

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>

X' İN HİKÂYESİ

**KADINLARIN
GENETİK ÜSTÜNLÜĞÜ
ÜZERİNE
DR. SHARON
MOALEM**

Çeviren: Nural İdrisoğlu



sander yayınları

X'İN HİKÂYESİ

SHARON MOALEM'İN DİĞER KİTAPLARI

Yaşamın İnanılmazları: Hastalıklara Neden İhtiyacımız Olduğunu Anlatan Tıbbi ve İnanılmaz Gerçekler

Sevişen Beden: Her Yönüyle Kadın ve Erkek Cinselliği

Genler Unutmaz: Genlerimiz Hayatımızı Nasıl Değiştirir? - Hayatımız Genlerimizi Nasıl Etkiler?

Genetik Şifrenizi Kırın: Genlerinize Göre Beslenin, Kilonuzu Kontrol Edin ve Yaşlanmayı Durdurun

X'İN HİKÂYESİ

Kadınların Genetik
Üstünlüğü Üzerine

DR. SHARON MOALEM

Translated from the English Language edition of THE BETTER HALF by Sharon Moalem, originally published Farrar, Straus and Giroux. This edition arranged through AnatoliaLit Agency. Copyright © 2020. Turkish translation Copyright © 2021 by Sola Unitas. All rights reserved.

Tüm hakları saklıdır. İngilizce orijinali, Farrar, Straus and Giroux. tarafından THE BETTER HALF adıyla yayımlanmıştır. Bu eser AnatoliaLit Ajansı aracılığıyla alınmıştır. Bu eserin çeviri sorumluluğu Sola Koç. Eğ. Dan. Hiz. A.Ş.'ye aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yazılı izin alınmadan kopyalanamaz ya da çoğaltılamaz.

SANDER YAYINLARI

Şakayık Sok. No: 40/8 Kat: 2 Teşvikiye Şişli/İSTANBUL
Telefon: 0212 939 76 52 - E-posta: sander@sanderyayinlari.com
www.facebook.com/sanderyayinlari
www.twitter.com/SanderYay
www.instagram.com/sanderyayinlari
<https://sanderyayinlari.com>

ISBN: 978-625-7406-57-4

Yayıncı Sertifika No: 45798

1. Baskı: İstanbul 2021

İmtiyaz Sahibi: Umut Kısa

Genel Yayın Yönetmeni: Şener Demir

Çeviren: Nural İdrisoğlu

Editör: Çağla Topaloğlu Mutlu

Redaksiyon: Ayşegül Yazmacı, Betül Yılmaz

Son Okuma: Hande Bitirim

Mizanpaj: Hilal Yıldız

Kapak Tasarım: Hilal Yıldız

Orijinal Adı: The Better Half: On the Genetic Superiority of Women

BASILDIĞI YER

Deren Matbaacılık Ambalaj Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Beylikdüzü Osb Mahallesi Orkide Caddesi 9/Z Beylikdüzü/İstanbul

Sertifika No: 47881

© Bu kitabın tüm yayın hakları Sola Koç. Eğ. Dan. Hiz. A.Ş.'ye aittir. Yazılı izin alınmadan kısmen veya tamamen hiçbir yolla kopya edilemez, çoğaltılamaz ve dağıtılamaz.

Benim daha iyi olan yarım için...

*Daha önce görmezden geldiğim ama gerçeklikten
hiç de uzak olmayan bir konuyu, yani kadın
cinsiyetinin asaletini ve üstünlüğünü elimden geldiği
kadar cesurca ve utanmadan ele almaya çalıştım.*

-HENRICUS CORNELIUS AGRIPPA, ANTWERP, 12 NİSAN, 1529

YAZARIN NOTU

Bu kitapta atıfta bulunulan bazı kişilerin isimleri, vaka ayrıntıları ve tanımlayıcı özellikleri; hastaların, meslektaşlarımla, tanıdıkların, arkadaşların ve ailenin gizliliğini korumak için değiştirilmiştir. Anonimlik düzeyini arttırmak ve ayrıca bir fikre veya teşhise netlik kazandırmak için bazı durumlarda senaryolar ve açıklamalar değiştirilmiş veya birleştirilmiştir.

Bu kitap, bir tıp el kitabı olarak değil yalnızca bir referans olarak tasarlanmıştır. Doktorunuz tarafından reçete edilmiş herhangi bir tedavinin yerini almak bu kitabın amacı değildir. Tıbbi bir sorunuz olduğundan şüpheleniyorsanız tıbbi yardım almanızı tavsiye ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	11
GİRİŞ	15
1. Hayatın Gerçekleri	29
2. Direnç: Kadınlar Neden Daha Dayanıklıdır?	46
3. Dezavantajlı: Erkek Beyni	62
4. Dayanıklılık: Kadınlar Nasıl Erkeklerden Daha Dayanıklılı Olurlar?	96
5. Süper Bağışıklık: Genetik Üstünlüğün Getirileri ve Götürüleri	132
6. Sağlık: Kadın Sağlığı Niçin Erkek Sağlığından Farklıdır?	167
Sonuç: Cinsiyet Kromozomları Neden Önemlidir?	202
KAYNAKÇA	209
TEŞEKKÜR	274
YAZAR HAKKINDA	279

ÖNSÖZ

DAHA BÜYÜK. DAHA UZUN. DAHA HIZLI. DAHA GÜÇLÜ. Bunlar her zaman erkekleri tanımlamak için kullanılan sıfatlardır. Peki ya onları tanımlamak için bilimsel açıdan daha doğru olan sıfatlar; zayıf, kırılgan, çelimsiz ve savunmasızsa?

2019'un ikinci yarısında, Çin'in Wuhan şehrinde öngörüle-meyen bir olay şekillenmeye başladı. Bulaştığı insanların çoğu-nu öldüren yeni bir virüsün varlığı hakkında raporlar su yüzü-ne çıktı. Dünyanın deneyimlediği şey, yeni bir koronavirüsün geliyordu ve bununla birlikte modern yaşamın sayısız yönünü yeniden şekillendirecek bir olayın başlangıcıydı.

Ne yazık ki bu trajedi, *X'in Hikâyesi*'nin ciltli baskısında yaptığım tahmini destekledi. Bir sonraki büyük mikrobiyal sıkıntının, erkekleri kadınlardan daha fazla olumsuz etkileye-ceğini tahmin ediyordum. Virüs 2020'nin başlarında dünya çapında yayılmaya devam ederken daha fazla erkeğin öldüğü inkâr edilemez hâle geldi. Bazı ülkelerdeki erkeklerin kadınlara oranla ölüm düzeyi, iki katına kadar yükseldi.

Başlangıçta bu tutarsızlığa ışık tutmaya çalışan çoğu giri-şim, cinsiyetler arasındaki doğuştan gelen biyolojik farklılıkları dikkate almak yerine neredeyse tamamen davranışsal değiş-kenleri dikkate alma eğilimindeydi. Görünüşe göre davranışsal açıklamalara güvenmek, kırması son derece zor bir alışkanlık.

Böylece alışıl gelmiş uzmanlar, gözlemlenen kadınların 'hayatta kalmaya dair 'gizemli' avantajına bir açıklama getirmek için sıraya girdiler. Uzmanla neden daha az kadının öldüğünü açıklayan ilk sebeplerden biri olarak, kadınların sık sık ve derinlemesine el yıkama gibi üstün hijyen alışkanlıklarını ileri sürdü. Duruma dair daha fazla kanıt bulundukça, bu davranışsal açıklamaların neredeyse her birinin yetersiz olduğu ortaya çıktı. Hijyen örneğine bakalım. Erkeklerin daha kirli cinsiyet olduğu ve çoğu kez el yıkamaktan kaçındıkları iddia edildi. Bu da COVID-19 kaynaklı erkek ölümlerinin daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak lanse edildi. Ancak bazı ülkeler, virüs bulaşan kadın sayısının erkeklerden fazla olmasına rağmen daha fazla erkeğin öldüğünü bildirmeye başladı. Aynı model, sağlık çalışanları için de geçerliydi. Sağlık çalışanlarının %75'inin kadın olmasına rağmen dünya çapında ölen erkek sağlık çalışanlarının sayısı, ciddi ölçüde daha yüksekti. Elbette, bu durumun altında el yıkamanın ötesinde bir şeyler olmalıydı.

Davranış, sağlık sonuçlarında rol oynar ancak daha yüksek oranda erkek ölümlerinin arkasındaki tek itici güç olamaz. Daha önce bir kez daha görülen koronavirüs salgınının ortasında tanık olduğumuz şey, insanlığın en eski öykülerinden birinin yeniden ortaya çıkması oldu: Kıtlik da olsa, pandemi de olsa bir felaket meydana geldiğinde daha fazla kadın hayatta kalıyor. Bu yeni koronavirüs dehşet verici bir netlikle erkeklerin biyolojik olarak ne kadar kırılgan olabileceğini gösterdi. Bu durum sadece pandemiler için geçerli değil; hayatın başından itibaren dünyanın her yerinde kız bebeklerin ilk doğum günlerinde hayatta olma olasılığı, erkek bebeklere göre tutarlı bir şekilde daha yüksektir.

Hayatta kalma oranlarındaki aynı eşitsizlik, kanserde de görülebilir. Kadınların genel sağlığını iyileştirme konusunda büyük adımlar atmış olsak da son 50 yıldaki veriler, neredeyse

her kanser türünde erkeklerde görülen kanserlerin sistematik olarak kadınlarinkinden daha fazla sayıda ölümle sonuçlandığını gösteriyor. Bu koronavirüs salgını bize, genetik açıdan ortalaması alındığında erkeklerin daha fazla kas kütlesine ve fiziksel güce sahip olmalarına rağmen, iş doğumdan ölüme kadar karşılaşılan fiziksel zorluklardan kurtulmaya gelince genetik dişilerin neredeyse her zaman daha uzun yaşadığını kabul etmemizin zamanının geldiğini öğretti. Üstelik bunun altında yatan sebepten erkeklerin yalnızca bir X kromozomu varken kadınların iki X kromozomunu miras alması ve ömür boyu bu kromozomları kullanmasıdır. İki X kromozomundan faydalanabilmek genetik dişilere daha fazla genel genetik çeşitlilik kazandırır, bu da hücrelerinin işbirliği yapmasına ve çeşitli genetik kaynakları paylaşmasına olanak sağlar.

İki X kromozomu miras almak kadınlara, yalnızca erkekleri etkileyen X'e bağlı genetik koşulların çoğu için bağışıklık kazandırmakla kalmaz; aynı zamanda ve en önemlisi, onlara yaşamları boyunca her noktada hayatta kalma avantajı sağlar. İki X kromozomu ile doğmanın bu doğuştan gelen dişi genetik avantajına ben 'eş gametlilik yasası' diyorum.

Eş gametlilik yasası hem açık hem de acımasızdır. XX eş gametli dişilerdeki gibi aynı cinsiyet kromozomlarından ikisini miras alırsanız genetik açıdan yetenekli olursunuz. XY hetero gametli bir erkek olarak doğarsanız genetik açıdan dezavantajlı konuma düşersiniz. Bu kitap, eş gametlilik yasasına ve bu yasanın cinsiyetler arasındaki genetik açıdan köklü farklılıkları aydınlatmadaki önemine dikkat çekmek için yazılmıştır. Modern tıp aralarındaki temel biyolojik farklılıklardan kaçındığı sürece iki cinsiyete de iyi bir hizmet sunamayacaktır. Bizi bekleyen belirsiz gelecekte bir tür olarak hayatta kalmamızın dayandığı genetik çeşitliliği sürdürmek için; her iki genetik cinsiyetin de hayatta kalması çok önemli olacaktır. COVID-19 koşullar ve çevresel etkenler ne olursa olsun kadınların hayatta

kalmak için gereken iç kaynaklara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu açıkça ortaya koydu.

Şu soru önemli: Bu koronavirüs nedeniyle gerçekleşen orantısız düzeyde fazla erkek ölümleri, cinsiyetler arasında var olan korkunç biyolojik farklılıkları nihayet kabul etmemiz için yeterince ciddi bir teşvik olacak mı?

Sharon Moalem, MD, PhD

GİRİŞ

İŞTE SİZE BAZI TEMEL GERÇEKLER: Kadınlar, erkeklerden daha uzun yaşar. Kadınların daha güçlü bağışıklık sistemleri vardır. Kadınların gelişimsel bir engelliliğinin olma ihtimali daha düşüktür; dünyayı daha geniş bir renk yelpaze-siyle görme olasılığı daha yüksektir ve kadınlar genel olarak kanserle mücadelede daha iyidirler. Kadınlar, hayatın her aşamasında erkeklerden daha güçlüdür. Ama neden?

Bir yaz gecesi, ciddi bir araba kazasının ardından hızla hastaneye doğru giden bir ambulansın içinde yatarken bu soru aklıma takıldı. Sedyede monitörlere bağlı hâlde yatarken kendimi, gözümün önünde canlanan iki hatıramı düşünürken buldum. Bunlardan ilki yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) prematüre bebekleri tedavi eden bir doktorken başımdan geçen bir olaydı ve diğeryse ondan on yıl önce nörojenetik üzerine hayatlarının son yıllarını yaşayan insanlarla çalıştığım sırada başımdan geçen bir olaydı. Bu iki olay bir şekilde bağlantılı görünüyordu ama nasıl olduğuna pek karar veremedim.

Sonra o ambulansın arkasındaki kaosu ortasında bir şeyi fark ettim. Hepimizin başından geçen ve belirli temel varsayımları sorgulamamıza neden olan bazı olaylar vardır; o yaz gecesi, hakkında düşündüğüm iki olay ve ardından berraklaşan o an; hepsi bu kitapta ileri süreceğim tezle bağlantılı. Tezim şu: Kadınlar, genetik olarak erkeklerden üstündür.

Bir nörojenetik uzmanı -nörodejeneratif hastalığın genetik mekanizması konusunda uzmanlaşmış biri- olarak araştırma yapmaya başladığımda karşılaştığım beklenmedik zorluklardan biri, çalışmalara katılmak için yeterli sayıda sağlıklı ve yaşlı yetişkine ulaşamamak oluyordu. Mükemmel araştırma soruları ve bunları test etmek için gerekli tüm mali desteğe sahip olsam bile karşıma sık sık engeller çıkıyordu ve çalışmalarımı ertelemek zorunda kalıyordum. Çünkü sağlıklı ve yaşlı gönüllüler arasında kadın ve erkeklerin yaşları birbirine denk düşmüyordu. Yeterli sayıda insana ulaşmam yıllar alabilirdi.

Tabii yanımda Sarah olmasaydı. Sarah seksenlerinin sonlarında ve her iki kalçası da titanyumdan ama yürüteciyle neredeyse durdurulamaz biri. Haftalık programı suluboya kursu, yüzme ve düzenli bir dans partisiyle tamamlanan bir kardiyo dersinden oluşuyor. Bunlar yetmezmiş gibi Sarah, şehirdeki farklı yaşlı merkezlerinde neredeyse her gün etkinliğe katılıyor. Kendileriyle vakit geçirecek ailesi veya arkadaşları olmayan, hastanede yatan yaşlı yetişkinleri ziyaret eden gönüllü bir kuruluşun üyesi. Ayrıca kendisi, benim büyükanmem.

Aile fertlerim bana sık sık Sarah ile daha yavaş yaşama konusunda doğrudan konuşmak isteyip istemediğimi soruyor. Herkes onun çok meşgul olduğundan endişeleniyor. Onlara cevabım hep aynı: “Bu kadar aktif olduğu ve günlük aktivitelerinden keyif aldığı için şu an olabildiğince iyi durumda.” Daha da önemlisi Sarah sosyal olmayı bırakırsa yetişkin araştırma gönüllülerine ulaşma yolum tıkanır.

Büyükanmem ilk olarak neredeyse yirmi yıl önce çalışmalarım için gönüllüler bulmama yardım etmeye başladı. Tavsiye vermekten de hiçbir zaman çekinmedi. “Üzerinde o korkunç beyaz önlük ve isim etiketi varken çalışmalarında sana yardım etmek isteyen bir kişiye bile ulaşamazsın.” dedi. “Ben senin yerinde olsam o önlüğü çıkarırdım. Hatta hemşireden

de çıkarmasını isterdim; önlüğe gerek yok. Önlükler bizi korkutur. Bana ameliyatları hatırlatıyorlar; neden böyle şeyleri hatırlamak isteyeyim ki? Önlüksüz, normal bir insan gibi görünürsün. Sonuçta insanlardan sana kendilerinden bir parça vermelerini istiyorsun ve bu, büyük bir olay. Göreceksin, sana yardımcı olmak isteyen çok fazla insan olacak.”

Onu dinleyip beyaz önlüğü çıkardım. İşe yaradı. Bir sivil gibi giyinip gönüllü adaylara bir sunum yaptıktan sonra ihtiyacımız olan araştırma katılımcısı sayısından fazlasını elde ettik. Tek sorun, ortamda bulunan herkes çalışmaya katılmayı kabul etse dahi her zaman belirli bir demografik özelliklere sahip bireylerin sayısı eksik kalıyordu. Yeterince erkek yoktu.

Yaşlı kadınlar, erkek akranlarından ortalama olarak en az dört ile yedi yıl daha uzun yaşar. Bu uzun ömür tutarsızlığı, insan yaşam süresinin uç noktasına yaklaşmaya başladığımızda daha da çarpıcı hâle geliyor. Seksen beş yaşın üzerinde kadın sayısı, erkek sayısının iki katı kadar olabilir. Yüz yaşını devirenlere bakacak olursak kadınların hayatta kalma avantajı daha da fazla; bugün hayatta olan yüz yaşındaki her yüz kişiden sekseni kadın ve sadece yirmisi erkek.*



ON YIL İLERİ SARALIM, yaprakların renklerini yeni değiştirmeye başladığı sonbaharın başlarındaki bir akşama gidelim. Hastane tarafından YYBÜ'ye çağırıldım. Nöbetçi hemşire Rebecca benimle lavabonun orada buluştu ve bana birkaç gün önce kabul edilen iki prematüre bebek hakkında bilgi verdi. Çift yumurta ikizi olan Jordan ve Emily sadece yirmi beş haf-

* Cinsiyetler arasındaki uzun ömürlülük farkını açıklayan hafifletici faktörün doğası gereği davranışsal olduğunu düşünürdük. Örneğin, tipik olarak daha fazla erkek, askerlik yaparken ve daha tehlikeli mesleklerde çalışırken öldü. Artık genetik dışilerin uzun ömürlülük avantajının doğası gereği biyolojik olan faktörlere bağlanabileceğini biliyoruz.

talikken, yani resmi doğum tarihlerinden üç aydan fazla bir süre önce doğmuşlar. Temiz bir önlük giydim, mavi nitril eldivenler ve bir maske taktım. Çünkü bu bebeklerin ihtiyaç duyduğu son şey, çağrı cihazım çalmadan birkaç dakika önce oturduğum hastane avlusundan yanlışlıkla getirdiğim herhangi bir şeyi onlara bulaştırmam olurdu.

Rebecca 30 yıldan fazla bir süredir hastanede personel olarak çalışıyordu; uzun çalışma saatlerine ve YYBÜ'deki zorlu çalışma koşullarına rağmen altmış küsur yaşından çok daha genç görünüyordu. Rebecca durum ne kadar kötü olursa olsun insana kendini güvende hissettiren bir sese ve tarza sahipti. Doktorların çoğu da dahil olmak üzere personelin büyük kısmı hastanenin en küçük hastaları için tıbbi bakım planında değişiklik yapmayı düşünürken genellikle onun fikrini alırdı. 4. seviye YYBÜ'deki kıdemli hemşire olan Rebecca, gerçekten prematüre bebek konusunda uzmandı ve o gece bana söyledikleri sadece araştırmamı değil, hayatımı da değiştirecekti.

Neyse ki çoğumuz yeni doğmuş prematüre bebeklerin gün boyunca sadece hayatta kalabilmek için katlanmak zorunda oldukları mücadelelerin farkında değiliz. Ufacık ve kırılgan bedenleriyle küçücük, yarı saydam evlerinde tek başlarına hayatta kalmak için savaşmak zorundalar. Kabaca tasarlanmış yapay rahimler olan bu kuluçka makineleri, bebekler büyüyünceye ve artık onlara ihtiyaç duymayacak kadar güçlü olana kadar kontrollü ortamlar olarak hizmet vermektedir.

4. seviye YYBÜ'de genellikle prematüre yenidoğanların en genç ve en hasta olanları bulunur. Burada kullanılan inkübatörlerin birçoğu bebekleri dış dünyadan koruyarak enfeksiyon riskini düşük tutan bir hava filtreleme sistemine sahiptir. İnkübatörler ayrıca, doğru miktarda nem de sağlar. Bebekler çok erken doğduklarında derileri genellikle henüz oluşmamıştır ve dehidrasyonu önlemek için gereken uygun korumayı sağlayamaz.

Bu pleksiglas muhafazaları işgal eden çok az sayıdaki değerli kişiye, muazzam miktarda teknoloji ve beşeri sermaye yatırılıyor. Hemşireler, doktorlar ve aile üyeleri; bebekleri hayatta tutmaya yardımcı olmak, onları büyümeye ve gelişmeye teşvik etmek için sürekli bir mücadele içindeler.

YYBÜ'deki ekipmanın seslerine alışmak gerçekten de asla mümkün değildir. Fanlar mırıldanır, monitörler vızıldar ve ara sıra bir alarm en tecrübeli sağlık personelinin bile yönünü şaşırtacak kadar yüksek sesle çalar. Bir araştırmanın, modern tıbbın ışık ve ses gösterisinin prematüre bebeklerin sağlığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini göstermesi hiç de şaşırtıcı değildir. Bu, bugünlerde doktorların düzeltmeye çalıştığı bir şey.

YYBÜ'ye önce tıp öğrencisi sonra da doktor olarak girişim zor ve hızlıydı. Orada geçirdiğim süre saf huşu ile mutlak dehşet arasında gidip geliyordu ve çoğu zaman her iki duyguyu da arka arkaya ve bazen aynı anda deneyimliyordum.

Ancak zaman, çoğunlukla beklemekle geçiyor. Yıllar içinde elde ettiğimiz tüm tıbbi gelişmelere rağmen bu genç bedenlerin ihtiyaç duyduğu şey hepsinden önce zaman. Bebekler zamana karşı yürütülen yarışın tam zıttı durumundadırlar; biyolojilerinin olgunlaşabilmesi için olabildiğince çok zamana ihtiyaçları vardır. Elbette farklı nedenlerden dolayı YYBÜ'ye girerler ancak çoğu durumda orada olmalarının nedeni erken doğumun diğer organlardan daha uzun sürede gelişen beyin ve akciğerleri tehlikeye atmasıdır.

Çoğu zaman en genç prematüre bebekler için en büyük zorluklardan biri ve hayatta kalma şanslarını belirleyen şey akciğerlerinin gelişme derecesidir. Prematüre bebeklerin akciğerleri olması gerekenden çok önce yaşamla uyumlu bir hızda oksijen almak ve karbondioksit salmak zorundadır. Hâlâ bazı bebeklerin neden erken doğduğundan emin değiliz ancak şü-

kürler olsun ki zamanla hayatta kalma olasılıklarını artırmak için iyileştirilmiş müdahaleler geliştirdik.

Vücut ısınısını düzenlemek ve her zaman kolay bir hedef arayışında olan trilyonlarca mikrobi kontrol altında tutmak bazı prematüre bebekler için ağır olabilir. Dış zorluklarla karşılaşmaya hazır olmadan çok önce rahmin koruyucu kılıfından ayrılan bu bebeklerin, doğum tarihlerinden aylar önce hayatta kalabilmeleri bir mucize. Ama hayatta kalırlar. Doğumdaki gebelik yaşından yol boyunca beklenmedik engellere kadar her türlü şey nihayetinde prematüre bir bebeğin ölümüne veya hayatta kalmasına katkıda bulunabilir. Üstelik şaşırtıcı bir şekilde hayatın zorlu olumsuzluklarıyla başa çıkmada potansiyel başarının en önemli göstergelerinden biri, tam da o anlarda keşfetmek üzere olduğum gibi basit bir şeye indirgeniyor.

Jordan ve Emily'yi inceledikten sonra Rebecca uzun bir koridor boyunca bana eşlik edip beni ebeveynleriyle biraz zaman geçirebileceğim sessiz bir odaya götürdü. Hastaneler genellikle ilgili ailenin rahat bir şekilde bir araya gelebileceği fiziksel alana sahip değildir. Böyle konuşmalar için bir odamız olduğu için şanslıydık.

İkizleri için bakım planımızı tartışmak üzere Sandra ve Thomas'la oturdum ve çok geçmeden kendi ebeveynlik yolculuklarını anlatmaya başladılar. Pek çok başarısız denemeden, çok sayıda hormon enjeksiyonundan ve hatta tüpte dölleme denemelerinden sonra çocuk sahibi olmaktan neredeyse tamamen vazgeçmişlerdi. Fakat sonunda olmuştu. Hamilelik haberini alınca sevinmişlerdi ancak ilk başta fazla heyecanlanmaya çalıştılar. Kişisel deneyimlerinden iyi haberin ne kadar çabuk kötüye dönüşebileceğini biliyorlardı. Ancak günler ve haftalar geçtikçe yavaş yavaş bu hamileliğin gerçekten mutluluğa yol açabileceğine inanmaya başladılar. Sonogram, Sandra ve Thomas'ın sadece bir değil, iki çocuğa sahip olduğunu gös-

terdiğinde sonunda bir aile sahibi olma hayalleri gerçek oluyor gibiydi.

Tam rahat nefes almaya başladıklarında yeniden sorunla karşılaştılar. Brooklyn'deki sessiz dairelerinin iki küçük çocuğun sesiyle canlanıp dolmasının nasıl olacağını hayal ederken bir anda ikizlerinin hayatta kalmasını umarak dua etmeye başladılar.

Rebecca bir gece geç saatlerde Jordan'ın görünüşünden endişlendiği için bana çağrı bıraktı. Yılların tecrübesi ona şunu öğretmişti: İçgüdülerini neredeyse her zaman haklıydı. İkizlere kabul edildikleri günden beri baktığımdan onları görmek için sabırsızlanıyordum; kabul edildikleri ilk günden beri çok hızlı değişiyorlardı. Yani Rebecca'dan gelen bu haber üzücüydü. YYBÜ'de iki hafta geçirdikten sonra Emily ve Jordan neyse ki kendi başlarına iyi bir şekilde nefes almaya başlamışlardı ama henüz tehlikeyi atlatmadıklarını biliyordum.

Jordan'ın kuluçka makinesine giderken bu çocuğa yardım eden makinelere bağlanan kabloları takılmamaya çalıştım. Rebecca, odaya her girdiğimde yaptığım aynı rutini -ellerimi yıkamak, önlük giymek, eldiven ve maske takmak- tamamladıktan sonra benimle Jordan'ın yatağının başında buluştu. İkimiz de bu kadar genç hastalar için işlerin tehlikeli olabileceğini biliyorduk. Rebecca o sırada beni, Jordan'ın durumuna dair kendimi en kötüsüne hazırlamam konusunda uyardı ve de haklıydı. On iki saat sonra Jordan vefat etti.

Birkaç yıl sonra Rebecca ile yeniden karşılaştım ancak bu sefer hastanenin kafeteryasında idik. Farklı bir kuruma geçmiş ve konferans vermek için geri dönmüştüm. Yıllar süren özverili hizmetin ardından Rebecca ayın sonunda emekliliğe hazırlanıyor ve yedi torunu ve iki torun çocuğu ile daha fazla zaman geçirmeyi dört gözle bekliyordu. Ona o gece YYBÜ'deki deneyiminin aklımda hâlâ çok taze olduğunu söyledim.

“Evet, asla unutulmuyor. Her birinin yüzünü hâlâ hatırlıyorum.” dedi ve bir yudum almak için kahvesine uzandı.

“Sana sormak istediğim bir şey var.” dedim. “YYBÜ’deki o gece, Jordan’a ne olacağını nasıl bildin? Geceyi çıkarmayacağını düşündüren şey neydi?”

“Emin değilim ama bu işi bu kadar uzun süre yapınca bazı şeyleri hissetmeye başlıyor insan ve yaptığımız şeylerin çoğu şahsi karar. Hatta bazen laboratuvar sonuçlarının veya testlerin başlangıçta size göstermediği bir şey bile olabilir. Belki bu bir içgüdüdür. Yine de kesin olan bir şey var ki YYBÜ erkekler için neredeyse her zaman kızlardan çok daha zordur. Sanırım sadece YYBÜ de değil. Eşimi kaybedeli on iki yıl oluyor, kız arkadaşlarımdan çoğu da artık dullar.”

Rebecca’nın benimle paylaştıklarını düşünürken bir süre sessiz kaldım. Büyükanne ve insanın yaşlanma yolculuğunun sonlarındaki erkek sayısının azlığını düşünmeden edemedim. Sanki klinik olarak şimdiye kadar araştırdığım ve deneyimlediğim her şey o anda bir araya geliyor, yıllarca süren çalışmaların sisinde net bir soru oluşturuyordu. “Bana hep öğretilen erkeklerin daha güçlü cinsiyet olduğuydu ancak bu, şimdiye kadar hem klinik hem de genetik araştırmamda gördüklerimin tam tersi. Öyleyse neden erkekler daha zayıf cinsiyet gibi görünüyor?” diye sordum.

“Belki de doğru soruyu sormuyorsun.” dedi düşünceli bir şekilde kahvesini karıştırırken. “Erkeklerin zayıflığını düşünmek yerine belki de sorman gereken soru şudur: Kadınları daha güçlü yapan nedir?”

REBECCA’NIN SORDUĞU SORUNUN cevabına altı yıl sonra ulaştım. Güzel bir yaz günüydü, sahile gitmek için mükemmel bir gündü. Güneş, çok uzun bir kıştan ve çok ıslak bir bahardan sonra nihayet ortaya çıkmıştı. Karım Emma’ya

baş başa ve sakince geçireceğimiz bir ânın sözünü vermiş ve o gün nöbette olmadığım için telefonumu bile kapatmıştım. Hatırladığım son şey çoğunlukla boş olan bir yolda batıya doğru giderken ve ilk kez birlikte dans ettiğimiz Leonard Cohen'in *Dance Me to the End of Love* şarkısını mırıldanırken elimi uzatıp onun elini tuttuğumdu.

Daha sonra görgü tanıkları bize, kırmızı ışıktaki durmayan ve saatte yetmiş kilometreden fazla hızla gelen biri tarafından boydan boya arabamıza vurulduğunu söyledi. Arabamız iki takla atmış. Çarpışma şiddetliymiş; arabamızın tavanı çökmüş ve hava yastıklarından hiçbirisi açılmamış. Arabadaki hasarın büyüklüğünden dolayı ilk müdahale ekipleri kendilerini korkunç travmatik yaralanmalara hazırlamışlar. Yaşadığımız için şanslıydık.

İkimizde de araba ters döndüğünde kırılan ve üzerimize yağın temperli camdan dolayı biraz morarma ve kanama vardı. Az önce yaşadıklarımız göz önüne alındığında yaralarımızın oldukça küçük ve oldukça benzer olduğu ortaya çıktı ancak Emma'nın yaraları biraz daha ciddiye. Yani hastaneye doğru hızla ilerleyen bir ambulansın arkasında sedyeye bağlıyken ne düşünüyordum, biliyor musunuz? Emma'nın iki X kromozomuna sahip genetik bir dişi olmasına ne kadar minnettar olduğumu düşünüyordum.

Rebecca'nın, kadınların hayatın hem başında hem de sonunda neden daha güçlü olduğunu kendime sormamı önerdiği zamanı düşündüm. Klinik çalışmamdan ve araştırmamdan, karımın yaraları benimkilerle aynı olsa bile, olasılıklar göz önüne alındığında, muhtemelen benden daha iyi ve daha hızlı bir şekilde iyileşeceğini biliyordum. Yaraları daha hızlı iyileşirdi ve üstün bağışıklık sistemi nedeniyle daha sonra enfeksiyon kapma riski de daha az olurdu. Sonuç olarak prognozunun benimkinden daha iyi olacağı neredeyse kesindi.

Bunun nedeni vücudunda iki X kromozomu olmasıydı, benimkindede ise sadece bir tane vardı. Cinsiyetler arasındaki temel kromozomal farklılıklara bakarsak tüm genetik dişilerin hücrelerinde iki X kromozomu varken genetik erkeklerin hücrelerinde bir X kromozomu ve bir Y kromozomu bulunduğunu görürüz.* İş, hayatın önümüze çıkardığı travmalarla uğraşmaya gelince genetik dişilerin seçenekleri vardır. Genetik erkeklerin yoktur.

İki cinsiyet kromozomumuz bize daha doğmadan önce biyolojik ebeveynlerimiz tarafından verilir. Karımın genetik üstünlüğü biz tanışmadan çok önce başladı. Annesinin rahminde sadece yirmi haftalıkken bile hayatta kalma konusunda benden daha avantajlıydı; bu, yaşam döngülerimiz boyunca her veri noktasında devam edecek bir avantajdı. Bu durum, mesleki tehlikeler ve intihar gibi diğer yaşam tarzı ve davranışsal risk faktörleri dikkate alsak bile yine de geçerli. Başından beri hayatımız ne olursa olsun, benden daha uzun yaşayacak gibi görünüyor.

Konu genel olarak uzun ömürlülük olduğunda hep karım kazanıyor. Örneğin, ikimizde de bulunan organlarımızda kanser çıkma ihtimali, bana göre onda daha düşük. Araştırmalar kadınların tedavilere erkeklerden daha iyi yanıt verdiğini gösterdiğinden, kansere yakalansa bile hayatta kalma şansı daha yüksek. Evet, kadınların meme kanserine yakalanma oranları daha yüksek ancak genel olarak her yıl kadınlardan daha fazla sayıda erkek kanserden ölüyor.

İmmünolojik açıdan bakacak olursak kadınların hem istilacı mikroplarla hem de kötü huylu hücrelerle savaşmada daha iyi, daha agresif olan bir bağışıklık sistemine sahip oldukları için ödedikleri bedel ise; bağışıklık sistemlerinin kendilerine zarar vermesi. Genetik dişilerin bağışıklık sistemlerinin kendilerine saldırması çok daha olasıdır; bu da lupus ve multipl

skleroz gibi hastalıklarda olan şeydir. Yani benim şanslı olduğum tek şey, otoimmün bir hastalık geliştirme riskimin daha düşük olması.

O gece hastaneye giderken, karımın hücrelerinin çoktan bölünmeye ve çarpma anında vücuduna girmiş olması muhtemel mikroplarla başa çıkmak için bir hücrel seçim sürecinden geçmeye başladığını biliyordum. Dokuları onarmak için kolektif genetik bilgilerinden yararlanmaya başlamışlardı. Bağışıklık sisteminin bir parçası olan lökositleri veya cildini oluşturan epitel hücreleri olsun, vücudunun her bölgesindeki hücreleri güçlendirilmiş ve esnek bir genetik seçim sürecinden geçecekti. Genetik olarak özdeş hücrelerden oluşan benim vücudumda ise bu seçenek yoktu.

Her genetik dışının her hücresinde iki X kromozomu olsa da her hücre bunlardan sadece birini kullanabilir. Karımın hücreleri ya babasından miras aldığı X kromozomunu ya da annesinden miras aldığı X kromozomunu kullanıyor. Benim hücrelerimse bu lükse sahip değil. Hücrelerimden her biri annemden miras aldığım aynı X kromozomunu kullanmak zorunda. Oysa Y kromozomum yaşadığımız kazadan sonra bana hiç yardımcı olamadı, orada oturup çaresizce izledi sadece.

Farklı X kromozomlarını kullanma yeteneği, eşimin genetik üstünlüğünün ana nedenlerinden biridir. Odamız, üzerinde 'geçmiş olsun' yazan balonlarla dolduğunda vücudundaki hücreler farklı X'ler kullanıyordu ve hızla bölünmeye devam ediyorlardı. Annesinden gelen X'i kullanan hücreler ile babasından gelen X'i kullanan hücreler arasında %50'ye %50 bir bölünmeyle başlayan süreç, şimdi hızla belirli bir X'i kullanmaya doğru evriliyordu; hangisi gereken işi yapmakta daha etkiliyse ona doğru.

İlk acil müdahale ekipleri gelmeden önce bile bu beyaz kan hücrelerinin çoğu, bir X'i diğerine tercih ederek bölünüyordu.

İyileşebilmek için hücrelerde gerçekleşen sadece en iyi X'i kullanma rekabeti, muhtemelen vücudunun diğer her yerinde de oluyordu. Aynı şeyi bulmayı umarak benim kanımı inceleyediniz hayal kırıklığına uğradınız.

İki X kromozomuna sahip olmak, dişileri genetik olarak daha çeşitli kılar. Üstelik bu çeşitli genetik bilgiye güvenme yeteneği, kadınların her zaman zirvede olmasının sebebidir. İster bir bebeğin YYBÜ'de hayatta kalması ister bir kadının enfeksiyonlarla mücadele yeteneği isterse de genetik bir dişinin X'e bağlı bir zihinsel engele sahip olma riskinin daha az olması olsun; bunların tümü kadınların erkeklere göre bir dereceye kadar daha iyi bir genetik esnekliğe sahip olduğu gerçeğine indirgeniyor.

Aynı türe ait olmamıza ve farklılıklarımızdan daha çok benzerliklere sahip olmamıza rağmen dişilerin genetik olarak daha donanımlı olmasının önemli bir nedeni vardır ki varoluşumuz milyonlarca yıldır buna bağlıdır: Genetik olarak daha güçlü cinsiyet olmak, dişilerin yavrularımızın hayatta kalmasını sağlayacak kadar uzun süre hayatta kalmasına izin verir ve bu da hepimizin hayatta kalması anlamına geliyor.

Orijinal genetik araştırmalarım ve klinik keşiflerim, yaşam deneyimlerim, meslektaşlarımdan çığır açan çalışmaları ve zamanlarının doktrinlerine meydan okuyan öncü bilim insanlarının bulguları şu yadsınamaz anlayışla sonuçlandı: Kadınlar daha güçlü cinsiyettir.

*X'in Hikâyesi'*nde, yaşam boyunca ortaya çıkan temel zorlukları inceleyeceğim. Genetik dişilerin, bu zorlukların üstesinden nasıl geldiğini; uzun ömürlülük, dayanıklılık, zeka ve kuvvet sözkonusu olduğunda erkekleri nasıl geride bıraktıklarını göstereceğim. Tıpta ve hemen hemen her alanda bu gerçeğin nasıl reddedildiğini ele alacağım.

Tıp fakültesindeyken bana erkek hastalarımın oranla daha fazla sayıda kadın hastamın yazdığım ilaçların sayısız yan etkisini bildireceği öğretilti. Ayrıca bunun olası nedeninin davranışsal olduğu, kadınların herhangi bir sorunu daha fazla dile getirdikleri ve genellikle doktorlarını erkeklerden daha sık gördükleri öğretildi bana.

Ancak bu sadece bildirme sıklığına ilişkin bir yanlılıksa neden bu kadar çok kadın önemli tıbbi müdahale gerektiren ciddi yan etkiler yaşıyor? ABD Genel Muhasebe Bürosu'nun piyasadan kaldırılan on ilaç üzerine yaptığı inceleme, bunlardan sekizinin kadınlar için tehlikeli olması nedeniyle geri çekildiğini ortaya çıkardı. Buna ek olarak kadınlara; kadınları tedavi etmesi beklenen doktorlar tarafından, düşüncesiz bir şekilde, aşırı doz kullanmaları tavsiye edilmektedir.

Tıbbi açıdan kadınların alkol gibi kimyasal bileşiklere karşı daha duyarlı olduklarını yıllardır bilsek de yine de çoğu zaman her iki genetik cinsiyete de aynılarmış gibi ilaç reçete ediyoruz. Bunun değişmesi gerekiyor. *Institute of Medicine of the National Academy of Sciences** şunları iddia eden bir raporu neredeyse yirmi yıl önce yayınladı: "Erkek veya kadın olmak, dikkate alınması gereken önemli bir temel değişkendir." Öyleyse bunu bir düşünelim.

Kadın hastalıkları ve jinekoloji dışında, modern tıpta hepimizin yararlandığı inanılmaz ilerlemeler; neredeyse tamamen sadece erkek katılımcılar, erkek denek hayvanları ve erkek doku ve hücrelerin kullanıldığı araştırmalardan üretildi. Klinik öncesi ilaç denemelerinde dişi denek hayvanları ile dişi doku ve hücrelerin yokluğunun yarattığı boşluklar; çoğu hekimi, genetik dişi hastaları için en iyi dozun veya tedavinin ne olabileceğini tahmin etmek zorunda bırakıyor.

* Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitüsü

Yaklaşık yirmi yıl önce keşfettiğim bir antibiyotiğin mikrop öldürme gücünü test etmek için çalışmalar tasarlarken kadınların temel ve klinik araştırmalara dahil edileceği konusunda ne kadar da saf olduğumu hatırlıyorum. Bulduğum ilaçlardan birinin etkilerini daha fazla test etmek için bağımsız olarak deneyler yürütme konusunda uzmanlaşmış bir şirketle teması geçtim, böylece bulgularımı doğrulayabilir veya çürütebildim. Şirketin benim adıma gerçekleştireceği çalışmaları tasarlarken eşit sayıda erkek ve dişi fare kullanacağını varsaydım. Nasıl da yanılmıştım. Sadece erkek fare kullandılar. Sonradan öğrendim ki bu şirket, bu konuda yalnız değildi. Herkes tamamen aynı şeyi yapıyordu. Nedenini sorduğumdaysa erkekleri kullanmanın daha kolay -ve daha ucuz- olduğu söylendi. İlginç bir şekilde keşfettiğim üzere dişi fareler çok daha güçlü bağışıklık sistemlerine sahip olabilir ve bu da her iki cinsiyette de enfeksiyonları eşit şekilde iyileştirmeye çalışan bir deneyin sonuçlarını karmaşıktırabilir.

Aslında kadınların fiziksel yeteneklerini yanlış anladık ve genetik güçlerini çok uzun süre dikkate almadık. *X'in Hikâyesi'*nde algımızın, sağlık hizmetlerimizin ve araştırma kültürümüzün nasıl değişmesi gerektiğini özetleyeceğim. Tıbbın geleceği ve bir tür olarak hayatta kalmamız buna bağlı.

HAYATIN GERÇEKLERİ

BU, SEÇİMLER HAKKINDA BİR KİTAP; her gün bilinçli olarak yaptığımız seçimler değil, her genetik kadında saniyede bir gerçekleşen biyolojik seçimler hakkında. Bu fenomen, annenin yumurtasının babanın spermini kabul ettiği anda, döllenme süreciyle birlikte başlar.

Tezimi geliştirirken ihtiyaç duyacağınız temel biyoloji bilgisi şudur: Her insan hücresinde toplam kırk altı kromozom vardır. Bunlardan ikisi cinsiyet kromozomlarıdır ve eğer XX çiftini miras aldıysanız genetik bir kadınsınız ve XY çiftini miras aldıysanız da genetik bir erkeksiniz.* Yirmi üç çift kromozomumuzun içinde, yaşamımızı mümkün kılan genetik bilgiyi sağlayan, öğretici ansiklopedi setleri gibi genler vardır. Yirmi üç çift kromozomumuza yayılmış, toplamda yaklaşık yirmi bin gene sahip olduğumuz düşünülüyor. Bazı kromozomlarımız diğerlerinden daha fazla gen içerirken aynı zamanda kromozomlarımızın her biri diğeri kadar önemlidir.

* Giriş bölümünde bahsettiğim gibi cinsiyet kromozomlarının birçok varyasyonu kalıtsal olabilir. Bunlar Turner sendromu olarak adlandırılan 45 XO, Üçlü X sendromu olarak adlandırılan 47 XXX, Klinefelter sendromu adı verilen 47 XXY, Jacob sendromu denen 47 XYY, Tetrasomi X olarak adlandırılan 48 XXXX ve Pentazomi X denen 49 XXXXX gibi nadir varyasyonları içerir.

Yirmi üç kromozom çiftinin her biri çoğunlukla aynı genlerin örneklerini paylaşır, tek istisna ise genetik erkeklerin bir X ve bir Y kromozomuna sahip olmasıdır. X kromozomu neredeyse bin gen içerir ancak Y kromozomu çoğu sperm yapımında görev alan yaklaşık yetmiş gene sahiptir.* Yıllar boyunca Y kromozomundaki genlerden birinin erkeklerin kulaklarında yaşlandıkça artan kıllardan da sorumlu olduğu düşünülüyordu, bunun tıbbi adı 'kulak hipertrikozu'dur. Daha yeni çalışmalar, bu göze çarpmayan yeteneğin bile artık yalnızca Y kromozomuna atfedilemeyeceğini ileri sürüyor.

Gebe kalma sırasında meydana gelen tüm bilimsel süreçleri henüz anlamadan, bir tür olarak evrimimizde bebek yapmak için cinsel ilişkinin artık gerekli olmadığı bir noktaya ulaştık. Manipülatif dölleme sanatlarında ustalaşma yolunda ilerliyoruz. Bir zamanlar bilim kurgu konusu olan ve insan yumurtalarını son derece steril laboratuvar koşulları altında vücut dışında dölleyebilen yardımcı üreme teknolojileri artık sıradan olmaya başladı. Ama bundan çok daha fazlasını da yapabiliriz. Üç farklı ebeveynin genetik ve hücre materyalini kullanarak bir çocuk yaratabiliriz ve hatta kendi DNA'mızı düzenleyebiliriz.

Yine de sözde 'doğal' olan süreç, basit olmaktan çok uzaktır. Yaklaşık beş yüz milyon sperm, yumurtaya doğru yolculuğa başlar ve annenin üreme yolunda olağanüstü bir hızla yüzer. Rahim ağzından ve rahminden geçerek sonunda iki fallop tüpünden birine girerler. Orada bir yumurtayla tanışırlar. O yumurtanın dış katmanlarından başarıyla geçen tek bir sperm bir X veya bir Y kromozomu taşıması biyolojik kaderini belirleyecek olan genetik bir rotayı tetikleyen şeydir. Yaşam

* Son araştırmalar Y kromozomunda bulunan genlerin çoğu için yeni sağlık etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Ne yazık ki genetik erkekler için haberlerin çoğu iyi değil. Y kromozomu hakkındaki bazı genetik bilgiler, artan iltihaplanmadan bağışıklık sisteminin koruyucu adaptif tepkisinin bastırılmasına ve hatta koroner arter hastalığı riskinin artmasına kadar her şeyle ilişkilendirilmiştir.

boyu kanser veya Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bir durum geliştirme riskinizden viral enfeksiyonlarla savaşma yeteneğinize kadar her şey, miras aldığınız cinsiyet kromozomlarına bağlı olarak o anda kararlaştırılır; XX (kadın) veya XY (erkek).

Biyolojik cinsiyetiniz her zaman toplumsal cinsiyetinizle aynı değildir. Toplumsal cinsiyet, cinsiyet kromozomlarınıza değil daha çok erkeklik, kadınlık ya da ikisinin arasında ya da ötesinde herhangi bir hisse bağlıdır. Toplumsal cinsiyet bir bireyin toplumda üstlenebileceği rolün yanı sıra bireyin benlik kavramı ve kendini tanımlamasıdır. Çocukların toplumsal cinsiyeti sıklıkla doğduklarında sahip oldukları dış genital anatomilerine ve cinsiyet kromozomlarına bakılarak atanır. Bu, doğum zamanından çok önce; örneğin, bir sonogramdan veya anne üzerinde yapılan bir kan testine bağlı olan bir fetüsün kromozom testinden sonra bile gerçekleşebilir.

Bireyler cinsiyetlerini istedikleri şekilde kabul edebilir veya değiştirebilirler ve bu, yaşamın herhangi bir noktasında varsayılan cinsiyetle örtüşmeyebilir. Yine de konu cinsiyet kromozomlarına ve bunların yaşamlarımız üzerindeki muazzam etkilerine gelince başka seçenek yok. Kişi; bir Y kromozomuna, iki X kromozomuna veya bu ikisinin herhangi bir kombinasyonuna sahip olmayı seçemez.

İnsanlarda cinsiyet farklılaşması sözkonusu olduğunda genlerde fiziksel gelişimin seyrini değiştiren genetik varyasyonlar meydana gelebilir. Sadece Y kromozomunda bulunan *SRY* geni, fetustaki bipotansiyel gonadlardan testis oluşturma sürecini tetiklediği ve daha sonra testosteron salgıladığı için cinsel farklılaşmada çok önemli bir oyuncudur. *SRY* geni tarafından tetiklenen bu hücresel gelişim dizisi aynı zamanda erkek dış genital organlarının gelişmesini de sağlar. Ancak X ve Y kromozomuna sahip bir kişinin hücreleri testosterona yanıt vermezse bu nadir durumlarda dışarıdan dişi gibi gelişirken içten

t stislerle gelişecek ve uterus, fallop tüpü veya serviks  sahip olunmayacaktır. Androjen reseptöründe veya *AR* geninde kalıtımla geçen bir mutasyondan kaynaklanan genetik bir durum olan tam androjen duyarsızlığı sendromunda (TADS) olan şey, tam olarak budur. Bu XY bireylerinin çoğu, ergenlik başlayana ve adet olmadıklarıını fark edene kadar TADS olduğuunu bilmez.

Nadir de olsa iki X kromozomuyla doğan bir bebek, fiziksel gelişimi boyunca genetik bir erkek gelişimi gösterebilir. Bu durum, iki X kromozomuyla birlikte *SRY* genini barındıran Y kromozomunun küçük bir kısmı da miras alındığında gerçekleşebilir. Nadir olmasına rağmen bir  ocuğun *SRY* geni veya Y kromozomunun herhangi bir parçası olmadan da içsel ve dışsal açıdan bir erkek olarak gelişmesi mümkündür. Biyolojik bir erkek olarak dünyaya gelen Ethan adında bir oğlanın son derece nadir görülen bir cinsel gelişim sürecinin keşfine dahil oldum. Ethan iki X kromozomluydu ve *SRY* geni veya cinsiyetin tersine dönmesine neden olan başka herhangi bir genetik faktör olmadığı hâlde biyolojik bir erkek olarak doğmuştu; bunun genetik olarak mümkün olmadığı düşünülüyordu. Keşfettiğimiz şey, Ethan'ın *SOX3* geninin bir kopyasına sahip olduğu ve bu durumun genetik bir XX dişiyi fiziksel bir erkeğe d n şt rd ğu oldu. *SOX3* geninin *SRY*'nin genetik öncülü olduğu düşünülüyor ve her ikisi de cinsiyet farklılaşmasında çok önemli bir rol oynuyor.

İnsanın cinsiyet gelişimi karmaşıktır. Bugün bile genetikçiler ve gelişim biyologları, cinsiyet farklılaşmasının g r n ş e göre sonsuz yollarını çözmeye  alışıyor. Kromozomal cinsiyetin ve buna dayalı farklılıkların biyolojik olduğunu biliyoruz. Nedeni şudur: İnsan dişi yumurtaları yalnızca bir X kromozomu içerir ve bu nedenle çocuğun biyolojik cinsiyetini belirleyecek olan erkek spermidir. Bir sperm Y kromozomu taşıyorsa çoğu zaman genetik bir erkek  ocuk gelişecektir ve o çocuğun

içindeki tüm hücreler annesinden miras aldığı aynı X kromozomunu kullanmak zorunda kalacaktır. Öte yandan eğer bu sperm bir X kromozomu taşıyorsa o zaman döllenmiş yumurta önceden programlanmış bir genetik yol boyunca bir kadın olarak gelişecektir.

İnsanlık tarihinin büyük bölümü boyunca bir çocuğun cinsiyetinin nasıl belirlendiğini bilmiyorduk ya da en azından cinsiyetin nasıl farklılaştığını bilimsel bir kesinlikle kanıtlayacak araçlara sahip değildik. Pek çok teori vardı ve birçok kültürün saygın üyeleri tanrıların işaretlerine veya ayrıntılı ay takvimlerine güveniyordu. Hindistan'daki bazı insanlar doğacak çocuğun erkek olmasını garanti altına almak için eski Ayurvedik ilaçlara güvenmeye devam ediyor. Hatta bazı dindar kadınlar bana, aziz gibi bir çocuğa sahip olma şansını en üst düzeye çıkarmak için seks yaparken azizlerin resimlerine bakmaya teşvik edildiklerini söylediler.

Tarihsel olarak bir erkek çocuğa sahip olmanın önemi -özellikle konum ve mülkün yalnızca bir erkek mirasçı aracılığıyla aktarıldığı ataerkil bir toplumda- sonucu XY lehine çevirmek için insanları neredeyse her şeyi denemeye yöneltti. İki bin yıldan daha uzun bir süre önce Aristoteles, muhtemelen bir erkek vâris edinmesini isteyen bazı yaşlı erkek hamilerin emriyle dikkatini bu soruna çevirdi. Hayvanların embriyolojik kökenlerinden büyülenmişti ve karşılaştığı embriyoların hevesli bir toplayıcısı ve sergileyicisi olmuştu. Görece küçük ebatları ve elde etmesi kolay olduğu da göz önünde bulundurulduğunda özellikle bol miktarda bulunanlar, evcilleştirilmiş sıradan kümes hayvanlarının yani tavukların döllenmiş yumurtalarıydı.

Aristoteles, bulgularını M.Ö. 4. yüzyılın ortalarında yayınlanan *The Generation of Animals*'ın sayfalarında belgelledi. Bu kitapta Aristoteles, yaşamın başlangıcındaki bazı var-

yasyonları günümüzün bilimsel standartlarına göre doğru bir şekilde tanımlamaktadır. Bazı hayvanların -parçalara ayırdığı tavuklar gibi- yumurtalardan doğduğunu ancak plasentalı memelilerin bu dünyaya canlı doğumla geldiklerini, köpekbalıkları gibi bazı hayvanların yavrularınınnsa vücut içinde yumurtadan çıkabileceğini doğru bir şekilde teorileştirdi. Plasenta ve göbek kordonunun amacını çözen ilk kişinin Aristoteles olduğu düşünülmektedir.

Ancak konu erkek ve kadın gelişiminin nasıl farklılaştığına gelince Aristoteles'in teorilerinin hepsi geçerli kalmadı. Aristoteles, çocuğun cinsiyetini belirleyen şeyin cinsel ilişki sırasında erkek partner tarafından sağlanan ısı miktarı olduğunu varsaymıştı. Tüm bebeklerin gelişmesi için belirli bir miktarda ısıнын, gerekli enerjik madde olduğu düşünülüyordu. Baba tarafından embriyoya ne kadar fazla ısı sağlanırsa embriyonun daha sonra bir erkek çocuğa dönüşme olasılığı o kadar artar. Yeterli ısı olmazsa çocuğunuz bir kıza dönüşür. Ne de olsa dişiler o zamanın yöneticileri tarafından yarı pişmiş erkekler olarak düşünülüyordu. Tutkunun körüklediği ateşin ısısı ne kadar fazlaysa bir kadının erkek çocuk doğurma ihtimali o kadar yüksek oluyordu.

O hâlde o anda yeterince tutku yoksa ya da adam gerçekten heyecanlanamayacak kadar yaşlıysa ama yine de bir erkek vâris yaratmak istiyorsa ne yapmak gerekiyordu? Aristoteles'in çözümü basitti: Çift yılın daha sıcak aylarında gebe kalmaya çalışmalıydı ve elbette yaz bunun için ideal zamandı. Bunun saf şarlatanlık olarak görülüp reddedilmesinden önce bir çocuğun cinsiyetini belirlemede 'ısı'nın rol oynadığını söylerken Aristoteles aslında bir şeyin peşindeydi. Üstelik peşinde olduğu şey sadece insanlarla ilgili değildi. Timsahlar, kaplumbağalar ve bazı kertenkeleler gibi birtakım omurgalılar sözkonusu olduğunda döllenmiş yumurtaların kuluçka sıcaklığı bebeklerinin cinsiyetini etkileyebilir. Daha yüksek sıcaklıklar tim-

sahlarda ve Yeni Zelanda'ya özgü bir sürüngen olan tuatara fosilinde erkek gelişimini destekleyebilir. Ancak Avrupa gölet kaplumbağası ve mahmuzlu kaplumbağa gibi diğer birçok omurgalı türü için kuluçka sırasında daha yüksek sıcaklıklar altında dişilerin oluşmasına yol açar.

Bir erkeği 'pişirme' fikri uzun süre boyunca etkisini korudu ve hatta ilk dönemlerinde Hristiyan Kilisesi tarafından benimsendi. İnanması zor olabilir ancak yine de bir kadını -sadece gebe kalma sırasında değil, aynı zamanda hamilelik boyunca- çok fazla ısığa maruz bırakmanın erkek çocuk sahibi olma olasılığını artırdığını düşünen insanlar var.

Hamilelik sırasındaki ortam ısısına dair inançları ilk olarak Anna adlı hamile bir hastadan duydum. Zaten evde üç kızı vardı ve eşi ailesindeki tek erkekti; bu yüzden Anna'nın bu dördüncü çocuğunun erkek olacağına dair umudu vardı.

Onunla tanıştığımda bana hamileliğinden pek keyif almadığını söyledi. Anna inanılmaz bir baskı altındaydı. Kayınvalidesi daha fazla ısının çocuğun erkek olmasını sağlayacağına dair büyük bir inanç besliyordu ve Anna'nın iç vücut ısısını yükseltmek için bir Ayurveda ilacı tedarik etmişti.

Ne yazık ki hamilelik ile bu bitkisel ilaçların çoğu, bu çözümleri ve çaylar doğal yollarla elde edilse bile, bir arada olmamalıdır. Anna gerçekten de birkaç ay sonra bir erkek çocuk doğurdu. Oğlanın muhtemelen Anna'nın hamilelik süresince içtiği iksirin teratojenik etkilerinden kaynaklanan çok sayıda konjenital anomalisi vardı.

Aristoteles'ten bin yıldan fazla bir süre sonra, neredeyse tamamen erkeklerin öncülük ettiği tıp bilimi sayısız önemli fenomen anlayışı geliştirirken -İngiliz doktor William Harvey'in 17. yüzyılda kan dolaşımına ilişkin tanımından Edward Jenner'in 18. yüzyılda çiçek hastalığına karşı bir aşı kullanması

ve hatta Nobel Ödülü sahibi Wilhelm Conrad Röntgen'in 19. yüzyılın sonlarında X-ışını görüntülemeyi keşfi ve kullanmasına kadar- cinsiyetlerin nasıl belirlendiği konusunda hâlâ bilimsel bir fikir birliği yoktu. Aslında hem erkeklerin hem de kadınların genetik geçmişinin çoğu, erkekler tarafından tekrar tekrar yazılmış ve bu, benim görüşüme göre her iki cinsiyeti de tıbbi açıdan tedavi etme şeklimizi olumsuz etkilemiştir.

Kadın ve erkeklerin kökenlerine ve aralarındaki farklılıklara dair dar görüşlerden başka bir şey yokken cinsiyetin kromozomal temellerine dair anlayışımız nihayet 20. yüzyılın başlarında şekillenmeye başladı ve bu, öncü kadın bilim insanlarının yaptığı keşiflerin bir sonucu olarak gerçekleşti. Bunlardan biri de Nettie Stevens'di.

Stevens un kurtlarının kromozomlarını incelerken diğerlerinin bu kadar uzun süredir fark etmediği bir şeyi keşfetti. Un kurtlarında türün hem dişi hem de erkeğinin yirmi kromozoma sahip olduğu ortaya çıktı. (Hatırlayacağınız gibi, diğer yandan insanlar toplamda kırk altı kromozoma sahiptir.) Ancak erkeklerde yirmi kromozomdan biri diğerlerinden çok daha küçüktü. Stevens'in keşfettiği şey, Y kromozomuydu.

1905'te yayımlanan dönüm noktası niteliğindeki makalesinde Stevens, kromozomal cinsiyet belirlenmesi önermesinde bulundu ve bu süreci açıkladı. Çalışması, ilk kez, dişilerin XX cinsiyet kromozomu tamamlayıcısına sahipken erkeklerin XY'ye sahip olduğunu ortaya koydu. Cinsiyetleri benzersiz gelişim yollarına bölenin bu fark olduğunu anladı.

Üniversite yıllarında Stevens bize hiç anlatılmadı. Cinsiyet kromozomları konusundaki bilgimizin başka birinden geldiği söylendi; Stevens'in çağdaşı ve cinsiyet kromozomu belirleme sistemi kavramının yaratıcısı olarak lanse edilen kıdemli genetikçi Edmund Beecher Wilson. Ders kitabımın bahsetmeyi ihmal ettiği şey ise Stevens'in araştırma sonuçları yayımlan-

madan önce Beecher'ın bu sonuçlara erişebildiği idi. Ayrıca Beecher'ın -artık Stevens'inkine benzer sonuçlara sahip olan- makalesi, Beecher'ın da yayın kurulunda görev yaptığı *Journal of Experimental Zoology* dergisinin Ağustos 1905 sayısında aceleyle yayımlanmıştı.

Hiçbir zaman hakkı teslim edilmeyen bir başka kadın bilim insanı İngiliz genetikçi Mary F. Lyon'dur. Araştırması önemliydi ve bu kısa kitabımızda da anılmayı hak ediyor. Lyon, 1961 yılında *Nature*'da bir makale yayımladığında genetik dünyasını sarstı. Sadece tek bir sayfada genetik düşüncemizi ve anlayışımızı sonsuza dek değiştirdi. Hipotezleri ve bulgularının sonuçları bugün hâlâ araştırılmakta ve incelenmektedir. Farelerde tüy rengini inceleyen çalışmaları sayesinde Lyon, erkeklerin ve kadınların genetik olarak nasıl farklılaştığını anlamamız için temel oluşturdu. X kromozomu inaktivasyonunu tanımladı. Bu, dişi hücrelerdeki iki X kromozomundan birinin 'rastgele' pasif hâle geldiği ve gelişimin en erken döneminde, anne hamile olduğunu fark etmeden önce susturulduğu anlamına geliyor.

Şaşırtıcı olansa Lyon'un ileriye gören makalesinin üzerinden elli yıldan fazla zaman geçmiş olmasına rağmen X kromozomunun pasif hâle gelmesi veya bastırılmasında yer alan tüm adımları hâlâ tam mânâsıyla anlamıyoruz. Bir hücre yaşamın başlangıcında iki X kromozomu arasında nasıl seçim yapar? Bu bir yarışma mı? XY olan genetik erkeklerde, X kromozomunun pasif hâle gelmesi nasıl bastırılır?

Zorluklardan biri, bu esrarengiz sürecin gözlemlenemez olmasıdır. Bunun, yumurta rahme ilk yerleştikten sonra, gelişim sürecinde sadece yirmi hücre olduğu noktada gerçekleştiğini düşünüyoruz. Bu bilmeceyi çözenin bir yolu insan embriyoları ile in vivo çalışmak olabilir ancak bunun da kendi içinde etik zorlukları vardır.

Hamileliğin bu çok erken aşamasında, sonunda bir bebeği oluşturacak olan hücre grubu XX veya XY şeklinde bir kromozomal cinsiyete sahiptir. Yine de yalnızca XX dişi hücrenin her birinde bir X inaktivasyonu süreci meydana gelmeye başlar. Ve XX dişi hücreler, X'lerinin tamamını daha rahimdeyken, meraklı bilimsel gözlerden uzakken pasif hâle getirir. Bu nedenle insan hücrelerindeki X inaktivasyonu konusunda hâlâ bilmediğimiz çok şey var.

Bildiğimiz şeyse insan hücrelerinin X kromozomunda bulunan ve yakında susturulacak olan X kromozomunu baştan aşağı kaplayan bir yapı iskelesi oluşturan *X inaktif spesifik transkript* veya *XIST* adı verilen bir RNA genini kullandığıdır. Gelişimin bu erken evresinde her iki X kromozomu da susturulmaz ve her ikisi de *XIST*'i ifade eder ancak bunlardan yalnızca biri sonunda bastırılacak ve susturulacaktır. Erkek hücreler normalde birden fazla X kromozomuna sahip olmadıklarından X inaktivasyon sürecinin erkeklerde meydana gelmesi gerekmez.

Peki, iki dişi X kromozomundan hangisi susturulur? Çoğunlukla iki kromozomdan üstün olanı *XIST*'i alt eder ve aktif kalır. Örneğin, X kromozomu hasarlı veya anormal olan kadın hastalarım oldu ve hücrelerindeki bu hasarlı X kromozomu her zaman tercihen susturulan ve işlevsiz hâle getirilen kromozomdu. *XIST* iskelesi, X kromozomunu sıkarak ve sonunda Barr gövdesi adı verilen bir yapıya yoğunlaştırarak ve susturarak çalışır.* Her dişi hücre, bir aktif X kromozomuna ve bir Barr gövdesi biçiminde susturulmuş X kromozomuna sahip olur.

* Yakın zamana kadar, X kromozomunun uçlarında, kadınlarda susturulmuş X veya Barr gövdelerinde hâlâ aktif olan, yabancı otozomal bölgeler 1 ve 2 olarak adlandırılan, sadece iki küçük bölge olduğunu biliyorduk. Bu genetik bölgeler, X kromozomunun hacimli geri kalanıyla karşılaştırıldığında çok küçüktür; sadece otuz kadar gen veya sadece birkaç sayfa genetik materyal içerir.

İyi bir karma dövüş sanatında (MMA) olduğu gibi her hücrede sadece bir X kalır. Bu X inaktivasyon eşleşmesinde X kromozomlarının her biri eşitse susturmanın rastgele olduğu düşünülür; bir yazı tura atmak gibi. Bu süreç, susturulmuş X kromozomunun veya Barr gövdesinin dışı hücre için erişilemez hâle gelmesi ile sona erer. Ya da biz öyle düşünmüştük.

Lyon'un X inaktivasyonu hakkındaki makalesinden bu yana geçen 50 yılın büyük bir kısmında bir kadının hücresinin genetik mekanizmasının Barr bedenini açamadığını veya ona erişemediğini varsaydık. (Unutmayın; bu, susturulmuş X'tir.) Lyon'un yüzde yüz haklı olmadığı ortaya çıktı; susturulmuş X tamamen işlevsiz hâle getirilmiyor. Tam aksine kadınlar, trilyonlarca hücresinin her birinde iki X kromozomu kullanma olasılığına sahip; susturulmuş X hâlâ hücrenin hayatta kalmasına yardımcı oluyor. Susturulmuş X kromozomundaki genlerin yaklaşık dörtte biri aslında hâlâ aktiftir ve dışı hücreler tarafından erişilebilir durumdadır. Bu fenomene, 'X inaktivasyonundan kaçış' diyoruz.

Sonraki bölümlerde göstereceğim gibi başka bir X kromozomuna sahip olmak her hücreye fazladan genetik güç sağlar ve bu da dişilerin erkeklere nazaran sahip olduğu bir avantajdır. İşin gerçeği şudur: Eğer bir kadınsanız ve bu gezegendeki üç buçuk milyar diğer genetik dışı gibi hücrelerinizin her birinde iki X kromozomu varsa hücrelerinizin seçenekleri vardır. İşler zorlaştığında bu seçenekler hayatta kalmanıza yardımcı olur.

Daha önce bahsettiğim genomik ansiklopedi setindeki her cilt gibi, her kromozom her gün faydalandığımız genetik talimatları sağlar. Az önce yediğiniz fıstıklı dondurmadaki yağı parçalamanıza yardımcı olması için biraz daha fazla pankreas lipazına mı ihtiyacınız var? Sorun değil. Pankreasınızdaki hücreler biraz daha fazlasını yapmak için 10. kromozomda bulu-

nan *PNLIP* genindeki talimatları kullanacaktır. O dondurmadaki laktoz ne olacak? Yine sorun yok. Bağırsağınızı sıralayan hücreler şişkinlik yaşamayasınız diye gereken tüm laktazı -sütün içindeki şeker olan laktozu parçalayan enzim- üretmek için 2. kromozomda bulunan *LCT* geninden gelen talimatlara güvenebilir.

Öyleyse özellikle X kromozomu yaşam oyununda neden bu kadar önemlidir? Onsuz insan hayatı mümkün değildir. Hiç kimse en az bir X kromozomu olmadan doğmamıştır. Hayatı mümkün kılmanın yanı sıra beynimizi oluşturup hayatta tuttuğumuz ve bağışıklık sistemimizi oluşturduğumuz bir temel sağlar. İnsan vücudunun gelişimini ve birçok önemli işlevini düzenleyen, zengin genetik talimatlar bütünüdür.



KROMOZOMLARINI CİNSİYET BELİRLEMEK için kullanan dünyadaki tek canlı, insan değildir. İlk olarak yirmi yıl önce bal arılarıyla çalışmaya başladım ve araştırma alanlarım başlangıçta çok basit bir soruyla ateşlendi: Hasta olduğunda bir bal arısına ne olur?

Bal arıları genellikle kovanlarından uzakta çok sayıda çiçek kaynağından polen ve nektar toplamak zorundadır ve bu yolculuk boyunca her türlü mikroba maruz kalırlar.

İnsan gibi omurgalı hayvanların aksine bal arıları bir mikrop tarafından istila edildiklerinde enfeksiyonla savaşmak için antikor proteinleri üretmezler. Bunun yerine bu böcekler, kimyasal savaşta oldukça usta hâle gelmişler. Tıpkı talep üzerine çalışan kişisel bir eczane gibi bal arıları da bir mikrobik enfeksiyon geçirdiklerinde kendilerini tedavi etmek için kendi özel antibiyotiklerini üretebilirler. (Apidaecin gibi bu antibiyotiklerden bazıları tükettiğimiz balın içine gizlice girebilir.) Arılarla yaptığım araştırmanın amacı bal arılarının ürettiği

antibiyotikleri, enfeksiyonları olan insanları tedavi etmek için kullanıp kullanamayacağımızı keşfetmekti.

Bir genetikçi olarak bal arısı üretimi ve genetiği beni büyüledi. XX ve XY sistemine benzer bir şey kullanan kuşlar gibi diğer birçok hayvanın aksine bal arılarının cinsiyeti belirlemede benzersiz bir yolu vardır. Bir gün bir kovana açtığımda ve kraliçe arının bu kovanda aktif olarak yumurtladığını fark ettiğimde bunu hatırladım; üstelik o kraliçe arı gerçekten de olağanüstü bir yumurta üreticisiydi. Kraliçe arılar günde yaklaşık bin beş yüz yumurta üretebilirler.

Çocuklarının cinsiyetini belirlemede söz sahibi olmak için her şeyi yapan Aristoteles'in hamilerinin aksine kraliçe arılar, milyonlarca yıl önce cinsiyet seçme sanatında ustalaştılar. Kraliçe arı bırakacağı yumurtanın dişi işçi arıya mı yoksa erkek işçi arıya mı dönüşeceğine dair kararı kendisi verebilir.

İşleyiş şekli şöyledir: Kraliçe on altı kromozomlu bir yumurta bırakır ve daha fazla bir şey yapmazsa bu yumurta erkek arıya dönüşür.* Ancak kraliçe dişi bir işçi arı yapmak isterse vücudunda depolanan spermden bir parçayı da yumurtanın üzerine koyar. Bu sperm yumurta ile karışarak onu döller. Yumurtayı döleyen sperm on altı kromozom daha ekler ve toplam otuz iki kromozom olur. Bir dişi işçi bal arısı yapmak için bu kadar kromozom gerekir. İnsan dişileri fazladan bir X kromozom kopyasına sahipken dişi bal arılarının emrinde daha da fazla genetik seçenek vardır. Bu on altı ekstra kromozomun her biri, dişi bal arılarının erkek meslektaşlarından daha fazla genetik seçeneğe sahip olmalarına olanak sağlar.

Bir anlığına bunun üzerine düşünelim. Erkeklerle kıyasla fazladan yalnızca bir X kromozomuna sahip olan insan dişilerinin aksine dişi bal arıları ekstra bir sete sahiptir. Dişi bir

* Sağlıklı bir kovanda, verimli bir yazın ortasında dronlar, kovandaki toplam popülasyondaki 50.000 ila 75.000 arının yaklaşık %1 ila 15'ini oluşturabilir.

işçi arıya verilen tüm görevler göz önüne alındığında bu kadar fazla genetik materyale sahip olması şaşırtıcı değildir. Birincisi, kovanın mümkün olduğunca mikropsuz kalmasını sağlamak amacıyla dişi bal arıları kovayı korumak için muazzam miktarda zaman ve enerji harcar. Ayrıca avcılar tarafından tehdit edildiğinde de kovanın girişini korumak için hayatlarını riske atarak muhafızlık yaparlar. Dişi bal arıları aynı zamanda kovanın hayatta kalmak için ihtiyaç duyduğu tüm besin kaynaklarını bulma görevini de üstlenirler. Sonra nektarı bala dönüştürme görevi var ki bu, günlerce yoğun çaba gerektirir. Bal üretmenin ilk adımı nektarı sindirmek için enzim eklemektir. Bu sürece yardımcı olmak için dişi işçi arıların kanatlarını dakikada 11.400 kez çırpması gerekir. Sıvı nektarı kurutmaya yardımcı olmak ve sonunda onu bala dönüştürmek için dişi arıların yaptığı bu kanat çırpma hareketi gereklidir. Bugüne kadarki tüm bilimsel ilerlememize rağmen insanlar bu süreci başarıyla kopyalamanın bir yolunu henüz bulamadılar.

Dişi bir bal arısı nihayetinde temizlik görevinden koruma görevine ve sonrasında da kovandan ayrılarak polen ile nektar arama görevine geçebilir. Yarım kilo bal yapmak için toplamda iki milyon çiçeği ziyaret etmek gerekir ve bu 88.500 kilometrelik bir uçuş mesafesi katetmek anlamına gelir. Dişi bal arılarının toplama sürecinde avcılardan kaçarken yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'ndeki meyve, sebze ve tohum mahsullerinin %80'ini tozlaştırmayı başardığından bahsetmiyorum bile. Bu yetmezmiş gibi, iyi besini nereden alabileceklerini anlatmak için ayrıntılı bir dans yoluyla diğer dişi işçilerle iletişim kurarlar. Dişi bal arılarının böcek dünyasının ileri matematikçileri olduğu da keşfedildi. Avustralyalı ve Fransız araştırmacılar dişi arılara toplama ve çıkarma gibi aritmetik işlemleri nasıl yapacaklarını öğrettiler. Karmaşık bilişsel süreçleri gerçekleştirme kapasitesi gerektirdiğinden herhangi bir böceğin bu yeteneğe sahip olamayacağı düşünülüyordu. Ama dişi bal arıları bunu yapıyor.

Öyleyse bir erkek arının yapması için geriye ne kaldı? Cevap basit: Hiçbir şey.

Erkek arılar kovanın bakımını yapmazlar, kendileri için yiyecek üretemezler ve dişi işçiler tarafından canlı ve temiz tutulurlar. Kovanı savunmaya bile yardım edemezler. Bir dişinin sahip olduğu iğne yerine erkek arılar, iyi oldukları tek şey olan seks için kullanabilecekleri fallik bir yapıya sahiptirler.

Dişi arıları yapan sperm, genellikle uçuş sırasında kraliçe arı ile seks yapan, başka bir kovanın erkek arılarından gelir. Bir kraliçenin havadaki bakire seks uçuşu hayatında yalnızca bir kez olur ve bu süre zarfında elli kadar erkekle çiftleşir. Sperm, spermatheca adı verilen özel bir organda depolar. Kraliçe arıların spermi sadece dişi yapmak istediklerinde kullanmak üzere birkaç yıl boyunca içlerinde canlı tuttukları bilinmektedir.

Bir kovandaki erkek arıların çoğunun kıştan hemen önce kovulmasına şaşmamak gerek. Dişi işçiler zorlu aylarda onlara bakmak zorunda kalmak istemiyor. Bu erkeklerin çoğu, kovan dışında uzun süre dayanmaz ve sonunda açlığa, hava koşullarına veya avlanmaya yenik düşer. Dişi arının çalışkan ve karmaşık yaşamı için neden genetik seçeneklerin gerekli olduğunu anlamak kolaydır. Dişi bal arıları cinsiyetli dünyalarının tartışmasız şampiyonlarıdır.

İnsan dünyasına geri dönersek, dişilerdeki fazla X kromozomu onlara genetik çeşitlilik avantajını sağlar ve bu da onların yaşamın zorluklarıyla daha etkili bir şekilde başa çıkmalarına yardımcı olur. Kadınlar nihai biyolojik problem çözücülerdir; genetik takım çantalarında daha fazla çözüme sahiptirler. Her bir X kromozomunda yaklaşık bin gen varsa bu, kadınların bu genlerin her birinin farklı bir kopyasını kullanan hücrelere güvenebileceği anlamına gelir.

Ancak genellikle bu, tam bir yedekleme değildir. Daha çok, X kromozomunda bulunan bu genlerin her birinin tamamen

farklı bir versiyonudur. Şöyle düşünün: Herhangi bir eski tornavidaya ihtiyacınız varsa elbette bir erkekten onu genetik takım çantasından çıkarmasını isteyebilirsiniz. Ancak eşzamanlı olarak belirli iki tornavidaya ihtiyacınız varsa -biri Phillips başlıklı ve diğeri Robinson- o zaman bir kadına sormakta fayda var çünkü o ikisine de sahiptir.



KADINLARIN GENETİK ÜSTÜNLÜĞÜNE RAĞMEN

her yıl doğan kız çocuk sayısı, erkek çocuk sayısından azdır. İlk bakışta bu çok dikkat çekici bir fark gibi görünmeyebilir ancak bu fenomen ilgimizi hak ediyor. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100 kız çocuğu için 105 erkek doğuyor ve istatistik dünya genelinde hemen hemen aynı. Bunun, erkeklerin daha güçlü cinsiyet olduğunu kanıtladığını düşünebilirsiniz ancak bunun nedeni kadın oluşturma'nın çok daha zor olmasıdır.

Mary Lyon'un keşfettiği gibi sonunda bir dişi embriyoya yol açan hücrelerin tümü, X kromozomlarından birini kısmen kapatma ve güvenli bir şekilde istifleme gibi çok yönlü bir başlangıç gelişim sürecinden geçmek zorundadır. Genetikçilerin bildiği kadarıyla bu, gelişim sırasında meydana gelen en karmaşık işlerden biri olabilir ve dişi hücrelerin iki kromozom arasında seçim yapmasına izin veren şey budur.

Bu nedenle dünya yüzeyinin 160 kilometre altında oluşması için muazzam miktarda basınç ve enerji gerektiren elmaslar gibi,* kadınları da oluşturmak daha zordur. (Tam da bu nedenle ve tıpkı elmaslar gibi kadınların kırılması da daha zordur; direnç ve dayanıklılık üzerine olan bölümlerde bundan daha çok bahsedeceğim.)

* Daha ender görülen ve mavi renkli olan elmasların çok daha derinde, yer yüzeyinin 640 kilometre altında oluştukları düşünülmektedir.

X kromozomunun 'susturulması' planlandığı gibi çalışmazsa ne olur? Diğer memeliler üzerinde yaptığımız araştırmalardan bildiğimiz şey, eğer bir X kromozomu düzgün bir şekilde susturulmazsa ve bir genetik dışının tüm ilk hücrelerinde bir Barr gövdesine dönüştürülürse maalesef başarısız bir hamilelik olabilir. Hiçbir zaman tüm hücrelerinde iki tam aktif X kromozomu ile doğmuş bir insan olmamıştır ve hamilelik, her iki X'in yanlılıkla susturulduğu durumda da devam etmez. Bu nedenle hamileliğin ilk aşamalarında, genellikle bir kadın hamile olduğunu bile bilmeden, daha fazla dişi embriyo kaybedilir.

Erkek embriyoyu oluşturan hücreler çok daha basittir. Bu hücrelerin hiçbirinin susturulması veya bir Barr gövdesine dönüştürmek için bir X kromozomunu etkisiz hâle getirmesi gerekmez. Bu yüzden erkek oluşturmak daha kolaydır. Sonuçta sadece bir X'leri vardır.

Kadınların genetik üstünlüğüne gelecek olursak hikâyenin burada bittiğini düşünebilirsiniz. Ancak bu, hikâyemizin başladığı yerdir. Kadınların her bir hücre içinden seçim yapabilecekleri daha fazla genetik seçeneğe sahip olmasının yanı sıra bu farklı genetik bilgiyi hücreler arasında *paylaşma ve işbirliği yapma kapasiteleri de vardır. Bu tür hücrel işbirliği, birlikte çalışan ve engelleri aşmak için kolektif genetik bilgeliklerini bir araya getiren trilyonlarca dişi hücre arasında eşzamanlı olarak gerçekleşiyor.*

Bu üstün hücrel işbirliği, yalnızca kadınların sahip olduğu benzersiz bir direnç için verimli bir zemin yaratır.

2.

DİRENÇ: KADINLAR NEDEN DAHA DAYANIKLIDIR?

DR. BARRY J. MARSHALL umutsuzluğa kapılıyordu. Patolog Dr. Robin Warren ile birlikte hastalarının peptik ülser* ve hatta mide kanseri olmasına neden olanın bir mikrop olduğu teorisini geliştirdikten birkaç yıl sonra karşılarında tek bir sorun vardı: Kendilerini destekleyen pek fazla kişi yoktu. 1980'lerin başlarında, geleneksel tıp kurumu, onlardan daha iyi bildiğini düşünüyordu. Önemli bir araştırma veya yayın geçmişi olmayan, Batı Avustralya'nın önemsiz bir yerindeki bu küstahlar kim olduklarını düşünüyorlardı?

