)*. New York: Abrams.
6. The National Center for Biotechnology Information (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi), Fanconi anemisi gibi her türlü hastalık hakkında bilgi içeren kapsamlı ve güvenilir kamusal bir kaynaktır: www.ncbi.nlm.nih.gov.
7. PAX3 geninin yeniden düzenlemelerinin de alveolar rabdomiyosarkom adı verilen nadir kanserlerin bazı türlerinde etkili olduğu dü-

- şünülmektedir. S. Medic ve M. Ziman (2010). *PAX3 expression in normal skin melanocytes and melanocytic lesions (naevi and melanomas)* (Normal cilt melanositlerinde ve melanositik lezyonlarda (nevüs ve melanomlar) *PAX3* ekspresyonu). *PLOS One*, 5: e9977.
8. Yaklaşık olarak her 700 canlı doğumdan birinde bebek Down sendromludur.
 9. Günümüzde rutin olarak kullanılmasa da, yağ asidi etil esterleri (FAEE) olarak bilinen kimyasalların varlığıyla gebelik sırasında alkol maruziyetini test etmek için fetal mekonyum analizi kullanılabilir.
 10. Kalın başparmaklı olmak gizlenecek bir şeyse, çok daha ciddi ve hayatı zorlaştıran fiziksel anomalilere sahip olanlara ne demeli? Bu bana göre pazarlamacıların mükemmel insan, özellikle de mükemmel kadın fikrini benimsetmek için sınırı aştığını gösteren son derece vahim bir örnek: Bkz I. Lapowsky (8 Şubat 2010). Megan Fox uses a thumb double for her sexy bubble bath commercial (Megan Foxseksi köpük banyosu reklamları için başparmak dublörü kullanıyor). *New York Daily News*.
 11. K. Bosse ve ark. (2000). Localization of a Gene for syndactyly type 1 to chromosome 2q34-q36. (Sindaktili tip 1 için bir genin 2q34-q36 kromozomuna lokalizasyonu). *American Journal of Human Genetics*. 67: 492-497.
 12. Akriba evliliği, ailenin etnik kökenine bağlı olarak genetik bozukluk ihtimalini iki katından başlayıp daha yüksek oranlara kadar arttırabilir.
 13. Dismorfoloji, tıpta genetik ve çevresel geçmişimizi anlamak için anatomik özelliklerimizden faydalanan bir alt uzmanlık dalıdır. Dismorfoloji uzmanlarının kullandığı jargon ilginizi çekiyorsa bunu okumanızı öneririm. Special Issue: Elements of Morphology: Standard Terminology (Özel Sayı: Morfoloji Unsurları: Standart Terminoloji). (2009). *American Journal of Medical Genetics Kısım A*. 149: 1–127. Bu büyüleyici branş hakkında daha fazla bilgi edinmek istiyorsanız, öncelikle branşla bağlantılı vakaları ve araştırmaları konualan, meslektaş incelemesinden geçmiş makalelerin derlendiği *Clinical Dysmorphology* dergisini okuyun.

BÖLÜM 2 : GENLERİN YARAMAZLIK VAKTİ

1. S. Manzoor (2 Kasım 2012). Come inside: The world's biggest sperm bank (İçeri buyurun: Dünyanın en büyük sperm bankası). *The Guardian*.
2. C. Hsu (25 Eylül 2012). Denmark tightens sperm donation law after "Donor 7042" passes rare genetic disease to five babies ("Donör 7042"nin beş bebeğe nadir görülen bir genetik hastalık aktarmasının ardından Danimarka sperm bağıışı kanununu sıkılaştırıyor). *Medical Daily*.
3. R. Henig (2000). *The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics* (Bahçedeki Rahip: Genetiğin Kurucusu Gregor Mendel'in Kaybolup Bulunan Dehası). New York: Houghton Mifflin.
4. Mendel'in orijinal eserinde Almanca *vererbung* kelimesi kullanılıyordu ve biz bu sözcüğü "kalıtım" olarak tercüme ettik. Bu terimin kullanılışı Mendel'in makalesinden öncesine dayanıyor.
5. D. Lowe (24 Ocak 2011). These identical twins both have the same genetic defect. It affects Neil on the inside and Adam on the outside (Bu tek yumurta ikizleri aynı genetik bozukluğa sahip. Fakat Neil'i içerden, Adam'ı dışarıdan etkiliyor). İngiltere: *The Sun*.
6. M. Marchione (5 Nisan 2007). Disease underlies Hatfield-McCoy feud (Hatfield-McCoy kan davasının ardında yatan hastalık). The Associated Press.
7. Von Hippel-Lindau hastalığı ve destek kuruluşları hakkında daha fazla bilgi almak için lütfen şu NORD internet sitesine göz atın: www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/181/viewFullReport.
8. L. Davies (18 Eylül 2008). Unknown Mozart score discovered in French library (Fransız kütüphanesinde Mozart'ın bilinmeyen bir partiyonu keşfedildi). *The Guardian*.
9. M. Doucleff (11 Şubat 2012). Anatomy of a tear-jerker: Why does Adele's "Someone Like You" make everyone cry? Science has found

the formula (Acıklı bir şarkının anatomisi: Adele'in "Someone Like You" şarkısı neden herkesi gözyaşlarına boğuyor? Bilim bu sırrın formülünü keşfetti). *The Wall Street Journal*.

10. Leisinger'in Mozart'a ait piyanoyu çalışını www.themozartfestival.org adresinden dinleyebilirsiniz.
11. G. Yaxley ve ark. (2012). *Diamonds in Antarctica? Discovery of Antarctic Kimberlites Extends Vast Gondwanan Cretaceous Kimberlite Province* (Antarktika'da Elmas mı? Antarktika'daki Kimberlitlerin Keşfi, Gondvana'nın Kretase Dönemi'ndeki Geniş Kimberlit Sahasının Sınırlarını Genişletiyor). Yer Bilimleri Araştırma Okulu, Avustralya Ulusal Üni.
12. E. Goldscheine (19 Aralık 2011). The incredible story of how De Beers created and lost the most powerful monopoly ever (De Beers'in dünyanın en güçlü tekeline yaratışı ve kaybedişinin muhteşem hikâyesi). *Business Insider*.
13. E. J. Epstein (1 Şubat 1982). Have you ever tried to sell a diamond? (Hiç elmas satmayı denediniz mi?) *The Atlantic*.
14. H. Ford ve S. Crowther (1922). *My Life and Work* (Hayatım ve İşim). Garden City, NY: Garden City Publishing.
15. D. Magee (2007). *How Toyota Became #1: Leadership Lessons from the World's Greatest Car Company* (Toyota Nasıl 1 Numara Oldu: Dünyanın En Büyük Otomobil Şirketinden Liderlik Dersleri). NY: Penguin Group.
16. A. Johnson (16 Nisan 2011). One giant step for better heart research? (Daha iyi kalp araştırması için dev bir adım mı?) *The Wall Street Journal*.
17. Bu konu hakkında çok sayıda makale yayınlanmıştır. İşte okumayı en sevdiğilerimden biri: H. Katsume ve ark. (1992). Disuse atrophy of the left ventricle in chronically bedridden elderly people (Kronik olarak yatağa mahkûm yaşlılarda hareketsizliğe bağlı sol ventrikül atrofi). *Japanese Circulation Journal*. 53: 201-206.
18. J. M. Bostrack ve W. Millington (1962). On the determination of leaf form in an aquatic heterophyllous species of *Ranunculus* (Suda yaşayan farklı şekillerde yapraklara sahip *Düğün Çiçeği* türünde yaprak biçiminin belirlenmesi hakkında). *Bulletin of the Torrey Botanical Club*. 89: 1-20.

BÖLÜM 3: GENLERİMİZİ DEĞİŞTİRMEK

1. Bu makale yaklaşık 100 farklı makale tarafından alıntılanmış olup simge niteliğindedir: M. Kamakura (2011). Royalactin induces queen differentiation in honeybees (Royalaktin, bal arılarında kraliçenin farklılaşmasını indüklüyor). *Nature*. 473: 478. Siz de benim gibi arıları büyüleyici buluyorsanız, bu makale de hoşunuza gidebilir: A. Chittka ve L. Chittka (2010). Epigenetics of royalty (Kraliyetin epigenetiği). *PLOS Biology*, 8: e1000532.
2. F. Lyko ve ark. (2010). The honeybee epigenomes: Differential methylation of brain DNA in queens and workers (Bal arısı epigenomları: Kraliçe ve işçi arılarda beyin DNA'sının farklı metilasyonu). *PLOS Biology*, 8: e1000506.
3. R. Kucharski ve ark. (2008). Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation (DNA metilasyonu aracılığıyla bal arılarında üreme durumunun beslenmeyle ilişkili kontrolü). *Science*, 319: 1827-1830.
4. B. Herb ve ark. (2012). Reversible switching between epigenetic states in honeybee behavioral subcastes (Bal arısının davranışsal alt sınıflarındaki epigenetik durumlar arasında tersinir değişim). *Nature Neuroscience*. 15: 1371-1373.
5. İnsanlar, bal arısı *Apis mellifera*'da bulunan Dnmt3 geninin katalitik bölgesinde ortak bir türdeşlik ve benzerlik taşıyan DNMT3A ve DNMT3B şeklinde iki farklı versiyona sahiptir. Bu konuda daha fazlasını okumak isterseniz, aşağıdaki makaleye göz atın: Y. Wang ve ark. (2006). Functional CpG methylation system in a social insect (Sosyal bir böcekte işlevsel CpG metilasyon sistemi). *Science*, 27: 645-647.
6. M. Parasramka ve ark. (2012). MicroRNA profiling of carcinogen-induced rat colon tumors and the influence of dietary spinach (Sıçanlarda karsinojenle indüklenen kolon tümörlerinin mikroRNA profillemesi ve ıspanakla beslenmenin etkisi). *Molecular Nutrition & Food Research*. 56: 1259-1269.

7. A. Moleres ve ark. (2013). Differential DNA methylation patterns between high and low responders to a weight loss intervention in overweight or obese adolescents: The EVASYON study (Aşırı kilolu veya obez ergenlerde zayıflama müdahalesine yüksek ve düşük yanıt verenler arasındaki farklı DNA metilasyon modelleri: EVASYON çalışması). *FASEB Journal*. 27: 2504-2512.
8. T. Franklin ve ark. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations (Erken dönemli stres etkisinin nesiller boyunca epigenetik aktarımı). *Biological Psychiatry*. 68: 408-415.
9. R. Yehuda ve ark. (2009). Gene expression patterns associated with post-traumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks (Dünya Ticaret Merkezi saldırılarına maruz kalma sonrası gelişen posttravmatik stres bozukluğuyla ilişkili gen ekspresyon modelleri). *Biological Psychiatry*. 66: 708-711; R. Yehuda ve ark. (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy (Gebelik sırasında Dünya Ticaret Merkezi saldırılarına maruz kalan annelerin bebeklerinde posttravmatik stres bozukluğunun kuşaktan kuşağa geçen etkileri). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90: 4115-4118.
10. S. Sookoian ve ark. (2013). Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: A systems biology approach. (Fetal metabolik programlama ve epigenetik modifikasyonlar: Bir sistem biyolojisi yaklaşımı). *Pediatric Research*. 73: 531-542.