Dr. Warren ve Dr. Marshall 1981'de birlikte çalışmaya başlamadan çok önce tıp uzmanları, gastrit ve peptik ülserlerin çok fazla stresin ve baharatlı yiyecekleri içeren yanlış bir diyetin sonucu olduğunu varsayıyordu. Çoğunlukla da hiç kimse

* Günümüzde peptik ülser hastalığı (PÜH), bağırsağın mukoza zarındaki bir yara veya kırılmayı tanımlamak için kullanılmaktadır. Toplu olarak yaralar PÜH olarak adlandırılrsa da midede bir yara bulunduğunda buna mide ülseri denir; ince bağırsağın üst kısmında olduğundaysa duodenum ülseri denir.

bu iyi yer edinmiş dogmayı sorgulamıyordu. O zamanki yaygın tedavi, midede üretilen asit miktarını azaltan bir ilaç ailesi olan histamin H2-reseptör blokerlerinin kullanılmasıydı. Ülserlerin aşırı asit üretimine neden olan davranışlardan kaynaklandığı düşünülürse bu mantıklı bir seçimdi. Cerrahlar 'çok fazla asit' dogmasına meydan okumak bir yana, bu mantığı benimsemişler ve hayatlarını daha yönetilebilir hâle getirmenin kolay bir yolu olarak hastalarının midelerinin ve üst bağırsaklarının bir kısmını alma konusunda uzmanlaşmaya başlamışlardı. Nedense etkilenen hastaların çoğu erkekti.

Ancak Warren, ülserli hastalardan alınan biyopsi örneklerine patoloji mikroskobunda her baktığında kendisine öğretilen her şeye aykırı bir durum görüyordu. Warren, *Helicobacter Pioneers* kitabında, "Tıp ders kitaplarına ya da tıp birliğine değil, gözlerime inanmayı tercih ettim." diye yazdı. İlk çalışması, *Helikobakter pilori* adlı vida şeklindeki bir mikrobun neredeyse sadece erkek hastalarında gördüğü ülser ve mide kanserlerinin asıl nedeni olduğunu gösterdi. O zamanki kabul gören tıp öğretisi, midenin herhangi bir bakterinin hayatta kalması ve büyümesi için çok asidik olduğuydu, bu nedenle tıp alanında çalışan herhangi birinin bu doktorların bulgularını ciddiye alma olasılığı son derece düşüktü. Warren, "Aslında yaptığım şeye inanan tek bir doktor vardı. Psikiyatrist olan ve beni cesaretlendiren karım Win." demiştir.

Warren ve Marshall, mikroskoplarına her baktıklarında olmayan bir şeyi hayal etmediklerini biliyorlardı. Bu mikrobun asidik ortamda rahat bir şekilde yaşadığından hatta gelişmekte olduğundan eminlerdi. Bakterinin, midenin iç yüzeyinde iltihaplanmaya ve bunun da sonunda aşınmaya neden olabileceğini düşündüler.

Ülserlerin stres veya diyetle hiçbir ilgisi yoktu. Yapmamız gereken şey patojeni tedavi etmektir. Mikrobu öldür, hastalığı tedavi et.

Marshall 2010'da verdiği bir röportajda şöyle söylüyordu: "3 milyar dolarlık bir endüstriyi baltalayabilecek bir keşif yaptım." Tabii ki ilaç endüstrisine atıfta bulunuyordu ve bu doğruydü; insanlar ülserin sigara, içki, hayatın stresini hissetmek ve baharatlı yiyecekler yemekten kaynaklandığı fikrinden büyük miktarda para kazanıyorlardı. Midedeki asidi düşürerek ülserden kaynaklanan acıyı katlanılabilir hâle getiren tamamen yeni sınıf farmasötik ilaçlar geliştiren ve satan insanların neden ayak dirediğini hayal etmek çok zor olmamalı. Ancak bu ilaçlar hastaları gerçekten iyileştirmiyordu, sadece semptomları hafifletiyordu.

O hâlde görmezden gelinmekten veya ciddiye alınmaktan bıkan genç bir doktor ne yapmalı? Hem tıp alanındaki tutuculuk hem de ilaç şirketleri fikirlerinizi halı altına süpürmeye çalışıyorsa ne yapabilirsiniz? Dr. Marshall hastalarından birinden çıkardığı *H. pilori** mikrobu ile dolu köpüklü kahverengi bir sıvıyı içip hasta olmayı umdu ve oldu da. Başlangıçta Dr. Marshall hafif bir mide rahatsızlığı yaşadı ancak beşinci gün kusuyordu ve onuncu günde midesi iltihaplanmış ve tamamen *H. pilori* tarafından ele geçirilmişti. *H. pilori* enfeksiyonu nedeniyle iltihap ve gastrit vücudunu ele geçirdi ve tamamıyla gelişmiş bir ülser yolunda ilerledi. Karısı Adrienne devreye girdi ve Dr. Marshall'ı antibiyotiklerle iyileştirme zamanının geldiğine ikna etti.

Antibiyotikler midesindeki *H. pilori*'yi yok etti ve Dr. Marshall tamamen iyileşti. Ancak teorisini destekleyen ek deneysel kanıtlara rağmen o dönemdeki birçok klinisyen hâlâ ikna olmamıştı. Klinisyenlerin teoriyi ciddiye almaya başlaması için keşfini neredeyse on yıl daha bilimsel olarak savunmak durumunda kaldı. Marshall ve Warren dünyayı teorilerinin doğruluğuna ikna etmekle kalmayıp aynı zamanda da çığır açan

* Helicobacter pylori

keşifleri sayesinde 2005 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldüler. Dr. Marshall, karısı Adrienne'e *H. pylori* bulaştırmaya çalışmadığı için çok şanslı. Karısı bu deneye gönüllü olsaydı dünyanın her yerinden milyonlarca insan bugün gereksiz yere acı çekebilirdi ve ortada kutlanacak bir Nobel Ödülü de olmazdı. Eğer karısı ya da başka bir genetik dişi, onun yerine bu sıvıyı içmiş olsaydı deneyi başarısız olabilirdi.

Nedenini bilmiyor olsak da ülserin erkeklerde dört kat daha yaygın olduğunu çok uzun zamandır biliyorduk. Ama artık bunun erkeklerin, dişilerinki gibi virüs, bakteri vb. mikroplarla doğru şekilde savaşıma yeteneğine sahip olmadıklarına bağlı olduğu kesinleşti. Erkeklerin aciz olduğu şey; sadece mikroplara karşı genetik dişilerin gösterdiği kadar güçlü immünolojik tepki göstermemek değil, aynı zamanda bu mikroplar nedeniyle gastrit, peptik ülser ve hatta mide kanserine yakalanma olasılıklarının da daha yüksek olmasıdır.

Son araştırmalar erkeklerin ve kadınların *H. pylori* ile enfekte olduklarında farklı tepki göstermelerinin östrojen gibi hormonlar nedeniyle olabileceğini göstermektedir. Aslında erkek farelere estradiol adı verilen bir tür östrojen verilmesi, *H. pylori*'nin neden olduğu mide lezyonlarının şiddetini azaltmaktadır. İnsanlarda, insan mide adenokarsinomunun -mide kanseri olarak da bilinir- hücre dizilerini estradiol ile tedavi etmenin, bu hücrelerin büyümesini engellediği görülmektedir. Dolayısıyla daha fazla sayıda erkeğin kansere yakalanmasının tek sebebi yalnızca *H. pylori* olmayabilir. Genetik dişiler, enfeksiyonun yarattığı stresle başa çıkmada erkeklerden daha dirençlidir.

Vücudumuzdaki östrojen ve testosteron gibi cinsiyet hormonlarının seviyesindeki farklılıklar, miras aldığımız kromozomlar tarafından belirlenir. Testisler ve yumurtalıklar gibi cinsiyet hormonlarını üreten gonadlar, sahip olduğunuz cinsi-

yet kromozomlarına bağı olarak oluşmaktadır. Bir Y kromozomu miras aldıysanız ve gonadlarınız testis ise vücudunuzda östrojenden daha fazla testosteron olacaktır. Y yoksa kanınızda daha fazla östrojen olacaktır. Kadınlardaki direncin bir kısmı seks hormonlarının bir sonucudur, diğer kısmı ise birden fazla X kromozomuna sahip olmanın bir sonucu olarak dişi kromozomal çeşitliliği, işbirliği ve tabii ki bunun yarattığı üstünlükle ilgilidir.

Direnç -yani yaşamın zorluklarının ve sıkıntılarının üstesinden gelmek- sözkonusu olduğunda genetik seçenekler, kadınların en büyük zorluklardan birinin üstesinden gelmesine yardımcı olur: Barry Marshall ve Robin Warren'ın peptik ülser neden olduğunu keşfettiği patojenler gibi patojenler tarafından yok edilmemek.

Çevremizdeki trilyonlarca mikrop her zaman kolay bir hedef arayışındadır, bu yüzden her üst düzey organizma -bir meşe ağacı, bir Fransız buldog ya da bir insan- bir tür immünolojik savunma sistemine sahiptir. Deri ve sindirim antimikrobiyal enzimleri, patojenlerin giriş veya çoğalma şansını azaltan önemli engeller sağlar. Fakat fiziksel bir engel yeterli olmadığında ne olur?

Bağışıklık sistemi bu noktada devreye girer. Sadece patojenik ve kanserli haydut hücrelerle değil, aynı zamanda bağırsak kurtları gibi parazitlerle de başa çıkmak için gelişmiştir. Bağışıklık sistemi, kalp veya beyin gibi ayrı bir organ değildir. Üstelik bu iyi bir şeydir çünkü hem mekânsal hem de zamansal olarak her yerde, her zaman, sürekli aktif olması gerekir.

Erkekler ve kadınlar arasındaki genel farklılıklar ve çok sayıda mikrobiyal enfeksiyonla savaşma yetenekleri karşılaştırıldığında klinik sonuçlar çarpıcıdır. *Staphylococcus aureus* gibi bakteri, sifilize neden olan *Treponema pallidum* veya vibriozaya neden olan *Vibrio vulnificus* gibi mikroplar ele alındığında ka-

dınlar bu bulaşıcı mikroplarla savaşmada daimi olarak daha iyidir.

Güçlü bir bağışıklık sisteminiz olmazsa kendinizi üstesinden gelemeyeceğiniz bir *H. pilori* enfeksiyonu veya çok daha ölümcül bir rahatsızlığın kucağında bulabilirsiniz. Dişilerin savaşmakta daha iyi olduğu şey sadece bakteriler değildir. Ayrıca virüslerle de daha iyi savaşır.



YAĞMUR BARDAKTAN BOŞANIRCASINA YAĞIYORDU ve Tarn Nam Jai Yetimhanesi'ndeki pencerenin dışında su seviyesinin yükselmeye başladığını görebiliyordum. Sonunda tüm sokak sular altında kaldı ve çocukların, şehrin geri kalanıyla bağlantısı kesildi.

Bangkok'un, Doğu'nun Venedik'i olarak anılmasının bir nedeni var: İnsanları, hayvanları ve malları etkin bir şekilde taşımak için birçok kanal kullanılırmış. Sonradan bu kanalların üstleri kapatılmış. Ancak bunun gibi günlerde, 1997 yılı yağmur mevsiminin ortasında sanki geçmişe gidilmiş ve şehir sular altında kalmaya başlayınca ara sokaklar bir kez daha kanallara dönüşmüştü.

Su seviyeleri yükselmeye devam ettikçe Bangkok'un geçmiş ihtişamını düşünmek için fazla zamanım olmadı. Bakılması gereken bir düzine çocuk vardı ve bunlardan bazıları HIV pozitif. Bağışıklık sisteminiz, tam da bağışıklık sisteminizi yok etmek için evrim geçiren bir virüs tarafından yok edildiğinde her tür tıbbi yardıma ihtiyacınız vardır.

Su baskını ile ilgili sorun genellikle sadece su değildir, aynı zamanda suyun taşıdığı şeylerdir. Sokakta uçan küçük bir taha kalasın üzerinde daireler çizerek koşan gergin bir sıçanı fark ettim. Bu, kanalizasyonların yetimhanenin önünde hızla nehir hâline gelen sularla karıştığının bir işaretiydi. Tarn Nam Jai'de

HIV pozitif olan altı çocuk için normalden daha fazla mikrobiyal yüke maruz kalmak ciddi bir tehlikeydi çünkü HIV özellikle bağışıklık hücrelerini enfekte edip öldürüyor. Basit bir deri enfeksiyonu bile HIV ile enfekte kişilerde hızla ölümcül olabilir.

Bir komşu, su basmış caddelerde neredeyse neşeyle, şişirebilir bir sandalda kürek çekiyor; yükselen suların tuzağına düşen insanları kurtarıyordu. Bu yerel adam gibi Tayland'da tanıştığım diğer insanlar da son derece becerikli ve kendilerine yeten insanlardı; bu özellikler genellikle *sanuk* adını verdikleri bir konseptle birleşiyordu. *Sanuk*, kabaca 'eğlence' anlamına gelmektedir; bir şey *sanuk* değilse yapmaya değmez. Aynı zamanda, sokağınızı ve evinizi su basması gibi hayatın en kötü anlarıyla başa çıkmak için bir baş etme mekanizmasıdır. O yaz, *sanuk* hakkında ilk elden çok şey öğrendim ve insanların hasta çocuklara bakmak gibi korkunç koşullarla baş etmelerine nasıl yardımcı olduğunu gördüm.

Yetimhane yakın zamanda yenilenmiş, yetmiş beş yıllık tik ağacından yapılmış bir yapıydı. Göletli yemyeşil bir bahçe ile çevriliydi ve kuşların sürekli yüksek sesli cıvıltıları, kalabalık bir şehir manzarası ortasında yaşadığımızı zaman zaman unutmayı kolaylaştırıyordu. Yetimhane duvarlarının içindeyse Tayland halkına ciddi anlamda zarar vermeye başlayan, büyüyen bir salgının en genç kurbanları olan çocuklar vardı.

Tarn Nam Jai Yetimhanesi'ndeki tüm çocuklar HIV pozitif annelerden doğmuştu. 1990'ların ortasında birçok çocuk hâlâ rahimdeyken enfekte oluyordu. Komplike olmayan bir hamilelik sırasında HIV bulaşma ihtimali o zamanlar yaklaşık %50'di ve bu istatistik yetimhanedeki çocuklar için de geçerliydi. (Son zamanlarda Tayland hükümeti, HIV'in anneden çocuğa bulaşmasını fiilen ortadan kaldırmak için büyük adımlar attı ve bunu yapan ilk Asya ülkesi oldu.)

Yetimhanenin altında yatan fikir, HIV pozitif çocuklar için bir darülaceze ve HIV negatif olan çocuklar için bir evlat edinme merkezi oluşturmaktı. O zamanlar HIV testi hâlâ antikora dayalı olduğundan çocukları test etmek ve enfekte olup olmadıklarını öğrenmek için en az altı ay beklemek zorundaydık. Bağışıklık sisteminin B hücreleri adındaki özel hücreleri tarafından üretilen proteinler olan annenin antikorlarının doğduktan sonra çocuğun kanından temizlenmesi için normalde geçen süre budur.

Genç genetik erkeklerin kızlara oranla ne kadar savunmasız olduğunu Tarn Nam Jai'de geçirdiğim zamanda gerçekten fark etmeye başladım. Çocuklara bakmak zorunda kalan herkes, çocukların ne kadar sık hastalandıklarının farkındadır. Elbette bu durum, HIV pozitif çocuklarda çok daha fazladır.

Çarpıcı olan şeyse şuydu: Bir enfeksiyona yakalandıklarında genellikle HIV pozitif erkek çocukları, HIV pozitif kızlara göre daha erken ve çok daha ciddi şekilde hastalanıyordu. Bazen erkekler, HIV durumlarına bakılmaksızın kızlardan önce hastalanıyordu.

Nuu ve Yong-Yut ile Tayland'a ilk gittiğim dönemde tanıştım. İki çocuk birbirine tamamen zıt olsalar bile onları her zaman koşturup birlikte oynarken bulurdum. Nuu sessiz ve temkinliydi, bu yüzden ona Tayland'da 'fare' anlamına gelen takma bir ad verilmişti. Öte yandan Yong-Yut her zaman yüksek sesle şarkı söylüyor ya da Nuu'yu kızdırmanın yeni yollarını arıyordu. Takma adı, Tay dilinde 'güçlü dövüşçü' anlamına geliyordu ve ona bu takma ad, her zaman diğer çocuklardan daha hasta olduğu için verilmişti.

Benim için de Yong-Yut'un enfeksiyonlara oyun arkadaşından çok daha duyarlı olduğu aşikârdı. Her ikisine de aynı insan immün yetmezlik virüsü bulaştığı için bu pek mantıklı değildi. Yetimhaneye ne zaman yeni bir mikrop girse daha de-

neyimli personel herkesi uyarmaya başladığı, tıpkı Rebecca'nın on beş yıl sonra YYBÜ'deki erkek çocukları yakından takip etmem için beni uyaracağı gibi.

O dönem çocukların neden bu kadar zayıf görüldüğünü merak etmiştim. Nuun HIV enfeksiyonuyla neden yetimhanedeki bazı HIV pozitif çocuklardan daha iyi bir şekilde baş ettiğini ancak yıllar sonra öğrendim.

Bugün HAART adı verilen aynı antiviral ilaç kokteyli ile tedavi edildiklerinde bile,* HIV pozitif kadın ve erkeklerin genellikle farklı sonuçlara sahip olduğunu biliyoruz. HAART içinde bulunanlar gibi antiviral ilaçlar, HIV gibi virüslerin çoğalmasına müdahale ederek büyümelerini ve vücuda yayılmalarını yavaşlatır. HIV, tercihen CD4+ lenfositleri gibi bağışıklık hücrelerini enfekte edip öldürdüğünden dolaşımdaki virüslerin sayısının azaltılması vücudun bağışıklık sisteminin iyileşmesine olanak sunar. CD4+ lenfositleri gibi daha fazla sayıda bağışıklık hücresine sahip olmak, diğer fırsatçı mikrobiyal enfeksiyonlarla savaşmamıza izin verdiği için önemlidir.

Yine de HAART'a başladıktan sadece bir yıl sonra anlamlı bir şekilde daha fazla erkek tüberküloz ve zatürre geliştirir. Peki ama neden? Tıpkı erkekler ve ülser hakkındaki yanlış akıl yürütmemizde olduğu gibi, HIV enfeksiyonu sonuçları ve tedavisindeki bazı farklılıkların davranışsal olduğunu düşünürdük. Birçok kişi ilaçlarını özenle kullanmadıkları için erkeklerin HAART rejimine kadınlar kadar iyi yanıt vermediğini düşünüyordu. Ancak artık cinsiyet kromozomlarının vücudun HIV enfeksiyonlarına nasıl tepki vereceğinde de rol oynadığını biliyoruz. Örneğin HIV pozitif kadınlar, enfeksiyonun ilk yıllarında erkeklerden daha yüksek CD4+ lenfosit sayısına

* Yüksek derecede aktif antiretroviral terapi (HAART), HIV ile enfekte kişileri tedavi etmek için kullanılan ilaçların bir kombinasyonudur. HAART, HIV ile enfekte olan kişileri iyileştirmese de bu tedaviye erken başlamak genelde daha uzun bir yaşam beklentisi sağlar.

sahiptir ve bu, yukarıda belirtildiği gibi, immünolojik gücün önemli bir belirtecidir. Kadınların kanlarında, erkeklerden daha düşük HIV seviyelerine sahip oldukları da bulunmuştur. Bu, kadınların bağışıklık sistemlerinin, en azından başlangıçta, HIV gibi viral enfeksiyonlarla savaşmada çok daha güçlü olabileceği anlamına gelir.

İnsan vücudu bir mikrop tarafından istila edildiğinde immünolojik tepkinin omurgası, B hücrelerimizin antikor yapma yeteneğidir. B hücreleri esasen istilacıda bulunan ve immünojen adı verilen bir yapıyla özel olarak eşleşen veya bu yapıya uyan antikorlar üretme amacına sahip fabrikalardır. Üstelik bir antikor ile immünojen arasındaki uyum ne kadar sıkı olursa o kadar iyi çalışır. B hücreleri aktive olup bir kez savaştığında aynı mikrop tarafından yıllar sonra tekrar saldırıya uğrasalar bile hatırlayabilecekleri bir hafıza hücrelerini geliştirirler.

Birine her aşı yaptığımızda işte bu sistemi harekete geçiririz. Hastalara mikrobiyal immünojen içeren bir enjeksiyon yaptığımızda vücutlarının sıkı antikorlar üretmesine izin veririz, böylece bu patojenle karşılaşılırsa hayatta kalma mücadelesinde bir adım önde olurlar. Belirli bir istilacıya göre özel bir antikor üretmeseydik bu gezegende çok uzun süre hayatta kalamazdık.

Bir B hücresi istilacıya uyan bir antikor ürettiğinde derecelendirilir ve antikoru daha güçlü ve daha yakın bir uyum için iyileştirmeye devam eder. Uyum ne kadar iyi olursa enfeksiyondan kurtulma şansı da o kadar artar. Bu antikor eğitimi genellikle vücuttaki lenfoid dokuda gerçekleşir.

Genetik dişiler, mikrobiyal istilacıları hedef alan daha uyumlu antikorlar üretmek için benzersiz bir şekilde gelişmiştir. Daha da uyumlu antikorları üretmek için B hücreleri bir dizi mutasyona uğrar. Mutasyonlar vücudun antikor üretmek için kullandığı genlerde meydana gelirse daha uyumlu anti-

korlar oluşturabilirler. B hücreleri daha iyi antikor üretmek için eğitilirken mutasyonlar kısa sürede normalden bir milyon kat daha hızlı bir şekil alır ve bu süreç somatik hipermutasyon olarak bilinir. Hem erkek hem de dişi B hücreleri, bu antikor iyileştirme sürecinden geçer. Ama yine de B hücrelerini daha fazla mutasyon döngüsü yoluyla eğitene, en iyi uyan antikorları üretene ve sonuçta enfeksiyonlarla erkeklerden daha etkili bir şekilde mücadele edene kadar daha fazla enerji harcayan kadınlardır. Kadınlarda bu hipermutasyonun neden daha etkili olduğuna dair birden fazla teori olsa da şu açıktır: Kadınlar, immünolojik olarak mutasyonda erkekleri tam anlamıyla geride bırakmıştır.

Bu, kadınların antikor üretme ve kullanma konusunda neden daha iyi olduklarını açıklamaya yardımcı olabilir; onların B hücreleri daha güçlüdür ve mümkün olan en iyiye bulma yeteneğine sahiptir. X kromozomu bağışıklık fonksiyonuna dahil olan birçok gen içerir. Kadınların bağışıklık hücrelerinin her birinde aynı immünolojik genlerin farklı versiyonlarını içeren iki farklı X kromozomu vardır. Dolayısıyla kadınlar doğal olarak her türden bağışıklık hücresinden iki popülasyona sahiptir ve her biri, bir X kromozomunu diğerine göre baskın olarak kullanır. B hücreleri gibi genetik olarak çeşitli bağışıklık hücrelerine sahip olmak, dişi hücrelerin mümkün olan en iyi antikorları üretme konusunda daha iyi rekabet etmesini sağlar. Elbette erkeklerin aynı seviyede B hücresi rekabetine sahip olması mümkün değildir çünkü hepsi aynı X kromozomunu kullanmaktadır.

Kadınların daha iyi antikor üretme eğiliminde olmasının başka bir nedeni daha vardır. Pek çok kadın, bebeklerine yaşamın ilk aylarında ihtiyaç duyacakları antikorları sağlar. Bir fetüsün bağışıklık sistemi henüz anne karnındayken tam olarak aktive edilmez; bu, muhtemelen bir evrimsel adaptasyondur ve böylece anneye yanlış bir şekilde saldırmaya başlamaz. Bu

nedenle pek çok anne, bebeklerine anne sütü yoluyla antikor sağlar ve bu da immünolojik bir avantaj getirir. Araştırmalar anne sütüyle beslenen bebeklerin yıllar sonra okul öncesi dönemde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme riskinin azaldığını gösteriyor.

Daha fazla mutasyonun daha uyumlu bir antikor üretmesine neden olan bu süreç, aynı zamanda erkeklerde de korkunç şekilde yanlış gidebilir. *H. pylori* hipermutasyon sürecine girebilir ve mide duvarlarını çevreleyen epitel hücrelerinin gereksiz yere mutasyona uğramasına neden olabilir ve bu da sonunda mide kanserine yol açabilir. Hâlâ nedenini tam olarak bilmiyoruz ancak erkekler bir kez daha bu anormal sürece özellikle duyarlı görünüyor.



NİSAN 1924'te, Viyana'nın hemen dışında az bilinen bir yazara, kız kardeşi Ottla şefkatle bakıyordu. Uyanık olduğu saatlerine çok normal bir şekilde eşlik eden açlık sancıları işinin önüne geçiyordu. Ancak durumu kötüleştikçe ne kadar aç olursa olsun yemek yemesinin bir yolu kalmamıştı.

Mühürlenme sürecindeki bir Mısır tabutu gibi yemek borusu da kendisini dünyaya ve Franz Kafka için en önemlisi yemeye kapatıyordu. Kafka'nın sindirim sisteminin kapanmasına gırtlak dokusunda ilerleyen milyonlarca görünmez mikrop neden oldu. Bu korkunç duruma 'tükenme' adının verilmesine şaşmamalı, çünkü kurbanlar genellikle bir zamanlar canlı olan hayatlarını; eski benliklerinin tanınmaz, içi boş versiyonları olarak sonlandırdılar.

Tüberküloz (TB), kurbanlarını yıllar içinde yavaş yavaş tüketir. Hayvanları evcilleştirmeye başladığımızdan beri bu hastalık insanların hayatlarını mahvetti. Milyonlarca insanı öldüren bulaşıcı mikrop *Mycobacterium tuberculosis*, bugün

Mısır'dan Irak'a kadar uzanan ve o yıllarda Bereketli Hilal olarak adlandırılan bölgede yaklaşık on bin yıl önce enfekte sığırlardan insanlara atladığı düşünülüyor. Ancak bu sadece uzak geçmişin bir hastalığı değil; bugün on milyon insan hâlâ dünya çapında tüberkülozla mücadele ediyor.

Bu kurnaz mikrop tam ölçekli akut bir mikrobik saldırı ile savaşmak yerine zamanla vücudun savunmasını zayıflatır. Ömür boyu sürececek kronik enfeksiyon bir kez yerleştiğinde vücudu yıpratarak immünolojik savunmasıyla savaşır. Pratikte bu, diyabet nedeniyle veya HIV gibi başka bir enfeksiyonla savaşmaktan fiziksel olarak zayıflamış kişilerin verem hastalığına çok daha duyarlı olduğu anlamına gelir. Bu asimetrik mikrobiyal savaş saldırgana doğru yoğunlaştırılır ve zamanla da enfekte olanlarda sistematik olarak hasar bırakır.

Tüberkülozun kendine has semptomu kanlı balgamdan kırmızıya boyanmış beyaz bir mendildi. 17 ila 19. yüzyıllar arasında tüm ölümlerin yaklaşık dörtte biri tüberküloz nedeniyledi. Özellikle Sanayi Devrimi milyonlarca insanın tüberkülozdan kan kusmaya -buna verilen tıbbi isim 'hemoptiz'dir- başlamasına neden oldu. 19. yüzyılda tüberküloz salgınına birçok etmen katkıda bulundu. Konutlar içindeki yetersiz havalandırma enfeksiyonun yayılmasına yardımcı oldu; doğru beslenme eksikliği insanların mikroplara karşı bağışıklığını baskıladı ve hatta güneş ışığı eksikliği vücut tarafından üretilen D vitamini miktarını azalttı.* Tüberküloz sinsice bedenini ele geçirirken Kafka, bu klasik semptomları arkadaşı Max Brod'a yazdığı bir mektupta şu şekilde anlattı: "Her şeyin ötesinde yorgunluk arttı. Alacakaranlık durumunda koltukta saatlerce uzanıyorum. Doktor akciğerdeki sorunun yarı yarıya azaldığını iddia etse de durumum pek iyi değil. Hatta duru-

* Ortaya çıkan araştırmalar D vitamininin vücudun enfeksiyonlarla ve hastalıklarla savaşmasına yardımcı olan bağışıklık sistemini desteklemede önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.

mumun doktorun söylediğinin iki katından da daha fazla kötü olduğunu söyleyebilirim. Hiç bu kadar öksürük ve bu kadar nefes darlığı çekmedim, asla bu kadar zayıf olmadım.”

Tüberküloz vücudunun her tarafına yayılmaya devam ederken ve sonunda gırtlığını istila ederken Kafka öğürmeden yutabilmek için yemeğini yüzlerce kez çiğnemek zorunda kaldı. Kafka'nın hayatının son birkaç ayının ne kadar kötü geçtiğini tahmin etmek zor.

3 Haziran 1924 tarihinde sonunda tüberküloz komplikasyonlarına yenik düştüğünde Kafka kırk yaşındaydı. Max Brod'dan bitmemiş yazılarını okuyup yaymayacağına, bunun yerine hepsini ateşe vereceğine söz vermesini istedi. Brod, onu dinlemedi.

Brod, bulduğu kırık çanak çömlek parçalarını tekrar birleştirir gibi elindeki bölümleri ve parçaları Kafka'nın isteyeceğini hayal ettiği tamamlanmış işler olarak bir araya getirdi. Gerçek şu ki Kafka onları bitirmek için yaşasaydı *Dava* ve diğer romanlarının nasıl olacağına dair hiçbir fikrimiz yok.

Kesin olarak bildiğimiz şey, genetik bir erkek olmasının Kafka'nın romanlarını tamamlama ihtimalini kısalttığıdır. Tüm ilerici modern tıbbi gelişmelere rağmen, 2017 kadar yakın bir tarihte bile TB'den ölen 1,3 milyon insanın neredeyse üçte ikisi erkekti.

Hastalık karşısında kadın immünolojik üstünlüğünün bir başka örneği, Lübeck felaketi olarak bilinen talihsiz bir olaydır. 1929'da yılında TB'ye neden olan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ile kontamine olmuş bir Bacillus Calmette-Guérin (BCG) anti-tüberküloz aşısı 251 yenidoğana yanlışlıkla yapıldı. Kontamine aşı yapıldıktan sonra ölen yenidoğanların önemli bir kısmı erkek çocuklardı.

Genetik dişiler mikropları öldürmede gerçekten iyidir.* Dişilerin daha duyarlı görüldüğü sınırlı bakteriden biri de *Escherichia coli* ya da daha yaygın olarak bilinen adıyla *koli basildir*. Muhtemelen bu, kadınları *E. coli* gibi mikropların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hâle getiren anatomik faktörlerden -immünolojik faktörler değil- kaynaklanmaktadır. *Candida albicans*ın neden olduğu mantar enfeksiyonları da aynı nedenle kadınlarda daha yaygındır. Genetik cinsiyetlerin iç ve dış genital organları arasındaki anatomik farklılıklar göz önüne alındığında dişilerin bu kadar çok sayıda istilacı mikrobu savuşturabilmesi dikkat çekicidir.

Genetik cinsiyetten bağımsız olarak bu gezegende kolektif olarak hayatta kalmaya devam etmemizin önündeki en büyük tehdit her zaman bulaşıcı bir doğaya sahip olmamızdır. Yetmiş yıldan daha uzun bir süre önce antibiyotiklerin keşfedilmesinden sonra bile, mikrobiyal patojenler hâlâ dünyadaki en büyük katillerden biri olmaya devam ediyor. Tıpkı Kafka'nın zamanında korkunç sayıda insanı etkileyen ve öldüren TB gibi, bu mikrobun ortaya çıkan yeni türleri de artık cephaneliğimizde bulunan antibiyotiklerin çoğuna dirençli.

Bir zamanlar mikrobun öldüren antibiyotiklerin çoğu artık etkisiz olduğundan birçok ilaca dirençli tüberkülozun (MDR-TB) tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Daha fazla sayıda antibiyotiğe karşı bağışık olan ve daha geniş ölçüde ilaca dirençli olan ve tüberküloz (XDR-TB) adı verilen başka bir tür, daha da büyük bir tehdidi ortaya koymaktadır.

İnsanlar gibi mikroplar da dünyanın etrafında dolaşır. XDR-TB şu anda Amerika Birleşik Devletleri dahil dünya çapında 123 ülkede rapor edilmiştir. Bunu bilmek, profesyonel kariyerimin büyük bir bölümünü sürekli büyüyen süper bak-

* Genetik dişilerin erkeklere göre immünolojik bir avantaja sahip olmasının olumsuz bir yönü de var, bunu 5. bölümde daha derinlemesine inceleyeceğim.

teriler veya çoklu ilaca dirençli mikrobiyal enfeksiyonlar tehdidiyle mücadele etmek için yeni antibiyotik maddeler geliştirmeye adamamı sağladı.

Bağışıklık sistemimiz tek başına yağmacı mikroplarla başa çıkmak için yeterli olmadığında enfeksiyonları temizlemek için antibiyotiklere ve antiviral ilaçlara güveniriz. Bu ilaçlar çözümün sadece küçük bir parçasıdır çünkü en gelişmiş ve güçlü olanlarını kullandığımızda bile tüm mikroplar sonunda onlara dirençli hâle gelir. Ama her zaman olduğu gibi hayat, yoluna çıkan tüm engelleri aşmayı başarır. Bu nedenle, doğuştan gelen bağışıklık savunma sistemimiz hakkında olabildiğince çok şey öğrenmek önemlidir. Bugün en iyi antibiyotikler ve antiviral ilaçlar bile enfeksiyonlarımızı iyileştirmez; bunun yerine sadece biraz mola vermemize olanak sağlar ve mikroplara karşı savaşta bize yardımcı olurlar. İş bitirmesi gereken, hâlâ, kendi bağışıklık sistemimizdir.

İçinde yaşadığımız patojenik çorbada hayatta kalmak, insan türü olarak karşılaştığımız en büyük zorluklardan biridir. Şiddetli bir bakteriyel enfeksiyona karşı zafer kazanmak, en son influenza A türünü yenmek veya daha geniş anlamda tarih boyunca kıtlık ve salgın hastalıklarla ilişkili travmaya katlanmak; durum ne olursa olsun, kadınlar daha başarılı. Nedeni tamamen XX faktörüyle ilgilidir.

Bir genetikçi ve antibiyotik araştırmacısı olarak şunu söylüyorum: Kadınlar gerçekten bağışıklık ayrıcalığına sahiptir. Üstelik bu iyi bir şeydir çünkü bu gezegende şu an ve gelecekte hayatta kalmamız onlara bağlı.

3.

DEZAVANTAJLI: ERKEK BEYİNİ

NAOMI, AKORDEON TARZI büyük kahverengi bir klavye sıkıca tutuyordu. Oğlu Noah da onu sessiz bir şekilde yakından takip ediyordu. Oldukça uzun boylu bir gençti, ağırbaşlı bir yapısı vardı. Bekleme odasında Noah'nın yaşlarında genç bir kadın daha oturuyordu. Noah'ı fark edince telefonunda mesaj yazmayı bırakıp kafasını kaldırdı. Ama Noah ne ona ne de bize aldırış etmiyordu ya da öyle görünüyordu.

“Sürekli rüyamda sabahın erken saatlerinde Noah ile kahvaltı sofrasında oturduğumuzu görüyorum.” dedi Naomi karşıdaki sandalyeye otururken. Bu kliniğin muayene odası, diğer birçoğundan biraz daha büyüktü ve hatta iki penceresi vardı. Naomi'nin hemen yanında kolayca oturabileceği boş bir sandalye olmasına rağmen Noah, annesinin arkasında durmayı tercih etti.

“O bir kâse daha mısır gevreği alırken en sevdiği dersler ve okul sonrası etkinlikler hakkında konuşmaya devam ediyoruz. Sonra bana, bir sonraki hafta Şükran Günü yemeğine kız arkadaşını getirip getiremeyeceğini soruyor. Tam cevap verecekken

uyanıyorum... Noah iki yıl önce liseye başladığından beri bu rüyanın farklı versiyonlarını görüyorum.” dedi Naomi gözleri yaşlarla dolarken.

“Rüyanın benim için en zor yanı muhtemelen bunun gerçekleşmesinin hiçbir yolu olmadığını bilmem. Demek istediğim, Noah üç yaşındayken konuşmayı bıraktı ve o zamandan beri tek kelime etmedi. Onun için işe yarayan ne bir ilaç ne de bir diyet ya da tedavi var. Uzun zaman önce Noah’nın durumunu kabul ettim. Başka bir şey ummak benim için çok acı verici. Ama her gece yatağa girdiğimde kendimi, acaba kaçırdığımız bir şey var mı diye kendi kendime söylenirken buluyorum. Belki Noah bu rüya aracılığıyla bana bir şeyler anlatmaya çalışıyordur. Acaba genlerine tekrar bakarsak sonunda bir cevap bulabilir miyiz?”

Naomi’nin yanında getirdiği dosyada Noah’nın bebeklik yıllarından o güne kadarki tıbbi kayıtlarının kopyaları vardı. Konuşma patologları, psikologlar ve çocuk doktoru tarafından ayrıntılı değerlendirmeler yapıldı. Noah beş yaşındayken onun konuşmayı bırakmasına neden olduğu varsayılan otizm spektrum bozukluğu (OSB), bir uzman tarafından değerlendirildi.

Uzun bir süre boyunca yaygın olarak kabul edilen inanç, bir erkek çocuğuna OSB teşhisi konma olasılığının bir kıza kıyasla sekiz kat daha fazla olduğu yönündeydi. Erkek çocuklarındaki yüksek OSB oranının altında yatan nedenin, daha fazla sayıda erkek çocuğun nihayetinde tanı alabildiği tıbbi değerlendirmeye ulaşabilmesi olduğu düşünülüyordu. OSB’li kız vakalarının çoğu teşhis edilmediği için yıllarca bu doğru görünmüştü. Kızların semptomlarının erkeklerden farklı bir şekilde ortaya çıkabileceğinin farkında değildik. Bu, genetik cinsiyetlerin teşhis sayılarındaki bazı tutarsızlıkları açıklasa da durumu kesin olarak açıklamıyor.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* tarafından yayımlanan 2018 rakamlarına göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklere OSB teşhisi konulma olasılığı kadınlardan hâlâ üç ila dört kat daha fazladır. Cinsiyetler arasındaki farkları henüz tam olarak araştırmadığımız için erkeklerdeki OSB oranlarının neden bu kadar yüksek olduğunu hâlâ bilmiyoruz. Erkek çocukların beyinlerinde başka bir X'in olmaması veya bir Y kromozomuna sahip olmaları veya her ikisinin bir kombinasyonu buna neden oluyor olabilir.

Noah çok küçükken yapılan bazı genetik testlerin sonuçları hep normal çıktı ama Naomi, OSB için özel olarak bir genetik test olmadığını zaten biliyordu. Bana, Noah için başka bir şey yapamasak bile, genetik testler geliştiğine göre durumunun asıl nedenini bulma şansımızın olabileceğini söyledi.

Noah'nın bütün dosyası üzerinde çalıştıktan sonra kapsamlı çoklu gen panelini ve birkaç başka test daha istedim ve sonuçlarının gelmesini bekledim. Daha önce de olduğu gibi şimdi de mevcut, genişletilmiş genetik testlerle bile hepsi negatif çıktı. Naomi anlaşılabilir bir şekilde hayal kırıklığına uğramıştı. Noah'nın durumu hakkında yeni hiçbir şey öğrenememiştik.

Birkaç yıl önce tıp alanında çalışmayı bırakmış olsam da hâlâ Noah ve onun gibi diğer pek çok çocuğu düşünüyorum ve beyinlerindeki bir kromozom eksikliği nedeniyle zorlandıkları sayısız şey beni şaşkına çeviriyor. Erkeklerin beyinlerini oluşturan hücrelerde X kromozomal çeşitliliğinin olmaması, erkekleri, zihinsel engellerin gelişiminde rol oynadığı bilinen enfeksiyonlardan iltihaplanmaya kadar yaşamın hakaretlerine karşı daha kırılgan ve duyarlı hâle getirir. Bu gerçeğin Noah'nın durumuna doğrudan katkıda bulunup bulunmadığını

* Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

henüz bilmiyoruz ancak bir X kromozomunda bir şeyler ters gittiğinde erkeklerin güvenecek başka bir kromozomu olmadığını biliyoruz.

Her şey yolunda gittiğinde X kromozomundaki genlerin çoğu en iyi şekilde çalışan bir beyin üretmek ve bu beyin hayatta tutmak için planlara sahiptir. Ancak bu her zaman gerçekleşmez. Şu âna kadar, X kromozomunda bulunan bin genin yüzden fazlası zihinsel engelliliğin bir nedeni olarak tanımlandı. Bu koşullar, 'X'e bağlı zihinsel engeller' terimi altında bir araya toplanmıştır. X'te bulunan daha birçok genetik varyasyonun zihinsel engelliliğe neden olduğu düşünülüyor ancak henüz hepsini tanımlayamadık.

X'e bağlı zihinsel engelliliğin semptomları, çocukluk döneminin başlarında ortaya çıkar ve genellikle ortalamanın altında bir zekâ ile kendini gösterir. Bu semptomlar o kadar şiddetli olabilir ki insanların bağımsız bir yaşam sürmek için gerekli olan en temel becerileri edinmelerine bile engel olabilir. Bazen bu semptomlar neredeyse hiç algılanmayacak kadar hafif olabilir.

Genetikçiler, bu sorunlardan etkilenen kişilerin ailelerindeki kalıtım modelini inceleyerek zihinsel engelliliğin kaynağının X kromozomunda ne zaman ortaya çıktığını bilirler. X'e bağlı bir kalıtım modeli, ailede yalnızca erkek çocukların etkilendiği bir durumda aile ağacında ortaya çıkar.* Noah'nın dosyası üzerinde çalışırken Noah'nın çocuk doktorunun daha önce yaptığı tıbbi incelemelerin bazılarını özetleyen bir mektupla karşılaştım. Mektup, Frajil X sendromu adı verilen, orta ile şiddetli zihinsel engelliliğe neden olan ve erkekleri kadınlardan daha sık ve daha şiddetli etkileyen genetik bir durumun test edilmesi hakkındaydı. Noah'nın dayısı -Naomi'nin karde-

* Nadiren bu koşullar, aynı gende mutasyona sahip iki X kromozomunu miras aldıklarında kadınları da etkileyebilir.

şı- bu sorundan etkilendiği için Frajil X'e sahip olduğundan şüphelenilen Noah'nın Frajil X testi negatifti.

Frajil X adı, insanlardan alınan X kromozomunun mikroskop altında gözlemlendiğinde daha kırılğan ve kırılmaya meyilli görünmesinden geliyor. Frajil X'ten etkilenenlerin neredeyse %99'unun Frajil X zihinsel gerilik (FMR1) geninde X kromozomunun düzgün çalışmasını engelleyen bir anormallik var.

FMR1 geninin doğru çalışan bir kopyasından oluşturulan protein normal beyin gelişimi için çok önemli olan nöronlar arasında -sinaps adı verilen- bağlantılar kurmaya yardımcı olur. *FMR1* genindeki proteinden yoksun oldukları için Frajil X'e sahip bireylerin beyinleri ise doğru bağlantıları oluşturmamıştır. Bu konudaki genel tıbbi görüş, Frajil X sonucu bireylerde görülen bilişsel semptomların çoğunun nedeninin bu bağlantı sorunu olduğu yönündedir. Erkekler Frajil X sendromundan daha sık ve daha ciddi şekilde etkilenir çünkü nöronlar da dahil olmak üzere hücrelerinin her biri aynı Frajil X kromozomunu kullanır, yani sahip oldukları tek kromozomu. İşte bu nedenle beyni korumak konusunda tüm genetik dişilerin miras aldığı ekstra X kromozomu çok önemlidir. Bildiğimiz en karmaşık biyolojik sistemlerden birini inşa etmek ve bu sistemi hayatta tutmak için en iyi genetik bilgiye sahip olmamak sorun olabilir. Ama durumu genetik loto olarak ele alırsak şu âna kadar defalarca gördüğümüz gibi bir el daha loto oynayabilmek her zaman daha iyidir.

Uzun zamandır erkeklerin X'e bağlı zihinsel engelliliklere daha duyarlı olduklarını biliyoruz çünkü X üzerinde gerçekleşen mutasyonları genetik dişiler kadar iyi tolere edemiyorlar. Bahsettiğim gibi, X kromozomunda bulunan bin genin çoğu beynin oluşturulmasında ve korunmasında rol oynar.

Erkeklerin beyinlerini orantısız bir şekilde etkileyen sadece X'e bağlı koşullar ve OSB değildir. Yaşamın başlangıcından itibaren erkekler, gelişimsel olarak dezavantajlıdır. Erkek bebeklerin hayat boyu nörolojik komplikasyonlara neden olabilecek cinsiyet dezavantajı ilk olarak 1933 yılında araştırmacılar tarafından bildirildi ve bugün hâlâ geçerli. Artık, rahimden dış dünyaya çıkarken erkek çocukların dezavantajlı olduğunu biliyoruz, bu da bu çocukların gelecekte gelişimsel sorun yaşama riskini artırıyor.

Erken doğum ve doğum kaynaklı sorunlar, gelecekte karşılaşılabilecek zihinsel engel riskiyle ilişkilidir. Finlandiya'da gerçekleştirilen etkileyici bir araştırmada, 1987 yılında doğan 60.254 çocuğun her birinin sağlığı yedi yaşına kadar takip edildi. Çalışma, erkek çocukların doğumda sorun yaşama riskinin %20 daha yüksek ve erken doğum riskininse %11 daha yüksek olduğunu buldu. Çalışma ayrıca büyüme sırasında erkek çocukların geç gelişim riskinin iki-üç kat daha yüksek olduğunu ve 14.000'den fazla çocuktan oluşan bir alt kümede de erkek çocukların okula geç başlama ve özel eğitime ihtiyaç duyma konusunda daha yüksek risk altında olduğunu gösterdi.

2011 yılında CDC tarafından yayımlanan önemli bir çalışmada araştırmacılar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların on iki yıllık gelişimsel engellilik verilerine baktılar. Çalışma, 'erkek çocuklarda gelişimsel engelliliğin iki kat yaygın olduğunu ve çocuklarda özellikle dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, otizm, öğrenme güçlüğü, kekemelik ve diğer gelişimsel geriliklerin çok yaygın olduğunu' buldu.

*National Center for Health Statistics** tarafından Amerika Birleşik Devletleri için yayımlanan son rakamlar da benzer şekilde gelişimsel engellerin erkek çocuklarda, kızlarda olduğunu

* Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi

dan neredeyse iki kat daha fazla görüldüğünü ortaya koydu. Bu belirgin varyans belirli bir coğrafi konum veya belirli bir toplumla sınırlı değildir. Dünyadaki birçok çalışma, erkek çocuklarda genel olarak daha yüksek oranda gelişimsel engel bulunduğuna ilişkin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sonuçlara benzer bulguları bildiriyor.

Böyle bir durumda, erkeklere daha fazla ve kadınlara daha az tanı konma ihtimalini hesaba katsanız bile tanıların büyük bir çoğunluğu erkeklere konuyor olacaktır. Bu durum büyük oranda insan beyninin inşası ve hayata tutulmasıyla ilgili karmaşıklıkla ilgilidir.

Beyin basit bir organ değildir. Üstelik insan vücudundaki diğer her şey gibi miras aldığımız kromozomlarda ve genlerde bulunan talimatlardan oluşturulmuştur. O kadar karmaşık bir yapıdır ki ilk gelişim aşamasını tamamladıktan sonra bile nöroplastisite adı verilen bir süreçle sürekli şekillendirilmeye devam edilir. Bu değişiklikler öldüğümüz güne kadar sürüyor. Nöroplastisiteye sadece DNA'mız değil, aynı zamanda her an yaşadığımız her şey aracılık eder. Çocukluğu geride bıraktıktan çok sonra bile yeni beceriler öğrenebilmemizin nedeni budur.

Vücutta beyin gibi meydana getirilmesi zor olan birçok yapı vardır ve bu noktada da erkeklerin kadınlara göre bu yapıları düzgün bir şekilde meydana getirmede yetersiz olmaları şaşırtıcı olmamalıdır. Bu gelişim aksaklıkları, bir şekilde iyi huylu olan türlerden daha önemli bir konjenital malformasyona kadar değişiklik gösterebilir.

Bebekler yemek yemekte veya dillerini çıkarmakta zorlandıklarında tıbbi olarak ankiloglossi olarak bilinen dil bağı hastalığından mustarip olabilir. Bu, normalde dilin alt tarafına yapışan bir doku parçası olan lingual frenulumun düzgün şekilde bağlanmadığı bir durumdur. Dil olması gerektiği kadar

özgürce hareket edemez ve ağzda bağlı kalır. Dil bağıyla doğan erkek bebek sayısı kız bebek sayısının iki katıdır.

Alt ekstremitenin düzgün şekillenmediği bir durum olan yumru ayak veya talipes ekinovarus, genellikle fizyoterapi ve aşırı durumlarda ameliyatla tedavi edilir. Bebeklerde en sık görülen doğum kusurlarından biridir. Diğer pek çok konjenital anomalide olduğu gibi yumru ayak da erkeklerde iki kat daha yaygındır ve bunun nedenini bilmiyoruz.

Hayatta kalmaktan gelişmeye kadar hayatta biyolojik olarak yapılması zor olan hemen hemen her şey kadınlar tarafından daha iyi yapılır. 110 yaşını geçmenin neredeyse imkânsız olan başarısını ezici bir çoğunlukla başaran genetik cinsiyet, aynı zamanda en az gelişimsel zorluklara sahip olandır. Dünyaya baktığınızda -ülke ve kültürden bağımsız olarak- aynı şeyi görürsünüz. Erkeklerin beyinleri dezavantajlıdır.



DİŞİLER, YALNIZCA X'E BAĞLI zihinsel engellilik gibi rahatsızlıklara yakalanma konusunda daha düşük oranlara sahip değildir, aynı zamanda iki X kromozomuna sahip olmaya özgü bazı üstün yeteneklere de sahiptirler. Bu yeteneklerden bazıları sandığımızdan daha açıktır.

Bunun benim hayatımda nasıl vuku bulduğunu çok net hatırlıyorum. Eşim Emma ve ben ilk dairemizi yeniliyorduk ve bir gün bana bir avuç yeşil Pantone boya paleti göstermek için heyecanla eve geldi. Emma, Pantone örneklerinden birkaçını seçip masanın üzerinde önüme yerleştirdi. Papağan Yeşili (Pantone 340), Timsah Yeşili (Pantone 341) ve Yaprak Yeşili (Pantone 7725) vardı. Bana renklerin hepsi aynı görünüyordu. Ama o, çalışma odamız için 'Yaprak Yeşili'nin doğru renk olduğu konusunda ısrarcıydı. Karımın neden bahsettiği konusunda hiçbir fikrim yoktu. Dünyayı gerçekten iki farklı tonda görüyor olabilir miydik?

Renk körü olmadığımı biliyorum ama ben XY bir erkeğim. Elbette tüm kadınlar, erkeklerden daha iyi renk görüşüne sahip değildir. Sadece görsel olarak renk eksikliğine sahip olma ihtimalleri daha düşük ve daha fazla renk varyasyonu görme olasılıkları çok daha yüksektir. Genetik açıdan en iyi durumda olan erkekler bile salt normal renkli görüşe sahip olmayı arzulayabilir.

Kadınların retinasında renkli görme reseptörlerini oluşturmak için iki X kromozomundan yalnızca birini kullanan hücreler vardır. Bu, renkli görme işinden sorumlu bazı hücrelerin anneden gelen X'i, diğerlerinin ise babadan gelen X'i kullanıyor olabileceği anlamına gelir. Aynı genlerin farklı versiyonlarına sahip iki X kromozomunun kullanılması, kadınlarda renk körlüğünün niçin nadir olduğunu açıklar.

Bir kadının miras aldığı X kromozomlarının her birinden gelen ve renk görüşünü oluşturan reseptörler yeterince farklıysa sonuç görsel bir süper güç olabilir. Bilim insanları dünyayı gelişmiş renklerle görebilecek kadınların sayısını henüz kesin olarak saptamadılar ancak tahminler %5 ila %15 arasında hatta belki daha fazla. Renk dünyasının bu çok dolu sürümüne 'tetrakromatik görme' adı verilir ve buna sahip olan genetik dişiler, ortalama olan bir milyon yerine yüz milyon rengi görebilir. Normal bir XY erkeği hiçbir zaman tetrakromatik görüşe sahip olmamıştır ve olmayacaktır.

Böyle düşünmesek de aslında gözlerimiz, rahimde geliştikçe yüzümüze doğru büyüyen beynimizin çıkıntılarıdır ve etrafımızdaki dünyaya ilişkin bir tasavvur yaratması için beynimize ihtiyaç duyduğu bilgileri sağlar. Gözlerimizle ilgili inanılmaz olan şey, gözlerimizin 430 milyon yıl önce okyanusta yüzen ilk çeneli balığın gözlerinden yapı olarak temelde farklı olmamasıdır. Organizmalar, çevresinde bulunan şeyler arasındaki en büyük farklardan biri olarak şeylerin renklerini algı-

larlar. Işık gözümüze girer ve retinamıza çarpar ancak bundan önce korneamız UV ışığının çoğunu filtreler. Retinalarımız, dış dünyanın yansıtıldığı -tersine çevrildiği- ekrandır ve beynimiz daha sonra yansıtılan görüntüyü yorumlar. Görünür ışığı kaydeden hücreler, çubuk ve konilerdir.

Çubuk hücreler fotonları emer ve bunlara yanıt verir. Gözümüzdeki çubuk hücreler -her gözde yaklaşık 120 milyon çubuk hücre vardır- ışığı kaydeder ve her bir çubuk hücresinin içinde 1000 disk hâlinde paketlenmiş 150 milyon rodopsin molekülü vardır. Ayrıca retinalarımızda 6 milyon koni hücresi daha vardır ve bunlar da beyin dünyayı canlı renklere boyamasına yardımcı olmak için birlikte çalışmaktadır. Çoğu insan üç farklı tipte koni hücresine sahiptir. Her bir koni hücresi türü, bir dalga boyundaki ışığa yanıt verneye ve bu yanıtı beyne iletmeye yardımcı olan üç renkli görme geninden -*OPN1SW*, *OPN1MW* ve *OPN1LW*- bir reseptör kullanır.

Bu genlerden biri olması gerektiği gibi çalışmadığında beyin renkler arasındaki farkı ayırt etmesi daha zordur. *OPN1MW* gibi retinanın renkleri ayırt etmek için kullandığı üç genden birinin normal olarak çalışan bir kopyasına sahip değilseniz renkleri ayırt etme beceriniz çarpıcı bir şekilde bir milyon farklı tondan yalnızca on bine düşebilir.

X'e bağlı kırmızı-yeşil renk körlüğünde olan tam olarak budur. Renk körlüğüyle ilgili üç genden ikisi X kromozomunda bulunduğu için bu genlerin doğru bir şekilde çalışan bir kopyasını miras almayan erkekler muhtemelen çok daha sönük, kromatik bir dünyayı göreceklerdir.

Kapuçin maymunundan öğreneceğimiz bir şey varsa o da renk körü olmanın küçük ama önemli bir avantaj sağladığı olabilir. Bilim insanları renk körü erkek maymunların, kamuflé hâldeki yüzeyde yaşayan böcekleri bulma konusunda çok daha iyi olduklarını keşfettiler ki bu durumda renk kör-

lg protein ararken maymunlar için bir avantaj sağladı. Bu da renk körü erkeklerin ‘kamuflej kırma’ konusunda gerçekten iyi olduğuna dair bazı anekdotsal gözlemlerle oldukça iyi bir Şekilde örtüŐmektedir; yani erkeklerin kamuflej aldatmacasına kanmamasıyla. 1940 tarihli *Time* dergisinde yayımlanan bir makalede bildirildiği üzere, akranları aynı görevde zorlanan bir ordu hava kuvvetleri gözlemcisi askeri, bir tatbikatta kamufle edilmiş tüm topçu parçalarını havadayken tespit edebildi. Bunu nasıl yapabilmiŐti? Görünüşe göre renk kryd. Bu anormallik bazı durumlarda işe yarayabilir ancak sözkonusu hayatta kalma olduğunda daha fazla renk tonunu görmek paha biilemezdir ve bunu da sadece kadınlar yapabilir.

Concetta Antico, kadınların bu konudaki genetik üstünlüğünün güzel bir örneğidir. Antico sıradan bir görsel sanatçı değil. Dünyayı milyonlarca tonda görme gibi alışılmadık bir yeteneğe sahip. Sıradan bir insanın aksine Antico, yaklaşık doksan dokuz milyon daha fazla renk tonunu görüyor. O bir tetrakromat.

Çoğumuz trikromatik görüşe sahibiz; ‘tri’, dünyayı renkli görmek için kullanılan -ikisi X kromozomunda bulunan- üç ayrı geni kullanarak gördüğümüz gerçeğini ifade eder. Antico gibi bir tetrakromat, iki X kromozomunda bulunan ve iki renkli görme geninin farklı versiyonlarını kullanır.

Tetrakromatik görme, tüm genetik dişilerin genetik erkekler üzerinde sahip olduğu işbirliği gücünün bir örneğidir. Tüm kadınlar tam gelişmiş tetrakromatlar olmasalar bile, kadınların genel olarak ortalama bir erkeğin sahip olduğundan daha iyi renkli görme Şansı hâlâ yüksektir.

Görme o kadar karmaşıktır ki görmenin gerçekleşmesi için farklı hücre tiplerinin işbirliği yapması gerekir. Bir kadının, bir erkeğin hayal edebileceğinden daha fazla rengi görmesini sağlayan sadece başka bir X’e sahip olması gerçeği değil aynı za-

manda retinasındaki hücrelerin işbirliğidir. Bu işbirliği, erkeklerin yapamayacağı şeyleri kadınların yapmasına ve görmesine olanak sağlar.

Görsel dünyada genetik işbirliğinin kendini ortaya koyduğu başka bir yol ise şudur: Pazara ürün getiren çiftçilerin ortaya çıkmasından çok önce her gün taze meyve ve sebze elde etmek için muazzam miktarda çaba sarf etmemiz gerekiyordu. Hayvan arkadaşınızın neden insanların sahip olduğu aynı taze ürün gereksinimlerine sahip olmadığını hiç merak ettiniz mi? Çünkü başka bir şeye ihtiyaç duymadan, gerektiğinde L-askorbik asit veya C vitamini üretebilmektedirler. Bu kadar düşük kaliteli malzemelerden yapılmış yiyeceklerle hayatta kalabilmelerinin nedeni kısmen budur.

Bunu yapabilenler sadece kediler ve köpekler değildir. (İlginç bir nokta, kediler ve köpekler renk körüdür.) Primat kuzenlerimiz -ve bazı bilinmeyen nedenlerden dolayı yarasalar, kobay fareler ve kapibaralar- dışında gezegendeki diğer her memeli, yemeklerinde bulunan basit şeker glikozunu kullanabilir C vitaminine dönüştürebilir. Öyleyse bizim gibi primatların ne yapması gerekir? C vitamini üretmek için kırık C vitamini üreten psödogen* *GULOP* umuza güveniyor olsaydık yine de aynı sorunu yaşırdık çünkü hepimiz bozuk kopyalar miras aldık. Dişlerinizi korumak ve depresyon, iltihaplanma, yorgunluk ve diğer birçok semptomdan kurtulmak için çok çabalıyorsanız bir insan olarak taze meyve bulmanız gerekecektir.

Meyveyi bulmaya ve hatta tadına bile bakmadan ne kadar olgunlaştığını uzaktan tahmin etmeye olanak tanıyan görsel bir sistem, kendi C vitaminini üretemeyen insanlar adına ha-

* Psödogen, ilgili organizmalarda çalışan bir gene benzeyen ancak şimdi işlevini yitirmiş olan, genom içindeki bir DNA dizisi için kullanılan terimdir.

yatta kalmak için gerekli olabilir. Ancak bitkiler bize bedava bir bilgi vermek zorunda değildi ve onlar da kolayca hareket edemediklerinden nihayetinde bir evrimsel anlaşılmaya varılmıştır. Buna göre bitki tohumlarını ‘biriktirme’ ve ekme karşılığında -insanlar dahil- hayvanlar, bitkilerin olgun meyvelerini yiyebilecektir. Bitkiler için meyve üretmek pahalıya patlayacağı için karşılığında yavruları için uzun ve güvenli bir yolculuk elde ederler.

Yeterli miktarda C vitamini de dahil olmak üzere bitkisel besin desteği almak için olgun meyveler bulmamız gerekir. Bitkinin olgun meyve varlığını belirtme yolu, genellikle meyvedeki bir renk değişikliğidir. Tohumlar hazır olmadan meyveyi yersek meyve üretmek için harcanan tüm enerji boşa gitmiş olur. Bu nedenle meyveler genellikle arkadaki yapraklarının renginden ayırt edilemez olan yeşil renkten daha çarpıcı olan kırmızı, sarı, turuncu ve hatta koyu siyah renge dönüşür çünkü ancak o zaman onu görebilir ve yiyebiliriz.

Primat akrabalarımızdan biri olan vahşi Kapuçin maymunlarının davranışları üzerine yapılan araştırmalar, trikromatik kapuçin maymunlarının renk körü olanlara göre daha hızlı bir şekilde meyve bulup yediklerini gösteriyor. Tutsak al yanaklı makaklar üzerine yapılan diğer araştırmalar da trikromatik dişilerin meyve bulmada renk körü akrabalarından daha hızlı olduğunu ortaya koymuştur.

Renk körüyseniz bir meyvenin ne zaman olgunlaştığını ve o meyveyi yemenin güvenli olup olmadığını anlamak sizin için daha zor olabilir. Yanlışlıkla olgun olmayan meyveyi derseniz olgun olanı göstermek ve olgun meyvenin tadının neye benzediğini hatırlatmak için bitkilerin kullandığı akıllıca ve genellikle biraz zehirli olan bir yöntemi vardır. Eğer daha önce olgunlaşmamış bir muz ısırdıysanız tam olarak ne demek istediğimi anlarsınız.



JAPONYA'YI GENELDE ELMA İLE ilişkilendirmeyiz. İnsan beyninin oluşumunu ve hayatta tutulmasını da elmalarla ilişkilendirme eğiliminde değilizdir. Japonya'daki elma ağaçlarının budanması ile nörolojik gelişim arasındaki benzerlikler hakkındaki düşüncelerim, nörogenetik ve botanik bilimleri alanlarındaki çalışmalarım derinleştikçe yıllar içinde gelişti. Doğada makro ve mikro seviyelerde sık sık meydana gelen benzer süreçlerin örneklerini görüyoruz. Japonlar'ın yoğun işgücü gerektiren elma yetiştirme yöntemini ve insan beynini de ben bu şekilde görüyorum.

Beni hareketli bir ekim ayının ortasında Aomori vilayetine getiren şey, elma hasadı olmuştı. Hokkaido Adası'nın hemen güneyinde yer alan Aomori, elmalarıyla dünyaca ünlü bir yer ve her yıl orada üretilen neredeyse bir milyon ton meyveden çok azı Japonya'yı terk ediyor.

Çok büyük bir ağacın geniş gölgesinin altından uzanarak ilk elmamı almayı başardım. Belirli bir elma çeşidinin arkasındaki genetik sırları açığa çıkarmaya çalışan bir araştırma projesi için doku örnekleri toplamak üzere Japonya'daydım. Projem ayrıca, budama işi ve budamanın elma ağacındaki genlerin davranış şeklini nasıl değiştirdiği üzerineydi. Olgunluklarının zirvesinde olan, dünyanın en lezzetli elmalarından birini hasat etmek için ideal zamandı ve araştırma örneklerimin bazılarının bir ısırik almamak imkânsızdı.

Sekai Ichi çeşidinin bu kırmızı ve sulu elmaları, kesinlikle, gördüğüm en büyük elmalardı. Topladıklarımızdan bazıları 900 gramın üzerindeydi. Boyutları genellikle ağırlıklarıyla denktir ve o günkü elmalar da istisna değildi. (Karşılaştırma için şunu söyleyeyim, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki okul öğle yemeklerinde bulunan ortalama bir Red Delicious elması sadece 150 gram kadardır.) Bu elmaların boyutları yalnızca

genetik nedeniyle böyle değil zira her Sekai Ichi elmasının bu kadar büyük olmasını sağlamak için bir ton insan uğraşüyor.

O gün, gölgelik altında bana katılan ikinci nesil elma çiftçisi Naoki Yamazaki mavi kot tulumunun altına bir kot gömlek giymişti. Ailesi yıllardır aynı arazide çalışıp ağaçlarıyla ilgileniyordu.

Yamazaki her hafta kilolarca elma yiyerek büyümüştü ve bana, kelimenin tam anlamıyla elmadan yapıldığına inandığını söyledi. Ona çiftlik hakkında en çok neyi sevdiğini sordum. Kollarını her iki yöne doğru açıp ağaçlarından sarkan dev kırmızı elmaları kastederek ‘çocuklarımı’ dedi. Daha sonra bir çiftçi olarak onu en çok neyin zorladığını sordum. ‘Gitmelerine izin vermek’ diye cevap verdi.

Bitki ve hayvanlardan elde edebileceğimiz ve insan hastalıklarının tedavisinde kullanabileceğimiz yeni biyolojik bileşikler ararken farklı yerlere seyahat ettim ve pek çok farklı çiftçiyle birlikte çalıştım. Hepsini birleştiren tek özellik sorumluluklarına olan bağlılıklarıydı. Çiftçilerin ne ürettiği veya yetiştirdiği önemli görünmüyordu. İster Çin’in Fujian eyaletinde yabani ve eski ağaçlara bakan bir çay çiftçisi ister Finlandiya’nın batı kıyısındaki Åland adalarında yaşayan bir salyangoz çiftçisi olsun, duygu hep aynıydı.

Aomori ziyaretimde keşfettiğim gibi, Japon elma ağaçlarının budanması bir çiftçinin zamanının çoğunu kaplayan, yaşam ve ölüm döngüsünü gösteren, yoğun emek gerektiren tarım yöntemlerinden biridir. Yamazaki bana Japonlar’ın ancak bin elma ağacını budadıktan sonra bir kişiye gerçek bir elma çiftçisi denilebileceğine dair inancından bahsetti. Ona kaç ağaç budadığını sorduğumda, “Henüz o kadar değil.” diye cevap vermişti.

Japonlar’ın meyveleri ayıklama sürecini izlemek benim için özellikle zordu çünkü elmaları çok seviyorum ve bu kadar çok

elmayı olgunlaşmadan toplayıp atmak bana savurganlık gibi geliyordu. Ama bu savurganlık, ister inanın ister inanmayın, beyindeki nörolojik süreçler hakkındaki düşüncelerimi değiştirdi. Budamanın sağlıklı bir insan beyninin yetiştirilmesinde gerekli olduğu gibi, muazzam lezzetli elma yetiştirmede de kritik bir bileşen olduğunu şimdi anlıyorum.

Yıl boyunca süren budama işlemi sırasında bir çiftçi şekilsiz veya zedelenmiş olabilecek dalları, çiçekleri ve olgunlaşmamış elmaları keser atar. Bu işlem elle yapılır. Yamazaki ve işçi ekibi bahçelerinde metodik olarak ilerlerken yüzlerce genç elmayı seçip atıyor.

Bu işlem de her ağacın kalan tüm enerjisini kalan meyveleri beslemeye akıtmasını sağlıyor. Yamazaki bu sürecin kalan elmaların çok daha lezzetli hâle gelmesini ve etkileyici bir boyuta ulaşmasını sağladığını söyledi. Tüm elmalar büyüdükçe nazik bir şekilde elle döndürülerek tek tip kırmızı çizgili bir görünüm elde etmeleri sağlanır. Budamalar olmadan da genel elma verimi çok daha yüksek olsa da Yamazaki, “Buna değer. Bazen daha az, bazen daha çoktur, değil mi?” dedi.

Yamazaki tipik budama işlemlerinin ötesine geçiyor; elmaların güneşe çok fazla maruz kalmadığından emin olmak için mevsimin bir döneminde her bir elmanın üzerine, onları güneşten koruyacak küçük bir ‘gölge başlığı’ bile koyuyor. Nihayetinde bu elmaların her birinin yaklaşık yirmi dolar getirmesi şaşırtıcı değil.

Japonya’daki elma ağaçlarının gölgesi altında oturup dallara bakmak bana doğa ve insan gelişimi arasında bulunan paralel süreçlerin çoğunu hatırlatmıştı. Doğada uygun budama işleminin faydasını görecek tek şey elma değildir. Beyni de içeren insan merkezi sinir sisteminin normal gelişiminde de benzer bir sürecin gerçekleşmesi gerekir. Bazı nöronları, diğerlerinin hayatta kalması ve gelişmesi için ölmesi gerekir.

Sinir sistemindeki bazı hücrelerin nasıl ve neden yaşadığı veya öldüğü yıllarca gizemini korudu. Sonra cesur ve kararlı bir kadın tüm süreci aydınlatmaya karar verdi.

Dr. Rita Levi-Montalcini işsizdi. İtalya, Haziran 1940'ta Mihver güçlerinin tarafında yer alarak savaşa yeni girmişti. İçinde yaşadığı dünya her bakımdan zulüm ateşleriyle yanıyordu ve çıldırmıştı. Levi-Montalcini ailesine yakın olmayı tercih edip İtalya'dan kaçmamaya karar verdi. Yahudi bir kadın olarak geleceğinin daha da kısıtlandırılmış olduğunu düşünüyordu. Nörobilim araştırmaları yapmaya veya bir doktor olarak çalışmaya devam etme ümidi, 17 Kasım 1938'de çıkarılan ve bu tür faaliyetleri yasaklayan 'İrk Savunması için Yasalar'dan bu yana daha da imkansız görünüyordu. Tıp fakültesi günlerinden bir arkadaşı, Yahudilere karşı uygulanan birçok kısıtlayıcı yasadan muaf olmasına yardım edebilmek için Dr. Levi-Montalcini'ye evlenme teklifinde bulunduyorsa da Dr. Levi-Montalcini arkadaşını kibarca reddetti. Dr. Levi-Montalcini tüm zamanını üzerinde çalıştığı nöronların yaşam ve ölümünün yanı sıra kendisinin ciddi tehdit altında olan hayatta kalma şansı hakkında düşünerek geçirdiğini fark ediyordu.

Kendini meşgul etmek için o sırada ailesiyle birlikte yaşadığı Kuzey İtalya'daki Torino şehrinde gizlice doktor olarak çalışmaya başladı. Çok riskli olduğu için nihayetinde doktorluk yapmayı tamamen bırakmak zorunda kaldı. Üzücü bulduğu sadece savaş değildi. Bilimsel araştırmalarını sürdürememek, bir amacı olmadığı duygusunu kuvvetlendiriyordu. Sonrasında yaptığı şeyse Levi-Montalcini'nin yaşamı ve işinin tipik bir örneğiydi; önündeki engel ne olursa olsun her zaman kendi belirlediği koşullarda kendi yolunu buldu.

Levi-Montalcini başlangıçta bir doktor ya da bilim insanı olmayı planlamamıştı. Pek çok çağdaşı gibi kendisini sadece bir aile yetiştirmeye adanmış da hayal etmemişti. Bilim ala-

nında kadınların erkekler kadar yetenekli olmaması, çağının baskın dogmasıydı. İkiz kardeşi Paola gibi kaderinin sanatçı olmak mı olduğunu merak ettiyse de bilimsel merakı Levi-Montalcini'yi ileriye taşıyan güçlü yaratıcı motoru ateşledi.

İlerleyen dönemlerde, hayattaki asıl amacının bir ıstıraptan doğduğunu söyleyecekti. Onu büyüten kadın, Giovanna Bruttata, aslında Levi çocuklarının ikinci annesiydi. Giovanna'ya ölümcül mide kanseri teşhisi konulduğunda Levi-Montalcini perişan oldu. İşte o anda doktor olmaya karar verdi. Bu, onun için çok önemli bir karardı. Önünde birkaç engelden fazlası vardı. Liseden mezun olalı üç yıl olmuştu. İtalya'daki çoğu kadının evlenecek ve çocuk sahibi olacak bir erkek bulmaya teşvik edildiği bir dönemdi. Ayrıca önceden almış olduğu eğitim, tıp fakültesine kabul edilmek için zorunlu tutulan ileri seviye matematik, temel bilimler ve Yunanca ile Latince gibi eski dilleri kapsamıyordu.

Levi-Montalcini ağırlıklı olarak erkeklere ait olan bir alana girmek için yaklaşan giriş sınavına hazırlanıyordu. Günlerinin çoğu, yeni ve zorlu materyallere odaklanma konusunda Levi-Montalcini'nin başarısından etkilenen profesörlerden aldığı düzenli derslerle, sabahın dördü gibi erken bir saatte başlıyordu. Sekiz aylık uzun bir çalışma süresi geçirdi. Ancak Levi-Montalcini bilgiyi sadece ezberlemekten asla memnun değildi ve bu yüzden hâlâ bir öğrenci iken bile daha sonraki bilimsel sorularının tohumları çoktan filizlenmeye başlamıştı. Kabul sınavının yapılacağı gün nihayet geldi.

Rita Levi-Montalcini o gün sınava girenler arasında en yüksek puanı aldı.

Dünya savaşı ya da kendi ülkesindeki diktatör liderin nihai çözüm için Nazi devletlere yanaşması gibi ufak tefek şeylerin niçin bu kadar azimli birinin bilimsel araştırmalarının önüne geçmesine izin vermeyeceğini anlamak hiç de zor değildi.

Aristoteles'in embriyolojik araştırmalarına ve tavuk yumurtası üzerine yaptığı çalışmalara geri dönerek Levi-Montalcini araştırmalarını inatla sürdürdü. Planı, model olarak döllenmiş tavuk yumurtası kullanarak insan sinir sisteminin embriyolojik gelişimini incelemektir. Bu alışma, yumurtaları mikroskop altında incelemek ve civcivin zaman içindeki embriyolojik gelişimini gözlemlemeyi kapsıyordu.

Ben de geçmişte hasta bal arılarının solunum sistemini inceleyerek benzer laboratuvar çalışmaları yaptım. Bu süreç, arıların içinde yaşayan *Acarapis woodi* adlı küçük parazitik trakeal akarları tanımlayıp saymak için diseksiyon mikroskobu üzerinde eğilerek uzun saatler geçirmemi gerektiriyordu. Bu trakeal akarlar solunum tüplerine girdiklerinde arıların hayatlarını oldukça tatsız hâle getirirler. Bir avuç dolusu küçük baş bitinin burnunuza girdiğini ve sonra nefes borusundan aşağıya, ciğerlerinize indiğini hayal edin. Eminim durumu anladınız.

Bal arıları etkinlik seviyelerine göre çok fazla oksijene ihtiyaç duyar ve vücutlarının yanlarında bulunan ve spiracle denilen solungaç yarıklarından dışarıdaki havayı pompalayarak nefes alırlar. Hava -farklı boyutlarda stres yayı oyuncaklarına benzeyen- bir tüp sistemi vasıtasıyla en çok ihtiyaç duyan dokulara ve kaslara doğru ilerler.

Araştırmam, stres yayı benzeri trakeal tüpleri mikroskop altında çok küçük bir forseps kullanıp ayırarak ve ardından düşen akarların her birini sayarak çözmeyi içeriyordu. İlerleme, zahmetli ve yavaştı. Her gün doğal olmayan bir duruşta, kısmen donmuş olarak saatler geçirmek beni sadece fiziksel açıdan zorlamakla kalmıyor, aynı zamanda muazzam miktarda zihinsel ve fiziksel sebat gerektiriyordu. Araştırma projem sadece birkaç ay sürdü. Levi-Montalcini'nin çalışmaları ise bir ömür sürdü.

Çalışmamı aynı zamanda tüm ergonomik üstünlüklere sahip, temiz, yepyeni, son teknoloji ile donatılmış modern bir laboratuvarda yapmıştım.

Şimdi bunu, Levi-Montalcini'nin savaş sırasında kendisi için inşa ettiği zorlu laboratuvarda çalıştığı durumla karşılaştırın. *À la Robinson Crusoe* adını verdiği özel laboratuvarı, ailesinin dairesindeki küçük yatak odasında birkaç arkadaşının yardımıyla bir araya getirildi.

Mikroskop altında dokuyu kesmek için kullandığı mikro makas, bir göz doktoruna; küçük cımbızlar ise bir saatçiye aitti. Görünüşe göre minyatür neşter bulmak çok daha zordu, bu yüzden onları elle yapmak zorunda kaldı. Levi-Montalcini gördüklerini belgelemek adına diseksiyonlar ve boyanmış slaytlar yapmak için bu araçları bir mikroskopla birlikte kullandı. Ayrıca incelediği yumurtaların gelişmesini izlerken bu yumurtaları sıcak tutması için derme çatma bir kuluçka makinesi kurdu. Dölllenmiş tavuk yumurtası bulmak da her zaman kolay değildi.

İnsanlar gibi omurgalılarda, sinirler omurilikten çıkar ve uzuvlarla bağlantı yapar. Bu, beynimizin sıcaklık ve titreşim gibi her türlü duyuşal geribildirim yoluyla uzuvlarımızın neler yaptığından haberdar olmasını sağlar. Ayrıca kaslarımızla bağlantı yapan sinirler aracılığıyla da uzuvlarımızı hareket ettiririz; ellerimi ve şu anda bu kelimeleri yazmak için kullandığım parmaklarımı hareket ettirmemi sağlayan sinirler gibi.

Biz geliştikçe bu sinir hücreleri kaslarımıza veya cildimize doğru şekilde bağlanmazsa veya hayatımızın ilerleyen dönemlerinde meydana gelen bir kaza sırasında koparsa vücudumuzdaki hissi ve hareketlerimizin kontrolünü kaybedebiliriz. Levi-Montalcini'nin keşfettiği şeyse kesmekte olduğu uzuvlara doğru büyüyen sinirleri canlı tutan gizli bir kimyasal anahtarın olması gerektiği idi. Bugün bu gizemli ve daha önce bilin-

meyen protein bileşimine sinir büyüme faktörü, *nerve growth factor* (NGF) diyoruz.

Artık nöronların düzenlenmesinde, gelişmesinde, işlevinde ve hayatta kalmasında rol oynayan başka birçok protein türü olduğunu biliyoruz. Toplu olarak bu proteinleri nörotrofinler olarak adlandırıyoruz. Tanımlanan diğer önemli nörotrofinler arasında beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5) vardır. Bu nörotrofinlerin birçoğunun Alzheimer hastalığından otizm spektrum bozukluğuna ve hatta dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğuna kadar pek çok şeyi içeren sayısız nörolojik durumda rol oynadığı düşünülmektedir. Nörotrofinlerin işlevini insan dışı hayvanlar üzerinde inceleyen son çalışmalar nörotrofinlerin cinsiyete bağlı olduğunu bulmuştur. Bu önemli bir keşiftir çünkü BDNF gibi nörotrofinler, küçük biyolojik oyuncular değildir. Levi-Montalcini tarafından keşfedilen nöronal hayatta kalmaktan birazdan bakacağımız dendritik dallanma ve sinaps oluşumuna kadar, beynin çalışma şeklinin her yönü üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nörotrofinlerin çoğu ayrıca enflamatuar süreçlerle etkileşime girer ve bu süreçler tarafından yönlendirilir.

Vücudumuzda bulunan nörotrofin miktarı yaşam tarzı seçimlerimizden de etkilenebilir. Ne zaman orta veya yoğun seviyede egzersiz yapsak BDNF gibi nörotrofinler yükselir ve bu da beyni en iyi şekilde çalışır hâlde tutmaya yardımcı olur. Bu nörotrofinlerin kaçının işe yaradığını daha yeni anlamaya başlıyoruz ve bildiğimiz şeyler, büyük ölçüde, Levi-Montalcini'nin öncü çalışmasından geliyor.

Savaş bittikten sonra Levi-Montalcini, en sonunda keşfettiği gizemli bileşik NGF'nin yapısını çözen biyokimyacı Stanley Cohen ile güçlerini birleştirdi. Köpeği Smog'la Levi-Montalcini için, "Şimdiye kadar gördüğüm en tatlı ve melez köpek."

demıştır Cohen, çoğu zaman onun laboratuvarını ziyaret ediyordu. Cohen sinir sistemi hakkında çok fazla şey bilmediği ve Levi-Montalcini de biyokimyaya o kadar aşina olmadığı için birbirlerinden bir şeyler öğrenmeleri ve birlikte çalışmaları verimli oldu.

Kırk yıldan fazla bir süre sonra, savaş hâlindeki bir dünyanın ortasında başlayan çalışma için Rita Levi-Montalcini ile Stanley Cohen 1986'da Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldüler. Bilimsel anlayıştaki bu büyük atılım, daha fazla bilim insanının nöronların yaşam ve ölüm döngüsünü kavramasının yanı sıra cinsiyetler arasındaki en temel farklılıkların bazılarını da anlamaya başlamasına zemin hazırladı.



HEPİMİZ YAŞAMA MİLYARLARCA NÖRONLA ve her biri arasında daha fazla sinaptik bağlantıyla başlıyoruz. Tıpkı Yamazaki'nin amacının budama yoluyla daha iyi elmalar elde etmek olması gibi normal insan beyni gelişiminin gerçekleşmesi için de çok sayıda dikkatli hücrel ve sinaptik budama yapılması gerekir. Bu nedenle genellikle yetişkinler olarak hayatımızın ilerleyen dönemlerinde, beyinlerimizde, bebeklik dönemimizdekilere kıyasla daha az sayıda nöronla karşılaşırız.