BÖLÜM 4: İŞLEYEN DEMİR İŞİLDAR

1. E. Quijano (4 Mart 2013). "Kid President": A boy easily broken teaching how to be strong ("Çocuk Başkan": Cam kemikli çocuk güçlü olmayı öğretiyor). CBSNews.com.
2. Neyse ki bu tür hikâyeler oldukça nadir görülüyor. Yine de bu gerçekten aşırı trajik bir hikâye: H. Weathers (19 Ağustos 2011). They branded us abusers, stole our children and killed our marriage: Parents of

- boy with brittle bones attack social workers who claimed they beat him (Bize istismarcı damgası vurdular, çocuklarımızı çaldılar ve evliliğimizi öldürdüler: Cam kemikli çocuğun ailesi, çocuğu dövdüklerini iddia eden sosyal hizmet görevlilerine saldırıyor). *The Daily Mail*.
3. ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı. (2011). *Child Maltreatment (Çocuk İstismarı)*.
 4. FOP, tıp literatüründe 250 yıl kadar önce detaylı olarak açıklanmış olsa da hastalığın nedeni kısa süre öncesine kadar tıp dünyasındaki gizemini koruyordu. FOP hakkında daha fazlasını okumak isterseniz, aşağıdaki makaleye göz atın: F. Kaplan ve ark. (2008) Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 22: 191-205.
 5. Ali'nin ailesi, kızları ve diğer FOP hastaları için bir "ordu" kurdu: N. Golgowski (1 Haziran 2012). The girl who is turning into stone: Five year old with rare condition faces race against time for cure (Taşlaşan kız: Nadir bir hastalığa sahip beş yaşındaki çocuk, tedavi için zamana karşı yarışıyor). *The Daily Mail*.
 6. Günümüzde, FOP şüphesi taşıyanların ayak başparmağının kontrol edilmesi, standart dismorfoloji muayenesinin bir parçası haline geldi: M. Kartal-Kaess ve ark. (2010). Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Watch the great toes (Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Başparmalara dikkat). *European Journal of Pediatrics*. 169: 1417-1421.
 7. A. Stirland (1993). Asymmetry and activity related change in the male humerus (Erkek humerusunda asimetri ve aktiviteye bağlı değişim). *International Journal of Osteoarcheology*. 3: 105-113.
 8. Mary Rose 1982 yılına kadar denizin dibinde kaldı. Çıkarıldığı günden bu yana bilimciler gemideki denizcilerin kimliklerini ve hayat hikâyelerini çözmek için adeta yarışıyor: A. Hough (18 Kasım 2012). Mary Rose: Scientists identify shipwreck's elite archers by RSI (Mary Rose: Bilimciler gemi enkazındaki seçkin okçuları tekrarlayan gerilme rahatsızlığı sayesinde tespit etti). *The Telegraph*.
 9. Bunyonun kalıtsallığı hakkında bilgi edinmek istiyorsanız lütfen şu-

- raya bakın: M. T. Hannan ve ark. (2013). Hallux valgus and lesser toe deformities are highly heritable in adult men and women: The Framingham foot study (Hallux valgus ve ikinci derece ayak parmağı deformitelerinin kalıtsallık düzeyi yetişkin erkek ve kadınlarda yüksektir: Framingham ayak çalışması). *Arthritis Care Research* (Hoboken). [Kaynak baskıdan önce çevrimiçi].
10. Ağır bir sırt çantası her açıdan işkence aleti olarak düşünülebilir. Bkz D. H. Chow ve ark. (2010). Short-term effects of backpack load placement on spine deformation and repositioning error in schoolchildren (Okula giden çocuklarda sırt çantasını doldurmanın omurga deformasyonu ve repozisyon hatası üzerindeki kısa vadeli etkileri). *Ergonomics*. 53: 56-64.
11. A. A. Kane ve ark. (1996). Observations on a recent increase in plagiocephaly without synostosis (Sinostotik olmayan plagiyosefalide son zamanlarda görülen artış üzerine gözlemler). *Pediatrics*, 97: 877-885; W. S. Biggs (2004). The “epidemic” of deformational plagiocephaly and the American Academy of Pediatrics’ Response (Deformasyonel plagiyosefali “epidemisi” ve Amerikan Pedyatri Akademisi’nin yanıtı). *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*, 16: S5-S8.
12. Kraniyal yeniden modelleme kaskını satın almadan önce lütfen göz atın: J. F. Wilbrand ve ark. (2013). A prospective randomized trial on preventative methods for positional head deformity: Physiotherapy versus a positioning pillow (Pozisyonel kafa deformitesine yönelik önleyici yöntemler hakkında prospektif randomize test: Fizyoterapi ve pozisyonlandırma yastığı karşılaştırması). *The Journal of Pediatrics*, 162: 1216-1221.
13. Bu balık tek kelimeyle büyüleyicidir. Daha fazla bilgi için lütfen bkz J. G. Lundberg ve B. Chernoff (1992). A Miocene fossil of the Amazonian fish *Arapaima* (Teleostei Arapaimidae) from the Magdalena River region of Colombia—Biogeographic and evolutionary implications (Amazon balığı *Arapayma*’nın (Teleostei Arapaimidae) Colombia’daki Magdalena Nehri bölgesinden çıkarılan Miyosen fosili—Biyocoğrafik ve evrimsel sonuçları). *Biotropica*, 24: 2-14.

14. M. A. Meyers ve ark. (2012). Battle in the Amazon: Arapaima versus piranha (Amazon'da savaş: Arapaymaya karşı pirana). *Advanced Engineering Materials*, 14: 279-288.
15. Ol'nin ölümcül türüne yol açan son derece küçük bir genetik değişiklik, tek bir nükleotidde meydana gelen değişimin gücünü gösteren ilk önemli belirtilerden yalnızca biriydi. Bkz D. H. Cohn ve ark. (1986). Lethal osteogenesis imperfecta resulting from a single nucleotide change in one human pro alpha 1(I) collagen allele (Bir insan pro alfa 1(I) kolajen alelindeki tekil nükleotid değişikliğinden kaynaklanan ölümcül osteogenesis imperfecta). *Proceedings of the National Academy of Science*, 83: 6045-6047.
16. D. R. Taaffe ve ark. (1995). Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes (Yüzme ve ağırlık kaldırma faaliyetlerinin düzenli menstrüasyonu sahip sporcuların kemik mineral durumu üzerindeki farklı etkileri). *Journal of Bone and Mineral Research*, 10: 586-593.
17. Uzak kapsülünün iniş hikâyesine eşlik eden fotoğraflar ve videolarda üç astronotun dünyadaki yerçekimine aniden maruz kalmakla nasıl mücadele ettiğİ görülür. Bkz P. Leonard (2 Temmuz 2012). "It's a bullseye": Russian Soyuz capsule lands back on Earth after 193-day space mission ("Tam on ikiden": Rus Soyuz kapsülü 193 günlük uzay misyonunun ardından dünyaya döndü). *Associated Press*.
18. A. Leblanc ve ark. (2013). Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight (Uzun süreli uzay seyahatlerinde kemikleri korumak için egzersiz takviyesi olarak bisfosfonat kullanımı). *Osteoporosis International*, 24: 2105-2114.

BÖLÜM 5: GENLERİNİZİ BESLEYİN

1. F. Rohrer (7 Ağustos 2007). "China drinks its milk" (Çin sütünü içiyor). *BBC News Magazine*.
2. Bu öneri mantıklıdır; çünkü çoğ u insan lezzetli ve besleyici yemekler

pişirmek şöyle dursun, nasıl yemek pişireceğini bile bilmez. Daha fazla bilgi için şu makaleyi inceleyin: P. J. Curtis ve ark. (2012). Effects on nutrient intake of a family-based intervention to promote increased consumption of low-fat starchy foods through education, cooking skills and personalized goal (Eğitim, aşçılık becerileri ve bireysel hedef yoluyla az yağlı, karbonhidratlı besinlerin daha fazla tüketilmesini teşvik etmeye yönelik aile tabanlı müdahalenin besin alımı üzerindeki etkileri). *British Journal of Nutrition*. 107: 1833–1844.

3. D. Martin (18 Ağustos 2011). From omnivore to vegan: The dietary education of Bill Clinton (Hepoburdan vegana: Bill Clinton'ın beslenme eğitimi). *CNN.com*.
4. S. Bown (2003). *Scurvy: How a Surgeon, a Mariner and a Gentleman Solved the Greatest Medical Mystery of the Age of Sail? (İskorbüt: Bir Cerrah, Denizci ve Centilmen, Denizcilik Çağı'nın En Büyük Tıbbi Gizemini Nasıl Aydınlattı?)*. West Sussex: Summersdale Publishing Ltd.
5. L. E. Cahill ve A. El-Sohemy (2009). Vitamin C transporter gene polymorphisms, dietary vitamin C and serum ascorbic acid (C vitamini taşıyıcı gen polimorfizmleri, besinsel C vitamini ve serum askorbik asit). *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2: 292–301.
6. H. C. Erichsen ve ark. (2006). Genetic variation in the sodium-dependent vitamin C transporters, *SLC23A1*, and *SLC23A2* and risk for preterm delivery (Sodyuma bağlı C vitamini taşıyıcıları *SLC23A1* ve *SLC23A2*'deki genetik varyasyon ve erken doğum riski). *American Journal of Epidemiology*. 163: 245–254.
7. Daha fazlasını okumak isterseniz tartışılan fikirlerden bazılarını inceleyen bir makaleyi burada bulabilirsiniz: E. L. Stuart ve ark. (2004). Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women (Kadınlarda kolajen ve askorbik asit konsantrasyonlarının azalması ve doğum öncesi fetal membran rüptürüne karşı proteolitik yatkınlığın artması). *Biology of Reproduction*. 72: 230–235.
8. Giriş bölümünde tanıştığımız Şef Jeff, doktorunun beslenme tavsiye-

sine uyduğunda kendini böyle bir durumda bulmuştu.