İnsan beyni devasadır, metabolik olarak çalıştırılması pahalıdır ve sadece işlevselliğini korumak için her gün yaktığımız kalorinin yaklaşık %20'sini açgözlülükle tüketir. Evrimsel tarihimizin büyük kısmında düzenli yemek yemenin garantisi hiç yoktu, bu nedenle de yiyecek kıt olduğunda bile beslenmesi gereken büyük bir beyne sahip olmak bir sorun olabilirdi.

Çeşitli nörobilim çalışmalarından elde edilen kanıtlar, insan nöronal budama sürecinin gelişimimizin çok erken dönemlerinde başladığını göstermiştir; süreç aslında biz daha

anne rahimdeyken başlıyor. Bu biyolojik teknik -nöronların aşırı üretimi ve ardından bunların geniş bir şekilde budanması- başarılı olduğu kanıtlanmış bir süreçtir. Mutfak eşyaları ile dolu bir mutfak çekmecesini hayal edin. Daha fazla alet bulundurmamak her zaman daha iyi değildir; aradığınız şeyi bulmayı daha da zorlaştırabilir. Normal beyin gelişiminin amacı 'kullan ya da kaybet' olarak bilinen minimalist görüşlere benzer ve bu amaç, daha iyi nöronal iletişimin gerçekleşmesini kolaylaştırır.

Hayatta kalmaya katkıda bulunmayan ve enerji bağlamında bir yük oluşturan nöronlara sahip olmak işimize yaramaz. Beynin daha verimli çalışmasını sağlamak için bulunan çözüm, bu nöronları budamak veya öldürmektir. Çok sık kullanılmayan nöronlar arasındaki bağlantılar da kesilebilir. Biyolojinin yazılı olmayan kanunu budur: Tabiat Ana çok katı bir yöneticidir.

En son sinirbilim araştırmalarından bazıları beyinde mikrogliya adı verilen ve bir dizi nörolojik koşulda yaşayan özel bir bağışıklık hücresi türünden bahsediyor. Mikroglialının tek rolünün immünolojik ve tek amacının mikrobiyal istilacılarla ve benzer tehditlerle savaşmak olduğunu düşünürdük. Mikroglia hücreleri; yabancı, bakteriyel veya viral her şeyi yok etmeye çalışır. Beyinde çok fazla mikrogliya vardır. Sinir sistemindeki milyarlarca hücrenin neredeyse %10'u mikrogliadır.

Artık mikroglialının beyinde yalnızca enfeksiyonlara karşı savaşmakla kalmayıp aynı zamanda nöron canlılıklarının arasından geçerek aralardaki yetersiz bağlantıları ortadan kaldırdığını biliyoruz; tıpkı Japonya'da çalışan elma çiftçilerinin yaptığı gibi.

Bu mikrogliyal sinaptik budama süreci, yeni bir keşif ve beyin normal gelişimini anlama şeklimizi değiştirdi. Bu teori bir süredir bilim camiasında biliniyordu ancak araştırmacılar nihayet bu kritik budama işini yapan mikrogliya hücrelerinin

görüntülerini yakalamayı Mart 2018'de başardı. Japon elma çiftçilerinin budama uygulamasına tanıklık ettiğim deneyimlerimde olduğu gibi beyin araştırmacıları da mikroglianın sinapsların yapısal değişikliklerini ve yeniden düzenlenmelerini tetiklediğini ilk elden gördü.

Artık mikroglianın nörolojik ve otoimmün bozukluğu olan multipl sklerozda (MS) rol oynadığını düşünüyoruz. MS'te olduğu gibi iltihaplanma olduğunda da mikroglia daha aktiftir. Neredeyse tüm otoimmün hastalıklar gibi MS de ağırlıklı olarak kadınları erkeklerden daha fazla etkiler; bu, daha sonra tartışacağımız gibi, daha iyi bir bağışıklık sistemine sahip olmanın dezavantajlarından biridir. Mikroglia bağışıklık sisteminden türetilir ve bağışıklık hücrelerinin kadınlarda ve erkeklerde farklı davrandığını tespit ettik. Bu noktada bilmediğimiz şey, mikroglianın kadın ve erkek beyninin içinde nasıl farklı davrandığıdır.

Artık hastalık perspektifinden ilgimizi çekmeyi başardıklarına göre yanlış davranan mikroglia, travmatik beyin hasarından (TBH) Alzheimer hastalığının ve hatta otizm spektrum bozukluğunun (OSB) gelişimine kadar her konuda inceleniyor.

Nispeten büyük ve yeni bir postmortem çalışmada, ölen OSB'li bireylerin beyinlerine bakıldı ve mikroglia tarafından tetiklendiği düşünülen kronik inflamasyon belirtileri bulundu. Daha da ilginç olansa dorsolateral prefrontal korteks gibi sinirbilimciler tarafından zaten OSB ile ilgili olarak belirlenmiş olan beyin belirli alanlarının doğru olmayan bir mikrogliyal tepkiden özellikle etkilendiği idi. Bu önemli bir bulguydu, çünkü dorsolateral prefrontal korteks yürütücü işlevde -üst düzey karar verme- görev alır ve OSB'li kişilerde bu işlev her zaman aynı şekilde çalışmaz.

Kesin olarak bilmediğimiz şey, mikrogliayı doğru çalışmamaya neyin ittiği ve nihayetinde mikroglianın OSB'nin

gelişiminde oynadığı roldür. Başka bir deyişle, mikrogliya bu-dayıcılar kendi başlarına mı hareket ediyorlar yoksa başka bir biyolojik süreç tarafından verilen talimat altındalar mı? Ve ortaya çıkan tüm bu araştırmalarda henüz net olmayan şey, yaşamın biyolojik süreçleri normal bir şekilde ilerlediğinde mikroglianın ne yapmakta olduğudur. Sadece sinapsları budayıp bakımını mı yapıyorlar yoksa Yamazaki'nin elma çiftliğinde gördüğüm makroskopik damara benzer bir şekilde narin mikroskobik bir destek mi sağlıyorlar?

Çok daha fazlası keşfedilmeyi bekliyor. Ancak kesin olarak bildiğimiz şey, sadece bir X kromozomuna sahip genetik bir erkek olarak doğmanın OSB teşhisi konma ihtimalini önemli ölçüde artırdığıdır.



GENETİK ALANI, bugün hâlâ, yürümeye yeni başlayan yeğenime biraz benziyor. Yeğenim, öğrendiği birkaç kelimeyi içinde yaşadığı dünya hakkında kısa ama anlamlı cümleler kurmak için birleştirme sürecinde. Tıpkı yeğenimin İngilizce anlayışı gibi, genetikçiler de temel genetik kelimeleri ve 'komutları' anlıyorlar ancak genetik bilginin ince imalarını yeni yeni kavramaya başlıyorlar; tüm bu bilgilerin klinik uygulamaya nasıl çevrilebileceği konusuna girmiyorum bile.

Genetiğin yoruma bu kadar açık olmasının nedeni budur. Altına hücum sırasında mantar gibi türeyen kasabalar gibi, genlerimizi biraz anlamamıza yardımcı olmak için yeni endüstriler de bir gecede ortaya çıkmış gibi görünüyor. Sürekli gelişen ticari genetik testlere dair şimdiye kadar çok fazla umut vadedildi ancak bunların çok azı hayata geçirildi. Dünyanın her yerinden milyonlarca insan soyağaçlarının çıkarılması umuduyla posta yoluyla DNA örneklerini gönderdi. Çoğumuzun farkına varmadığı şey ise soy sonuçlarımızın gerçek genetik atamızdansa şirketin analiz için kullandığı algoritmaya

daha fazla bağılı olduğudur. Hatta bazı şirketler, egzersiz rejimlerini özelleştirecek kadar ileri gider veya o mükemmel eş bulmanıza yardımcı olma sözü verir; hepsi genlerinize göredir. Genetik kahve falı bakmak büyük bir iştir.

Ama DNA'mız milyonlarca yıldır yaptığı şeyi yapmaya devam ediyor. Genlerimiz tek başına hayatımızı tamamen belirlemez ancak sürekli olarak çevrelerindeki dünyaya tepki ve karşılık verirler. Beethoven'ın Ayışığı Sonatı'na ait notaların nota sehpaları üzerinde durduğunu ve iki adet, özdeş, Steinway kuyruklu piyano hayal edin. İki müzisyen, birbirinden bağımsız olarak piyanoların başına geçer ve çalmaya başlar. Bir eseri dinlerken notalar ve eserin nasıl çalınması gerektiğine dair diğer talimatlar bizim ne duyduğumuzu belirler ancak her iki müzisyen de aynı sonatı çalıyor olsa da ikisinin müzik parçasını çalma şekli kulağımıza çok farklı gelebilir.

İnsan genomu da açık talimatlarla şematik olmaktan uzak, hâlâ tam olarak anlamaya çalıştığımız bir şekilde yazılmıştır. Adenin (A), sitozin (C), guanin (G), timin (T) olarak belirtilen yaklaşık üç milyar nükleotidin yaşam ve yaşama göre daha sıradan olan diğerleri için gerekli genleri de kodlayan bir DNA kolyesinde inci gibi birbirine bağlandığını biliyoruz. Birisinin günlük deodorant kullanması gerekip gerekmediğine -ABCC11 geninde kodlanmıştır- veya kişinin tadının sabun gibi mi yoksa sadece lezzetli mi -OR6A2 geninin varyantları tarafından kodlama- olduğuna kadar tüm bilgiler insan genomu içinde bulunur.

Farklı durumların gereksinimlerini karşılamak için sürekli olarak genomumuzdaki gen repertuvarını kullanıyoruz. Üstelik vücudumuzdaki hücreler, o anda neyin gerekli olduğuna bağlı olarak bazı genleri diğerlerinden daha fazla kullanır. Yaşamın sürekli değişikliklerine ve zorluklarına genetik olarak gerektiği gibi yanıt vermek, bir tür olarak bu kadar uzun süre

hayatta kalmamızı sağlar. Bir yerine iki X kromozomuna sahip olmak da kadınların hayata daha yaratıcı bir şekilde tepki vermeleri için daha fazla genetik talimata sahip olmalarını sağlar.



PAUL İLE TANIŞTIKTAN SONRA hayatta yaptığımız seçimler ve genlerimizin bu değişikliklere verdiği tepkiler hakkında çok düşündüm. Onun hikâyesi, miras aldığımız cinsiyet kromozomlarının bizim için mevcut olan seçeneklerin parametrelerini nasıl şekillendireceğine dair örnek oldu. 1960’larda erkeklerin yaramazlıklarının nedeni olarak Y kromozomuna çok fazla vurgu yapıldı. Şiddeti Y kromozomuna sahip olmakla ilişkilendiren araştırmaların çoğunun arkasındaki düşünce tamamen yanlış değildi.

Tıpkı -erkeklerin, Y kromozomuna sahip olmanın bir sonucu olarak sahip olduğu- testosteron gibi yüksek androjen seviyeleri de kesinlikle bir rol oynar. Ancak erkeklerin dezavantajı sadece, bir Y kromozomuna sahip olmanın sonucu olarak gelen yük olmayabilir. Erkekler daha yüksek androjen seviyelerine sahip olmanın ötesinde dişilerle aynı genetik seçeneklere sahip değildir.

Paul her açıdan iş hayatında çok başarılıydı. İlk tanıştığımızda ellili yaşlarının ortalarında ve müşterilerinin parasını ustaca kullanarak küçük bir servet kazanmayı çoktan başarmıştı. Hatta müşterilerinin yakın zamandaki global finansal krizi çok fazla yara almadan atlatmalarına da yardımcı olmuştu. İşletme okulundan mezun olduktan sadece birkaç yıl sonra en yakın iki arkadaşıyla birlikte kurduğu yatırım şirketi artık çok meşgul olduğu için potansiyel müşterilerini isteksizce geri çeviriyordu. Mutlu bir evliliği ve iki genç çocuğu olan Paul, boş zamanlarının bir kısmını mali rehberliğe ihtiyaç duyan hayırsever kuruluşlara ayırıyordu.

Yurtdışındaki uzun bir araştırma gezisinin ardından New York'a geri dönüyordum. Birkaç hafta uzak kaldıktan sonra eve dönmek her zaman güzeldir. Uçağım JFK'ye indikten sonra telefonumu açtım ve Paul'ün ofisinden iki acil mesaj aldığımı gördüm. Asistanı, ertesi sabah erken saatlerde onunla bir kahvaltı için buluşmaya müsait olup olmadığını soruyordu. Paul yaptırmış olduğu bazı gizli genetik testler hakkında benimle konuşmak istiyordu.

Onu hemen göremedim ama çok da gecikmeden bir randevu ayarlamayı başardık. Paul birkaç gün sonra kahvaltıda kalın bir zarfı bana uzattı. Sayfalara baktığımda Paul'ün yaptırdığı genetik testi niçin sorduğu anlaşıldı.

Paul'ün bir genetik araştırma laboratuvarı aracılığıyla yaptırdığı anonim genetik testlerin sonuçlarına bakıyordum. Sarıyla işaretlenen bölüm, muhtemelen benim fikrimi istemesinin sebebiydi. Paul'ün evraklarını okurken ona baktım ve dalgın göründüğünü fark ettim.

“Ee, ne düşünüyorsun doktor?” diye sordu. Hiç zaman kaybetmek istemiyordu. Sonuçlarının gösterdiği şey *MAOA* adlı bir genin nadir bir versiyonunu miras aldığıydı. Benim uzmanlığıma başvurmasının nedeni de *MAOA* geninde miras aldığı genetik değişikliğin, önemi bilinmeyen varyasyon (VUS) olarak işaretlenmiş olmasıydı. Bu, genetikçilerin test sonuçları bir şey içerdiğinde ya da hiçbir şey içermediğinde kullandıkları bir terimdi.

Önemi bilinmeyen varyasyon, miras aldığımız genler nedeniyle ortaya çıkan sonuçların tamamını anlamaktan neden bu kadar uzak olduğumuzun en iyi örneğidir. Paul için bu VUS, *MAOA* geninde daha önce kimsenin görmediği bir değişiklikten kaynaklanıyordu ve bu nedenle testi yapan şirkette sonuçları gözden geçiren hiç kimse bunun ne anlama geldiğinden emin değildi.

MAOA geni hakkında bildiğimiz tek şey, bu genin monoamin oksidaz A adıyla bir enzimi kodladığıdır. Bu enzim, serotonin ve daha az ölçüde noradrenalin ve dopamin gibi nörotransmitterleri çığner ve geri dönüştürür. İnsan genomundaki çoğu gende olduğu gibi *MAOA* geninin varlığını da çalışırken çok fazla fark etmezsiniz. Ancak *MAOA* geni çalışmadığında işler hızlı bir şekilde ve önceden belirti vermeden kontrolden çıkabilir.

Bu tam olarak Dr. Han G. Brunner adlı Hollandalı bir genetikçinin 1993'te keşfettiği ve raporladığı şeydir. Brunner, birden fazla erkek üyesi aşırı şiddet eylemlerinde bulunan ve dürtüsel saldırganlık sergileyen bir aileyle çok ilgileniyordu. Bu adamların neden bu kadar şiddete yöneldiklerini kimse açıklayamıyordu. Aynı zamanda bir düzeyde bilişsel bozukluk ve zihinsel engele sahip görünüyorlardı.

Brunner'ın bulduğu şey tüm erkeklerin *MAOA* genlerinde aynı mutasyona sahip olduğuydu. Bu mutasyon üç milyar harf uzunluğundaki genom kodumuzdaki tek bir nükleotid veya 'harf' değişimiydi. Bu durum da *MAOA* gen ürününde tam bir eksikliğe ve dolayısıyla Brunner'ın tanık olduğu tüm davranış farklılıklarına neden olmak için yeterli bir farktı. Brunner'ın orijinal raporundan bu yana araştırmacılar *MAOA* geni olmayan fareleri genetik olarak tasarladılar ve sonuç olarak daha agresif olduklarını keşfettiler. Brunner'ın ilk tanımladığı hastalarda olduğu gibi bu çalışmadaki fareler de bilim insanlarına bu genin davranış üzerindeki önemli etkisini doğrulamak için daha fazla kanıt sağladı.

Çoğu insanda *MAOA* geni işlevseldir. Bu genin çoğumuzun miras aldığı iki yaygın versiyonu vardır: Düşük aktiviteli versiyon ve yüksek aktiviteli versiyon. Sırasıyla *MAOA-L* ve *MAOA-H* olarak yazılır. Yüksek aktiviteli versiyon çok daha yaygın görülür. *MAOA* geninin düşük aktiviteli versiyonunun yavaş hareket eden bir *MAOA* gen ürününe yol açtığı düşü-

nülmektedir; bu da serotonin gibi nörotransmitterlerin yüksek aktiviteli versiyonda olduğu kadar çabuk geri dönüştürülmediği anlamına gelir.

1990'larda 'savaşçı gen' olarak yanlış karakterize edilen *MAOA-L* veya düşük aktiviteli versiyon, genetik alanında ve genel olarak toplumda tartışmalı bir konuma sahiptir. Bazı bilim insanları bu genin kişiyi antisosyal davranışlara ve kriminal şiddete daha yatkın hâle getirdiğini düşünüyor. İnsanlarda yapılan çalışmalar genin düşük aktiviteye sahip *MAOA-L* versiyonu ile özellikle yaşamın erken dönemlerinde çocuk istismarı gibi kötü muamele biçimlerini tecrübe etmiş kişilerde daha fazla ve daha sık saldırganlık eylemleri arasında bir ilişki bulmuştur.

MAOA geni X kromozomunda bulunduğundan genetik erkekler yalnızca bir kopyayı miras alırken dişiler iki kopya miras alır. Bu, *MAOA-L* versiyonunu miras almış erkeklerin, olumsuz deneyimlere, kadınlardan daha fazla tepki verebileceği anlamına gelir çünkü etkilerini hafifleten başka bir kopyası yoktur.

Paul *MAOA* geni hakkında okumaya başlamış ve Brunner'ın hastalarına atıfta bulunan bir makaleye rastlamıştı. Genetik testini yapan araştırma laboratuvarından daha fazla bilgi istemesine rağmen herhangi bir ilerleme kaydedemeyince kendi başına kalmıştı. Bunun dışında *MAOA* genini 'psiko-gen' olarak tanımlayan bir makale daha okumuştı; bu açıdan Paul'ün genetiğiyle ilgilenmeye başlaması anlaşılır bir şeydi.

Davranışı, Brunner'ın tarif ettiği kadar aşırı olmasa da Paul her zaman 'patlayıcı öfke' dediği şeyle mücadele ettiğini benimle paylaştı.

Her nasılsa geçmişte her zaman, kişiliğinin 'Hulk tarafı' dediği şeyi yönetmenin bir yolunu bulmuştu. "Eşim bu konuda

en büyük destekçim oldu. Geriye dönüp baktığımda kontrolden hızla çıkabilecek birkaç durumda yanımda o olmasaydı ne yapacağımı hayal etmekten bile korkuyorum.” dedi bana. Kontrolsüz patlamalarla dolu bir geçmişi vardı, özellikle de bir şekilde önemsenmediğini hissettiği durumlarda. Bu, zamanla daha da kötüleşmiş. Son zamanlarda iş ortaklarının şirketi genişletmek istediklerini söylemelerinin ardından öfke sorunlarının arttığını söyledi. Paul öfkesini dizginlemekle ilgili yaşadığı sorunun genleriyle bir ilgisi olup olmadığını merak ediyordu.

Brunner sendromunu miras almış olabileceğini düşünüp düşünmediğini bilmek istiyordu. Bir an durdum ve sonra şu cevabı verdim: “Sanmıyorum. Hem profesyonel hem de akademik olarak önemli başarılar elde ettiniz ve Brunner sendromundan etkilenenler genellikle bir tür bilişsel bozukluk ve aşırı davranışlar sergilerler.”

“Bu sonuç *MAOA* genimle ilgili bir sorunu miras aldığım anlamına mı geliyor? Yani, bir nevi düzgün çalışmıyor, öyle mi?” diye sordu.

Paul’un endişelerini dinledim ve genetik sonuçlarını bazı öngörücü algoritmalarla geçirtmesini tavsiye ettim. Mevcut genetik sonuçlarında bu bilgilerin hiçbirini görmediğim için bunun yardımcı olabileceğini düşündüm. Ayrıca VUS sonuçlarının yakın zamanda bilimsel literatürde rapor edilip edilmediğini araştırmasını da önerdim. Testi yaptırdığından beri rapor edilmiş olsaydı bulgular, VUS sonuçlarının önemini daha iyi anlamasına yardımcı olabilirdi. Ayrıca yaptırtabileceğini düşündüğüm bazı ek laboratuvar testleri de vardı.

Paul’e doktorunun kanındaki serotoninini ölçmek için biyokimya testi isteyeceğini ve bu testte ayrıca *MAOA* geninin işleyişini temsil edebilecek nörotransmitterlerin alt kırılımlarına bakılacağını açıkladım. Ayrıca Paul’ü, düşük işlevli *MAOA* genine sahip bireylerin Fluoksetin veya Prozac gibi seçici sero-

tonin geri alım inhibitörü (SSRI) ilacı kullandıklarında semptomlarında iyileşme bildirdikleri bir araştırma makalesine yönlendirdim. *MAOA* geninin iyi çalışmaması nöronlar arasındaki sinapslarda serotonin gibi nörotransmitter konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlanır. Tüm bilgiler ışığında yapmak isteyeceğiniz son şeyin, Paul'ün durumunda bulunan insanlara mevcut serotonin miktarını daha da artıran bir SSRI ilacı vermek olduğunu düşünürsünüz. Ancak çelişkili bir şekilde SSRI ilacı almanın semptomları gerçekten iyileştirdiği bildirilmiştir.

Sonra ona dedim ki, “Size karşı dürüst olmalıyım, Paul. Gerçek şu ki *MAOA* geninizin nasıl davrandığını asla tam olarak bilemeyebilirsiniz.”

“Peki ya iki kızım? Onlar için endişelenmem gerekiyor mu?” diye sordu.

“Zannetmiyorum. *MAOA* geni X kromozomunda olduğundan ve kızlarınızın birden fazla X kromozomu kopyası olduğundan dolayı sizden miras aldıkları gen çalışmasa bile muhtemelen korunacaklardır. Bu nedenle Brunner'ın tanımladığı orijinal ailede bazı dişiler mutasyona uğramış *MAOA* geninin aynı kopyasını miras almasına rağmen saldırgan olan yalnızca erkeklerdi.”

“Renk körlüğünde olduğu gibi mi? Ben renk körüyüm ama kızlarım değil.”

“Doğru.” diye cevapladım. “Kızlarınız X kromozomunun başka bir kopyasına daha sahip oldukları için korunuyor ve beyinlerindeki hücreler de *MAOA* geninin çalışan bir kopyasına sahip olan X'e güvenebilirler. Siz, bir erkek olarak bu seçeneklere sahip değilsiniz.”

Paul'ün daha fazla kesinlik umduğunu açıkça görebiliyordum. Konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak istemesi durumunda, en iyi ne şekilde ilerleyeceğini belirlemeye ça-

lıştım. Birkaç ay sonra Paul'ün asistanı beni aradı. Paul, çok daha iyi durumda olduğunu asistanından bana bildirmesini istemişti. Ne yazık ki doktorunun reçete ettiği SSRI'nın miras aldığı *MAOA* geninin versiyonu nedeniyle işe yarayıp yaramadığını öğrenmemin bir yolu yoktu. Her hâlükârda bu haberi duyduğuma çok sevindim.

İnsan davranışının muazzam karmaşıklığı söz konusu olduğunda genlerin tam olarak nasıl bir araya geldiğini ve etkilerini ortaya çıkarmak için çevre ile nasıl etkileşime girdiğini hâlâ bilmiyoruz ama Brunner'ın erkeklerin şiddet içeren ve dürtüsel davranışlarını sergileyen araştırmasında olduğu gibi, işler ters gittiğinde ne olacağını anlamakta veya tahmin etmekte çok daha iyiyiz.

Vietnam Savaşı sırasında Budist keşiş Viet Tong ciddi bir travma yaşamıştı. Ayrıca *MAOA* geninin düşük aktiviteli versiyonuna sahipti. Söylediği bir şey zihnimde davranışsal genetik alanını eksiksiz bir şekilde özetledi: “Herkes iyi ve kötü özelliklerle doğar, bizi insan yapan da budur. Ama hayattaki hiçbir şey değişmez değildir, geleceğimiz sürekli değişiyor. Yarınımızı etkileyecek olan, şimdi yaptığımız şeydir.”

Erkekler genetiğin kendilerine dağıttığı el ile başa çıkmak için daha çok çalışmak zorunda kalacaklar. Bu, özellikle X kromozomunda bulunan yüzlerce gen için geçerli olacak çünkü bunların çoğu beynin oluşum ve işleyişinde rol oynuyor ve Brunner'ın da o ailede gördüğü tam olarak buydu.

Paul'ün durumu bana erkeklerin aksine kadınların, davranışlarını genetik olarak yerleşik bir şekilde değiştirmeye yeteneğine sahip olduklarını hatırlattı. Tüm genetik erkeklerin aynı X kromozomunu kullanan beyinleri vardır, bu yüzden çok daha fazla erkeğin X'e bağlı zihinsel engeli bulunur. Genetik dişiler ise iki X kromozom tarafından sağlanan genetik bilgiyi kullanan beyinlere sahiptir. Bunun anlamı şudur: Eğer bir

erkek, X kromozomu üzerinde davranışını etkileyen bir genin -Brunner sendromuna neden olan gibi- bir versiyonunu miras alırsa o erkek her zaman o sorundan etkilenecektir. Kadınlar ise Brunner sendromundan nadiren etkilenir. Beyinlerindeki birden fazla X kromozomu kullanma yeteneği, dişilerin X kromozomlarından herhangi biri üzerindeki herhangi bir mutasyonun kötü etkilerini azaltmasına yardımcı olur.

Dişilerin genetik seçenekleri vardır. Bunun, otizm spektrum bozukluğu, zihinsel engellilik ve sayısız diğer gelişimsel gecikme gibi birçok durumun genetik erkeklerde daha fazla görülmesini açıklayan temel mekanizma olduğuna inanıyorum ve genetik dişilerin beyinlerinde her zaman aktif olan iki farklı X kromozomu bulunduğundan *MAOA gibi genlerdeki mutasyonların sonuçlarıyla daha iyi başa çıkabilirler.*

Bir XY erkeğinin bu bölümde özetlediklerim gibi pek çok dezavantajdan mustarip olmasına neden olan şey; hem genetik seçeneklerin hem de hücrel işbirliğinin eksikliğidir. Kadınlar güçlü genetik yetenekleri sayesinde bu koşullardan erkeklerle aynı şekilde etkilenmezler, bu da onları üstün genetik seçimler yapacak konuma yerleştirir.

4.

DAYANIKLILIK: KADINLAR NASIL ERKEKLERDEN DAHA DAYANIKLI OLURLAR?

KANADA’NIN TORONTO ŞEHRİNİN KUZEYİNDE bulunan Terraces of Baycrest, aktif ve hayat dolu yaşlıların oluşturduğu hareketli bir topluluktur. Etrafa şöyle bir göz attığınızda insan hayatının kısa olabileceği kesinlikle aklınıza gelmez. Baycrest tesisinde ilgi çekici ve zorlu aktivitelerle dolu bir rekreasyon programı sayesinde sürekli bir hareketlilik ve zindelik durumu vardır. Buranın sakinleri bu faaliyetlerin sadece anlamlı olmakla kalmayıp aynı zamanda hayatlarının bu yaşlılık aşamasında asla edinemeyeceklerini düşündükleri becerileri geliştirmeye teşvik ettiklerini söylüyorlar.

Atalarımızın hiçbiri, kolektif olarak bu kadar görece sağlık ve uzun ömürlülüğü içeren bir geleceği kendileri için tasavvur edemezdi. Ama burada, Baycrest’te, dünya çapında yaşlılara hizmet veren sayısız diğer merkezde de olduğu gibi rakamlar bize çok farklı bir hikâye anlatıyor.

Yaşam beklentimiz zaman içinde anlamlı bir şekilde artmaktadır. Örneğin, Japonya şu anda en uzun yaşayan kişilerin bulunduğu nüfuslardan birine sahip; mevcut yaşam beklentisi 84,2 yaş. Yaşam beklentisi en düşük ülkelerden biri olan Afganistan bile 62,7 yaş civarında geziniyor. Bu, yaşam beklentisinin sadece 35 yaş olduğu 17. yüzyılda yaşayan bir Londra'lı'nın deneyimleyebileceğinden çok daha uzun bir süre.* Yaşlı bakımı sözkonusu olduğunda tüm ilerlemelerimiz ve iyileştirmelerimizle, Terraces of Baycrest'e girerken fark edeceğiniz önemli bir şey var. Tahmin etmiş olabilirsiniz: Erkek sayısı çok değil.

Ortak geçmişimizin büyük bir kısmında ölümün her iki cinsiyete de eşit davrandığını düşündük. Etrafımızı saran geçici dertler dikkatimizi o kadar dağıttı ki Azrail'in aslında cinsiyetler arasında ayrımcılık yaptığını fark edemedik. Açlık, salgın hastalık, şiddet ve iklimsel değişiklikler insanlık tarihi boyunca gelip geçmiştir ancak kadınlar, her zaman erkeklerden daha uzun ömürlü olmuştur. Neredeyse her yüzyılda bir, insanlığın başına gelen büyük bir felaket -çevresel, mikrobiyal veya her ikisi de- olmuştur ve bu gibi durumlarda genetik dişiler, her seferinde erkeklerden daha uzun yaşamıştır. Hayatın başlangıcında, hayatın sonunda ve hayat boyunca da durum böyledir.

İngiliz John Graunt, 1662'de yayımlanan *Natural and Political Observations Made upon the Bills of Mortality*** başlıklı bir kitapta kadınların erkeklerden daha uzun yaşadığına dair ilk istatistiksel kanıtı ortaya koydu. Meraklı bir istatistikçi ve demograf olarak Londra mahallelerinin belediye ölüm kayıtlarını inceledi.

* O yıllarda Londra'da insanların altmış yaşlarına kadar hatta daha uzun süre yaşadıkları da oluyordu ancak yüksek bebek ölüm oranı göz önüne alındığında ortalama bir birey için bu şans zayıftı.

** Ölüm Kayıtları Üzerine Doğal ve Siyasi Gözlemler

Graunt'ın yaşadığı 17. yüzyıl Londra'sında ölümlerin sonu gelmiyordu. Büyük Londra Vebası (1665-1666) sırasında şehir nüfusunun yaklaşık dörtte birinin vebaya yenik düştüğü düşünülüyor. Bazı yılların neden diğerlerinden daha kötü olduğunu kimse kesin olarak bilmiyordu. Zamansız ölümleri tahmin ve takip etmeye yardımcı olmak için 'arayanlar' olarak adlandırılan birkaç cesur yaşlı kadın, yakın zamanda ölenleri incelemeleri ve ölüm nedenlerini belirlemeleri için bir tür sivil toplum kurumunun başına atandı ve çalıştırıldı.

Bu, o zamanlar önemli bir çalışmaydı çünkü büyüyen bir veba veya başka bir felakete karşı yetkilileri uyarabilirlerdi. Bu kurumun memurları bu bilgiyi, ölümün ne zaman ve nerede gerçekleşeceğini bilme ayrıcalığı için ödeme yapmaya fazlasıyla istekli olan 17. yüzyıl Londralılar'ına sattı. *Ölüm Kayıtları Üzerine Doğal ve Siyasi Gözlemler* olarak bilinen belgeler tek tek veya haftalık abonelikle indirimli bir fiyata satın alınıyordu. Belgeler, kilise kayıtlarından derlenen tüm gömü ve vaftizlerin haftalık çetelesini içeriyordu.

Hatta bazı matbaacılar ölümlerin mevsimsel bir modele sahip olduğunu ve ölümlerin yazın zirve yaptığını açıklığa kavuşturmak için Londra'daki önceki veba yıllarının ölü sayısını bile yayımladılar. Bu da haftalık dökümlerin hevesli okuyucularının, rapor edilen ölümlerin mevcut sayılarını geçmiş trendlerle karşılaştırmalarına olanak sağladı. O yıllarda Londra'da ölümlerle ilgilenmek iyi bir işti. Bugün finansal portföyümüzle ilgili kararlar almak için üç aylık finans raporlarına güveniyor olsak da o zamanlar insanlar, Azrail geldiğinde ölümün yaklaşan pençesinden kaçmak için şehirden zamanında ayrılmanın değerli bir yatırım olduğunu biliyordu.

Graunt, *Ölüm Kayıtları*'ndan alınan verilere güvendi ve daha sonra erkeklerle kadınların verilerine baktığında beklenen yaşam süresinde önemli bir tutarsızlık olduğunu keşfetti. Graunt, ölüm kayıtlarına göz atmaya başladığında dünyanın

herhangi bir yerindeki herhangi bir kişinin yaşam süresi konusunda cinsiyetinin etkisi olabileceğine dair hiçbir fikri yoktu. Her iki cinsiyet için ortalama yaşam süresi otuz beş yaş civarındayken ve erkekler, hayatın neredeyse her alanında her daim kadınlardan üstün olarak algılanırken neden iki cinsiyet arasındaki yaşam beklentisinin farklı olacağı düşünölsün ki? Erkeklerin nihayetinde diğler cinsiyetten daha güçlü ve daha sağlıklı olduğı varsayılıyordu.

17. yüzyılda yaşayan İngiliz Edmond Halley de -aynı zamanda bugün kendi adını taşıyan bir kuyruklu yıldızın dönüşünü başarılı bir şekilde öngörmüştür- Graunt gibi uzun ömür araştırmalarına odaklanmış ve kendi bulgularını 1693 yılında *Philosophical Transactions of the Royal Society*'de* yayımlamıştır. Yaşam tablosu, bugün Polonya'nın Wrocław şehri olan Breslau şehrinin 1687-1691 demografik istatistiğine dayanıyordu. Graunt'tan farklı olarak Halley, erkek ve kadınların hayatta kalma verilerini bir araya getirdi ve genel sağkalımın yaşla birlikte azaldığını keşfetti.

Halley'in makalesi demografik istatistiklere çok önemli bir katkı sağladı çünkü hayat sigortası satanlara alıcının yaşını hesaba katmaları gerektiğini gösterdi. Onlarca yıldır göz ardı edilen çalışmaları, zamanla, daha doğrusu para kazanmak sözkonusu olduğunda yaşlılara karşı ayrımcı uygulamaların kazanç getirdiğinin fark edilmesiyle birlikte önem kazandı. Hayat sigortası satanların hepsi, poliçelerini çok sayıda kısa ömürlü insan satın alırsa iflas riskine gireceğini fark etti.

Graunt'un kadınların erkeklere oranla daha uzun süre hayatta kalmasına ilişkin bulgularının önemi de sonunda hayat sigortası satarak geçimini sağlayan insanlar tarafından benimsendi ve kullanıldı.* Önemli olan sadece bir kişinin yaşı değil, aynı zamanda o kişinin cinsiyetiydi.

* Kraliyet Cemiyeti'nin Felsefi İşlemleri

Dünyanın neresine bakarsanız bakın uzun ömür sözkonusu olduğunda kadınlar her zaman zirveye çıkar. Japon kadınlar ortalama 87,1 yaşına kadar yaşarken ortalama bir Japon erkek 81,1 yıla kadar yaşamayı bekleyebilir. Afganistan'da erkekler ortalama 61 yıl yaşarken kadınların ortalaması 64,5 yıldır. İnsanların en uzun ömürlü olanına yani süper asırlıklara bakarsak -110 yaşını geçen insanlardan oluşan bir grup- %95'i kadındır. Kadınların hayatta kalma avantajı nettir.



İNSANLIK TARİHİ BOYUNCA kadınların hayatta kalma avantajına dair birçok örnek vardır. Marguerite de La Rocque'in hikâyesi bunlardan sadece biri. Marguerite, kendini bir ömür boyu sürecektir bir yolculuğun içinde bulduğunda henüz yirmi altı yaşındaydı. Tarih 1542'nin Nisan'ıydı ve Fransa'dan yolculuğun kaptanı olan akrabası Jean-François de La Rocque de Roberval ile birlikte bugün Kanada olarak bildiğimiz yere doğru yola çıkıyordu. Bugünkü küresel seyahatlerin kolaylığı düşünüldüğünde Marguerite'in yepyeni bir dünyada yeniden başlamak için Fransa'daki eski hayatını geride bırakırken hissettiği büyük heyecanı ve endişeyi hayal etmek zor olabilir.

Marguerite'in Fransa'dan başlayan gezisi başlangıçta olaysız geçiyordu; böyle bir yolculuğa çıkmanın tüm tehlikeleri göz önüne alındığında bu oldukça büyük bir başarı sayılırdı. Ancak Marguerite bir yolcu arkadaşıyla romantik bir ilişki geliştirdiğinde işler karmaşıklaştı. Roberval, ceza olarak Marguerite'i Kanada açıklarındaki çorak bir adaya terk etti. Fransız gemisinden ayrılırken Marguerite'e sevgilisi ve Damienne adında sadık bir hizmetçi de eşlik etti; ikisi de yalnız ölmesine izin vermeyi reddetti. Roberval gruba bir tüfek ve birkaç erzak verilmesi talimatını verdi. Bu şekilde belki de onlar için idam cezası anlamına gelen şeyi emretmiş olmanın verdiği yükten kurtulmayı umuyordu.

Roberval'in akrabasına neden bu kadar acımasız davrandığına dair spekülasyon ve ithamlar, gizli Huguenot Calvinist dini inançlarına sıkı sıkıya bağlı kalma arzusundan maddi açgözlülüğüne kadar uzanıyor. Muhtemelen ikincisi doğrudur çünkü Roberval, Fransa'ya döner dönmez Marguerite'in öldüğünü ileri sürdü ve ardından miras kalan tüm serveti ve mülkü talep etti.

St. Lawrence Körfezi'nin girişinde yer alan küçük, kayalık ve ıssız bir adada üç kişi mahsur kalmışlardı. Şeytanlar Adası -bugün Belle Isle olduğu düşünülüyor- yiyecek veya barınak bulmanın neredeyse imkânsız olduğu yeni evleri için uygun bir isimdi. Gemiden ayrılırken onlara verilen erzak kısa sürede tükendi ve sevgilisi, hizmetçisi ve Marguerite açlıkla mücadele etmeye başladılar. Sorun bu kadar da değildi, bir de yakın zamanda doyurmaları gereken bir karın daha eklenecekti çünkü Marguerite hamile kalmıştı.

Marguerite'in önce sevgilisi ve ardından hizmetçisi öldü. Adada mahsur kalan Marguerite, hayatında ilk kez tamamen yalnızdı. Bir şekilde bebeğini hiçbir yardım almadan doğurmayı başardı ve mucizevi bir şekilde hem anne hem de çocuk hayatta kaldı. Ama bu uzun sürmedi. Süt kaynağı kurudu ve henüz bir aylık olan erkek bebeği öldü. Yine de bu Marguerite'in sonu değildi.

Üç uzun yıl sonra Marguerite bir grup Basklı balıkçı tarafından kurtarıldı. Marguerite'i, vurup öldürdüğü bir ayının derisine sarınmış olarak buldukları söyleniyor. Yaşaması bu kadar zor bir yerde bu kadar uzun süre yalnız başına nasıl hayatta kaldığını anlayamadılar.

Kısa süre içinde takdiri ilahi Roberval'i yakaladı. Gizli bir Huguenot Calvinist toplantısından ayrıldıktan sonra kızgın bir Fransız Katolik çetesiyle karşı karşıya kaldı. Roberval sal-

dırıya uğradı, dövüldü ve öldürüldü. Diğer yandan Marguerite Fransa'ya döndü ve bir kız okulu açtı.

Donner Partisi'nin hikâyesi kadınların hayatta kalma avantajının eşit derecede çarpıcı bir başka örneğidir. Pek çok kişi bu hikâyenin ana hatlarını bilirken ayrıntıları incelediğimizde olay daha da ilginç hâle geliyor. Kışın başlangıcına yakın bir zamanda Illinois'den Kaliforniya'ya kapalı bir vagonla seyahat etmek isteyen Donner grubunun bazı üyeleri daha yola çıkmadan önce bu konudaki endişelerini dile getirdi. Grubun seksen yedi üyesinin tamamı 1 Ekim 1846'da bir kar fırtınası nedeniyle aniden Sierra Nevada vahşi doğasında mahsur kaldığında endişelerinin yerinde olduğu anlaşıldı.