9. Kafeinin farmakogenetiği hakkında daha fazlasını okumak isterseniz, bkz: P. Palatini ve ark. (2009). *CYP1A2* genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension (*CYP1A2* genotipi, kahve tüketimi ile hipertansiyon riski arasındaki ilişkiyi değiştiriyor). *Journal of Hypertension*. 27: 1594-1601 ve M. C. Cornelis ve ark. (2006). Coffee, *CYP1A2* genotype, and risk of myocardial infarction (Kahve, *CYP1A2* genotipi ve miyokardiyal enfarktüs riski). *The Journal of the American Medical Association*. 295: 1135-1141.
10. I. Sekirov ve ark. (2010). Gut microbiota in health and disease (Hastalıkta ve sağlıkta bağırsak mikrobiyotası). *Physiological Reviews*. 90: 859-904.
11. Büyüyen vücut boşluğunda gelişime yer açılması için genellikle birkaç haftalık bekleme süresi gereklidir. Bekleme sırasında bebeğin bağırsaklarını korumak için bağırsakların etrafında "silo" adı verilen özel bir geçici paket oluşturulur. Silo, gastroşizis hastası çocuğun ebeveynleri, ailesi ve sevdiklerini görsel anlamda epeyce rahatsız edebilir, ancak bu dönem bağırsakların içeri girmesine yetecek kadar yer açılması için gereklidir; böylece bağırsaklar yeniden güvenle vücuda yerleşebilir ve duvar cerrahi müdahaleyle kapatılarak düzeltilebilir.
12. N. Fei ve L. Zhao (2013). An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice (Obez bir insanın bağırsağından izole edilen fırsatçı patojen, mikropsuz farelerde obeziteye neden oluyor). *The ISME Journal*. 7: 880-884.
13. Yani yalnızca genomumuzu değil, mikrobiyomumuzu da düşünerek beslenmeliyiz: R. A. Koeth ve ark. (2013). Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis (Kırmızı ette bulunan l-karnitin adlı besin maddesinin intestinal mikrobiyota metabolizması ateroskleroza teşvik ediyor). *Nature Medicine*. 19: 576-585.
14. S. A. Centerwall ve W. R. Centerwall (2000). The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist (Fenilketonüri'nin keşfi: Genç bir çift, iki zihinsel en-

gelli çocuk ve bir bilimcinin hikâyesi). *Pediatrics*. 105: 89-103.

15. P. Buck (1950). *The Child Who Never Grew* (Hiç Büyümeyen Çocuk). New York: John Day.

BÖLÜM 6: GENETİK DOZAJ

1. Meghan gibi vakalar hakkında daha fazlasını okumak istiyorsanız buradan başlayabilirsiniz: L. E. Kelly ve ark. (2012). More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children (Kuzey Amerikalı çocuklarda bademcik ameliyatının ardından kodein kaynaklı ölümlerde artış). *Pediatrics*. 129: e1343-1347.
2. Araya giren yıllarda neler oldu? Hayat kurtaran bir çözüme doğru pek çok yavaş adım atıldı. Maalesef tıp bilimi genelde böyle işler. Bkz B. M. Kuehn (2013). FDA: No codeine after tonsillectomy for children (FDA: Çocuklara tonsillektominin ardından kodein uygulanmasına hayır). *Journal of the American Medical Association*. 309: 1100.
3. A. Gaedigk ve ark. (2010). CYP2D7-2D6 hybrid tandems: Identification of novel CYP2D6 duplication arrangements and implications for phenotype prediction (CYP2D7-2D6 hibrit tandemleri: Fenotip tahminine yönelik yeni CYP2D6 duplikasyon düzenlemelerinin ve çıkarımlarının tanımlanması). *Pharmacogenomics*. 11: 43-53; D. G. Williams ve ark. (2002). Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability (Kentlerdeki çocuk nüfusunda kodein metabolizmasının farmakogenetiği ve analjezik güvenilirlik açısından olası sonuçları). *British Journal of Anesthesia*. 89: 839-845; E. Akillu ve ark. (1996). Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles (Kopyalı ve çoklu kopyalı fonksiyonel CYP2D6 alelleri taşıyan Etiyopyalı bir popülasyonda ultra hızlı debrisoquin metabolizörlerinin yaygın dağılımı). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 278: 441-446.
4. 1993 yılında hayatını kaybeden Rose, birçok doktor ve araştırmacının

- kahramanıdır ve bu ünvanı hakkıyla kazanmıştır: B. Miall (16 Kasım 1993). Obituary: Professor Geoffrey Rose (Ölüm İlanı: Profesör Geoffrey Rose). *The Independent*.
5. Kodeinin etkilerinin genetik mirasa bağlı olarak geniş çaplı değişiklikler gösterdiğini bilsek de neredeyse her tıbbi müdahalenin etkilerinin kişiden kişiye büyük fark yaratabileceğini ve bu farkın bazen iyi, bazen kötü sonuçlar doğurabileceğini de öğrendik: G. Rose (1985). Sick individuals and sick populations (Hasta bireyler ve hasta toplumlar). *International Journal of Epidemiology*. 14: 32-38.
 6. Bkz A. M. Miniñane ve ark. (2000). APOE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype (Aterojenik lipoprotein fenotipine sahip deneklerde APOE polimorfizmi ve balık yağı takviyesi). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 20: 1990-1997; A. Miniñane (2010). Fatty acid-genotype interactions and cardiovascular risk (Yağ asidi-genotip etkileşimleri ve kardiyovasküler risk). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 82: 259-264.
 7. M. Park (13 Nisan 2011). Half of Americans use supplements (Amerikalıların yarısı besin takviyesi kullanıyor). *CNN.com*.
 8. H. Bastion (2008). Lucy Wills (1888-1964): The life and research of an adventurous independent woman (Lucy Wills (1888-1964): Maceraperest ve bağımsız bir kadının yaşamı ve araştırmaları). *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 38: 89-91.
 9. M. Hall (2012). *Mish—Mash of Marmite: A-Z of Tar-in-a-Jar (Marmite Bulamacı: Kavanozdaki Katran Hakkında A'dan Z'ye)*. Londra: BeWrite Books.
 10. Bu bulgular hakkında daha fazlasını okumak isterseniz, bkz: P. Surén ve ark. (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children (Gebelik döneminde folik asit takviyelerinin kullanımı ile çocuklarda otizm spektrum bozuklukları riski arasındaki ilişki). *The Journal of the American Medical Association*. 309: 570-577.

11. L. Yan ve ark. (2012). Association of the maternal *MTHFR* C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offsprings: evidence from 25 case-control studies (Maternal *MTHFR* C677T polimorfizminin yavrularda nöral tüp defektlerine yatkınlık ile ilişkisi: 25 vaka kontrol çalışmasından kanıtlar). *PLOS One*. 7: e41689.
12. A. Keller ve ark. (2012). New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing (Tüm genom sekanslama yöntemiyle elde edilen çıkarımlara göre Tirol'lu Buz Adamın kökeni ve fenotipi hakkında yeni görüşler). *Nature Communications*. 3: 698.
13. Bu hizmete kaydolursanız Azizler Kilisesi misyonerlerinin kapınızı çalmayacağı garantisini veremem: www.familysearch.org.

BÖLÜM 7: TARAF SEÇİMİ

1. Sörfçüleri takip etmiyorsanız bu inanılmaz hikâye hakkında daha fazlasını öğrenmek için okuyun: M. Occhilupo ve T. Baker (2008). *Occy: The Rise and Fall and Rise of Mark Occhilupo (Occy: Mark Occhilupo'nun Yükselişi, Düşüşü ve Tekrar Yükselişi)*. Melbourne: Random House Australia.
2. P. Hilts (29 Ağustos 1989). A sinister bias: New studies cite perils for lefties (Uğursuz önyargı: Yeni araştırmalar solaklara yönelik riskleri gösteriyor). *The New York Times*.
3. L. Fritschi ve ark. (2007). Left-handedness and risk of breast cancer (Solaklık ve meme kanseri riski). *British Journal of Cancer*. 5: 686-687.
4. *Hawaiian Holiday / Hawaii'de Tatil* adlı Walt Disney yapımı kısa filmi izlemek için şu bağlantıyı takip edin: www.youtube.com/watch?v=SdIaEQCUVbk.
5. E. Domellöf ve ark. (2011). Handedness in preterm born children: a systematic review and a meta-analysis (Erken doğan çocuklarda el baskınlığı: sistematik bir inceleme ve meta analiz). *Neuropsychologia*. 49: 2299-2310.

6. Bu konu hakkında daha fazla bilgi edinmek istiyorsanız, daha fazlasını okuyabilirsiniz: O. Basso (2007). Right or wrong? On the difficult relationship between epidemiologists and handedness (Doğru mu yanlış mı? Epidemiyologlar ile el baskınlığı arasındaki zorlu ilişki hakkında). *Epidemiology*. 18: 191-193.
7. A. Rodriguez ve ark. (2010). Mixed-handedness is linked to mental health problems in children and adolescents (Çift el kullanımı çocuklarda ve ergenlerde akıl sağlığı sorunlarıyla bağlantılıdır). *Pediatrics*. 125: e340-e348.
8. G. Lynch ve ark. (2001). *Tom Blake: The Uncommon Journey of a Pioneer Waterman* (Tom Blake: Çığır Açan Denizcinin Sıradışı Yolculuğu). Irvine: Croul Family Foundation.
9. M. Ramsay (2010). Genetic and epigenetic insights into fetal alcohol spectrum disorders (Fetal alkol spektrum bozukluklarına ilişkin genetik ve epigenetik görüşler). *Genome Medicine*. 2: 27; K. R. Warren ve T. K. Li. (2005). Genetic polymorphisms: Impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders (Genetik polimorfizmler: Fetal alkol spektrum bozuklukları riski üzerindeki etkisi). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 73: 195-203.
10. E. Domellöf ve ark. (2009). Atypical functional lateralization in children with fetal alcohol syndrome (Fetal alkol sendromlu çocuklarda atipik fonksiyonel lateralizasyon). *Developmental Psychobiology*. 51: 696-705.
11. Naranjo'nun hikâyesi tek kelimeyle muhteşem. Çalıştığı sırada çekilen videolarını YouTube'da izlemeyi unutmayın ve şunu da muhakkak okuyun: B. Edelman (2 Temmuz 2002). Michael Naranjo: The artist who sees with his hands (Michael Naranjo: Elleriyle gören sanatçı). *Veterans Advantage*.
12. <http://www.veteransadvantage.com/cms/content/michael-naranjo>
13. S. Moalem ve ark. (2013). Broadening the ciliopathy spectrum: Motile cilia dyskinesia, and nephronophthisis associated with a previously unreported homozygous mutation in the *INVS/NPHP2* gene (Silio-

- pati spektrumunun genişletilmesi: Hareketli silyer diskinezi ve INVS/NPHP2 geninde önceki bildirilmemiş homozigöz mutasyonla ilişkili nefronofitizi). *American Journal of Medical Genetics Kısım A.* 161:1792-1796.
14. Meteor göle çarptığında fazladan birkaç amino toplamış olabilir miydi? Bilimciler bunu da göz önünde bulundurdu: D. P. Glavin ve ark. (2012). Unusual nonterrestrial L-proteinogenic amino acid excesses in the Tagish Lake meteorite (Tagish Gölü meteorunda yeryüzüne ait olmayan sıradışı L-proteinogenik amino asit fazlalıkları). *Meteoritics & Planetary Science.* 47: 1347-1364.
15. S. N. Han ve ark. (2004). Vitamin E and gene expression in immune cells (E vitamini ve bağışıklık hücrelerinde gen ekspresyonu). *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1031: 96-101.
16. G. J. Handleman ve ark. (1985). Oral alpha-tocopherol supplements decrease plasma gamma-tocopherol levels in humans (Oral alfa-tokoferol takviyeleri insanlarda plazma gama-tokoferol seviyelerini düşürüyor). *The Journal of Nutrition.* 115: 807-813.
17. J. M. Major ve ark. (2012). Genome-wide association study identifies three common variants associated with serologic response to vitamin E supplementation in men (Genom çapında ilişkilendirme çalışması, erkeklerde E vitamini takviyesine verilen serolojik yanıtla ilişkili üç yaygın varyant tanınıyor). *The Journal of Nutrition.* 142: 866-871.