Dikkat çekici olansa erkeklerin kadınlardan neredeyse iki kat daha fazla ölmesiydi; yani erkeklerin yaklaşık %57'si, kadınların ise %28'i. Erkekler ayrıca kadınlardan çok daha çabuk yenildi. Koşulları göz önüne alındığında Donner Partisi'nin herhangi bir üyesinin hayatta kalması şaşırtıcıdır. Yiyeceklerinin tükenmesi ve doğa güçlüklerine maruz kalmaları, söylenenlere göre bazılarının yamyamlığı bile denemesine neden olmuştu.

Marguerite'in ıssız bir adada hayatta kalması ve Donner Partisi'nin yolculuğundan kurtulan kadınlarla birlikte Grant'un demografik verileri, tarihsel açıdan aykırı değerler gibi görünebilir. Öyleyse bireysel hayatta kalma ve demografinin ilk örneklerini bir kenara bırakıp insan toplulukları içindeki daha yeni hayatta kalma örüntülerine bakalım: Sovyetler Birliği'nin günümüz Ukrayna'sına hâkim olduğu yıllarda Joseph Stalin'in emriyle bir kolektifleştirme politikası oluşturuldu. Tek tek köylü çiftliklerinin ortadan kaldırılıp bunların yerine kolektif çiftliklerin kurulmasındaki amaç; gıda üretimini ve böylelikle kentli işçiler için ürün bulunabilirliğini artırmaktı.

Ortaya çıkan tablo, yakın insanlık tarihinde insanın neden olduğu en kötü demografik felaketlerden biriydi. Gıda üretiminde artış yerine korkunç bir kıtlık ortaya çıktı. Modern Ukrayna'nın bazı kısımları 1932 ile 1933 arasında özellikle altı milyonla sekiz milyon arasında insanın hayatını kaybetmesiyle çok ağır etkilendi. Milyonlarca insanın bir Sovyet kolektifleştirme felaketinin neden olduğu acı içinde yaşadıkları bu dönemde kadınların yine de erkeklerden daha uzun yaşadığını biliyoruz. Felaketten önce Ukraynalılar için ortalama yaşam süresi kadınlarda 45,9 yıl ve erkeklerde 41,6 yıldır. Kıtlık başladıktan sonra ortalama yaşam süresi kadınlarda 10,9, erkeklerde 7,3 yıl gibi şaşırtıcı sayılarla düştü. Burada bir şey fark ettiniz mi?

Dünyanın herhangi bir yerinde gördüğünüz yaşlı kadınların ne kadar da ezici çoğunlukta olduğunu tekrar düşünün; hayatta kalma avantajı inkâr edilemez.

Eskiden erkeklerin erken ölümlerinin arkasındaki tek nedenin davranışsal olduğunu varsayıyorduk. Artık bu hayatta kalma avantajının doğumdan kısa süre önce başladığını biliyoruz. Cinsiyetler arasında kadınların hayatta kalma avantajı; eğitim, ekonomik faktörler ve alkol, uyuşturucu veya tütün tüketimine bakılmaksızın hâlâ geçerlidir. Genetik erkekler genetik dişi akranlarına kıyasla daha fazla kas kütlesine, daha uzun boya, daha geniş boyuta ve daha çok fiziksel güce sahip olabilirler ancak fiziksel zorluklardan kurtulma sözkonusu olduğunda kadınlar neredeyse her zaman genetik erkeklerden daha uzun ömürlüdür.

Evet, tabii ki genetik cinsiyetler arasında risk alma davranışı gibi davranışsal farklılıklar var. Ama bu, hikâyenin tamamı değildir. Hem tütünden hem de alkolden uzak duran ve Utah'ta yaşayan Mormonlar'la ilgili 19. ve 20. yüzyılın başlarında elde edilen veriler, kiliseye bağlı kadınların erkek akranlarından

yine de daha uzun yaşadıklarını ortaya koydu. Her hamilelikle beraber ölüm riskinin artması da göz önünde bulundurulduğunda o zamanlar bu kadınların ortalama doğum yapma oranlarının genel oranlardan daha yüksek olmasına rağmen durum böyleydi.

En tehlikeli mesleklerde erkekler kadınlardan sayıca üstündür. ABD Çalışma İstatistikleri Bürosu'na göre 2011'den 2015'e kadar tüm işyeri ölümlerinin %92,5'ini erkekler oluştuyordu. Yine de Almanya'da yapılan bir araştırma manastırdaki Katolik rahibe ve keşişlerden oluşan on bir binin üzerinde bir veri seti içerisinde -özellikle büyük bir örneklem boyutu- kadınların hayatta kalma avantajı olduğunu buldu. Araştırmacılar 1890'dan 1995'e kadar olan ölüm verilerini kullanıp Bavyera'daki dini tarikatların Katolik rahibe ve rahiplerini genel Alman halkıyla karşılaştırdılar ve yine de kadınların avantajlı olduğu bir uzun ömür aralığı buldular. Rahipler nispeten kapalı bir toplulukta yaşıyor olsalar da ve bu nedenle ortalama bir Alman erkeğinin yaşadığı türden emek ve yaşam tarzı risklerine maruz kalmamış olsalar dahi durum buydu. Elbette konu hayatta kalma, gelişme ve yaşlanma olduğunda kromozomal cinsiyetler arasındaki bu uçurumu yönlendiren mekanizmalar, davranıştan daha derindir.



BU GEZEGENDEKİ İNSAN yaşamının hikâyesi şu tek kelimeyle özetlenebilir: Acımasız. Ya güçlü motora sahip bir arabayla ya da bir hibrit arabayla yaşam yolu boyunca ilerlediğinizi düşünün. Bu arabalardan biri sizi kısa vadede hedefinize çok daha hızlı ulaştırabilir. Ancak tüm bu beygir gücüne rağmen güçlü motora sahip araba yakıt verimliliği ve bakım açısından, hayatın en zorlu şartlarının sürekli olarak üstesinden gelebilmek için dayanıklılıktan yoksundur. Bu dayanıklılık erkeklerin aksine 'susturulmuş' X kromozomlarının genetik yakıtına güvenebilen kadınlarda ortaya çıkar.

İlk bölümde bahsettiğim gibi sadece birkaç yıl önceki fikir birliği kadınların hücrelerinin her birinde yalnızca bir X kromozomu kullanabildiği yönündeydi; tıpkı erkekler gibi. Diğer kromozomun *XIST* geni tarafından neredeyse tamamen susturulduğu ve atıl bir Barr gövdesine dönüştüğü düşünülüyordu. Artık durumun böyle olmadığını kesin olarak biliyoruz. X inaktivasyon zincirlerinden kaçan genetik Houdiniler gibi kadınlar da hayatta kalmalarına ve gelişmelerine yardımcı olmaları için iki X kromozomunun hibrit gücünü taşırlar. Sözde sessiz X üzerindeki genler netice itibarıyla o kadar da sessiz değildir.

Bir kadının ikinci X kromozomu sessiz olmak bir yana, yaşam döngüsü boyunca ona yardımcı olmak için yorulmadan çalışır. Genler, gerektiğinde aktif kız kardeş X kromozomlarına yardımcı olmak için X inaktivasyonundan kaçabilir. Göreceğiniz gibi, konu hayatın zorluklarının üstesinden gelmek olduğunda genetik dayanıklılık en önemli şeydir.

Artık 'susturulmuş' X kromozomundaki bin genden %23'ünün aslında hâlâ aktif olduğunu keşfediyoruz. Bu, bir kadının hücrelerinin her birinde yedekte tutulan çok sayıda genetik beygir gücü olduğu anlamına geliyor.

Yüzlerce geni içeren bu materyal ihtiyaç duyduğu herhangi bir anda bir kadının her hücresi tarafından kullanılabilir. Hibrit araba benzetmemizi kullanırsak benzinle çalışan yanmalı motor yerine elektrikle çalışan bir motorun eşdeğerini kullanmanın daha verimli olduğu zamanlar vardır. Amaç hayatta kalmak olduğunda kadınların sahip olduğu gibi genetik seçeneklere sahip olmak önemlidir. Buradaki erkek ve dişi hücreler arasındaki fark çok önemlidir. Her dişi hücre ihtiyaç anında yüzlerce önemli genden oluşan genetik rezervini kullanabilir. Erkeklerse bunu yapabilmeyi sadece dileyebilirler.

Genetik materyalin farklı ifade ve kullanımının etkilerini sadece insanlarda değil, bal arılarından patates bitkilerine kadar çeşitli diğer organizmalarda da inceliyorum. Öğrendiğim şey, değişen bir çevreye veya bir mikrobiyal saldırıya yanıt verme ve üstesinden gelme kapasitenizin derin genetik kaynaklardan yararlanma ve kullanma yeteneğinize bağlı olduğudur. Bu, yaşamla ölüm arasındaki ve varolmak ve yok olmak arasındaki fark anlamına gelebilir.



KADINLARIN ERKEKLERDEN DAHA DAYANIKLI olmasının nedenlerini gerçekten anlamak için kısa geçmişimiz boyunca hava ve iklimdeki aşırı değişikliklerin insan popülasyonlarını nasıl etkilediğine kısa ama derin bir dalış yapmalıyız. Koşullar kötüleştğinde atalarımızın binlerce yıldır her gün deneyimledikleri zorluklardan kurtulmak için daha fazla dayanıklılık gerekiyordu.

İnsanlık tarihi boyunca kültürler ve nesiller arasındaki tek değişmez unsur; doğum, ölüm ve açlık olmuştur. İnsanlar geçim için diğer organizmalara tamamen bağımlıdır, bu da bizim savunmasız ve hayatta kalmak için sürekli bir yemek mücadelesi içinde olduğumuz anlamına gelir. Bugün bile dünyanın hiçbir yerinde yemeğe acilen ihtiyacı olmayan bir şehir veya kasaba yoktur. Bugün yaşayan her on kişiden birinin aç kaldığı ve çoğunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir.

Nerede ve ne zaman olursa olsun insanlık genellikle bir tür kalori felaketinden mustarıptır. Bu durum da çoğunlukla tarihsel olarak yerel hava değişiklikleri ve daha büyük uzun vadeli iklim dalgalanmalarından kaynaklanmıştır. Tamamen ihtiyaçtan dolayı en kötü kıtlıkları hafifletmek ve hayatta kalmak için elimizden geldiğince en iyi şekilde geliştik.

Atalarımız seçici yiyiciler değildi. Hangi yiyeceği bulmuşlarsa onu yerlerdi. Tarihimizin neredeyse tamamı boyunca mevsimlerle bağlantılı olarak çeşitli seçeneklerimiz arasından yaşadığımız yerdeki şeyleri yiyoruz. Atalarımız ilk günlerinden itibaren hayatta kalma zorluklarıyla karşılaştılar ve olasılıklar nadiren onların lehine oldu. Dayanmak ve hayatta kalmak için kaynaklarını küçük gruplar hâlinde nasıl bir araya getireceklerini keşfetmeleri gerekiyordu.

On bin yıldan daha uzun bir süre önce koşullarımız bazı sert şekillerde değişmeye başladı. Tüm yiyeceklerimizi yabani bitkilerden ve hayvanlardan temin ettiğimiz yiyecek arama yönteminden çiftçilik ve hayvancılığa geçmeye başladık. Yeni çiftçilik ve bitki yetiştirme teknikleriyle kendi yiyeceğimizden daha fazlasını üretmek, özellikle başlangıçta herhangi bir yanlış adım, açlık ve ölümle sonuçlanabileceği için çok daha büyük bir çaba gerektirdi.

Tarım aynı zamanda daha kalıcı bir şekilde yerleşmemizi gerektirdi. Tüm yeni girişimlerde olduğu gibi tarımda başarılı olmak, biraz zaman ve çaba gerektirdi ancak sonunda atalarımız etraflarındaki toprağı ekip biçme konusunda son derece başarılı oldu ve bu da onların fazla yiyecek depolamasını sağladı.

Tarımın gelişmesinden çok önce ustalaştığımız ateşte yemek pişirmek daha önce doğal hâlleriyle sindirim kapasitemizin ötesinde olan tahıl taneleri ve yumru köklerindeki kalorileri daha da artırmamıza yardımcı oldu. Tüm bu ekstra kaloriler de sonunda daha fazla sayıda bebek anlamına geliyordu; insanlar aç kalmadıklarında daha doğurgan olurlar. Gıda üretiminde ne kadar başarılı olursak yeryüzünde o kadar çok insan bebeği olur ve sonuç olarak nüfusumuz gıda üretimindeki dalgalanmalara karşı ne kadar hassaslaşırsa olası bir felaketin ölçeği de o kadar büyür. Böylece döngü başladı; hâlâ bağlı ol-

duğumuz ve öngörülebilir gelecekte bağlı olmaya devam edeceğimiz bir döngü.

Mevcut küresel gıda tedarik zincirimiz esas olarak tek bir baskın değişkenden etkilenmektedir: Hava durumu. Çok fazla veya çok az yağış gibi yerel etkenlerdeki herhangi bir ani değişiklik destansı bir ölçekte kıtlığa neden olabilir. Bugün milyarlarca insana düzenli ve besleyici öğünler sağlamak kolay bir iş değildir ve bu güç durum, patates gibi bitkiler üzerinde uzun yıllar araştırma yapmak, ürettiğimiz ve tükettiğimiz gıdaların beslenme özelliklerini en iyi şekilde nasıl optimize edip iyileştirilebileceğini bulmaya çalışmamın bir nedenidir.

Mahallemdaki süpermarkette bulunan yiyeceklerin çoğu atalarımızın küreselleşmiş bir gıda zincirinin ortaya çıkmasından önce yediklerinin çok küçük bir kısmından oluşuyor. İnsanlar sadece bir çeşit havuç ya da elma yemiyorlardı; yetiştirilen ya da hasat edilen her tür mahsulden yüzlerce olmasa da düzinelerce çeşit vardı.

Bizim modern sorunumuz sadece üretim miktarı ile ilgili değil aynı zamanda tüketilen kalori başına sınırlı beslenme kalitesiyle de ilgilidir. Diyet ihtiyaçlarımız ve genetiğimiz arasındaki ilişkiler karmaşıktır. Evrimsel geçmişimizde neyle mücadele etmek zorunda olduğumuz göz önüne alındığında, besin kalitesi çok az olan veya hiç olmayan yiyeceklerle ancak kısa vadede idare edebiliriz. Sadece kremalı pasta yiyerek hayatta kalmak ve hatta kilo vermek teknik olarak mümkündür; yine de tavsiye etmiyorum.

Acımasız ortamlarda bitkilerin ve böceklerin genetik yeteneklerini incelemek çoğu zaman dünyanın herhangi bir turistik bölgesinden çok uzakta olan bölgelerine seyahat etmemi gerektirir. Bir projeyi kurduktan sadece birkaç yıl sonra kırsal bir bölgeye geri döndüğümde bazen doğal araziye zar zor tanıyorum. Ya toprak sabanla yarılmış ve mahsuller ekilmiş oluyor

ya da yeni konutlar yükselmiş. Ufkumuzun ötesine giderek daha fazla toprak arayışına girmek binlerce yıl önce yaşamı evcilleştirme konusundaki ilk başarılı girişimlerimizden bu yana bir norm hâline geldi.

Tüm meteorik başarılar gibi konu tarıma geldiğinde bizimki de karmaşık bir başarı oldu. Dünyanın dört bir yanında eski ormanlar ve orman parselleri neredeyse bir gecede temizlendi veya yakıldı ve dünyadaki su kaynaklarının büyük çoğunluğu biz insanlara daha fazla yiyecek sağlamak amacıyla tüketildi. Kendimizi doyurma çabasıyla işlerin ne kadar hızlı değiştiğine şaşıyorum. Su ve güneş ışığını mükemmel şartlarda elde etmek için yerel ve mevsimsel havanın işbirliğine ne kadar bağlı olduğumuzu çoğu zaman görmezden geliyoruz. En ufak tedirginlikler bile hızla bir felakete yol açabilir.



İKLİM VE TARIM ARASINDAKİ etkileşimi özellikle dünyanın farklı yerlerinde geride bırakılan kalıntılarda ve anıtlarda görmek mümkün. UNESCO Dünya Mirası Listesi'nde yer alan Kutsal Caral-Supe Şehri'ni de barındıran Peru'nun Lima şehrinin yaklaşık yüz mil kuzeyinde de böyle bir yer bulunuyor. Beş bin yıllık bölge, Amerika'daki en eski uygarlık merkezi olduğu düşünülen bir şehir kompleksinin kalıntılarını içeriyor. Başlangıçta depreme dayanacak şekilde altı büyük piramit inşa edilmiş. Depremlere dayanmış ancak şimdi yavaşça binlerce yıl önce üzerinde yükseldikleri çöle dönüşüyorlar.

Bu durum, bölgenin daha da ıssız görünmesine neden oluyor. Görünüşe göre bir zamanlar orada yaşayan herkes aceleyle ayrılmış. Bu konudaki ortak kanı dünyadaki diğer pek çok antik bölgede olduğu gibi bu şehrin de iklim veya yerel havanın değişmesi sonucunda gıda tedarikinin azalmasıyla aniden terk edildiği yönündedir. Ne de olsa yiyecekler bittiğinde veya nehirler kurduğunda fazla seçenek kalmıyor; git ya da öl.

Açlık süreci, günün enerji ihtiyacını karşılayamadığımızda oldukça hızlı başlar. Dünyanın her yerinde hayvanlar, hayatta kalmak için ihtiyaç duydukları yiyecekleri bulmaya dair stratejiler geliştirdi. Bu stratejilerin en bariz olanı göçtür. Ancak kalori açısından zengin ve bol otlaklara gitmek, yalnızca daha yeşil otlaklar gerçekten mevcut olduğunda bir strateji olarak işe yarar.

Biz insanların doymak bilmez hayvanlar olduğu gerçeğini inkâr etmek mümkün değildir. Sanki doyumsuz iştahımız, geçmişte atalarımızın yaşadığı açlıkların boşalttığı büyük bir karnı doldurmaya çalışıyor gibi. En oburların hayatta kalmasının nedeni de budur. Ayrıca kararsız ve unutkan bir türüz ama yine de hiçbir zaman affedemediğimiz veya unutamadığımız bir şey var; o da açlık. Açlığı unutmaya çalışsak bile, çok geçmeden başka bir kıtlık ortaya çıkar ve bu çok eski hikâyeyi bize yeniden anlatır. İşte bu yüzden açgözlülüğümüz için hepimiz, kendimizi mazur görmeliyiz; bu tam anlamıyla DNA'mıza bağlı.

Hayatta kalabilmek için bitkileri ve diğer hayvanları yemeleri gerektiğinden hayvanlar, yiyecek mevcudiyetinin döngüsel doğasına bağlıdır. Tabii ki bu da yerel hava ve iklim koşullarına bağlıdır. Yiyeceklerin daha az olduğu zamanlarda yiyecek bir şeyler bulmanın tek yolu, ikinci hayatta kalma stratejisini benimsemektir. Bu, bir şeyleri saklamayı ve istiflemeyi içerir.

Gezegendeki her organizmanın bir tür enerji depolama stratejisi vardır. Patates bitkisi enerjisini, yapraklarında fotosentez yoluyla ürettiği nişasta formunda, aç hayvanlardan saklayabildiği yeraltındaki yumrularında depolar. Bal arısı, *Apis mellifera*, çiçeklerin artık bulunmadığı kış aylarında yiyeceği olsun diye bal yapar ve depolar.

Zor zamanlarda kullandığımız enerjiyi azaltmak için açlık başlar başlamaz harcadığımız enerji miktarını sınırlamaya baş-

larız. Bunu, hem kadınların hem de erkeklerin uyguladığı bir hayatta kalma stratejisi olan metabolizmamızı yavaşlatarak yapıyoruz. Kalıcı kilo vermenin herkes için bu kadar zor olmasının bir nedeni budur. Vücutlarımız kalori açısından tam anlamıyla tutumlu hâle geldi ve yiyecek eksikliğinin varlığını ne kadar uzun süre hissederek harcanabilir enerjimiz bunu telafi etmek için o kadar yavaşlar. Bu yüzden ilk başta kilo vermek kolaydır ama zamanla zorlaşır. Verdiğimiz her kilodan sonra vücudumuzun kilo vermeye devam etmesi için daha fazla çaba gerekir.

Diğer hayvanlar gibi insanlar da fazla yiyeceği vücutlarında yağ olarak depolayabilir. Etrafta yiyecek yokken vücudumuzun yediği şey budur. Kadınlar, aynı boy ve kilodaki erkeklerden ortalama %40 daha fazla vücut yağına sahiptir, ayrıca yağlarını femoro gluteal bölgede -kalçalar- taşıma eğilimindedir. Öte yandan çoğu erkek daha yüksek oranda kas kütlesine sahiptir. Yararlı olmasına rağmen daha fazla kasa sahip olmak, sadece hayatı idare etmek için gereken enerji miktarını da artırır. Bir erkeğin vücudu aynı ağırlıktaki bir kadınınkinden daha fazla kaloriye ihtiyaç duyar. Yeterince yiyecek kalmadığında bu bir sorun olabilir.

Daha az kas kütlesine ve daha düşük bazal metabolizma hızına sahip olmak, enerji kullanımında dişilere genetik olarak erkeklerden daha tasarruflu olma yeteneği kazandırmıştır. İhtiyaç duyduğunuzda vücudunuzda ekstra kalori taşımanın karşılığını alırsınız. Erkeklerin aksine kadınların zor zamanlarda hayatta kalmalarının nedenlerinden biri de budur.



TARİH BOYUNCA ÇİFTÇİLER mümkün olduğunca çok yiyecek üretmenin önemini anlamışlardır. Kısa bir büyüme sezonunda ne kadar üretebileceğiniz konusunda uzmanlaşmak çoğu zaman zor olabilir. Örneğin; İsveç'te yaz günleri uzundur

ama genel olarak kısa bir büyüme mevsimi vardır. Bu, olağüstü verimli yıllara neden olabilir ve diğer yandan birkaç gün güneşi kaçırmak felaket anlamına gelebilir. Hızla kıtlık başlar. 1771 yazında olan da tam olarak buydu.

Sadece İsveç'e değil, Avrupa'nın diğer bölgelerine de o yıl olağandışı hava koşullarından kaynaklanan mahsul kıtlığı yayılmıştı. Ertesi yıl veya sonraki yıllarda işler pek düzelmedi, bu da gıda fiyatlarında bir artışa neden olarak durumu daha da kötüleştirdi. Yetersiz beslenme, bulaşıcı hastalıkların yayılmasına yol açtı ve dizanteri nüfusu daha da azalttı. Ancak insanlık tarihindeki diğer talihsiz kıtlık ve salgın hastalık zamanlarında olduğu gibi kadınlar, erkeklerden daha uzun ömürlü oldular.

18. yüzyılın sonlarında İsveç'te ortaya çıkan krizle ilgili benzersiz olan şey, bunun neredeyse eksiksiz ve doğru bir yaşam kayıt sisteminin olduğu bir dönemde meydana gelmesidir. Veriler, ölüm kayıtlarıyla nüfus sayımı bilgilerini içeriyordu. İsveç'i vuran krizden önce ortalama yaşam süresi kadınlar için 35,2 yıl ve erkekler için 32,3 yıldır. Kriz sırasında kadınlarda 18,8, erkeklerde 17,2 yıla düştü. Krizden sonra ortalama yaşam süresi kadınlarda 39,9 yıla, erkeklerde 37,6 yıla yükseldi. İsveç'teki bu kıtlık yıllarına ait ölüm kayıtları elimizdeyken artık matematiksel bir kesinlik olarak kadınların kuvvetli bir hayatta kalma avantajına sahip olduğunu biliyoruz.

Krizler vurduğunda kadınlar bunlara dayanmak için biyolojik yeteneğe ve fizyolojik dayanıklılığa sahiptir. Üstelik sadece yetişkin kadınlar, yetişkin erkeklerden daha uzun yaşamazlar. 18. yüzyıl İsveç'inden alınan doğru yaşam kayıt verilerini inceleyen araştırmacılar, kız bebeklerin de erkek bebeklerden daha uzun yaşadığını keşfettiler. Bu, Tarn Nam Jai Yetimhanesi'nde ve YYBÜ'de geçirdiğim süre boyunca ilk elden tanık olduğum hayatın ilk dönemindeki kız çocukların hayatta kalma avantajı ile aynıdır.

Kalıcılığın ve dayanıklılığın genetik temelini zaten araştırdığım için şimdi tartışmayı uzun ömürlülüğün genetik temeli üzerinde genişletmek istiyorum; bu, insan dişilerine ve patates gibi birçok bitkiye hayatın bitmeyen zorlukları karşısında hayatta kalmaları için gereken cesareti bahşeder.

Bitkiler zorlandıklarında insanlarla aynı şekilde tepki verir ve işler zorlaştığında müthiş genetik yeteneklerine güvenirler. Bazen bunu, kendi besin kaynaklarını nişasta biçiminde saklayarak yaparlar ki bu, insanın yağ depolama sürecinin botanik versiyonudur.

Biz onları yemeye başlamadan çok önce patatesler, büyüme mevsimi boyunca fotosentez tarafından üretilen depolanmış enerjiyi içerdiğinden patates bitkisinin kendisi tarafından yeniliyordu. Sezon bittiğinde yüzeydeki bitki ölür. Ancak patates, yağımızın yaptığı gibi sadece bir kalori depolama aracı olarak işlev görmez. Özdeş bir yeni bitki, yeraltındaki kalorili gıda bankasında depolanan birikmiş tüm enerjiyi kullanarak büyüyebilir ve böylece süreç yeniden başlar. Patates bitkileri, bir mevsimde ürettikleri enerjinin bir kısmını başka bir mevsimde kullanmak üzere tasarruf ederek kendi hayatta kalma şanslarını artırır.

Bitkilerin kolayca yapamayacağı tek şey hareket etmektir. Neredeyse tüm bitkiler sabit olduğu için, mesela, kuş türlerinin yaptığı gibi farklı bir yere uçma seçenekleri yoktur. Bu, bitkilerin yaşamın stres faktörleriyle başa çıkmak için benzersiz yetenekler geliştirdiği anlamına gelir. Hayatta kalmalarına izin veren şey aynı şekilde karşılık verme yetenekleridir. Bitkiler bunu, çevrelerindeki günlük değişikliklere uyum sağlamak için genetik mekanizmalarını sürekli olarak değiştirerek yaparlar.

Örneğin patates bitkilerinin eriştiği suyu sınırlandırarak onları strese sokmanın, ürettikleri karoten antioksidan miktarını nasıl artırılabileceğini gördüm. Genetik olarak bu şekil-

de yanıt veren yiyecekleri yemenin kendi sağlığımız üzerinde olumlu bir etkisi olabilir. Pek çok sebze ve yapraklı yeşilliklerdeki antioksidanlar buradan gelir. Bir bitkinin yaşamın stresine verdiği genetik tepkilerden yararlanıyoruz ve kelimenin tam anlamıyla onları tüketiyoruz.



TEMMUZ AYININ ORTASIYDI ve Peru’da, Altiplano Platosu’nun bir bölgesinde, çok yavaş bir şekilde on beş bin fit yüksekliğe tırmanan bir cipin yolcu koltuğunda zıplayarak yolculuk yapıyordum. Patates bitkilerinin dünyanın tepesinde büyümenin getirdiği zorluklara genetik olarak nasıl tepki verdiğini ve hayatta kaldığını daha fazla araştırmak için And Dağları’nın kalbindeydim.

Cuzco antik kentinden iki saatlik bir araba yolculuğu, şoförüm Alejandro’yla ve dünyanın bu istisnai bölgesindeki tarım alanları konusunda uzman bir rehberle konuşmak için çokça zaman verdi. Bir dağın yamacında çok dar bir yolda ilerlerken aşağıdaki vadiyi kaplayan arabaların paslanmış gövdelerini görmek çabucak neyin yanlış gidebileceğini hatırlattı bana.

Gelişmiş dünyadaki çoğu süpermarkette en iyi ihtimalle sadece yarım düzine patates çeşidi vardır. Ancak modern monokültürel rahatlık dünyasının dışında, bilim tarafından bilinen ve çoğu burada, Altiplano’da ortaya çıkan beş bin patates çeşidi daha var. Şimdiye kadar herhangi birinin yediği herhangi bir patates, atalarının köklerinin izini Peru’nun bu kısmına kadar sürebilir.

Mama Jatha -büyümenin anası- olarak bilinen belirli bir patates çeşidinin yüksek rakımlardaki aşırı koşullarda gelişmesi beni özellikle etkiledi. Bu bize insanın zorlu durumlara ve ortamlara dayanma kapasitesi hakkında ne öğretebilir? Patatesler hayatta kalmak için zor koşullara genetik olarak yanıt verebi-

lirse buradan elde edilecek veriler belki de bizi aynı şeyi yapmak için kendi içimizde genetik bir yeteneği teşvik ettiğimiz bir geleceğe yönlendirebilir.

Alejandro, bir elini direksiyondan ve iki gözünü yoldan ayırarak heyecanla penceremi gösterdi: “Bak, şuraya bak. Bunu görüyor musun?”

Gözlerimi, o rakımda deniz seviyesinde elde edeceğimizden %30 daha fazla ultraviyole radyasyonla bize çarpan kör edici güneşten korudum. O fazladan güneş radyasyonunun DNA’ma ne yaptığını düşünmeden edemedim. O sabah kapıdan çıkmadan önce güneş kremi sürmeyi unutmuştum ve gün boyunca maruz kaldığım ekstra ultraviyole radyasyon, cilt hücrelerimdeki ve retinalarımdaki DNA’da milyonlarca küçük kesik oluşturunuyordu. O noktada neredeyse dört bin metre yükseklikteydik. Gözlerimi kısıarak Alejandro’nun işaret ettiği yere odaklanmaya çalıştım. Tek gördüğüm, sıradan patates bitkilerini içeren oldukça küçük bir arsaydı; etrafta yetişen başka bitki, çok fazla ağaç veya çalı yoktu. Alejandro’ya göre bunlar hem bu yükseklikte hem de daha önce hiç görmediği bir yerde yeni ekilmiş tarlalardı.

Patates bu topraklarda yeni değil. Burada en az sekiz bin yıldır ekilip biçiliyor ve İnka da dahil olmak üzere birçok eski imparatorluk için kalorili karbonhidrat yakıtı sağlıyor.

Patates büyük Solanaceae bitki ailesinin bir üyesidir ve patlıcan, biber ve domatesin yakın akrabasıdır. Evcilleştirilmiş patatesler -*Solanum tuberosum* L.- tarih boyunca her zaman olduğu gibi bugün de hayatta kalmamız için çok önemlidir ve şu anda dünya çapında en önemli tahıl dışı gıda ürünü olarak kabul edilirler. Diğer mahsullerin aksine patates yetiştirmek için geleneksel patates tohumlarına ihtiyaç yoktur. Yani patateslerin ekildiği her yerde gerçek patates kullanılır. Bunlara ön-

ceki yılın mahsulü olan ‘patates tohumları’ denir. Daha fazla patates almak istiyorsanız sadece patates ekersiniz.

Bu şekilde, bir patates bitkisi her zaman ebeveyniyle aynı DNA’ya sahip olacak ve aşağı yukarı aynı görünecek ve tadı da benzer olacaktır. Ama asla tamamen aynı olmayacaklardır. Bunun nedeni patates bitkilerinin bulundukları yerin getirdiği zorluklara yanıt vermesidir. Örneğin bir bitki daha yüksek rakımlarda büyüyorsa daha küçük ve daha kalın yapraklara sahip olabilir.

Bu yükseklikte büyüyen patates bitkilerinin bu belirgin hayatta kalma mücadelesine yanıt vermesinin bir başka yolu da bitkiler için güneşten koruyucu görevi gören daha fazla fitokimyasal bileşik üretmektir. Daha fazla antioksidan bulundurmak bu patates bitkilerinin kendilerini bu ekstra ultraviyole radyasyon dozundan korumalarını sağlar.

“Bu sadece başka bir patates tarlası değil. Gerçekten harika. Daha önce hiç bu kadar büyüyen patates görmemiştim. Bu bir ilk.” dedi Alejandro, sanki düşüncelerimi okuyormuş gibi. Buradaki mikro iklimin değiştiğini ve bu özel alanın ısınarak çiftçilerin daha yüksek rakımlarda patates ekmesine izin verdiğini anlatmaya devam etti. İklim değiştiğinden bazı çiftçiler için daha fazla arazi mevcut olsa da sıcaklık arttıkça bu alanın da daha kurak veya nemli hâle gelip gelmeyeceği bilinmediği için buradaki tarımın gelecekte sürdürülebilir olup olmayacağı henüz belli değil. Alejandro bazı çiftçilerin yakın alanlardaki çiftliklerini daha düşük bir rakıma taşımak zorunda kaldıklarını çünkü yüksek kotların tarım için çok kurak hâle geldiğini belirtti.

Alejandro, patates bitkileriyle ilgilenen çiftçilerle konuşabileyim diye arabayı kenara çekip boş bir tarlaya park etti. Bu yükseklikte sadece cipten inerken bile nefes nefese kalıyor-

dum. Alejandro, enerjik bir şekilde çiftçilere koştı ve onlara önceden hazırladığım İspanyolca soruları sormaya başladı. Beni yüksek sesle, “Oye, Sharon!” diyerek yanlarına çağırdı.

Alejandro, sadece yüz metre ötedeydi ama yüksek irtifadan fazlaca etkilenmiş bir hâlde ona ulaşmak için gerçekten çabalıyordum. Gaz, zonklayan bir baş ağrısı ve aşırı nefes darlığı üçlüsü üzerime geldi. Her adım muazzam bir çabaydı.

Acı çektiğimi fark eden Alejandro, beni hareketlendirmek için dramatik bir şekilde bana el sallıyordu. Her iki elinde de yeni kazılmış, renkli birer yumru tutuyordu. “Bak, onları bulduk. *Puma maki* patatesleri!” İşe yaradı. Yüksek rakımda yetiştirilen patatesler aklımı artık tamamen ele geçirdiğinden Alejandro’nun durduğu tarlaya doğru yavaş yavaş ilerleyebildim.

Puma maki, ‘puma pençeleri’ anlamına gelir ve bu patatesler gerçekten büyük ve gizemli kedilerin pençelerine benzer. Alejandro bir çakı çıkardı ve çiğ bir yumruyu dilimledi. Derinin koyu mor dış kısmının altında yine mor ve çarpıcı doğrusal çizgilerle benekli krem renkli bir iç kısım vardı.

Elimde koyu mor *puma maki* patateslerinden birini tutarken kaç tane kromozoma sahip olabileceğini merak ediyordum. Yabani patates bitkileri ve insanlar diploid organizmalardır; bu, her iki canlının da hücre çekirdeklerinde her bir kromozomun iki kopyasının bulunduğu anlamına gelir.

Diğer taraftan evcilleştirilmiş patates bitkileri çeşide bağlı olarak daha yüksek bir ‘ploidi’* sayısına sahip olabilir. Avrupa ve Kuzey Amerika masalarındaki patateslerin çoğu tetraploid olur ve iki yerine her kromozomun dört kopyasını içerir. Hatta bazı patates bitkileri hekzaploid, yani her bir kromozomun altı kopyasına sahip olabilirler.

* Bir hücredeki kromozom setlerinin sayısı anlamına gelir.

Patates, buğday ve tütün gibi bazı bitkilerin kromozomlarını kopyalarken diğer bazı bitkilerin neden kopyalamadığını hâlâ kesin olarak bilmiyoruz. Bunun bir faydası olabilir mi? Aynı kromozomun fazladan kopyalarına sahip olmak bir bitkiyi zararlı mutasyonlardan korurken daha yüksek seviyelerde genetik çeşitliliği de sağlar. Hayatta kalmaya yardımcı olan genetik bilgiye daha fazla erişime sahip olmakla doğrudan bağlantılı bir hayatta kalma avantajına dair omurgalı dünyasından herhangi bir örnek var mı?

Elbette. XX dişi. İnsan XX dişilerinin erkeklerle göre yaşamın her noktasında hayatta kalma avantajına sahip olmasının nedeni budur. İster 20. yüzyılın kolektivist politik ideolojisinin tetiklediği bir kıtlık, ister kötü yaşam koşullarından yayılan bir salgın hastalık veya yaşamı imkânsız hâle getiren çevresel bir karışıklık olsun; felaketin özgüllüğü ne olursa olsun daha fazla kadın hayatta kalır.

Dişilerin sahip olduğu bu hayatta kalma avantajı, genetik bir dişinin insanlığın genetik tarihine geri giderek erkeklerin sahip olmadığı çeşitli araçları kullanabilme yeteneğiyle doğrudan bağlantılıdır. Milyonlarca yıldır hayatta kaldıktan sonra edinilen daha fazla genetik bilgiden yararlanabilen poliploid bitkiler gibi kadınlar da hayatla daha iyi başa çıkarlar. Bu fenomenin, insan dişilerinin genetik olarak erkeklerden üstün olmasının nedeni olduğuna inanıyorum çünkü dişiler, X kromozomu için diploid iken erkekler değildir.

Bahsettiğim gibi, kadınlarda sözde ‘susturulmuş’ X kromozomundaki genlerin yaklaşık %23’ünün inaktivasyondan kaçabileceğini ve hücrelerinin her birinde aktif olabileceğini biliyoruz. Bu durum da dişilerin, seçebilecekleri ve kullanabilecekleri genlere ait daha fazla versiyona erişmesini sağlar. Aynı hücrede aynı genlerin farklı versiyonlarına erişebilmek, benim genetik çeşitlilik olarak adlandırdığım şeydir ve bu farklı versi-

yonları kullanabilmek de insan dişilerine üstün bir genetik hayatta kalma avantajı sağlayan genetik hücrel işbirliği dediğim şeydir.



ZİYARETİM, AKILLARA DURGUNLUK VERECEK derecede lezzetli patates yemeklerinin hazırlanmasına ön ayak oldu. Altiplano'ya vardikten birkaç saat sonra botanik patateslerin renklerinden oluşan inanılmaz bir gökkuşağı ortaya çıktı, yerel halk tarafından pişirildi ve yemeye hazırlandı. İlginç olan sadece renk çeşitliliği değildi; aynı zamanda lezzet, doku ve ağızda bıraktığı tat yelpazesinin genişliği idi. Bu patatesler, daha önce tattığım hiçbir şeye benzemiyordu.

Sanki birisi içine kum eklemiş gibi bir dokuya sahip olan *papa marilla* vardı. Kömür siyahı bir dış kabuğa, sarı bir iç kısma, hafif tatlı bir tada ve unlu bir dokuya sahip *papa negro* da vardı. Masamızdaki taze hasat edilmiş ve pişirilmiş patateslerin sayısını çabucak unuttum ama olabildiğince çok çeşidi tattım.

Alejandro, burada bol miktarda patates olmasına rağmen ülkenin o bölgesinde yüksek nitelikli proteine erişmenin masraflı olması nedeniyle kırdı yaşayan bazı Perulular'ın, özellikle de en genç olanların diyetlerinde protein eksikliği olduğunu hatırlattı.

Cuzco'ya dönüş yolculuğumuzda çok sayıda çiftliğin yanından geçtik. Yol boyunca daha fazla çiftçiyle konuşmak için durduk. Alçalmaya devam ettikçe ve irtifanın verdiği rahatsızlık azalmaya başladığında Alejandro, bazı çiftçilerin artık patates yerine kinoa ve mısır ekmeye başladığını belirtti. "Bu diğer mahsuller yüksekte yaşayamazlar." dedi. "Bu mahsuller, o bitkiler, Altiplano'nun tüm stresiyle başa çıkacak kadar güçlü değil. Soğuk ve çoğu zaman çok kurak koşullar onlar için çok fazla. Ama bu *papalar*, *bu harika patatesler* gerçekten de

burada hayatta kalacak kadar usta canlılar. Bence dünyadaki tüm insanlar gittikten çok sonra bile bu papalar hâlâ burada olacak. Gelişmeye devam edecekler.” diye ekledi.

Alejandro haklıydı. Patatesler hayatta kalır ve diğer bitkilerin başarısız olduğu yerleri yönetirler çünkü kriz zamanlarında genetik güçlerini ve geçmişlerini kullanabilirler. Daha az su ve çok fazla ya da çok az güneş gibi çevresel zorluklara dirençle karşılık vermek, onlara yok olacak diğer bitkilerden daha uzun yaşama yeteneği kazandırır. Patates bitkileri ayrıca, yiyecek için yeraltındaki yumru kök depolama sistemlerine de güvenebilir ve bu da çevre, büyümeleri için daha uygun olana kadar hayatta kalmalarını sağlar.

Altiplano’da ve ötesinde iklim değişmeye devam ederken diğer tüm organizmalar gibi insanlar da kendi güçlerinden yararlanmaya ve bir tür olarak yaşamaya devam etmek istiyorsa uyum sağlamaya zorlanacaklar. Hücrelerinin her birinin daha fazla genetik bilgiye erişip kullanabilmesi ve vücutlarında daha fazla enerji depolayabilmesi, insan genetik dişilerine erkeklerden daha uzun ömürlü olmaları için üstün bir güç ve dayanıklılık kazandırır. Yanıt verin, uyum sağlayın ya da ölün; bu, bu gezegendeki ilk günlerimizden beri türümüzün yaşadığı zor ve soğuk mantra olmuş ve bazılarımız hayatta kalmakta diğerlerinden daha başarılı olduğunu kanıtlamıştır.



BİR GENETİKÇİ VE DOKTOR OLARAK patolojik hastalık süreçlerinde hayatta kalmak için dayanıklılığa sahip olmak sözkonusu olduğunda erkekler ve kadınlar arasındaki genetik farklılıkların sonuçları üzerine uzun süre düşündüm. Hatta bu farklılıkların yansımalarını kişisel olarak deneyimledim. Simon Ibell ile olan arkadaşlığım da buna bir örnek teşkil etti.

On yıldan fazla bir süre önce kurduğum bir şirket büyüyordu ve daha fazla alana ihtiyaç duyuyordu. Simon’ın ofisi be-

nim yeni ofisimden sadece birkaç kapı ötedeydi ve böylece birbirimizi çokça görüyorduk. Simon genç bir çocukken doktoru muhtemelen boyunun 180 santimetreyi geçeceğini tahmin etmişti. Simon'ın boyu 142 santimetreyi geçemedi. Ama boyu onu tanıyan hiç kimse için önemli değildi; ona yakın insanlar üzerinde böylesine büyük bir etkiyi yaratan şey, onun muazzam varlığı ve dayanılmaz çekiciliği idi.

Simon, daha sonra bana, başlangıçta gözüne çarpanın şirketimizin parmak izi şeklindeki logosu olduğunu söyledi. Bir gece ikimiz de çeşitli projelerimiz üzerinde geç saatlere kadar çalışırken, “Sen haydut genleri yakalamak isteyen bir genetik dedektifi gibisin.” dedi. “Öyleyse, tüm insanların içinde senin komşun olma ihtimalim nedir?”

Biyoteknoloji şirketim Recognyz Systems Technology nadir görülen genetik durumların teşhisini hızlandırmak için yüz tanıma yazılımı ve kameralar geliştiriyordu, günümüzde akıllı telefonların kilidini açmak ve evlere girmek için kullanılan sistemler gibi. Nadir görülen tıbbi durumlarla ilgili farkındalık yaratmaya çalışan, kâr amacı gütmeyen bir kuruluş olan *National Organization for Rare Disorders*'a* ait son rakamlarına göre bildiğimiz yedi binden fazla nadir hastalık var ve daha fazla şey öğrendikçe sayı artmaya devam ediyor. Tek tek bu koşullar sıradan olmasa da hepsini topladığınızda bugün otuz milyondan fazla Amerikalı ve dünya çapında tahmini yedi yüz milyon insan bu durumların birinden etkileniyor. Şirketim ayrıca, ailelerin ve bakım yapan sağlık çalışanlarının doğru teşhisi koymak için geçen süreyi azaltmalarına yardımcı olabilecek ve sağlık hizmeti ortamlarında kullanılabilecek bir mobil uygulama yapıyordu.

“Öyleyse, genetik dedektiflik bürosunun hemen yanımda dükkân açma şansı nedir?” dedi Simon bir gülümsemeyle.

* Ulusal Nadir Bozukluklar Örgütü

“Sanırım sırrım sonunda ortaya çıkacak ve benim için saklanacak başka yer kalmayacak.” Simon’ın kendi durumuyla dalga geçebilme yeteneği onu tanıyan herkesin onu sevmekten vazgeçememesinin birçok nedeninden sadece biriydi. Simon saklanmak bir yana, çok çalışıyordu. Yıllarını, mukopolisakkaridoz tip II (MPSII) olarak da bilinen Hunter sendromu için bir tedavi bulmaya yönelik araştırmalar için kâr amacı gütmeyen iBelieve Vakfı aracılığıyla bu hastalığı kitlelere duyurmaya ve para toplamaya adanmıştı.

Her 3,5 milyon kişiden yalnızca birini etkileyen Hunter sendromu hiç de yaygın değildir. Bu nedenle, Simon’ın karşılaştığı zorluk da nadir hastalıkları olan insanları savunan diğer herkesle aynıydı: Bu kadar az kişiyi etkileyen bir hastalığa tedavi veya çare bulmaya yardımcı olmaları için insanları nasıl motive edeceklerdi? Yine de çok yaratıcı bir insan olan Simon her zaman şöyle derdi: “İnsanları değişimin mümkün olduğuna minicik bir an için bile olsa inandırmalısınız. İşte o zaman mucizeler gerçekleşir.”

Mucizeler sözkonusu olduğunda Simon çok başarılıydı. Çocukken kendisine Hunter sendromu teşhisi kondu ve en iyi ihtimalle yalnızca birkaç yıl daha yaşayacağı söylendi. Simon, kendisine verilen yaşam süresini geride bırakmakla kalmadı, aynı zamanda kehanette bulunan doktorların bazılarından bile daha uzun süre yaşadı.

Nadir hastalıklarla ilgili çalışmalarımın Hunter sendromunun X’e bağlı bir genetik hastalık olduğunu biliyordum. Gördüğümüz gibi, çoğunlukla yalnızca yedek X’i olmayan erkekler etkilenir. Arabanızın bagajında yedek lastik olmadan patlak lastikle hiçbir yere gidemezsiniz.

X kromozomunda bulunan *IDS* adlı bir bakım ve temizlik geni Simon’da düzgün çalışmıyordu ve sonuç olarak da normalde *IDS*’den yapılan *iduronat-2-sülfataz* adı verilen enzim

de çalışmayacaktı. Aldatıcı derecede basit olan kullanım kılavuzundan üç temel sayfasının eksik olduğu yeni bir IKEA mobilyasını monte etmeye çalıştığınızı hayal edin.

Her hücrede yeterli *iduronat-2-sülfataz* yoksa atıkların hızlı bir şekilde imha edilmesi ve geri dönüştürülmesi konusunda bir sorun ortaya çıkar. Neden? Çünkü bu enzim, hücresel atıkların hücre içinde parçalanarak dışarı atılmasına yani hücrenin temizlenmesine yardımcı olur.

Enzim arızalanırsa veya yeterince enziminiz yoksa siz farkına varmadan hücreleriniz atık ürünlerle dolar ve organlarınız genişlemeye başlar. Hunter sendromlu çocuklar küçük göğüslerine baskı uygulayarak sürekli dayanılmaz bir ağrıya neden olan büyümüş kalp, karaciğer ve dalaklara sahip olabilir. Büyüyen organları için bedenlerinde yeterli yer yoktur.

Simon iyi çalışmayan *IDS* genini büyük ihtimalle annesinden miras almıştı çünkü bu gen, X kromozomunda yaşıyordu. Annesinde bu rahatsızlık olmamasına rağmen Simon neden Hunter sendromundan etkilendi? Cevap, hücresel işbirliği ile ilgili; annesi Marie bugün hayatta ve iyi durumda, çünkü hücreleri işbirliği yapıyor.

Bildiğimiz gibi dişilerin iki X kromozomu kullanma şansları var, bu da, genlerden biri mutasyona uğradığında onlara yardımcı oluyor. Bir kadının hücreleri X inaktivasyonundan kaçan genlere sahip yalnızca birer yedek kopyaya sahip olmanın çok ötesinde; aksi bir durumda yok olacak olan hasta bir 'kardeş hücre'yi canlı tutmak için gereken genetik yardımı da sağlayabilir. Simon'ınki gibi erkek hücrelerin bu seçeneği yoktur. Marie'nin *iduronat-2-sülfataz* yapamayan X'i kullanan hücreleri, *iduronat-2-sülfataz* yapabilen farklı bir X kullanan diğer hücreleri tarafından canlı tutulmaktadır. Her ikisi de X'lerinde aynı mutasyonu miras almış olsalar bile Marie'nin hücreleri işbirliği yaparak Simon'dan daha uzun süre dayana-

bilir. Onunla ilk tanıştığım da Simon, o zamanlar gezegendeki en pahalı ilaçlardan biri olan idursülfaz enfüzyonları alıyordu; bir yıllık maliyeti yaklaşık üç yüz bin dolardı. Üstelik mükemmel bir ilaç olmaktan çok uzaktı. Bu ilaç Simon'ın *IDS* geni doğru talimatlara sahip olmadığı için kendi başına üretemediği enzimi içeriyordu. Bu ilacın kusuruysa idursülfazın bu yöntemle vücudun her hücresine giremiyor olmasıydı.

Marie'de Hunter sendromu yoktu ve idursülfaz alması gerekmiyordu çünkü hücreleri enzimden yoksun hücrelerle paylaşmak için yeterince enzim üretebiliyordu. Bu genellikle genetik fazlalık olarak adlandırılır ancak bu tam olarak doğru değildir. Kadınlar, enzimleri hücreler arasında paylaştırarak aksi bir durumda ölecek olan hücrelerinin bir kısmını canlı tutabilirler. Bir hücre enzimi salgılar ve eksik hücre onu *mannoz-6-fosfat* aracılı endositoz olarak bilinen bir süreçten geçirir. Bu tür hücresel işbirliği; aksi bir durumda ölecek olan ancak yine de kendi X kromozomlarını ona sahip olmayan hücrelerle paylaştı.

Yani kadınlar, daha en baştan genetik olarak üstündür; X'in yedek bir kopyasına sahiptirler ve genetik eksikliklerle savaşmak için hücreleri işbirliği yapabilir, genetik bilgeliklerini paylaşabilirler; bu da nihayetinde kişinin hayatta kalıp kalmayacağına karar veren şey olabilir.

Simon gibi insanlar için ilacı mümkün olduğunca erken almaya başlamak çok önemlidir çünkü Hunter sendromunun daha hafif formlarında ilaç almak hastalığın bazı semptomlarını geciktirebilir. Ne yazık ki karakteristik kalp büyümesini ve bazı insanlar için nörolojik bozulmayı önleyemez veya tersine çeviremez.

Simon'ı on sekiz aylık küçücük oğullarına Hunter sendromu teşhisi konan bir aileyle yaptığı bir toplantıdan sonra gördüğümde onun karakterinin muazzam derinliği benim

için netleşmişti. Simon, nefes nefese ve heyecanlı bir şekilde ofisimin kapısını çaldı ve içeri girdi. Hunter sendromunun bir kısmı hava yolunun tıkanması nedeniyle solunum zorluğuna neden olduğundan Simon'ın bazı günleri diğerlerinden daha kötü geçebiliyordu. Soluklandıktan sonra bana bu genç çocuğun artık idursülfaz ilacına erken başlayabileceğini ve belki de bunun ilerleyen dönemlerde daha iyi sonuçlar veren bir tedavi bulunana kadar mümkün mertebe uzun yaşamasına olanak sağlayarak bir çocuğun dünyasında olumlu anlamda büyük bir fark yaratacağını söyledi. Simon ise çocukken idursülfaz alamamıştı. Ancak bu çocuğun öyküsünü anlatırken onun bir anlığına dahi çocuğun hikâyesinden kopup kendi hikâyesine, kendi çocukluğuna dair pişmanlıklarına gittiğini hissetmedim.

Simon'ın hayatının gösterdiği şey, birden fazla X kromozomu kullanmanın getirisinin genellikle hayatta kalmak olduğudur. Hayatın zorluklarının üstesinden gelmek için ne kadar uğraşırlarsa uğraşınsınlar, erkekler her zaman genetik bir dezavantajla başlarlar.

Simon'ı en son gördüğümde her zamanki iyimser hâlindeydi. Çok heyecanlandığı yeni bir romantik ilişki de dahil, bana o aralar yaptığı her şeyi anlattı. Simon 26 Mayıs 2017'de uykusunda vefat etti ve öldüğünde sadece otuz dokuz yaşındaydı. Annesi Marie bugün hâlâ yaşıyor.



KUŞLARDA DA BENZER BİR genetik üstünlük fenomeni görüyoruz. Bu, bahsetmeye değer bir şey. Çünkü insanlardaki genetik üstünlüğün kadınlarda olması durumunun tam zıddı olarak kuşlardaki genetik üstünlük erkeklerde olsa dahi, netice itibarıyla kuşlar, insanlardaki genetik üstünlüğe benzer bir kromozomal cinsiyet belirleme sistemi kullanıyorlar. Kuşlara baktığımızda dişi memelilerin iki X kromozomu kullanması gibi; erkek kuşların da benzer şekilde iki Z kromozomunu

kullandığını görürüz. Erkek memelilerin Y kromozomunun eşdeğeri ise dişi kuşlardaki W kromozomu olarak adlandırılır.

Kuşlarda -dinozorların torunları-, erkekler daha güçlü genetik cinsiyet olma eğilimindedir ve insan erkeklerindeki X'e bağlı hastalıklara eşdeğer rahatsızlıklardan mustarip değildirler. Öte yandan dişi kuşlar, kuşlarda Z'ye bağlı olan ya da başka bir deyişle insanlardaki X'e bağlı koşulların yükünü taşıdıkları için insan erkekleri gibidir. Erkek kuşlar daha uzun yaşarlar. Aslında aynı şey kertenkeleler ve amfibiler için de geçerlidir; daha güçlü olan genetik cinsiyet, memelilerin iki X kromozomunun eşdeğerini miras alandır.

Erkek kuşların ömrünün ne kadar uzun olduğunu Şef Yoshihiro Murata ile tanıştıktan sonra tesadüfen öğrendim. Japonya'da araştırma yaparken Şef Murata ile Tokyo'daki restoranında bir kaiseki yemeği deneyimlediğim için şanslıydım. Kaiseki, Japon halkının doğaya olan saygısını ifade eden, UNESCO tarafından somut olmayan bir kültürel miras (SO-KÜM) olarak belirlenmiş 'washoku'ya (和食) örnek teşkil eden, mevsimsel ve özel bir Japon mutfağı türüdür.

Yemek mükemmeldi. Dört restoranı ve yedi Michelin yıldızıyla Şef Murata'nın harika lezzetlerinin neden bu denli çok saygın olduğunu anlamak çok kolaydı. Yemek, görünüşte sonsuz bir çeşit akışından oluşuyordu ama aslında toplamda on dört taneydi. Ertesi gün şef Murata'yla son projesi olan Japon mutfağı üzerine çok ciltli bir kitap seti hakkında konuştuk. Ona seriye kaç cilt eklemeyi planladığını sorduğumda gülümsedi ve kendine özgü kuru mizahıyla şöyle cevapladı: Çok! Kitabın ilk cildini ve sonraki kitaplara dahil etmeyi düşündüğü bazı fotoğrafları gösterdi. Ona, Japonya'dayken başka hangi özel yemekleri yemem gerektiğini sordum. Tatlı balığı (Japonca: *Ayu*) denememi önerdi ve bana bir fotoğraf gösterdi. Daha önce yemiştim ama bu özel ayu ile ilgili gözüme çarpan bir şey

vardı. Fotoğraftaki her iki balığın da vücutlarının yaklaşık yarısında, iki ayrı dikey işaret gibi görünen bir şey vardı.

Şef Murata bu benzersiz izler konusunda şaşırdığımı fark etti ve, “Bir kuş gagasının izleri, yani balığı yakalayanın.” dedi. Tüm süreci pandomimle anlatmaya devam etti.

Bu balık ağ ile yakalanmamış veya çiftlikte büyütülmemişti. Aksine bu özel ayu, şimdi fiilen ortadan kaybolan asırlık bir geleneğin sonucuydu. İlk bakışta bu hikâyenin benimle dalga geçmek için uydurulan ayrıntılı bir şaka olduğunu düşündüm ama Şef Murata’nın yüzündeki kasvetli bakıştan onun ciddi olduğunu anladım. Daha fazlasını öğrenmem gerekiyordu.

Ertesi hafta ayu yakalayan kuşları görmeye gittim. Balıkçı Shinzo Yamazaki’nin teknesinde otururken göz alıcı zümrüt gözleri, siyah gövdesi, beyaz yanakları ve gagasının altında hardal rengi lekesi olan güzel bir karabatak bana şüpheyle bakıyordu. Yamazaki bana, “Endişelenme, bu kuş insanları yemiyor.” dedi. Kıyıdan uzaklaşırken Yamazaki kuşunun göğsüne bir ip koyarak onu hazırladı. Kuşun boynundaki metal halkayı işaret etti ve kuşunun ayuyu yutmasını engelleyen şeyin bu olduğunu açıkladı. Kuşu suya itti ve kuş birkaç dakika sonra geri döndüğünde boynu şişti.

Yamazaki yavaşça kuşun ağzını açtı, çıkıntıyı sıktı ve üç küçük balık ağzından dışarı düştü. Kandırılan karabatak için biraz üzüldüm. Yamazaki sanki aklımı okuyormuş gibi yakındaki bir kutuya uzandı ve kuşuna ödül olarak bir yılan balığı verdi.

Balık yakalamak için karabatak kullanma pratiğinin Japonya’ya 7. yüzyılda, belki daha erken bir tarihte Çin’den geldiği düşünülmektedir. Yamazaki’nin altı kuşu var ve daha fazla kuş istiyor ancak karısı evde halihazırda çok fazla yer kapladıklarından şikâyet ediyormuş. Ayrıca erkek karabatakları daha

pahalı olsalar da daha sağlıklı ve uzun ömürlü oldukları için tercih ettiğini de söylüyor. İnsan dişilerinde olduğu gibi erkek kuşların da ortalama olarak daha uzun yaşadığı tespit edilmişti. Bu, bir sürpriz olmadı. Sonuçta erkek karabataklar tıpkı insan dişileri gibi iki X kromozomunun eşdeğer kullanımına sahipler. Cinsiyetler arasındaki yaşam beklentisi farkını bilen ve bundan yararlanan sadece hayat sigortası şirketleri değildir. Bu kuşları balık tutmaları için eğitmeye harcanan tüm çaba ve masrafı düşünürsek karşılığını almak için daha uzun yaşayan bir kuşa sahip olmayı istemek hiç şaşırtıcı değil.



HAYATIN TÜM FİZİKSEL zorluklarını tek bir spor etkinliğine indirgemeye çalışsaydınız bu spor ultra dayanıklılık yarışmalarının karmaşık bir alanı gibi görünürdü. Courtney Dauwalter ultra dayanıklılık dünyasının bir nevi asisidir. 383 kilometrelik bir koşu yarışı olan Moab 240'ı 2 gün 9 saat ve 59 dakikada kazandı. Yarış Utah'taki Canyonlands Ulusal Parkı'nda bulunan devasa bir parkurda yapılmıştır. Dauwalter birlikte yarıştığı tüm erkeklerden çok daha hızlıydı ve on saatten fazla bir farkla ikinci olan Sean Nakamura'yı da alt etti. Bunlar, birkaç yıl önce bile kimsenin mümkün olacağını düşünmediği başarılarıdır.

Dauwalter yeni çıgırlar açan ve rekorlar kıran tek kişi değil. Artık daha fazla sayıda kadın ultra mesafeli etkinliklerde yarışmaya başlıyor. Yalnızca kısa süreli kas gücü patlamalarına karşılık, özellikle uzun süreli direnç ve dayanıklılığı tercih eden yarışlarda ilginç bir şey oluyor: Kadınlar rekabet ediyor ve kazanıyorlar.

Dauwalter kendi kurallarına göre yaşıyor. M&M'ler, Lucky Charmlar, Jelly Beanler ve hamburgerlerle beslenen bu kadın; böylesine seçkin, yüksek performanslı bir atletten bekleyeceğiniz beslenme trendlerini kesinlikle takip etmiyor. Daha gele-

neksel eğitim türlerinden kaçınarak her eğitim koşusunun ne kadar uzun olması gerektiğine gelince kendi yolunu izlemeye devam ediyor. Her zaman koşularını da planlamıyor: “Bazen evden çıktığımda 45 dakika mı yoksa 4 saat mi dışarıda kala-cağımı bilmiyorum. Temel olarak sadece bedenimi dinliyorum ve vücudumun bana verdiği işaretleri oldukça iyi okuyabilece-ğime güveniyorum ve böyle devam ediyorum.”

Kesin olan bir şey var ki Dauwalter koşmayı seviyor, hatta bazılarının aşırı bulabileceği kadar: Run Rabbit Run adı veri-len yüz altmış kilometrelik bir yarışta son on dokuz kilomet-re boyunca geçici olarak kör olduğunu fark etti. Buna rağmen yarışı bitirmeyi başardı.

Montane İrade Yarışı bir başka acımasız ultra dayanıklılık yarışıdır. 430 kilometrelik kesintisiz maratonun toplamda 13 kilometresi tırmanmayı da gerektiren engebeli bir arazi. (Kar-şılaştıracak olursak Everest Dağı 8.8 kilometre yüksekliğe sa-hip.) Bu yeterince kötü değilmiş gibi Montane İrade Yarışı, kışın ortasında yapılır ve parkurun üçte ikisi tamamen karan-lıkta koşulur. Tüm yarışmacılar parkurda kendilerine yardımcı olacak kişisel destek ekipleri olmaksızın kendi kitlerini ve mal-zemelerini taşımak zorundadır. Tüm yarışma boyunca sadece 3 saat uyuyan Jasmin Paris, Montane İrade Yarışı’nı 83 saat 12 dakika ve 23 saniyede kazandı. Paris, Montane İrade Ya-rışını kazanan ilk kadın olmakla kalmayıp aynı zamanda Eoin Keith’in elinde tuttuğu önceki yarış rekorunu 12 saat gibi şa-şırtıcı bir süre farkıyla geçti. Paris bitiş çizgisine giderken beş kontrol noktasından dördünde 14 aylık kızına anne sütü ver-mek için zaman bulmayı bile başardı.

Genel olarak erkeklerin daha büyük kalpleri, daha az yağ-lı kas kütleleri vardır ve vücutta ihtiyaç duyulan yere oksijen sağlama kabiliyetleri daha yüksektir. Ancak bu avantajların gö-türüleri de olabilir. İsterseniz bunu 25 yıldan uzun süredir er-

keklerle yarışan, yedi kez dünya şampiyonu olan dağ bisikletçisi Rebecca Rusch'a sorun. Onun cevabı şöyle: "Bu adamların hepsi ateşli başlıyorlar ve saatler sonra onları yakalıyorum. Bana hep, 'Neden bu kadar yavaş başlıyorsun?' diye soruyorlar ve ben de onlara, 'Siz neden bu kadar yavaş bitiriyorsunuz?' diyorum."

Görünüşe göre spor ne kadar çetin olursa kadınların dayanıklılık konusundaki genetik avantajı; erkek rakipleri onların gerisinde bırakıyor. Bu eğilimi örnekleyen Alman atlet ve tıp öğrencisi Fiona Kolbinger, Transcontinental Race'i kazanmak için kısa süre önce 200'den fazla katılımcının erkek olduğu, toplam 256 bisikletçiden oluşan bir grubu yendi. Bu yorucu 4000 kilometrelik ultra bisiklet etkinliği; Avrupa'nın her yerinden geçiyor ve bisikletçilerin Fransız Alpleri'nde 2.64 kilometre yükseklikteki bir geçidi geçmelerini gerektiriyor. Hepsi de öngörülemeyen hava koşullarına maruz kalıyor. Kolbinger, bitiş çizgisini sadece 10 gün 2 saat ve 48 dakikada geçerek ikinci sırada bitiren Ben Davies'i 7 saat geride bıraktı. Kazandıktan sonra Kolbinger, "Yarışa girerken kadınlar podyumuna çıkabileceğimi düşünüyordum ancak tüm yarışı kazanabileceğimi hiç düşünmemiştim." dedi.

Geleneksel olarak erkeklerin daha güçlü cinsiyet olduğu varsayıldı ancak sayılara baktığımızda neden YYBÜ'deki kız bebekler, erkek bebeklerden apaçık daha güçlüdür ve neden daha fazla kadın zorlu kıtılıklara erkeklerden daha iyi dayanır? Çevresel ve davranışsal farklılıklar hesaba katıldığında bile erkeklerde ölüm oranı her zaman daha yüksektir.

İki X kromozomuna dayanan güçlü genetik çeşitlilik ve işbirliği yapan hücreler kadınlar için büyük fark yaratır. Bu ekstra kromozomal çeşitlilik ve dayanıklılık, her genetik kadına hayatta kalma avantajı sağlayan şeydir.

İki X kromozomuna sahip olmak, kadınların dünyanın neresinde ve hangi koşullarda doğmuş olurlarsa olsunlar ortalama olarak erkeklerden daha dayanıklı olmalarına, zorlukların üstesinden gelmelerine ve gelişmelerine olanak tanır. Geçmişten öğrenebileceğimiz bir şey varsa o da zorluklar ortaya çıktığında bedenin sağladıkları konusunda cinsiyetler arasında asla eşitlik olmayacağıdır.

Hayatın ultramaratonu sözkonusu olduğunda kesinlikle üstün olmaya devam eden bir cinsiyet vardır.

5.

SÜPER BAĞIŞIKLIK: GENETİK ÜSTÜNLÜĞÜN GETİRİLERİ VE GÖTÜRÜLERİ

ÇİÇEK HASTALIĞI son birkaç yüzyılda yüz milyonlarca insanı çok kısa sürede öldürerek muhtemelen insanlığın başına gelen en büyük felaketlerden birinin kaynağı olmuştur. Özellikle Amerikan yerlileri gözle görülmeyen bu viral düşmanın entrikaları nedeniyle neredeyse bir gecede perişan oldular.

Yoğunlaştırılmış Çiçek Hastalığını Ortadan Kaldırma Kampanyası, bu bulaşıcı hastalığın için için yanan közünü söndürmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) himayesinde 1967'de başlatıldı. O zamanlar dünya çapında her yıl neredeyse üç milyon insan bu rahatsızlıktan ölüyordu ve milyonlarca insan kurtulmasına rağmen yaşamlarına virüs felaketinin bir sonucu olarak yaralı ve ömür boyu sakat devam etmek zorunda kalıyordu. DSÖ bunu değiştirmeye kararlıydı ve değiştirdi. Çiçek hastalığına karşı yürütülen kampanya, bir insan patojeninin dünya çapında ilk kez başarılı ve bilinçli olarak ortadan kaldırılmasıyla sonuçlandı.

Sol kolumda bulunan nohut büyüklüğündeki iz, küçük bir çocukken bana yapılan çiçek hastalığı aşısının izidir. Genel olarak çiçek hastalığı gibi bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklık kazandırma, bugüne kadar pek çok ölümü önledi ve geliştiren diğer tıbbi tedaviler daha fazla acının yaşanmasını hafifletti. Aşı izim, bu dünyayı çok daha misafirperver bir yer hâline getirme konusundaki en büyük toplu başarılarımızdan birini temsil ediyor.

Günümüzde çiçek hastalığının önlenmesinin ne kadar önemli olduğunu anlamak zor olabilir çünkü bu hastalık artık milyonları vahşice öldürüp sakat bırakmıyor. Çiçek hastalığıyla enfekte olmanın gerçekten nasıl hissettirdiğini anlatabilecek çok az insan kaldı.

Hastalık şöyle anlatılıyordu: İnsanların genellikle büyük bir terslik olduğunu hissetmedikleri iki haftalık bir kuluçka dönemiyle hastalık oldukça masum bir şekilde başlar. Daha sonra genellikle yüksek ateş ve vücut ağrıları ile birlikte grip benzeri semptomlar kendini gösterir. Bazen buna, iki ila dört gün arası süren kusma eşlik eder. Daha sonra genellikle dilde ve ağız, burun ve boğazın mukozasında bir kızarıklık oluşmaya başlar. Yüze ulaştıktan sonra döküntü, kollara ve bacaklara doğru ilerler ve sonunda el ve ayaklarımızdaki ince deriye doğru yol alır. Yaklaşık dört gün içinde döküntü yerini bulanık ve opak bir sıvıyla dolu yaralara bırakır. Her yara gergindir, ağrılıdır ve enfekte olmuş kurbanı tepeden tırnağa kaplar. Bu aşamada enfekte olmuş ciltten çürük kokusu yayılmaya başlar. Altıncı gün civarında yaralar sertleşir ve deri altına gizlenmiş inciler gibi görünmeye başlar. Bu aşama yaklaşık on gün boyunca devam eder. Püstüller sonunda kabuklanmaya başlar ve yüzlerce kabuk daha sonra vücudu kaplar.

Herkes hayatta kalacak kadar şanslı değildi. İyileşmeyen püstülleri olanlar için ölüm acı vericiydi ve uzun sürüyordu.

Organlar ve iç dokular kanamaya ve sıvılaşmaya başlayarak kurbanların hayattayken mumyalanmış gibi görünmelerine neden oluyordu. Bu korkunç süreç dört hafta kadar sürebiliyordu.

Ölümü atlatanların yaraları iyileştiğinde, cilt harap olmuş ve korkunç yara izleriyle şekilsiz kalmış oluyordu, üstelik hayatta kalanların çoğu görme yetisini kaybediyordu. Yara izleri taşıyan deriler görsel olarak hastalığı hatırlatıyordu ve kurbanların, etrafındakiler tarafından dışlanmasına neden oluyordu. Hayatta kalanların kendileri için başardıkları tek şey, yeniden enfeksiyona karşı neredeyse ömür boyu bir direnç elde etmeleriydi; ancak o sırada kimse bunun nedenini tam olarak anlamadı.

Vücudun enfeksiyonlarla savaşmak için yaptığı özel bir protein olan bir antikor parçasının net olmayan ilk resmi ancak 1973'te yayımlandı. Çiçek hastalığına karşı savaşı nihayet kazanmamıza yardımcı olan şey de antikorlardı.

1980 yılında DSÖ çiçek hastalığının ortadan kaldırıldığını resmen ilan etti. Daimi olan bir korku dindirildiği için insanlık sonunda rahat bir nefes alabilirdi. Milyarlarca diğer insan gibi ben de bebekken vurulduğum aşıdan dolayı çiçek hastalığı enfeksiyonu sebebiyle ölmekten ve cilt bozukluğundan kurtuldum. Son eradikasyon çabaları sırasında, dünyada en son aşı olanlardan biriydim.

Peki buraya nasıl geldik ve çiçek hastalığının kadınlarla ve onların genetik üstünlüğüyle ne ilgisi var? Çiçek hastalığını vücudumuzdaki en gelişmiş biyolojik sistemlerden biri olan bağışıklık sisteminin gizli gücünü tetikleyerek ve ardından kontrol ederek mağlup ettik ve bu bölümde göreceğimiz gibi genetik erkekler, genetik dişilerin kullandığı immünolojik cep-hanelikle nadiren rekabet edebilirler.



ÇİÇEK HASTALIĞINI ORTADAN KALDIRMANIN olağanüstü bilimsel başarısının hikâyesi genellikle 18. yüzyıl İngiliz doktoru Edward Jenner ile başlar. Dünyanın hemen hemen her ülkesindeki her mikrobiyoloji veya tıp fakültesi öğrencisine immünolojinin babası hakkında aşağı yukarı aynı hikâye anlatılır; Dr. Jenner'a, aşılama yoluyla çiçek hastalığını nasıl önleyeceğini keşfederek sahneye çıkan tıp kahramanı rolü verilir.

Jenner'in aşılama çalışmalarından önce aslında meşhur olduğu şey, sıradan guguk kuşunun yuvalama alışkanlıklarını incelemektir. Guguk kuşu yumurtasını başka bir kuşun yuvasına bırakır ve ebeveyn sorumluluklarını bunu hiç beklemeyen yeni bir ebeveyne yükler. Jenner'ın zamanında insanlar, yetişkin guguk kuşunun ebeveynlik yapmamasını -oldukça dehşet verici bir şekilde- bir adım daha ileri götürerek guguk kuşunun, yavrusunu bıraktığı yabancı yuvadaki diğer yumurtalardan ve civcivlerden bir şekilde kurtularak olaydan haberi olmayan bakıcı yetişkin kuş tarafından sağlanan yiyecek ve kaynakların sadece kendi yavrusuna verilmesini sağladığını düşünürdü. Ancak dikkatli bir gözlem yoluyla Jenner, guguk kuşu ebeveynlerin hatalı olmadığını belirledi; cinayet eğilimleri olan guguk kuşu civcivleriydi. Yavru guguk kuşu, diğer tüm yumurtaları ve civcivleri yuvadan dışarı atarak hepsini öldürüyordu. Jenner, guguk kuşları üzerine yaptığı çalışmalar için kendi zamanındaki bir bilim insanının alabileceği en yüksek ödüllerden birine layık görüldü ve *Kraliyet Cemiyeti* üyeliğine seçildi.* Jenner'ın çiçek hastalığı için aşılama fikrini nasıl ortaya attığına dair birkaç hikâye var. Bunlardan birine göre Jenner'ın Gloucestershire, Berkeley'de taşra doktoru olarak eğitim görürken bir aydınlanma ânı yaşadığı söyleniyor. Bu bölgede çalışırken zaten

* Cani guguk kuşu yavruları hakkındaki teoremin doğruluğunun fotoğraflarla kanıtlanması Jenner'ın ölümünden 150 yıl sonra oldu.

sığır çiçeği hastalığı olduğu için çiçek hastalığına yakalanmayacağını ileri süren bir sütçü kızı duydu.

Sığır çiçeği hastalığı ile çiçek hastalığı, birbiriyle ilişkili ancak farklı virüslerden kaynaklanır; ilki inekleri enfekte edecek şekilde evrimleşmiş, ikincisi ise insanları enfekte etmekte uzmanlaşmıştır.* O günlerde sığır çiçeği hastalığı ineklerle çok fazla zaman ve yer paylaşan insanlar için mesleki bir tehlikeydi. Aynı hikâyenin bir versiyonunun ise Dr. Jenner'ın, Sarah Nelmes adında bir hastasıyla ilgili olduğu belirtiliyor. Bu versiyona göre doktorun hastası olan kız sütçüdür ve elinde garip bir kızarıklık oluşmuştur. İnekleri sağan kadınlarda bu enfeksiyonları sıklıkla gördükten sonra Dr. Jenner, hastasına zekice sığır çiçeği hastalığı teşhisini koydu. Çok daha hafif olan sığır çiçeği enfeksiyonundan sonra çiçek hastalığına karşı bağışıklık geliştirdiğini Sarah'dan duyan Jenner, bu fikri test etmeyi düşündü.

Bu yüzden Jenner, bahçıvanının sekiz yaşındaki oğlu James Phipps'i sığır çiçeği enfeksiyonunun çiçek hastalığına karşı koruyup korumadığını görmek için kullandı.** Jenner, Sarah'nın sığır çiçeği hastalığı bulaşmış elinden irin alıp cildin doğal koruyucu bariyerini kırarak onu çocuğa aktardı. Sadece birkaç gün sonra James sığır çiçeği hastalığına yakalandı. Jenner sığır çiçeği enfeksiyonundan kurtulmanın çiçek hastalığına karşı herhangi bir bağışıklık sağladığını henüz kanıtlamamıştı; fikrini daha ileri aşamada test etmek, sığır çiçeği enfeksiyonunun James'i ileride çiçek hastalığından da koruyup korumayacağını görmek için çocuğun doğal yollarla çiçek hastalığına yakalanmasını sabırla beklemesi gerekecekti.

* Sığır çiçeği hastalığı ve çiçek hastalığına iki farklı ancak ilişkili ortopoks-virüs neden olur.

** Çiçek hastalığının çeşitliliğinin tarihsel gelişiminde ve aşılama prosedürlerindeki tıbbi deneylerde insan deneklerin kullanımının etiği hakkında yaygın tartışmalar devam etmektedir. Herhangi bir fikir birliğine varılmamış olsa da tartışma bugün hâlâ değerli ve konuyla ilgilidir.

Ya da Jenner işleri hızlandırmak için James'e çiçek hastalığını doğrudan enjekte edebilirdi. Jenner ikincisini seçti. Çok şükür ki James, bilinçli bir şekilde maruz bırakılsa da çiçek hastalığından kurtuldu. Jenner, teknik aşılmasına Latince *inekten* anlamına gelen *vaccinus* adını verdi.

Jenner, kendisi ile alay edilmesine rağmen bu çalışmaya devam ederek başarılı aşılama deneyini diğer çocuklarla tekrarladı. Ama alay konusu olan sadece Jenner değildi. İmmüno-lojinin babasının çalışmaları, zamanının önde gelen hakemli dergisi olan *Kraliyet Cemiyeti'nin Felsefi İşlemleri* tarafından 1796'da reddedildi. Çalışmaları sehven reddedilmemişti. *Kraliyet Cemiyeti* başkanı Sir Joseph Banks, Jenner'ın çalışmalarını okuyan ve olumsuz yorum yapan iki hakemin tavsiyesi üzerine çalışmayı büyük bir şerefle reddetti.

Jenner sonunda İngiltere'nin bazı batı ilçelerinde, özellikle Gloucestershire'da keşfedilen ve *İnek Çiçeği* adıyla bilinen bir hastalık olan *Variolae* için *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae** başlıklı çalışmasını yayımladı. Çalışma 1798'de masrafları kendisine ait olmak üzere yayımlandı.

Sonunda doktorlar ve hastaları, korkunç çiçek hastalığını önlemek için Jenner'ın yaklaşımını kullanmanın faydalarını görmeye başladılar. Nihayetinde önemli bilimsel çalışmalarına devam etmek için İngiliz hükümetinden toplam otuz bin pound -bugün bir milyon ABD dolarından fazla- hibe bile aldı. Ancak Jenner, keşfiyle kendini zenginleştirmede. Aksine, evinin yakınında Vaccinia Tapınağı adında bir kulübe inşa etti ve burada prosedür için ödeme yapmaya gücü yetmeyenleri aşıladı.

Jenner araştırmasında yanılmadı gibi, yayımladıktan kısa bir süre sonra da, "İnsan türünün en korkunç belası olan çiçek

* Variolae Aşılarının Nedenleri ve Etkileri Üzerine Bir Soruşturma

hastalığının yok edilmesi, bu uygulamanın nihai sonucu olmalıdır.” demiştir.



JENNER’İN İLK DENEYLERİNİN ARDINDAN, on yıl gibi kısa bir süre içinde on binlerce insan aşı oldu. Ancak tarih boyunca bilimsel atılımların birçok başlangıç öyküsü gibi, bu öykünün de alternatif bir başlangıcı var. Üniversite sırasında -veya bu konudaki tıbbi eğitimlerimden herhangi birinde- bana öğretilmeyen şey, aşılamanın geliştirilmesinde Leydi Mary Wortley Montagu’nun oynadığı önemli roldü.

Leydi Mary Montagu 26 Mayıs 1689’da aristokrat bir ailenin kızı olarak doğdu. Kendi konumundaki bir kadın için tipik bir şekilde Londra’da büyüdü. Ancak Leydi Montagu kesinlikle tipik bir kadın değildi. Çocukluğundan beri etrafındakiler, Leydi Montagu’nun olağanüstü derecede bağımsız ve meraklı bir zihne sahip olduğunu farkındaydı.

Böylesine yılmaz bir ruha sahip birinin, babası Dorchester Markisi’nin onun adına düzenlediği evliliği kesin bir şekilde reddetmesi şaşırtıcı olmayabilir. Babasının istekleri dışında kendi evlilik yolunu çizen Leydi Mary 1712’de kaçarak Sir Edward Wortley Montagu ile evlendi. Bunu yaparken sadece kendi hayatının değil, belki de dünyamızın yörüngesini değiştirdi.

Evlendikten birkaç yıl sonra Leydi Montagu çiçek hastalığına yakalandı ancak iyileşmeyi başardı. Yüzüne her ayna tuttuğunda yara izlerini taşıyan çehresi, bu hastalığın neden olduğu yıkımın acı verici bir hatırlatıcısıydı. Hatta hastayken dökülen kirpikleri bir daha çıkmadı. İyileştikten sadece on sekiz ay sonra erkek kardeşi Will çiçek hastalığına yakalandı. Will, kız kardeşi kadar şanslı değildi, hastalığa yakalandıktan kısa süre sonra, yirmi yaşında vefat etti.