BÖLÜM 8: HEPİMİZ X-MEN'İZ

1. Daha fazla bilgi için National Geographic Projesi'ni ziyaret edin. www.national-geographic.com.
2. M. Hanaoka ve ark. (2012). Genetic variants in EPAS1 contribute to adaptation to high-altitude hypoxia in Sherpas (EPAS1'deki genetik varyantlar Şerpaların yüksek irtifa hipoksisine adaptasyonuna katkıda bulunuyor). *PLoS One.* 7: e50566.
3. Pilotların ve uçak mürettebatının dikkat ettiği belirtilerden biri beklenmedik gülme krizidir; bu belirti, uçak gövdesinde giderek düşen

basınç nedeniyle oksijenin azaldığını işaret edebilir.

4. P. H. Hackett (2010). Caffeine at high altitude: Java at base camp (Yüksek irtifada kafein: Everest ana kampında Cava). *High Altitude Medicine & Biology*. 11: 13-17.
5. Coca-Cola'nın 1940'ların ortasındaki sloganı.
6. A. de La Chapelle ve ark. (1993). Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis (Trunkat eritropoetin reseptörü, baskın kalıtımla geçen iyi huylu insan eritrositozuna yol açıyor). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 90: 4495-4499.
7. 2006 yılında karısı ve çocuklarıyla ABD'ye taşındığından beri Apa Sherpa iklim değişikliği ve Şerpa toplumunda eğitimin iyileştirilmesine duyulan büyük ihtiyaç konusunda farkındalığı arttırmak için yılda birkaç kez Nepal'i ziyaret etmektedir. Apa Sherpa hakkında daha fazlasını okumak için şu makaleye bakın: M. LaPlante (2 Haziran 2008). Everest record-holder proudly calls Utah home (Everest rekortmeni Utah'ı yuvası olarak görmekten gurur duyuyor). *The Salt Lake Tribune*.
8. D.J. Gaskin ve ark. (2012). The economic costs of pain in the United States (ABD'de acının ekonomik maliyetleri). *The Journal of Pain*. 13: 715-724.
9. B. Huppert (9 Şubat 2011) Minn. girl who feels no pain, Gabby Gingras, is happy to "feel normal" (Acı hissetmeyen Minnesotalı Gabby Gingras kendini "normal hissettiği" için mutlu). KARE11; K. Oppenheim (3 Şubat 2006). Life full of danger for little girl who can't feel pain (Acı hissi olmayan minik kız için yaşam tehlikelerle dolu). *CNN.com*.
10. J.J. Cox ve ark. (2006). An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain (SCN9A kanalopatisi, konjenital ağrı hissetme yetersizliğine neden oluyor). *Nature*. 444: 894-898.

BÖLÜM 9: GENOM KORSANLIĞI

1. Farklı kanser türlerinin yaygınlığına ilişkin istatistikler hakkında daha fazla bilgi almak için Amerikan Kanser Derneği sitesine bakabilirsiniz: www.cancer.org (www.turkkanserderneği.org).

2. C. Brown (Nisan 2009). The king herself (Kadın kral). *National Geographic*, 215(4).
3. Beslenme şeklinin belirli dinazor türlerindeki kanser oluşumunda tam olarak nasıl rol oynadığı hâlâ belirsizliğini koruyor, çünkü tüm türlerin eşit derecede etkilenmediği görülüyor. Bu büyüleyici çalışma hakkında daha fazlasını okumak isterseniz, bkz: B. M. Rothschild ve ark. (2003). Epidemiologic study of tumors in dinosaurs (Dinazorlarda epidemiyolojik tümör çalışması). *Naturwissenschaften*, 90: 495-500; ve J. Whitfield (21 Ekim 2003). Bone scans reveal tumors only in duck-billed species (Kemik taramalarına göre tümörler yalnızca ördek gagalı türlerde görülüyor). *Nature News*.
4. Dünya Sağlık Örgütü.
5. Akciğer kanserinin oranları ve nedenleri hakkında daha fazla bilgi için bkz ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri internet sitesi: www.cdc.gov.
6. A. Marx. (1994-1995, Kış). The ultimate cigar aficionado (Son cigar aficionado). *Cigar Aficionado*.
7. Bu yayınlardan çoğuna sigara reklamları tarafından yüklü bir maddi destek verilmesine rağmen.
8. R. Norr (Aralık 1952). Cancer by the carton (Paketle gelen kanser). *The Reader's Digest*.
9. Sigara kullanımıyla ilişkili daha fazla tarihsel rakama ulaşmak istiyorsanız şu internet sitesine göz atın: www.lung.org.
10. *See it Now (Gör Artık)* (7 Haziran 1955). CBS-TV televizyon yayını sırasında Hill and Knowlton, Inc. için hazırlanan bir bant kaydından aktarılmıştır.
11. ABD Tarım Bakanlığı. (2007). Tobacco Situation and Outlook Report Yearbook (Tütünle İlgili Durum ve Görünüm Raporu Yıllığı); ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri. *Amerikan Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi. Ulusal Sağlık Mülakatı Anketi 1965-2009*.
12. 7 Haziran 1955 tarihli *See It Now* programındaki "Cigarettes and Lung Cancer (Sigara ve Akciğer Kanseri)" kaydının tamamı yazılı olarak

Legacy Tobacco Documents Library internet sitesinde bulunabilir.

13. Kılıç dişli kedilerin (aslında kaplan değillerdi) ne avladığına ilişkin pek çok spekülasyon olsa da araştırmacılar bu hayvanların ilk atalarımızı mideye indirmek için doğru zamanda doğru yerde olduğunu belirtmiştir. L. de Bonis ve ark. (2010). Newsaber-toothed cats in the Late Miocene of Toros Menalla (Chad) (Geç Miyosen döneminde Çad'daki Toros Menalla bölgesinin yeni kılıç dişli kedileri). *Comptes Rendus Palevol*. 9: 221-227.
14. B. Ramazzini (2001). *De Morbis Artificum Diatriba*. *American Journal of Public Health*. 91: 1380-1382.
15. T. Lewin (10 Şubat 2001). Commission sues railroad to end genetic testing in work injury cases (Komisyon, demiryolu şirketinin iş kaynaklı yaralanma vakalarında genetik teste son vermesi için dava açıyor). *The New York Times*.
16. P. A. Schulte ve G. Lomax (2003). Assessment of the scientific basis for genetic testing of railroad workers with carpal tunnel syndrome (Karpal tünel sendromlu demiryolu işçilerine uygulanan genetik testin bilimsel dayanağının değerlendirmesi). *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 45: 592-600.
17. Bunlar genellikle olağandışı hastalıklar taşıyan ailelerdi; hastalıkları nadir görüldüğü için araştırmacıların tespit etmesi daha kolay olabilir, fakat araştırmacıların hastalara teşhis koyması kolay olsa da sıkıntılydı: M. Gymrek ve ark. (2013). Identifying personal genomes by surname inference (Soyadından yapılan çıkarıma göre kişisel genomların tespiti). *Science*. 339: 321-324.
18. J. Smith (16 Nisan 2013). How social media can help (or hurt) you in your job search (Sosyal medya iş arayışınızı nasıl kolaylaştırabilir (ya da baltalayabilir)). *Forbes.com*.
19. ABD'de işverenler ve sağlık sigortacılarının genetik bilgiye ulaşma imkânı sınırlıdır.
20. Fakat Başkanlık Biyoetik Sorunlar Araştırma Komisyonu, 2012 yılında bu tür testlerin yasadışı olması gerektiğini belirten bir rapor ya-

- yınladı; bu raporda gizlilikle ilgili yaygın sorunlardan bahsediliyordu: S. Begley (11 Ekim 2012). Citing privacy concerns, U.S. panel urges end to secret DNA testing (Gizlilik kaygıları nedeniyle, ABD paneli gizli DNA testinin sona erdirilmesi için baskı yapıyor). *Reuters*.
21. A. Jolie (14 Mayıs 2013). My medical choice (Benim tıbbi kararım). *The New York Times*.
22. D. Grady ve ark. (14 Mayıs 2013). Jolie's disclosure of preventive mastectomy highlights dilemma (Jolie'nin önleyici mastektomi açıklaması ikilem yaratıyor). *The New York Times*.

BÖLÜM 10: POSTA SİPARİŞİYLE GELEN ÇOCUK

1. Wrecksite, gemi enkazı konusunda dünyanın en büyük çevrimiçi veri tabanıdır ve bu internet sitesinde 140.000'den fazla geminin ebedi istirahat yerleri hakkında bilgi mevcuttur. Ayrıca bu gemilerden birçoğunun makûs kaderlerine yenik düştükleri sırada ne yaptıklarına ilişkin bilgilerle dolu bir hazinedir: www.wrecksite.eu/.
2. Bkz: I. Donald (1974). Apologia: How and why medical sonar developed? (Savunma: Medikal sonar nasıl ve neden gelişti?). *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 54: 132-140.
3. Bu hikâyeye ve Alman denizaltılarıyla ilgili çok daha fazla ilginç bilgiye şu adresten ulaşabilirsiniz: www.uboot.net.
4. R. Brooks (4 Mart 2013). China's biggest problem? Too many men (Çin'in en büyük sorunu nedir? Aşırı erkek sayısı). *CNN.com*
5. Y. Chen ve ark. (2013). Prenatal sex selection and missing girls in China: Evidence from the diffusion of diagnostic ultrasound (Çin'de doğum öncesi cinsiyet seçimi ve kayıp kızlar: Tanısal ultrasonun yayılmasıyla elde edilen karut). *The Journal of Human Resources*. 48: 36-70.
6. Amerikan tarihinin çok da uzak sayılmayan bir döneminde kıyafet "uzmanları" ebeveynlere erkek çocuklarını pembe, kız çocuklarını ise mavi giydirmelerini tavsiye ediyordu. Fakat 1950 ve 60'larda cinsiyet paradigması tersine döndü. Ultrason ve sonogram geliştirilmeseydi

- tıpkı yetişkinlere yönelik moda renkler gibi tekrar değişebilir veya tamamen farklı bir hale gelebilirdi. J. Paoletti (2012). *Pink and Blue: Telling the Boys from the Girls in America (Pembe ve Mavi: Amerika'da Kızlarla Erkekleri Ayırt Etmenin Yolu)*. Indiana University Press.
7. Bu vaka, daha önce yayınlanan vaka raporlarının ve diğer benzer hasta deneyimlerinin bir birleşimidir. İsimler, açıklamalar ve senaryolar değiştirilmiştir.
 8. Mayo Clinic Hastalık Dizini'nde hipospadias ve binlerce farklı hastalığa ayrılmış ayrıntılı sayfalar mevcuttur: www.mayoclinic.org.
 9. Bu, insanlarda en sık görülen otozomal resesif genetik bozukluk olabilir: P. W. Speiser ve ark. (1985). High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency (Yüksek sıklıkta non-klasik steroid 21-hidroksilaz eksikliği). *American Journal of Human Genetics*, 37: 650-667.
 10. Tıpkı saat gibi, bir kol kısa (buna "p" diyoruz) ve diğer kol genellikle daha uzundur (buna "q" diyoruz). Her kromozom benzersiz bir bantlama modeline sahiptir ve bu nedenle mikroskop altındaki görünüşü barkoda benzer. Bu benzersiz bantlama modelleri sayesinde sitogenetikçiler kromozomlarımızın bütünlüğünü ve kalitesini tespit etmekte ve değerlendirmektedir.
 11. Karyotipin aksine aCGH'nin en önemli sınırlamalarından biri genetik materyalin genomun bir bölgesinden diğerine hareket mi ettiği, yoksa inversiyona mı uğradığını göstermemesidir. Bu önemli bir konudur; çünkü yeniden ansiklopedi ciltleri örneğini kullanacak olursak böyle bir değişiklik nedeniyle bir girdinin sırası bozulup bu durum genomlar için sorun yaratabilir. Bir aCGH bunun gerçekleşip gerçekleşmediğini size söyleyemez.
 12. *Hijralar* hakkındaki batıl inançlardan birine göre Hintlilerin çoğu hijraların düğüne katılmasının veya yakınında olmasının şans getireceğine inanır: N. Harvey (13 Mayıs 2008). India's transgendered—the Hijras (Hindistan'ın transgenderleri—Hijralar). *New Statesman*.
 13. Moreschi'nin çizik ve bazen pürüzlü olmakla birlikte yine de muhteşem nitelikteki tüm kayıtları 18 şarkılık bir CD'de toplanmıştır: *The*

Last Castrato (Son Kastrato). (1993). Opal.

14. K. J. Min ve ark. (2012). The lifespan of Korean eunuchs (Koreli haddimların yaşam süresi). *Current Biology*. 22: R792-R793.
15. Genellikle bu sözün sahibinin Ralph Waldo Emerson olduğu sanılıyor, ancak aslında slogan ilk olarak kimliği yıllar sonra *The New York Times* gazetesi tarafından açıklanan anonim bir borsacının kitabında görülmüştür. Bkz H. Haskins (1940). *Meditations in Wall Street* (Wall Street'teki Meditasyonlar). New York: William Morrow.

BÖLÜM 11: TÜM PARÇALAR BİRLEŞİYOR

1. Teksas eyaletinin tüm nüfusundan fazla: National Organization for Rare Disorders.
2. Aslında yağın adı kötüye çıkmıştır. Yağ çoğu insan için hayati öneme sahiptir ve bu araştırma sonucunda yağ alımı ile depresyon raporları arasındaki ilişkinin ilk tahminlerimizden daha karmaşık olabileceği ve yağın belirli bir türüne dayanabileceği keşfedilmiştir: A. Sánchez-Villegas ve ark. (2011). Dietary fat intake and the risk of depression: The SUN Project (Besinsel yağ alımı ve depresyon riski: SUN Projesi). *PLOS One*. 26: e16268.
3. Kalp hastalığı bazen “gizli” epidemik olarak adlandırılır: D. L. Hoyert ve J. Q. Xu (2012). Deaths: Preliminary data for 2011 (Ölümler: 2011 için ön veriler). *Ulusal Hayati İstatistik Raporları*. 61: 1-52.
4. S. C. Nagamani ve ark. (2012). Nitric-oxide supplementation for treatment of long-term complications in argininosuccinic aciduria (Argininosüksinik asidürüde uzun vadeli komplikasyonların tedavisi için nitrik-oksit takviyesi). *American Journal of Human Genetics*. 90: 836-846; C. Ficicioglu ve ark. (2009). Argininosuccinate lyase deficiency: Longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening (Argininosüksinat liyaz eksikliği: Yenidoğan taramasıyla tespit edilen 13 hastanın uzun vadeli sonuçları). *Molecular Genetics and Metabolism*. 98: 273-277.

5. A. Williams (3 Nisan 2013). The Ecuadorian dwarf community “immune to cancer and diabetes” who could hold cure to diseases (“Kansere ve diyabete karşı bağışıklığı bulunan” Ekvadorlu cüce topluluğu hastalıklara çare sağlayabilir). *The Daily Mail*.
6. Perdeli ayak parmaklarının tek nedeni Gorlin sendromu değildir. Sindaktiliye sahip olmanız, otomatikman cilt kanserine yakalanacağınız anlamına gelmez.
7. N. Boutet ve ark. (2003). Spectrum of *PTCH1* mutations in French patients with Gorlin syndrome (Gorlin sendromlu Fransız hastalarda *PTCH1* mutasyon spektrumu). *The Journal of Investigative Dermatology*. 121: 478-481.
8. A. Case ve C. Paxson (2006). *Stature and Status: Height, Ability, and Labor Market Outcomes* (Statür ve Statü: Boy Uzunluğu, Yetenek ve İşgücü Piyasasındaki Sonuçlar). Ulusal Ekonomik Araştırma Bürosu Ön Makalesi No. 12466.
9. Fransızlar, Napoléon’un kısa boylu olduğu ve boyunun ampirik hedeflerinde rol oynadığı fikrine karşı çok uzun bir zaman boyunca yenilginin kaçınılmaz olduğu bir mücadele yürütmüştür. M. Dunan (1963). La taille de Napoléon. *La Revue de l’Institut Napoléon*. 89: 178-179.
10. V. Ayyar (2011). History of growth hormone therapy (Büyüme hormonu terapisinin tarihi). *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 15: S162–S165.
11. A. Rosenbloom (2011). Pediatric endo-cosmetology and the evolution of growth diagnosis and treatment (Pediatrik endo-kozmetoloji ve büyüme teşhisi/tedavisinin gelişimi). *The Journal of Pediatrics*. 158: 187-193.

DİZİN

11 Eylül sonrası anneler ve bebekleri 64

A

ABD Eşit İstihdam Fırsatı Komisyonu
161-162

acı

duyarsızlık 149-150

kronik acı kontrolü 151-152

kronik acı maliyeti 149-150

SCN9A geni ve 150-151

ACVR1 geni 76

Adenin 146, 167

Adenozin 83, 185

advers ilaç reaksiyonları 112

aguti fareler 57-59

ailesel hiperkolesterolemi (FH) 204-205

akciğer kanseri 155-156

alendronat 85

alkol dehidrogenaz 50

alyuvarlar

doğuştan yüksek alyuvar düzeyleri
145

eritropoetin ve alyuvar üretimi 144

irtifa değişimleri ve 143-144

kan viskozitesi ve 144

kan viskozitesi ve felç 147

makrositik anemide alyuvarlar
117-118

amino asit yapılandırılmaları 137

amonyak

argininosüksinik asidüri ve 206

bilişsel gecikmeler ve 207

ornitin transkarbamilaz eksikliği ve
89-91, 105-106

androjenler

kardiyovasküler sağlık ve 192

konjenital adrenal hiperplazi ve 182

anemi

böbrek hastalığı ve 144

Fanconi 22

makrositik 118-120

Angelman sendromu 17

ani bebek ölümü sendromu 79

antibiyotiğe dirençli mikroplar 208-209

antibiyotiğe dirençli mikroplar 208-209

APOE4 geni ve kolesterol düzeyleri 116

apoptoz

epigallokateşin-3-gallat ve 100

hücrel kontrol ve 211

insülin büyüme faktörü 1 ve 213

araknodaktili 29

arapayma, kolajen 83

argininosüksinik asidüri (ASA). 206-

208 Ayrıca bkz. ornitin transkarbamilaz
eksikliği (OTC)

Armstrong, Lance 145

aşırı yemek yeme, gençler 98

Ateroskleroz 204

atorvastatin (lipitor) 206

B

B12 vitamini ve folik asit 120

Bacteroidetes 101

balıkları, diyet ve beslenme etkileri

53-55

balık yağı takviyesi 116-117

beslenme ve diyet

besin takviyeleri 116-117, 118-119,
122, 138

beslenme biliminin kökenleri 96-97

beslenme ve diyet hakkında tavrı ve

alışkanlık değişimi 94-95

beslenme ve diyet üzerindeki

mikrobiyal etkiler 103-104

beslenme ve diyetle epigenetik

değişim 56, 57-58

beslenme ve diyetteki yağlar 102-
103, 204

bireysel gereksinimler 91-93, 97

eksiklikleri 95-97, 110-111

kalıtım ve 93-95, 96-97, 109-110

kilo verme ve epigenetik değişim
59-60

kişiyi özel beslenme 97

kişiyi özel genetik beslenme 98-99,
105-106, 110-111

nutrigenomik 98, 105

obezite ve 102-103

organik beslenme ve besin

takviyeleri 121-122, 138-139

önerilen günlük alım değeri 96-97

vitaminler ve mineraller 91-92,

95-96

Betain 56

bisfosfonat etkileri 86

bisfosfonatlar ile donmuş kemik 85-86

biyolojik logo 21

Blake, Tom 131

Blane, Gilbert 96

Bonaparte, Napoléon 212

boy kısalığı 212

böbrek yetmezliği

hipotrikozis-lenfödem-telanjiyektazi
sendromu (HLTS) 197-199

SOX18 geni heterozigositesi 203

brakidaktili tip D 29

BRCA1 geni

DNA onarımı ve 170

meme ve yumurtalık kanseri 170

bronkojenik karsinom 156

Buck, Pearl 108

Burlington Northern Santa Fe

Demiryolu (BNSF) 160-162

Burns, George 155

Büyük Tütün Sektörü

genom sekanslama konusunda
ilgileri 156

sigara hakkında beyan 158

büyüme hormonu (BH)

boy kısalığı ve 212-214

insülin büyüme faktörü 1 ve 213

kanser ve tedavide kullanımı 214

Laron sendromu ve kanser 214

Laron sendromunda reseptörler
212-23

C

C vitamini

iskorbüt ve 95-96

memeli sentezi 96

referans günlük alım değeri 96-97

SLC23A2 geni ve gereksinimleri 97

spontan erken doğum ve 97-98

Charoenphol, Parinya 188

cilt kanseri

bazal hücreli karsinom 209

- melanom 24
- cinsel gelişim
- cinsiyet belirsizliği 193
- cinsiyet değiştirme ve 188
- genetik ekspresyon ve 186
- hijralar* 190
- kathoey* 187-190
- cinsel gelişim bozuklukları (DSD) 177-178
- cinsiyet
- “üçüncü cinsiyetin” benimsenmesi 188-191
- cinsiyet belirsizliği 179-180, 194
- cinsiyet değiştirme ameliyatı 188-189
- cinsiyet seçimi 176-177
- hadım etme ve 191-192
- hijralar* 191
- kathoey* 187-190
- kimlik 179-180
- Clinton, Bill 95
- COL1A1 geni 84
- Crfr2 geni 60
- CYP1A2 geni
- kafein ve nikotin metabolizması 100
- tütün kullanımı ve 100
- CYP21A geni 183
- CYP2D6 geni 113
- Ç
- Çalışanların Hastalıkları (Ramazzini) 160-161
- çevre
- çevrenin etkisiyle epigenetik değişim 194-196
- heterofili 51
- D
- damgalarını gençler 17-18
- Damon, Johnny 198
- De Beers elmasları 47
- De Morbis Artificum Diatriba 160-161
- de novo mutasyonlar 76, 199
- dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD)
- ve lateralizasyon 128
- dinozorlar ve kanser 154
- disleksi ve lateralizasyon 129
- dismorfik belirtiler
- arahnodaktili 29
- avuç içi kırışıklıkları 29
- brakidaktili tip D 29
- cinsel gelişim bozuklukları ve 177-179
- cinsiyete özgü özellikler 190-192
- deri sarkması 35
- dismorfik belirtileri kullanarak genetik teşhis 19-20
- distikiyaz 24
- fetal alkol spektrum bozukluğunda 29
- genel görünüm 31-32
- Gorlin sendromu 209-211
- heterochromia iridum 23
- hipertelorizm 210-211
- hipospadias 180-181
- hipotelorizm 22-23
- hipotrikozis 199
- kısa bükülü ayak başparmağı 76
- klinodaktili 29
- kulak memesi kırışıklığı 19
- lenfödem 197
- makrosefali 210
- mavi skleralar 70
- perdeli boyun 27
- sindaktili 30, 210
- telanjiektazi 197
- yukarı eğimli palpebral fissürler 23
- distikiyaz 25
- diyet yapmak. Bkz. beslenme ve diyet
- DNA

- BRCA1 geni ve DNA onanımı 169-170
 duplikasyonu ve delesyonu 112-113
 epigenetik değişimler 58-59
 sekanslama 16-17, 37, 185
 travma sonucu modifikasyonu 60-62
 zarar veren faaliyetler 169-172
- DNA metilasyonu
 Betain 56
 DNA metilasyonu ile değişen genetik ekspresyon 58-61
 DNA metilasyonuna göre kilo verme tahmini 58-59
 travma ve DNA metilasyonu artışı 61-62
- DNA metiltransferaz (Dnmt3) 56
 DNA sekanslama 37
 DNAH5 geni 135
 DNAIL1 geni 135
 doğal seleksiyon ve evrim 146-147
 doğum kusurları
 epigenetik değişim ve 58-59
 nöral tüp defektleri 119
 yüz yarıkları ve çukurları 21-22
- doğum öncesi genetik testi
 cinsiyet seçimi için ultrason 176-177
 kullanılabilirliği 120
 uyum için 164-165
- doğuştan metabolizma bozuklukları. *Bkz.*
 metabolik bozukluklar
 dokunma hissi ve siller 134
 Down sendromu. *Bkz.* Trizomi 23
 duygudurum bozuklukları ve lateralizasyon 129
 düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL)
 ailesel hiperkolesterolemi ve 204
 ateroskleroz ve 204
 beslenme düzeni değişiklikleri 13-14
 Önleme Paradoksu ve 114
- E
 E vitamini 138-139
 Eastlack, Harry 75
 ebeveynlerden geçen kalıtım damgaları
 genler 17
 genetik uyum testi 164-165
 üreme organları hücrelerinde mutasyon 200
 Egeland, Borgny 105-107
 Ehlers-Danlos sendromu 31
 ekspresivite değişkenliği 38-40
 ekspresyonun arz-talep modeli 45-48, 100
 ekzom 16
 ekzom sekanslama. *Bkz.* genom sekanslama
 embriyonik gelişim
 embriyonik gelişim sırasında epigenetik yatkınlık 64
 embriyonik gelişimde nodal siller ve lateralizasyon 131
 Engelli Amerikalılar Yasası 162
 enzimler
 DNA sekanslama 19
 enzim indüksiyonuyla genetik ekspresyon 48-49
 fruktoz-bisfosfat aldolaz B 15
 HMG-KoA redüktaz 205-207
 ornitin transkarbamilaz eksikliği 89-90
 EPAS1 geni 147
 epigallokateşin-3-gallat 100
 epigenetik 17, 54, 56-58, 152
 epigenetik değişim. *Ayrıca bkz.* DNA metilasyonu
 bal arısı manifestasyonu 53-56
 damgaları
 genler ve 17-18
 diyet yoluyla 53-56
 epigenetik değişim için proaktif ve önleyici değişimler 171-172

epigenetik değişim kaynaklı
psikiyatrik bozukluklar 60-63
epigenetik değişim yoluyla hücre
büyümesi modifikasyonu 100-101
epigenetik değişimde çevre 194-196
epigenetik değişime embriyonik
yatkınlık pencereleri 64
epigenetik değişimin kalıtsallığı
57-59, 63-65
genetik ekspresyon ve 56-57
günlük aktiviteler ve 169-171
epigenetik değişimli psikiyatrik
bozukluklar 61-65
epigenom
 epigenomun benzersizliği 196-197
 kilo verme ve 59
EPOR geni 146
eritropoetin (EPO)
 alyuvar üretimi ve 143-144
 böbrek hastalığında 144
 dayanıklılık sporları camiasında
 kullanımı 144-145
 körelmiş tepki 147
 sentetik 144
esnek kalıtım 42
etik sorunlar ve ikilemler
 cinsiyet seçimi 192
 cinsiyetin asimetrik kültürel değeri
 175-177
 genom "korsanlığı" 164
 gözlem yoluyla teşhis 26-28
 koruyucu ameliyat ve faaliyetler 171

F

Fanconi anemisi 22-23
farmakogenetik 120, 122
Fenilalanin 106
fenilketonüri (PKU)
 fenilalanin ve 106
 fenilpirüvik asit 106

tarama 107

fenilpirüvik asit 106
fetal alkol spektrum bozukluğu (FASD)
29
fetal ultrason
 kullanımları 174-176
 kültürel etkileri 175-177
 ticari etkileri 176
fibrodysplasia ossificans progressiva
(FOP) 75-76
Firmicutes 101
floresan in situ hibridizasyonu (FISH)
180
folik asit
 B12 vitamini ve 120
 beslenme gereksinimleri 120
 doğum kusurları ve 118-120
 folik asit eksikliğiyle nöral tüp
defektleri 119
 folik asit tarafından maskelenen
kobalamin eksikliği 120
 folik asitle epigenetik değişim 57
 gebelik tavsiyeleri 119
 makrositik gebelik anemisi ve 117-

118

folik asit metabolizması 119
Følling, Asbjørn 106
Ford, Henry 47-48
FOXC2 geni 25
fruktoz intoleransı. *Bkz.* kalıtsal fruktoz
intoleransı (HFI)
fruktoz-bisfosfat aldolaz B 15
Fuji Dağı tırmanışı 140-142, 149, 152-
153

G

gastrointestinal sistem
 embriyolojik gelişimi 101
 gastrointestinal sistemdeki mikroplar
102

- obezite ve *Enterobacter* 103-104
- gastrointestinal sistemde *Enterobacter* 103
- gastroşizis 101
- gaz birikmesi 148-149
- gebelikte alkol metabolizması 132-133
- gen doza 185-186
- genetik "harfler". Bkz. Nükleotidler
- genetik ayrımcılık
- Burlington Northern Santa Fe demiryolu ve 160-162
- Genetik Bilgiye Dayalı Eşit Muamele Kanunu 162
- genom korsanlığı ve 163-164
- Genetik Bilgiye Dayalı Eşit Muamele Kanunu (GINA) 162
- genetik cinsiyet, değiştirici faktörler ve 192-193
- genetik ekspresyon ve represyon
- biyolojik stratejiler 48-59
- cinsel biyoloji ve 192-193, 216
- cinsel gelişim ve 186-187
- fiziksel özellikler ve 146
- genetik cinsiyet ve 192-193
- genetik ekspresyon ve represyon esnekliği 44-46
- genetik ekspresyon ve represyon etkilerinin zamanlaması 191-193, 216
- genetik ekspresyon ve represyon için arz-talep modeli 47-50, 86-87, 195
- genetik ekspresyon ve represyon üzerindeki çevresel etkiler 51-52, 143-144
- genetik ekspresyon ve represyonda bal arısı varyasyonları 53-55
- genetik ekspresyon ve represyonda diyet ve beslenme etkileri 53-55, 57-59, 99-100
- genetik ekspresyon ve represyonda E vitamini 138-139
- genetik ekspresyon ve represyonda varyasyonlar 44-45
- genetik ekspresyon ve represyonun kalıtsallığı 57-58
- kafein ve nikotin ve 99-100
- nörofibromatoz tip 1 38-39
- genetik hastalıklar
- ilaç gelişimi ve 206-218
- genetik hastalıklar sayesinde biyolojiyi anlama 9-10
- genetik kader
- davranış ve 41-42
- genetik kaderin esnekliği 56, 65
- genetik miras
- atletik rekabet ve 145-146
- beklenti 167
- genetik mirasın yansımaları olarak diyet 91-93
- laktöz intoleransı ve 93-94
- genetik mirasta beklenti 167
- genetik test
- ayrımcılık için kullanımı 162-163
- genetik test için floresan in situ hibridizasyonu (FISH) 181
- genetik testte karyotip 180, 184-185
- gizlilik 172
- mikroarray tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon 185
- sigorta kullanımı 163
- genetik teşhis. Ayrıca bkz. dismorfik belirtiler
- genetik teşhis için fiziksel özelliklerin kullanımı 25-27
- genetik teşhiste strateji aşamaları 28-31
- gestalt 25
- genetik tip
- DNA sekanslama 16
- hasta danışmanlığı 120

James Paget ve 203-204
 kişiye özel müdahale 17
 MTHFR geni için taşıyıcı taraması
 119-120
 genetik uyum 164-165
 genler
 biyolojik kalite hakkındaki yargılar
 21
 damgalama ve 17
 DNA ve 18
 kuşaklar arası kalıtım ve 9-11
 genom
 çevresel faktörler ve 186, 194-196
 delesyon veya duplikasyonlar 112-
 113
 deneyim ve genom değişimleri 7-11
 etkili ekspresyon stratejisi 47
 genomda nükleotid "harfleri" 8
 genomun değişken ekspresyonu
 51-52, 54-56
 ilişki ve 149
 karyotip görünümü 185
 genom korsanlığı 163, 164, 169, 172
 genom sekanslama
 aile ve köken geçmişi 124-125
 anonim sekanslama riski 163
Apis mellifera 54
 beslenme ve diyetin etkileri 110
 gebelikte MTHFR geni taraması 120
 genom sekanslama geçmişi 16
 genom sekanslamada nükleotidler
 16
 ilaç dozajı ve 112, 113
 kişisel faydaları 16, 111
 kişiye özel reçeteler ve genom
 sekanslama ile önleme 114
 Ötzi (Ötztal Alpleri cesedi) 123
 Gıda ve Beslenme Kurulu tavsiyeleri 91
 Glyde Gear 78
 gonadal mozaizizm 200-201

Gorlin sendromu 209-210
 Gremlin proteini 30
 guanin 83, 146, 167, 185
 Guthrie kartları 108
 Guthrie, Robert 107-108
 H
 hadım etme
 on sekizinci yüzyılda İtalyan
 şarkıcılar 191
 yaşam süresi 191
 hadımlar. Ayrıca bkz. hadım etme 192-
 193
 hafıza
 metabolik bozukluklarda 207
 nörofibromatozda hafıza kaybı 39
 hemokromatoz 208
 heterochromia iridum 23
 heterofili 51
Hijralar 190
 Hipertelorizm 19, 20, 210
 hipobarik hipoksi
 alyuvar üretimi 143-147
 eritropoetin üretimi 143
 Fuji Dağı tırmanışı 140-142
 genetik ekspresyon ve 143-144
 uyum sağlama 143
 hipospadias 180
 hipotelorizm 22-23
 hipotrikozis. Bkz. hipotrikozis-lenfödem-
 telanjiektazi sendromu (HLTS)
 hipotrikozis-lenfödem-telanjiektazi
 sendromu (HLTS)
 böbrek yetmezliği ve 198-203
 heterozigosite 201
 homozigosite 200
 lenfödem 197
 SOX18 geni ve 198-200
 Hirschsprung hastalığı 30
 HLTRS 202

HLTS 209-211, 213-214

HMG-KoA redüktaz 205

Holliday, Robin 58

Holoprosensefali 22

Huntington hastalığı 165-168

Huntington hastalığında *HTT* geni 167

hücre büyümesi ve ölümü

el ve ayak parmaklarında perde

oluşumu 30

Gremlin proteini ve 30

kısıtlanması ve teşvik edilmesi 210

Patched-1 proteini ve 210

PTCH1 gen regülasyonu 210

Sonic Hedgehog proteini 210

I

ispanak ve epigenetik değişim 56

İ

insan genetik kodu 83, 167

irtifa değişimi halinde kan viskozitesi

144-145, 147

irtifa hastalığı. bkz. hipobarik hipoksi

İsa Mesih'in Son Zaman Azizler Kilisesi

123-124

iskelet yumuşaklığı

bisfosfonatın etkileri 85-86

bunyonlar ve 78

çevrenin ve aktivitenin etkileri 73-

75, 77-78, 85-87

ilkokul çağındaki çocuklarda omurga

eğriliği 78-79

kemik hücrelerinin fizyolojisi 73-74

kolajen ve esneklik 81-84

pozisyonel plagiyosefali 79-80

İskorbüt 95-96

J

jenealoji

internet sitesi "korsanlığı" 163-164

Mormonlar ve 123-124

Jirtle, Randy 57-59

Jolie, Angelina 168-170

K

kafein metabolizması 99-100

kalıtım

acı 140-153

beslenme ve diyet 88-111

cinsel gelişim 173-193

epigenetik değişim 7-11, 53-65

genetik ekspresyon 34-52

genetik mirasın şifallendirilmesi

218-220

ilaçlar ve dozajlar 112-125

iskelet sağlığı 66-87

lateralizasyon 126-139

nadir hastalıklar 194-215

teşhis ve araştırma stratejisi 13-33,

152-153, 200-201, 203, 213

ticari uygulamalar 154-172

kalıtım modelleri

acıya duyarsızlık, konjenital 150

beklenti 167

damgalama ve 17-18

de novo mutasyonlar 76

demir 208

diferansiyel ekspresyon 57

doğum öncesi uyum testi 164-165

dominant ve resesif 38-40

gonadal mozaizizm 200

insülin büyüme faktörü 1 (IGF-1)

213

sağlıklık ve solaklık kalıtım

modelleri 129

kalıtsal fruktoz intoleransı (HFI)

besin intoleransları 13-16

beslenme ve 92

sonuçları 14-16

kalıtsallık

epigenetik değişimin kalıtsallığı 58
 travmatik deneyim ve 64-65
 kanalopatiler ve SCN9A geni 150
 kanser
 bazal hücre 209
 büyüme hormonu tedavisi ve 212-214
 ekspresivite değişkenliği 42
 Knudson hipotezi ve 41
 lenf sistemi ve 203
 melanomlar 24
 önleme 170-172
 tarihçesi 154-155
 von Hippel-Lindau sendromu ve 40
 yatkınlık ve bağışıklık 209
 yeşil çay önlemi 100
 kanser gelişiminde Knudson hipotezi 41
 karaciğer
 alkol metabolizması ve 50
 kanser 15, 208
 karaciğerde üre döngüsü 90
 lateralizasyonu 132, 135
 LDL kolesterolü ve 204
 Nakli 104, 206
 kardiyovasküler hastalık (CVD)
 ateroskleroz ve 204
 karnitin ve mikrobiyom 103
 LDL kolesterolü 204-205
 trimetilamin N-oksit (TMAO) 103
 karnitin ve mikrobiyom 103
 Karyotip 184-185
 kastrato 191
Kathoe 189-190
 Kellogg, John Harvey 74
 kemik hastalığı için titreşim terapisi 74
 kemik sağlığında kır-onar döngüsü 85
 kilo verme ve DNA metilasyonu 61
 kişiye özel genetik beslenme 98-99, 105
 Klar, Amar 129
 klinik öyküler

cinsel gelişim bozuklukları (Ethan) 179-184
 cinsiyet değiştirme (Tin-Tin) 187-190
 fenilketonüri (Borgny, Liv ve Dag) 105-107
 fibrodysplasia ossificans progressiva (Ali) 75-76
 hipobarik hipoksi (Sharon) 140-142
 hipotrikozis-lenfödem-telanjiyektazi sendromu (Nicholas) 197-200
 hipotrikozis-lenfödem-telanjiyektazi sendromu (Thomas) 201-203
 Huntington hastalığı (David ve Lisa) 164-172
 kalıtsal fruktoz intoleransı (Jeff) 13-15, 92
 kodeine karşı aşırı duyarlılık (Meghan) 113
 konjenital ağrıya duyarsızlık (Gabby) 149-150
 nörofibromatoz tip 1 (Ralph ve Adam) 34-35
 ornitin transkarbamilaz eksikliği (Cindy) 89-92, 104-106
 ornitin transkarbamilaz eksikliği (Richard) 108-110
 osteogenesis imperfecta (Grace) 67-71
 von Hippel-Lindau sendromu (Kevin) 40-42
 klinodaktili 29
 kobalamin ve B12 vitamini 120
 kodein
 Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi yasağı 113
 CYP2D6 geni ve metabolizması 113-116, 217
 kolajen
 arapayma 83

- C vitamini ve üretimi 96
 COL1A1 geni ve 84
 iskelet esnekliği ve 82-83
 osteogenesis imperfecta ve 71
 üretimi ve fonksiyonları 81-82
- konjenital adrenal hiperplazi (CAH)
 182-183
- konjenital adrenal hiperplazide
 deksametazon 183-184
- konjenital hastalıklar
 adrenal hiperplazi 182-183
 kalça çıkığı 69-70
 ağrıya karşı duyarsızlık 149- 150
 teşhisinde dismorfizm 19, 31-32,
 76-77, 178
- kortizol
 konjenital adrenal hiperplazide
 kortizol düzeyleri 183
 zorbalık travmasının ardından
 körelen kortizol düzeyleri 62
- Kraft, Nina 145
- Kromozomlar 18
- kuşaklar arası kalıtım
 diyetle indüklenen değişimler 57-59
 travmayla indüklenen değişimler
 63-65
- L**
- laktoz intoleransı
 genetik miras ve 93-95, 146
 genetik testi 99
- Laron sendromu 209-211
- lateralizasyon (moleküler)
 amino asitler 137-138
 E vitamini stereoisomerleri 138-139
 sentetik bileşikler ve 137
- lateralizasyon (vücut)
 beyin fonksiyonu ve 128-129
 eşleşik 127-128
 kalıtımı 129-130
- lateralizasyonda proteinler 131
 organ oluşumu ve 137
 organların lateralizasyonu 130-131
 psikiyatrik bozukluklar ve 129
situs inversus 135
- Lauck, Gerold 47
- LDLR geni 205
- Lefty2 proteini 132
- Leisinger, Ulrich 43
- lenf sistemi ve SOX18 geni 198-199
- lenfödem 24, 197
- lenfödem-distikiyaz sendromu (LD) 25
- Lipitor (atorvastatin) 206
- Little, Clarence Cook 158
- M**
- makrositik gebelik anemisi 117-118
- Malletier, Louis Vuitton 20-21
- Mäntyranta, Eero Antero 145
- Marfan sendromu 23, 29
- Marmite 118-119
- Mary Rose (İngiliz gemisi) 77
- mastektomi, önleyici 170
- meme kanseri
 BRCA1 geni ve 170
 epigallokateşin-3-gallat ve 100-101
 previvor hastalar 171
 solaklık ve yakınlık 127, 130
- melanom ve PAX3 geni 24
- Mendel, Gregor
 bal arısı çalışması 36-37, 54
 ikili kalıtım 18, 34, 38, 52
- metabolik bozukluklar
 argininosüksinik asidüri 206-207
 bilişsel manifestasyonları 109-110,
 207
- C vitamini eksikliği 95-97
 fenilketonüri 107-108
 fruktoz-bisfosfat aldolaz B 15
 ornitin transkarbamilaz eksikliği

89-90, 105-108

metabolik kusurlar ile bilişsel gecikme 206
metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)
119-120

Michelangelo'nun *Davut* heykeli 80-81,
134

mikroarray tabanlı karşılaştırmalı
genomik hibridizasyon 185
mikrobiyom

kardiyovasküler hastalık ve 103
obezite ve 101-103

Millar, David 145

moleküler yapılandırma

amino asitler 137-138

E vitamini stereoizomerleri 139

Moreschi, Alessandro 191

Mozart, Wolfgang Amadeus 42-44

MTHFR geni 119-120

mutasyonlar

betain etkileri 56

de novo mutasyonlar 76

dismorfik belirtileri 76

kalıtsal 199-200

mutasyonlardaki nükleotidler 83-84

Mütter Müzesi 75, 77

Şerpalara özgü 146-148

Müller, Carl 203

N

Nadal, Rafael 77

nadir bozukluklar 204-205

Naranjo, Michael 134

nitrik oksit ve kan basıncı 207

Nodal protein 131-132

nodal siller. *Bkz.* Siller

Noonan sendromu 26-28

Norr, Roy 156

Novak, Robby 71

nöral tüp defekti (NTD) 119

nörofibromatoz tip 1 (NF1) 35

nutrigenomik 92, 98, 120, 122

Nüfus ve Toplum Geliştirme Derneği
(PDA) 187

nükleotidler

DNA ve 16

eritropoetin hassasiyetinde

değişiklikler 146

genetik kodda nükleotidler 83, 185

genom 185

guanin 83, 146

Huntington hastalığında

nükleotidler 167

sitozin 83, 167, 185

tek nükleotid polimorfizmleri 148

timin 83, 185

O

O'Neal, Shaquille 145

obezite

bağırsak mikropları 101-102

çevre ve kalıtım 98

Enterobacter enfeksiyonu ve 102

gebelik sırasında 64-65

gebelik sırasında maternal obezite

64-65

kalıtım ve yaşam tarzı 98

yaşam tarzı ve 98-99

Occhilupo, Mark 126

oksijen taşıma kapasitesi (kan) 145-146

omega-3 yağ asitleri 116

orbital hipertelorizm 19, 209-210

orbital hipotelorizm

Fanconi anemisi 22

holoprosensefali ve 22

ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC)

Ayrıca bkz. argininosüksinik asidüri

(ASA)

beslenme ve diyet 91-92

genetik ekspresyonda değişkenlik

107-110

karaciğer nakli 104
 metabolizma 104-105
 üre döngüsü ve amonyak 89-90,
 104-105, 109
 osteogenesis imperfecta (OI)
 bisfosfonatlar 85-86
 çocuk istismarı suçlamaları 71-72
 teşhis ve tedavisi 71-73
 osteolojik analiz 77-79, 154
 osteoporoz 75-76, 85-87
 otizm spektrum bozukluğu 110
 otozomal dominant kalı tım 38

Ö

Önleme Paradoksu 114-116, 125
 önleyici mastektomi 170
 Ötzi (Ötztal Alpleri cesedi) 123

P

Paget, James 203
 Patched-1 proteini 210
 PAX3 geni 24
 Phelps, Michael 145
 Pink Lotus Breast Center 170
 polimorfizm, tek nükleotid (SNP) 148
 polisitemi, primer familial ve konjenital
 (PFCP) 146
 post-travmatik stres bozukluğu (PTSD) 62
 pozisyonel plagiyosefali 79-80
 Prader-Willi sendromu 17, 212
 previvor hastalar 171
 primer familial ve konjenital polisitemi
 (PFCP).
 Bkz. polisitemi, primer familial ve
 konjenital (PFCP)
 primer siliyer diskinezi (PCD) 135
PTCH1 geni 210

R

Ramazzini, Bernardino 160

Ranunculus flabellaris, heterofili 51
 resesif mutasyonlar
 genetik uyum ve 164
 resesif mutasyonlarda genler 38-39
 tahmin modeli 129
 Riggs, Arthur 56
 Rose, Geoffrey 114-115
 Rosenbloom, Arlan 213

S

sağlaklık veya solaklık. *Bkz.* lateralizasyon
 sakkaroz 92
 Schaffgotsch, Anton Ernst 35, 56
 SCN9A geni 150-151
 serotonin nöronları ve SERT geni 62-63
 SERT geni 62-63
 Sherpa, Apa 147
 Siderocillin (antibiyotik) 208
 siliopatiler 133
 siller
 akciğer fonksiyonu ve 134
 alkol metabolizması ve 133-134
 ana rahmine düşme döneminde 134
 diskinezi 135
 embriyonik lateralizasyon ve 134
 ilişkili genler 135
 organ oluşumu ve 137
 sindaktili tip 1 30-31
 sipina bifida. *Bkz.* nöral tüp defekti
 (NTD)
 Sitogenetikçiler 18
 Sitozin 83, 167, 185
situs inversus totalis 135
SLC23A1 geni 97
SLC23A2 geni 97
 Sonic Hedgehog proteini
 embriyonik gelişim ve 132
 hücre büyümesi kontrolü ve 210
 sorbitol 92
 sosyal davranışlar

"üçüncü cinsiyetin" benimsenmesi
190-193

biyolojik kalite hakkındaki yargılar
ve 21

cinsiyet gelişim bozukluklarına
yönelik sosyal davranışlar 179-180

cinsiyet seçimi ve 192-193

çocuk istismarı suçlamaları ve
osteogenesis imperfecta 71-72

yüz özellikleri ve 21-22

sosyal medya 163-164

SOX18 geni

Heterozigositesi 200-201

hipotrikozis-lenfödem-telanjiyektazi
sendromu (HLTS) 197-201

lenf sistemi ve böbrek sağlığı 203

SOX18 geninin heterozigositesi 200

SOX3 geni 185-186

spontan erken doğum ve SLC23A2 geni
97-98

SS Nickeliner 173-175

stres. Bkz. travma

Ş

Şerpalar

EPAS1 geninin spesifik mutasyonu
147-148

eritropoetine karşı körelmiş tepki
147

Everest Dağı ve 147

kökenleri ve göçü 142-143

şizofreni ve lateralizasyon 128

T

Takemitsu, Toru 133

tam zamanında (JIT) stratejisi 48, 99

taş adam sendromu. Bkz. fibrodysplasia
ossificans progressiva (FOP)

teknükleotid polimorfizmleri (SNP) 148

tekrarlayan genleşme yaralanmaları 160-161

telanjiektazi. Bkz. hipotrikozis-
lenfödem-telanjiyektazi sendromu
(HLTS)

ters ayaklı. Bkz. Lateralizasyon

tıbbi aile öyküsü 123-124

tıbbi karar verme 16-18

ticari uygulamalar

Büyük Tütün Sektörü ve 156-161

cinsiyete özgü bebek kıyafetleri 178

doğum öncesi genetik test 120-121

Glyde Gear 78

timin 83,185

Tokoferol 138-139

travma

11 Eylül ve 63-64

kalıtsallığı 59-60, 63-64

simülasyonlu (farelerde) 59-60

travma ile SERT geni 62-63

travma kalıtsallığında Crfr2 ve

Mecp2 genleri 60

travma sonrası kortizol düzeyleri 62

travma sonrası psikolojik değişimler
62-63

travma sonucu epigenetik değişim

59-60

travmada hipotalamus-hipofiz-adrenal
(HPA) aksı 62

travmada Mecp2 60

trimetilamin N-oksit (TMAO) 103

Trizomi21-23, 29

Tütün Araştırma Konseyi 157

Tütün Enstitüsü Araştırma Komitesi.

Bkz. Tütün Araştırma Konseyi

tütün kullanımı

CYP1A2 geni ve 99-100

tütün kullanımıyla akciğer kanseri

155-156

U

Uykuya Dönüş kampanyası 79

- Ü**
 “üçüncü cinsiyet”
 cinsiyet değiştirme 188
 karşı cinsin layafetlerini giyme 188
 yasal onay 190
 üre döngüsü 89-90
 üreme hücresi mutasyonları. *Bkz.*
 gonadal mozaizizm
- V**
 vejetaryen/vegan diyeti 92-93, 95
 vitamin takviyeleri 121-122
 von Hippel-Lindau sendromu (VHL)
 40-42
 vücudunda delik açan insanlar 153
- W**
 Waardenburgsendromu 24-25
 Wills, Lucy 117
- X**
 X kromozomu
 SOX3 geni 185-186
 SOX3 geni ve cinsiyet belirsizliği
 192-193
 XIST geni ve 185
 X kromozomunun susturulması 185
 XIST geni 185
 XX cinsiyeti değişimi 186
- Y**
 Y kromozomu
 cinsiyet belirleyici bölgesi (SRY) 180
 gelişim ve 184-185
 Y kromozomunun SRY bölgesi 180-
 181,185
 yaradılış - yetiştirme ortamı 50
 Yehuda, Rachel 63-64
 yeşil çay ve kanser önleme 100
 yüz özellikleri
 biyolojik logo/marka olarak yüz
 özellikleri 21
 yüz özelliklerine yansıyan beyin
 gelişimi 21
 yüz özelliklerinin embriyolojisi
 21-22
 yüz özelliklerinde yarıklar ve gamzeler 21
- Z**
 Zoledronat 85
 zorbalık travması. *Bkz.* Travma
 Zürich erken travma çalışması 60

YAZAR HAKKINDA

Tıp doktoru ve doktora sahibi Sharon Moalem, ödüllü bir bilimci ve hekim olmasının yanı sıra *New York Times*'ın en çok satan yazarlar listesinde yer almaktadır. Araştırmaları ve yazılarında tıp, genetik, tarih ve biyolojiyi harmanlayarak insan vücudunun yepyeni ve büyüleyici işleyişini açıklamaktadır. Ayrıca *New York Times*'ın en çok satanlar listesindeki *Survival of the Sickest* (Yaşamın İnanılmazları) ve *How Sex Works* (Sevişen Beden) kitaplarının yazarıdır. Kitapları 30'u aşkın dilde tercüme edilmiştir.

Dr Moalem, *Journal of Alzheimer's Disease* (Alzheimer Hastalığı Dergisi) yardımcı editörü olarak görev yapmıştır. Bilimsel çalışmaları sayesinde çoklu ilaç direnci gösteren mikroorganizmalara karşı Siderocillin adlı yeni bir antibiyotik keşfetmiştir. Biyoteknoloji ve insan sağlığı ile ilgili buluşları 20 patentle ödüllendirilen Moalem, aynı zamanda iki biyoteknoloji şirketinin kurucu ortaklarından. Dr. Moalem ve araştırması; *New York Times*, *New Scientist*, *Time* dergisi yayınlarında ve *The Daily Show with Jon Stewart*, *CNN*, *The Today Show* programlarında yer almıştır.

GENLERİMİZ HAYATIMIZI NASIL DEĞİŞTİRİR?

GENLER UNUTMAZ

HAYATIMIZ GENLERİMİZİ NASIL ETKİLER?

Bu kitabın sonuna geldiğinizde tüm genomunuz ve şekillenmesine katkıda bulunduğu hayatınız bir daha asla eskisi gibi olmayacak.

Yediklerimiz, içtiklerimiz, endişelerimiz, mutluluklarımız DNA'mızı değiştirir mi? Yaşadıklarımız ve yaptıklarımız genetik kalıtımla çocuklarımızı etkiler mi?

Bugüne dek hayattaki tecrübelerimizin de bizimle birlikte yok olduğunu sanıyorduk. Ama bunun doğru olmadığını öğrendik. Hepimiz atalarımızın deneyimleriyle doğuyor ve deneyimlerimizi çocuklarımıza miras bırakıyoruz. Çünkü genler unutmuyor.



Tıp doktoru ve doktora sahibi Sharon Moalem, ödüllü bir bilimci ve hekim olmasının yanı sıra New York Times'ın en çok satan yazarlar listesinde yer almaktadır. Araştırmaları ve yazılarında tıp, genetik, tarih ve biyolojiyi harmanlayarak insan vücudunun yepyeni ve büyüleyici işleyişini açıklamaktadır.

NTV yayınları

20 TL

ISBN 978-605-5056-71-1