1717'nin başında Leydi Montagu, İngiltere'den ayrıldı ve yeni Osmanlı sarayına büyükelçi olarak atanan kocasına eşlik edip Konstantinopolis'e yerleşti. Hem Yunanca hem de Türkçe konuşmayı öğrenerek yerel kültürün içine daldı. O dönemde tanık olduğu ve gözlemlediği pek çok şey arasında dikkatini en çok çeken şey, aşılama veya variolasyon adı verilen özel bir gelenektir.*

Leydi Montagu bir mektubunda şöyle yazıyordu:

“Sizi rahatsız edecek bir öneri ancak burada olmak istemenizi sağlayacak bir bilgi paylaşacağım. Bizim için oldukça ölümcül ve oldukça yaygın olan çiçek hastalığı, burada kullandıkları aşılama adı verilen bir yöntem sayesinde tamamen zararsız görünüyor. Her sonbaharda, büyük sıcağın düştüğü eylül ayında operasyonu gerçekleştirmeyi kendi işi hâline getiren bir dizi yaşlı kadın var. İnsanlar ailelerinden herhangi birinin çiçek hastalığını kapma ihtimali olup olmadığını öğrenmek için bu yaşlı kadınları getiriyorlar; bu amaçla partiler düzenliyor ve bir araya geldiklerinde -genellikle on beş veya on altı kişi- yaşlı kadın, en iyi türden çiçek hastalığı irini ile dolu bir ceviz kabuğuyla geliyor ve hangi damarın açılmasını istediklerini soruyor. Ona sunduğunuz damarı hemen büyük bir iğne ile -ki bu size normal bir çizikten daha fazla acı vermez- yırtıp açıyor ve damarın içine iğnesinin başına koyabildiği kadar çok irin enjekte ediyor ve bundan sonra küçük yarayı içi boş bir kabuk parçasıyla bağlıyor. Bu şekilde dört veya beş damar açıyor.”

* ‘Variolasyon’ terimi, Latince ‘varus’ kelimesinden gelir ve anlamı ‘sivilce’dir. Aynı zamanda ‘aşılama’ terimi ile de eşanlamlıdır.

Leydi Montagu'nun muhtemelen bilmediği şey, aşılamanın Konstantinopolis'e özgü olmadığıydı. Leydi Montagu'nun bildirmesinden iki yüz yıl önce Çinli doktorlar, hastalarını pudralı kabuklarla aşıliyordu. Leydi Montagu'nun detaylı açıklaması tanidik gelebilir. Bunun nedeni, bu tekniğin Jenner'ın yıllar sonra uyguladığı aşılama süreciyle tek bir belirgin fark dışında aynı olmasıdır: Jenner'ın aşılama tekniği insanlara çiçek hastalığı değil, sığır çiçeği hastalığı irini bulaştırmayı içeriyordu. Sığır çiçeği hastalığını kullanmak, çiçek hastalığından çok daha güvenliydi.

Aşılama çiçek hastalığı gibi bulaşıcı ajanlarla savaşmak için gerekli immünolojik savunmaları tetikleyerek insan vücudunun uyarlanabilir koruma sistemini kullanır. Kadınların hayatları boyunca erkeklerden daha etkin kullandığı da tam olarak bu sistemdir. Aşılamanın ardındaki fikir, vücudun üstesinden gelebileceği daha hafif bir enfeksiyonu ortaya çıkarmaktır, bu da bir dereceye kadar koruyucu bağışıklık ile sonuçlanır. Dişiler immünolojik olarak tetiklendiklerinde aşılama yoluyla indüklenen zorluklarla savaşmak için erkeklerden daha güçlü yanıt verme yeteneğine sahiptir.

Görünüşe göre Leydi Montagu, çiçek hastalığını önlemek için variolasyonun potansiyeline o kadar kapılmıştı ki oğlu Edward'a, İngiliz elçiliği cerrahı Charles Maitland'ın önünde işlem yaptırdı. Aşı işe yaradı ve oğlu hiçbir zaman tam anlamıyla bir çiçek hastalığı geliştirmede.

Oğlunun aşılamasından kısa bir süre sonra yazdığı bir mektupta, "İngiltere'de bu yararlı buluşu herkese duyurmak için zahmete girecek kadar yurtseverim ve bazı doktorlarımıza bu konu hakkında özellikle yazmalıyım. Keşke gelirinin önemli bir bölümünü insanlık için feda edecek kadar erdeme sahip olduğunu düşündüğüm birini tanısaydım." demiştir.

Nisan 1721'de İngiltere'ye döndükten sonra Leydi Montagu, tekniğe olan ilgiyi artırmaya çalışarak vatandaşlarına aşığı getirmeye yardımcı olma arzusunu dile getirdi. Hem kadın olmak hem de Doğu'dan gelen yeni bir tıbbi prosedürü, böyle şeylere hiç alışık olmayan muhafazakâr bir tıp kurumuna getirmeye çalışan biri olmak kolay olmayacaktı. Bu nedenle, Londra'daki tıp kurumunun, variolasyonu, Leydi Montagu'nun umduğu hızda benimsememiş olması şaşırtıcı değildir.

1721'de başka bir çiçek hastalığı salgını Londra'yı kasıp kavurduğunda Leydi Montagu, Mary adındaki dört yaşındaki kızının aşılmasını istedi. Oğlunun birkaç yıl önce Konstantinopolis'te aşılmasına tanık olan Charles Maitland'dan prosedürü gerçekleştirmesini istedi. Maitland ise bunu reddetti.

O zamanki doktorlar ve diğerleri için birinin sağlıklı damarını açıp çiçek hastalığına yakalanmış bir kişiden çıkarılan iltihabı oraya yerleştirmenin tuhaf görünmesi anlaşılabilir bir durumdur. Ayrıca Maitland ya da başka herhangi biri için aşılama yaparken kullanılacak en iyi teknik henüz net değildi. Büyük bir damar mı yoksa daha küçük bir damar mı açılmalıdır? İşlem sırasında çiçek hastalığı bulaşmış bir kişiden ne kadar irin kullanılmalıdır? Maitland, Leydi Montagu'nun kızını aşılatma isteğine karşı koymakta haksız değildi. Variolasyonun doğasında bulunan tehlikeler göz önüne alındığında -hastaların %2 ya da 3'ü fulminan çiçek hastalığı geliştirip öldüğü için- birinin istemeden ölümüne neden olmaktan sorumlu olmak istemedi.

Tüm bu belirsizliklerin ışığında Maitland'ın küçük kızı aşılamak konusunda birkaç çekincesi olması anlaşılabilir. Ama Leydi Montagu denemeye değer olduğuna inanıyordu. Alternatifin neye benzediğini çok iyi biliyordu; ölmek ya da en iyi ihtimalle çiçek hastalığından kalıcı olarak çirkin izler taşımak. Bu nedenle prosedürü iki tanığın önünde yürütmeye Mait-

land'ı ikna etti. Leydi Montagu'nun kızı, aşılamadan sonra sağlıklı kaldı ve aşılamaya olan ilgi artmaya başladı. İlgi, bu kez kraliyet ailesindendi.

9 Ağustos 1721'de Maitland'a, deneysel bir variolasyon yapması için kraliyet lisansı verildi. 18. yüzyıl Britanya'sında idam cezası hâlâ geçerliydi. Görünüşte önemsiz suçlar işledikleri için bir celladın eline mahkûm edilenlere erişebilmek, Maitland için benzersiz bir durum yarattı. Bu durum ona ilk deneklerini sağladı.

İnfazlarının iptali karşılığında -yani Maitland'ın deneyinden sağ çıkabilecek kadar şanslılarsa- altı hükümlü aşı ile tedavi edildi. Hayatta kaldılar. Leydi Montagu'nun öngördüğü gibi aşılama işe yaradı. Aşılanan hükümlülerden biri bağışıklık kazanıp kazanmadığını görmek için semptomatik ve hâlâ bulaşıcı bir çiçek hastasına bile maruz kaldı. Bu mahkûm yeniden hastalanmadı, celladın ilmeğinden kaçtı ve aşılanan diğer mahkûm kardeşleriyle birlikte affedildi.

Tam bir Dickens misali, Maitland daha sonra St. James cemaatinden öksüz çocukları aşıladı, neyse ki bu çocuklar da hayatta kaldı. Variolasyonun güvenliği ve çiçek hastalığına karşı sağladığı korumaya ilişkin eldeki kanıtlarla Maitland'a, Galler Prensesi'nin kızları Amelia ve Caroline üzerinde prosedürü uygulama izni verildi. Her iki çocuk da hayatta kaldı.

Diğer doktorların variolasyonla ilgili klinik deneyimlerini anlatan birkaç makale aynı zamanda *Kraliyet Cemiyeti'nin Felsefi İşlemleri*'nde yayımlandı. *Londra Kraliyet Cemiyeti* de biri 1714'te Emanuel Timoni'dan, diğeri ise 1716'da Giacomo Pirlarino'dan Leydi Montagu'nun İstanbul'da gördüklerinin aynı-sını anlatan iki mektup aldı. Aşılanmanın kabul edilmesi için Leydi Montagu çaresizce mücadele etmişti ve bu konudaki dönüm noktası olan; kraliyet ailesinin çocuklarının aşılınması, dikkatleri bu konuya çevirdi.

Cilt bozukluğuna veya daha kötüsüne neden olabilecek çiçek hastalığı enfeksiyonunu kapmak gibi variolasyonla ilişkili sorunlar devam etti. Başlangıçtaki belirsizliğin bir kısmı, daha küçük bir damar yolu açmayı ve daha az miktarda irin vermeyi içeren Sutton yöntemi adı verilen daha yeni bir teknikle zamanla aşıldı. İlk olarak babası tarafından geliştirilen tekniği kullanan Daniel Sutton -ne doktor ne de cerrah-, 1763 ile 1766 yılları arasında yirmi iki bin kişiyi aşıladı ve sadece üç kişi öldü. Geliştirilmiş bu yöntem, variolasyon işlemi uygulananlarda net ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak az morbidite ve mortalite ile sonuçlandı.*

Bir kez daha Jenner'a ve kolumdaki aşı izine dönersek çiçek hastalığı için farklı ama ilişkili bir virüs kullanmanın neden birçok avantajı olduğunu anlamak kolay. İnsanları değil inekleri enfekte etmek için evrimleşen sığır çiçeği hastalığı, çiçek hastalığı kadar tehlikeli değildi. Dolayısıyla variolasyon için çiçek hastalığı yerine sığır çiçeği kullanmak ileriye doğru büyük bir adımdı. Bu şekilde yeteneksiz bir uygulayıcı bile aşı yapabilir ve hastayı öldürebileceğine dair endişelenmek zorunda kalmazdı.

Yine de Jenner'ın çalışmaları, Leydi Montagu'nun bitmek bilmeyen çabası olmasaydı ortaya çıkmazdı. Çünkü Jenner, küçük bir çocukken çiçek hastalığı ile aşılanmıştı ve aşılanmamış olsaydı herhangi bir şeyin babası olarak hatırlanacak kadar yaşamayabilirdi. Kaderi 1774'te çiçek hastalığından ölen Fransa Kralı XV. Louis'inki gibi olabilirdi. Fransızlar aşı karşıtıydılar. Fransız mahkemesinde bir tanık yaptığı gözlemi şöyle anlatmıştır: "Sarayın havası bozuldu; Versailles galerilerinde sadece aylıklık ettiği için elliden fazla kişi çiçek hastalığına yakalandı ve on tanesi de bu hastalıktan öldü." Kral XV. Louis'in

* Çiçek hastalığıyla variolasyon amaçlananın tersi bir etkiye sahip olabilir. Sutton yöntemiyle bile çiçek hastalığı ile aşılananların bir kısmı yine de tam gelişmiş bir enfeksiyon geliştirir ve ölür.

ölümünden sonra torunu XVI. Louis, eşi Marie Antoinette ile birlikte tahta çıktı. Fransızlar ancak Fransız Devrimi'nden sonra 18. yüzyılın sonunda aşılamaya başladılar.

İngilizler de o zamanlar Jenner'ın yeni prosedürüne direnen, ateşli bir şekilde aşı karşıtlığı yapan kişilerdi. Fakat burada aşılamanın sunduğu daha güvenli korumaya direnenler, endişeli ebeveynler değil, kendileri için güvenilir bir nakit akışı hâline gelen şeyden vazgeçmeye isteksiz olan İngiliz aşıcılarının kendileriydi.

Hem aşılama hem de variolasyon, bağışıklık sisteminin B hücresi adı verilen özel bir kısmının varlığını gerektirir. Belirttiğim gibi genetik dişiler sadece daha fazla değil, aynı zamanda daha iyi uyum sağlayan antikorlar üretebilen B hücrelerine sahiptir.

Hayatımızın her anında yeni tür antikorlar üretiriz. Antikorları üreten B hücreleri, yüzeylerinde tıpkı ürettikleri antikorların şekillerine benzeyen özdeş reseptörleri kullanır. B hücreleri immünojenin benzersiz, kendine has şekline tepki olarak harekete geçer ve görevlerini de temel olarak bu şekilde yerine getirirler. B hücreleri, antikor üretmeye başlamak için mükemmel uyumlu immünojeni beklerken yüzeylerinde bu antikoru yaklaşık yüz bin özdeş kopyasını taşırlar, tıpkı antenler gibi.

Böylece bir B hücresi bir immünojenle karşılaşır ve ona yeterince bağlanırsa bingo! Şimdi bu B hücresi, yavru hücrelere bölünmeye başlayacak. Reseptörünün tetiklenmesinden yaklaşık 18-24 saat sonra bu B hücresi, tüm yavru hücreleriyle birlikte milyonlarca özdeş antikor üretmeye ve dolaşıma pompalamaya başlayacaktır.

Sürecin içinde meritokrasi de vardır. Bir patojeni temizlemede başarılı olan bir antikoru üreten B hücreleri rütbe atlar

ve aynı mikrobiyal enfeksiyonla yeniden karşılaşma ihtimaline karşı saklı tutulur. Bu nedenle bazı yavru hücreler, bir karşı saldırı beklentisiyle yıllarca korunacak hafıza hücreleri olarak seçilir.

Birine her aşı yaptığımızda işte bu sistemi kullanırız. Aşıların yıllarca ve bazen de ömür boyu koruma sağlayabilmesinin nedeni budur. Geçmişteki tüm enfeksiyonlarımızın immünojenik anılarını hevesle toplarız. Aşılama yoluyla insanlar, ağır hastalanmaya neden olmadan immünolojik anıların oluşmasını teşvik eder ve buna izin verirler. Çoğunlukla, bu işlem maruz kalınan acıya değer.

Bu hafıza hücrelerinden bazıları veya onların dölleri, sizin kadar yaşlı olabilir. Bu fenomen, küçük çocukların bu kadar sık hasta olmasının nedenleriyle bağlantılıdır. Vücutlarının geri kalanı gibi bağışıklık sistemleri de gelişmeye devam eder. Zamanla yaşamın küçük ve bazen de büyük mikrobiyal darbeleri yoluyla potansiyel olarak milyonlarca istilacı mikropla başa çıkabilecek kadar geniş bir immünolojik repertuar yaratacak immünolojik deneyim edinirler. Bu immünolojik hafıza nihayetinde herhangi bir tehdide, özellikle de virüsle ya da bakteriyle ikinci kez karşılaşp yeniden mücadele etmemiz gerektiğinde daha hızlı ve daha agresif bir şekilde yanıt vermemizi sağlar.

İmmünolojik hafıza, hayatta kalmakla ölmek arasındaki farkı belirleyebilir. Hayatta kalmak için güvendiğimiz geçmiş olayları ve becerileri kodlayan beyindeki nöronlar gibi, bağışıklık sistemimiz de işgalciler geri döndüklerinde onları hatırlamak ve öldürmek için eşleşen antikorları kullanır. Buna, bağışıklık sisteminin adaptif tepkisi denir. Üstelik immünolojik hafıza söz konusu olduğunda erkeklere kıyasla genetik bir dişi kolay kolay unutmaz. Kadınlar genellikle aşı enjeksiyonunda erkeklere oranla daha fazla ağrı ve yan etki yaşarlar ancak bu

aslında aşırı hazırlıklı bağışıklık sistemlerinin aşıya daha etkili bir şekilde tepki vermesinden kaynaklanmaktadır.

Çoğumuz kendi antikorlarımızı üretme yeteneğiyle doğmuş olsak da genetik dişiler bunda çok daha iyidir. Ana hatlarıyla belirttiğim gibi kadınlar, B hücrelerinin performanslarını iyileştirmek için genetik mutasyon döngülerini içeren somatik hipermutasyon süreci yoluyla daha iyi uyum gösteren antikor üretme konusunda erkeklerden daha yeteneklidir. Dişileri immünolojik olarak daha da güçlü kılan şey, hafıza B hücrelerinin -spesifik antikorları üreten- erkeklere kıyasla vücutta daha uzun yıllar kalmasıdır. Kadınların aşılarla çok daha iyi yanıt vermesinin nedeni budur. Kadınların bağışıklık hücreleri kelimenin tam anlamıyla asla unutmazlar.

Leydi Montagu'nun bilemeyeceği şey, erkeklerin ve kadınların bağışıklık sistemlerinin variolasyon veya aşılamaya karşı verdiği tepkilerle bu işlemleri nasıl hatırladığı konusunda bir farklılık olabileceğiydi. İmmünolojik bir perspektiften bakıldığında kadınlar bir dahaki sefere mikroplara daha sert ve daha hızlı vurur.

Leydi Montagu o sırada tüm biyolojik ayrıntıları anlamamış olsa da variolasyonu savunmasına neden olan immünolojik hafızadır. Vücudun çok spesifik antikorlar üretme yeteneği olmadan ne aşılama ne de variolasyon etkili olurdu. Antikorların üretilmesi ve korunması sözkonusu olduğunda genetik dişiler üstündür.



COĞRAFİ OLARAK Rusya'nın Novosibirsk bölgesindeki Koltsovo ve Atlanta'daki Georgia şehirleri birbirlerinden dünyalar kadar uzaktır. Ancak bu iki şehrin ortak bir yönü var: Çiçek hastalığı virüsünün son iki örneği bu şehirlerde bulunuyor.

Dünya Sağlık Örgütü 1980 yılında dünyanın çiçek hastalığından kurtulduğunu ilan ettiğinden bu yana hastalığın son izlerini yok etme konusunda çok fazla konuşuldu ancak çok az iş yapıldı. Görünüşte imkânsız olan şeyi başardık; tüm dünyayı tarihin en ölümcül viral hastalıklarından birinden kurtardık. Ancak yıllardır çiçek hastalığı ile mücadelede yaşadığımız onca şeyden sonra virüsü tamamen yok etmek zor oldu. Atmaya kıyamadığımız, ergenlik çağındaki bir aşktan kalan hatıraları sakladığımız bir ayakkabı kutusu gibi bu virüsün örnekleri de hâlâ gözden uzak bir şekilde saklı duruyor.

Bu örnekleri yok etmeye dair bu isteksizliğin iyi bir nedeni var. Bu örneklerin ne zaman işe yarayacağını asla bilemezsiniz. Özellikle de çiçek hastalığına karşı yeni bir aşı oluşturmanız gerekiyorsa.

Buzlar altında sadece virüsler saklanmıyor. Araştırmalarımın bazıları silah hâline getirilmiş bir mikrop olasılığı için bir antibiyotik tedavisi geliştirmek üzerineydi; özellikle de kara ölüm ve hıyarcıklı veba salgınlarının korkunç nedeni olan *Yersinia pestis* için. Çiçek hastalığından bile çok daha ölümcül olan vebanın pnömonik formundaki bu mikrop, enfekte olanların %90'ını öldürebilir. Diğer pek çok bakteriyel patojen gibi *Y. pestis*in de öldürme potansiyeli bulaştığı ev sahibinde erişebildiği, biyolojik olarak bol miktarda bulunan demir kaynağı ile artar. Genç ve orta yaştaki genetik erkekler normalde menstrüasyon veya hamilelik yoluyla herhangi bir şey kaybetmedikleri için vücutlarında çok fazla miktarda demir depolar. Bu, *Y. pestis* gibi demire bağımlı mikroplarla savaşmak zorunda kaldıklarında genetik dişilere karşı onlara dezavantajlı bir konuma koyabilir.

Y. pestis tüm öldürme potansiyeline rağmen mevcut antibiyotiklere şaşırtıcı derecede duyarlıdır ancak bu, silah hâline getirilmeden öncedir. Zaten ölümcül olan bir mikrobu daha

da öldürücü hâle getirmek bugün şaşırtıcı derecede kolaydır. Küçük bir DNA yükseltmesi ile *Y. pestis* şu anda mevcut olan tüm antibiyotiklerimize karşı tamamen bağışıklık kazanabilir. *Y. pestis* ev sahibinden daha fazla ve daha hızlı bir oranda demir elde etme yeteneğini -DNA düzenleme teknikleriyle- genetik olarak vermek, demir açısından zengin depoları olan genetik erkekleri daha da büyük risk altına sokabilir.

Silah hâline getirilmiş bir vebanın her an geri dönebileceği ve serbest bırakılırsa hızı hiç azalmadan milyonları öldürmeye başlayabileceği gerçeğine hazırlanmalıyız. Bu nedenle bazı *Y. pestis* mikroplarını her zaman kenarda tutmamız çok önemlidir, böylece DNA'sını inceleyebilir ve onunla savaşmak için yeni -asla kullanmak zorunda kalmayacağımızı umduğumuz- ilaçlar geliştirip test edebiliriz. Aynı olasılık çiçek hastalığı için de geçerlidir. Virüsü laboratuvarında sentezlemek mümkündür. 1980'lerde Sovyet bilim insanlarının iltica etmesinden sonra çiçek hastalığının nasıl silah hâline getirilerek daha da güçlü biyolojik silahlara dönüştürüldüğünü öğrenmeye başladık. Rusya Devlet Başkanı Boris Yeltsin'in Sovyetler Birliği'nin şarbon, çiçek hastalığı ve veba üretimini içeren saldırı amaçlı kapsamlı bir biyolojik savaş programı olduğunu açıkça kabul etmesi 1992 yılında oldu.

Silah hâline getirilmiş bir virüs olmasa bile çiçek hastalığı geçiren yakın tarihli insan kalıntılarının veya uzun süredir kayıp olan bazı doku örneklerinin yanlışlıkla kazılarak virüsü bir kez daha dünyaya salacağına dair başka endişeler var. Böyle bir virüsle savaşmanın en iyi yolu hâlâ aşılama, bu yüzden bu numuneler yakın zamanda hiçbir yere gitmeyecektir.

Sol kolumdaki yara izi, vücudumun New York Şehri Sağlık Kurulu'nun canlı vaksinia aşısına gösterdiği tepki nedeniyle oluştu. Hem canlı sığır çiçeği hastalığı virüsü kullanan Jenner'ın aşısının hem de benim aldığım aşının aksine bugün

çoğu aşı, canlı virüs kullanmıyor. Herhangi bir yan etki olasılığını azaltmak için hayatta kalamayan ve çoğalamayan, etkisizleştirilmiş veya kesilmiş bir virüs veya bakteri parçası kullanmayı tercih ediyoruz. Böylesi daha güvenli. Ancak bağışıklık sistemini biyolojik olarak aktif olmayan bir aşıya yanıt vermesi için tetiklemek, kendi zorluklarını da beraberinde getiriyor.

Bunun üstesinden gelmek için modern aşılar, genellikle vücudunuzda bir alarm sinyalinin çalmasına neden olan ve bağışıklık hücrelerinin toplanmasını başlatan immünolojik bir uyarıcı ile birlikte verilir. Bu uyarıcı, bir enjeksiyondan sonra yaşayabileceğimiz ağrıdan kısmen sorumludur; bu, üstün immünolojik tepkileri nedeniyle genetik dişilerde çok daha önemli olabilir.



ETKİLEYİCİ OLAN ŞEY ihtiyaç duyduğumuz herhangi bir antikoru üretebilmemizdir; hem de daha önce hiçbir insanda bulunmamış bir antikor olsa bile. İşte bu yüzden aşı çok işe yarayabilir. Peki antikor üretme kabiliyetiniz olmadan doğduğunuzda ne olur?

Antikor üretme yeteneği olmayan insanların neredeyse tamamı erkektir. X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA) ile doğan genetik erkeklerin X kromozomunda bulunan *BTK* adlı bir geni mutasyon geçirmiştir ve bu, vücutlarının uygun antikorları üretemediği anlamına gelir. Gerektiğinde devreye girecek başka bir X kromozomu olmayan XLA'lı erkekler -X'e bağlı renk körlüğünde olduğu gibi- genetik bir dezavantajla karşı karşıyadır.

XLA hastalarının yaşamlarının erken dönemlerinde yakalandığı en yaygın hastalıklardan biri tekrarlayan bir kulak enfeksiyonudur. Bu erkek çocukların çoğu hayatlarının ilk birkaç ayında tamamen sağlıklıdır. Bunun nedeni bu bebeklerin rahimde geçirdikleri süre boyunca anneleri tarafından plasenta

yoluyla pasif olarak kendilerine verilen antikorlara sahip olmalarıdır. Ancak bu antikorlar doğumdan sonra o kadar uzun süre kalıcı olmaz. Kalıtsal olarak gelen antikorlar tükendiğinde bu çocuklar için gerçek sorunlar başlar.

XLA tedavisi ömür boyu tekrarlayan gamma globulin -antikorlar için başka bir terim- enjeksiyonlarını veya infüzyonlarını içerir. Yüzlerce kişiden bağışlanan gamma globulinler toplanır ve bir araya getirilir. Daha sonra ağırlıklı olarak erkek hastalara infüze veya enjekte edilir.

XLA'lı insanlar antikor üretip bağışlayabilen insanlardan ödünç alınmış immünolojik anılar tarafından esasen hayatta tutulur. Ama onları hayatta tutan tek şey bu değildir.

XLA'lı erkeklerin bağışlanan antikorlarla hayatta kalmasının nedeni içlerinde hâlâ doğal tepki adı verilen bağışıklık sisteminin bir parçasının çalışıyor olmasıdır. Bağışıklık sisteminin bu kısmı tipik olarak bir mikrobiyal istilaya -veya bir grup kötü huylu yanlış davranan hücreye- ilk tepkidir. Doğuştan gelen yanıt, dış çevre ile bir arayüz oluşturan cilt ve mukoza zarları gibi bariyer savunması dediğimiz şeyleri içerir. Doğuştan gelen yanıt, doğası gereği geneldir, spesifik değildir. Bu önemli bir şeydir, çünkü çok fazla soru sorulmadan bir istilacıya hızlı yanıt verilmesini sağlar.

Doğuştan gelen yanıt toplu olarak lökosit adı verilen ve aynı zamanda beyaz kan hücreleri olarak da bilinen bir grup hücre tarafından yürütülür. Doğuştan gelen tepkinin ana iş gücü, nötrofil adı verilen bir lökosit türüdür.

Bu hücreler genel hücreler oldukları için örüntü tanıma reseptörlerini (PRR'ler) kullanırlar. Bu reseptörler tetiklendiğinde sağır edici derecede yüksek sesli bir yangın alarmı gibi davranarak vücuttaki geri kalan hücreleri yakın zamanda mikrobiyal bir istilanın olabileceği konusunda uyarır.

Toll benzeri reseptör genleri olan *TLR7* ve *TLR8* gibi bazı PRR'ler X kromozomunda bulunur. Toll benzeri reseptörler, bağışıklık hücrelerinin yüzeyine oturur ve hücreler tarafından yabancı maddeleri işgalci mikroplardan ayırt etmek için kullanılır. İki farklı *TLR7* ve *TLR8* versiyonuna sahip olmak, kadınlara mikrobiyal istilacıları tanıma konusunda gelişmiş bir avantaj sağlar. Erkekler her genin yalnızca bir kopyasına sahip oldukları için dezavantajlıdır. Bu, dişilerin daha en baştan vücutlarını istila etmeye çalışan bir mikroba tepki vermede kromozomal olarak sinerjik bir immünolojik avantaja sahip olacağı anlamına gelir.

Bir ihlal veya saldırıdan sonra yalnızca birkaç dakika içinde nötrofiller olay yerinde hazır hâle gelir ve sağlam bir şekilde mücadele etmek için beklerler. Nötrofiller ayrıca mücadeleye yardımcı olmaları için diğer hücreleri de çağırarak immünolojik destek isteyebilir. Bazen savaş ilerledikçe ve hücreler sıvılaşıkça ikincil hücre hasarı olabilir; yani irin.

İçimizdeki kemik iliğinde her gün üretilen milyarlarca nötrofilden bazıları kan dolaşımına salınırken diğerleri karaciğere ve dalağa gider. Vücuttaki diğer hücrelerle karşılaştırıldığında nötrofiller uzun ömürlü değildir. Yaşam süreleri birkaç saat ile birkaç gün arasında değişebilir ancak Pasifik somonunun yaşamının sonunda akıntıya karşı nihai dinlenme yerine kadar yüzmesi gibi, çoğu nötrofil de bir tür hücresel seppuku yaptıkları kemik iliğine döner ve geri dönüştürülür.

Çok sayıda nötrofil hücremiz vardır; kemik iliğimizde her gün elli milyar nötrofil üretilmektedir. Her nötrofil bir X kromozomu kullanır, bu da kadınların vücudunda çok daha fazla genetik çeşitliliğe sahip olduğu anlamına gelir. Bir erkekteki tüm nötrofiller aynı X kromozomunu kullanır.

Genetik dişiler için bu nötrofil çeşitliliği, virüslerle enfekte olabilecek veya kanser hâline gelmiş hücreleri ortadan kaldır-

mak için çok çalışan makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler gibi diğer hücre türlerine taşınır.

Bağışıklık sistemimizin her iki dalının da -doğuştan gelen ve uyarlanabilir tepkilerin- optimum şekilde çalışıyor olması hayatta kalmamız için çok önemlidir. Bunu nereden biliyoruz? Ne yazık ki *Balon Çocuk* olarak tanınan David Vetter gibi durumlarda çalışmadığında ne olduğunu gördük. David, on iki yıl boyunca hayatta kalabilmek için nispeten mikropsuz olan korunaklı bir çevrede yaşamak zorunda kaldı.

Balondaki çocuğun 'kız' değil de 'erkek' olması, David'in ağır kombine immün yetmezliği (SCID) adı verilen X'e bağlı bir durumdan mustarip olmasıyla yüksek oranda ilgilidir. SCID vakalarının yaklaşık yarısı X kromozomundaki mutasyonlardan kaynaklanır. SCID'li kişilerin dörtte üçünün erkek olmasının nedeni budur. Doktorları David'i tedavi etmek için kemik iliği nakli yaptılar. Kemik iliği enfeksiyonlarla savaşabilen bağışıklık hücreleriyle doludur ve nakil sonucunda umdukları şey, David'e bir tedavi sağlamaktı. Ne yazık ki David, *Epstein-Barr* virüsünün neden olduğu lenfomadan vefat etti; muhtemelen kemik iliği transfüzyonuyla vücuduna kazara sokulmuştu.

David'in genetik durumu bize, tıpkı X'e bağlı renk körlüğünde olduğu gibi, erkeklerin kadınlarla aynı derecede genetik seçeneklere sahip olmadığını gösterir. Sadece bu da değil. Sıklıkla başımıza geldiği gibi, bir şeyler ters gittiğinde erkekler ve X kromozomundaki genlerin durumu kötüdür.

Bilim, bir dişinin antikor tepkisinin genetik üstünlüğünü nihayet kabul ettiğinde geliştirilen aşılar için bu gerçeği hesaba katması gerekecek. Bu ayrım, erkeklerin fazladan bir doz aşı veya kadınlarla eşit şekilde korunmaları için kadınlardan daha yüksek bir başlangıç dozu almasını gerektirebilir.



EĞER BİR ENFEKSİYONUN veya hastalığın üstesinden gelmeye çalışan bir kadınsanız immünolojik aşırı aktivite faydalı olabilir. Ancak bu yeteneğin götürüse de oldukça yüksek olabilir; genellikle de sadece kadınların ödemek zorunda olduğu bir bedeldir bu.

Milyonlarca hayranı ve dolu bir tur programı olan megastar Selena Gomez için işler gerçekten iyi gidiyordu. Ancak sonrasında eski Disney yıldızı sadece yirmi iki yaşındayken aniden kendini son derece yorgun hissetmeye başladı. Çocukluğundan beri sürekli ilgi odağı olduğu ve Justin Bieber ile halkın gözü önünde yaşanan bir ilişkiyi bitirdiği için ara vermeye hakkı vardı. Gomez'in kendini rehabilitasyona soktuğu yönünde bazı spekülasyonlar bile vardı.

Selena Gomez'in o dönemde hayatı için savaştığını kimse bilemezdi. Vücudu kendisine karşı savaş ilan etmişti ve her seferinde tek bir hücre olmak üzere onu yavaş ve metodik bir şekilde öldürüyordu. Rehabilitasyonda değildi; aslında daha yaygın olarak lupus adıyla bilinen bir otoimmün bozukluk olan sistemik lupus eritematozus için tedavi görüyordu.

Gomez, yalnız değil. Dünya çapında yaklaşık beş milyon insan bu hastalığa sahip ve teşhis edilen vakaların %90'ı, yani hastaların neredeyse tamamı kadın. Hipokrat tarafından başka bir adla bilinmesine rağmen lupus aslında iki bin yıldan daha uzun bir süre önce tanımlandı. Yüzde yara izlerine neden olan durumun İngilizce adını 14. yüzyılda Latince 'kurt' kelimesinden aldığı düşünülüyordu. Bazı insanlar bu ismin kurt kelimesinden geldiğine inanıyor çünkü ortaya çıkan belirgin yüz kızarıklığı bir kurdun yüzündeki renk desenine benziyor. Diğerleri, lupustan kaynaklanan bir tür yüz yarasının iyileşmiş bir kurt ısırtığına benzemesinden dolayı bu adın verildiğine inanıyor.

Daha yakın zamanlarda lupustan etkilenen birçok insan, bu yıkıcı otoimmün durumun semptomlarını tanımlamak için kurt metaforunu kullandı. Lupus hastası olan yazar Flannery O'Connor şöyle der: "Korkarım ki içimdeki bir kurt, her yeri parçalıyor." O'Connor, otuz dokuz yaşında lupusla olan savaşını kaybetti.

Selena Gomez'in durumunda, aşırı derecede kendine saldıran bağışıklık hücreleri normal işleyen hücreleri yanlışlıkla hedef alıyor ve onları öldürmeye çalışıyordu. Aşırı çalışan bağışıklık sistemi ayrıca, B hücrelerinin özellikle böbrekleri hedef alan antikorlar üretmesine neden olarak böbreklerine saldırma kararı verdi ve bu da lupus nefriti adı verilen genellikle ölümcül bir komplikasyona neden olur.

Selena Gomez bunu fark edene kadar iki böbreği de iflas etti. Diyalize girmesine sadece birkaç hafta kala tek umudu, en yakın arkadaşı Francia Raisa'dan mucizevi bir şekilde gelen bir böbrek nakliydi.

Şu anda yaklaşık yüz otoimmün hastalık var. The National Institutes of Health (NIH)*, Amerika Birleşik Devletleri'nde toplamda yirmi milyondan fazla insanın bu hastalıklardan mustarip olduğunu tahmin ediyor ancak bazı hastalıklar nadiren görülüyor. Genel olarak dünya genelindeki gelişmiş ülkelerin çoğunda morbidite ve mortalitenin üçüncü nedeni otoimmün hastalıklardır. Birçoğunda ortak olan şey, kronik ve zayıflatıcı olmalarıdır.

Otoimmün rahatsızlıklar genelde kadınları etkiler; etkilenenlerin %80'inden fazlası kadındır. Kadınlarda ölümlerin beşinci ana nedeni olan otoimmün hastalıklar, iyi huylu olmaktan uzaktır. Öyleyse eğer kadınlar genetik açıdan daha güçlü bir cinsiyetse neden daha fazla kadın otoimmüniteden mustarip?

* Ulusal Sağlık Enstitüleri

Başlangıçta bilim insanları, bağışıklık sisteminin kendisine bir saldırı düzenleyebileceğine ve bunun sonucunda vücuda zarar verebileceğine bile inanmıyorlardı: Bu ne demek? Vücut kendine mi saldırıyor? Saçma.

1900 yılından sadece birkaç yıl sonra immünoloji alanındaki öncü çalışması nedeniyle Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görülecek olan Paul Ehrlich, bağışıklık sisteminin vücuda saldırmasının imkânsızlığını 'korku ototoksitesisi' olarak adlandırdı. Ehrlich bunu söylese bile gerçekte olanın bağışıklık sisteminin vücuda saldırması olduğunu gösteren raporlar ortaya çıkmaya başladı.

1950'lerde ve 1960'larda multipl skleroz ve lupus gibi birçok hastalığın aslında otoimmüniteden kaynaklandığı konusunda daha fazla bilimsel fikir birliği vardı. Ayrıca bu hastalıkların kadınlarda daha yaygın olduğu da bu dönemde daha belirgin hâle geldi. Cinsiyetler arasındaki tanı sayılarında bu kadar dengesizlik olmasının nedenini kimse tahmin edemiyordu. Pek çok doktor ve erkek ağırlıklı bilim kurumu, kadınların Sjögren sendromu, romatoid artrit, otoimmün tiroidit, skleroderma ve myastenia gravis gibi otoimmün hastalıkların semptomlarından kaynaklı ağrı ve rahatsızlıktan daha çok şikâyet ettiklerini varsaydı. Klinisyenler, erkeklerin bu rahatsızlıklara sessizce göğüs gerdiğini ve tıbbi yardım istemediklerini ve bu nedenle sayılarının daha az olduğunu düşünüyordu. Konu otoimmün hastalık olduğunda yapılan varsayım, cinsiyetler arasında sayı açısından gerçek bir fark olmadığı yönündeydi.

Artık durumun böyle olmadığını kesin olarak biliyoruz. Otoimmün hastalıklardan mustarip olan kadın sayısı çok daha fazladır. Aslında dünyanın neresinde olursa olsun neredeyse tüm otoimmün hastalıklar kadınları daha fazla etkilemektedir.

Geleneksel açıdan baktığımızda otoimmün hastalıkları adaptif tepkinin bir parçası olarak düşünürüz; tabii otoanti-

korlar oluşturarak vücudu hedef alan B hücreleri gibi hücrelerin neden olduğu hasarla birlikte. İstilacı bir mikrobun peşine düşmek ve onu hedef almak yerine yanlışlıkla kendimizi hedef alırız. Bazen antikorlar hücrenin yüzeyindeki bir reseptörü hedef alır ve bu reseptörün etkinliğini bloke eder; bunu, bir kilide kocaman sakız yapıştırarak anahtarın kilidi açmasını engellemek gibi düşünebiliriz.

Diğer zamanlarda bu antikorlar, hücrelere ve ardından dokulara doğrudan zarar verebilir. (Buna Tip II aşırı duyarlılık adı verilir.) Lupusta belirgin olan Tip III aşırı duyarlılıktaysa otoantikorlar kendi antijenlerine bağlanır ve kümelenirler. Kümelenmiş proteinler de -bir immünojen ve antikor karışımı- benzer şekilde vücudun dar kanallarında ve damarlarında sıkışır. Bu durum yeterince kötü değilmiş gibi bu hücre ve protein materyalinden meydana gelen kümeler dar alanlarda hapsolür ve bu da iltihabı tetikleyerek durumu ağrıya ve şişmeye neden olarak şiddetlendirir. Gomez'in hayatını kurtaracak böbrek nakli için çaresizce beklerken yaşadığı şey muhtemelen buydu.

Kadın immünolojik saldırganlığının götürüsü, otoimmün hastalık için daha yüksek bir risktir. Gomez'i istilacı mikrop-lardan korumak için evrimleşen bağışıklık sistemi azgınlık yaptı ve ona sırt çevirdi. Gomez'de meydana gelen ve potansiyel olarak tüm genetik dişilerin başına gelebilecek daha yüksek otoimmünite düzeyinin kadınların genetik üstünlüğünün götürüsü ve sonucu olduğuna inanıyorum.



TİMÜS, GÖĞÜSTE, boynun hemen altında bulunan lenfoid bir organdır. B hücrelerimiz patojenlerle savaşmak için antikorlar üretirken aynı zamanda istilacıları doğrudan hedef almaya ve hatta onları öldürmeye yardımcı olabilecek T

hücrelerimiz de vardır.* Bağışıklık sisteminin T hücrelerinin uyarlanabilir tepki eğitimini sona erdirmek için gittikleri yer timüstdür.

T hücreleri kemik iliğinde doğar. Kemik iliğinden mezun olduklarında daha yüksek bir immünolojik eğitim almak için timüse giderler. Bu, acımasız bir eğitimidir. Çoğu T hücresi bu süreçten canlı olarak çıkamaz; girenlerin sadece %1'inin hayatta kaldığı düşünülmektedir. Bunun nedeni de pek çok T hücresinin 'benliği' -kendi bedenimizi- yabancı olarak tanıması ve fırsat verilirse bedenimize bir saldırı başlatacak olmasıdır.

Timüs bezi hayatımıza inanılmaz katkılar sağlar. Timüs bezi T hücreleri için temel eğitim sistemi olarak hizmet eder ve bu sistem olmadan T hücrelerimiz asla gelişemez. Timüs yoksa, hayat da yoktur. Ama timüs, kalp gibi atmaz, karaciğer gibi büyük değildir ve yaşlandıkça küçülür; bu yüzden onun hakkında fazla düşünmeyiz.

Timüs özellikle kadınlar için hem olumlu hem de olumsuz sonuçları olan bir nimet ve önemli bir sorundur. Timüs bir nimettir çünkü bir kadının timüsündeki T hücreleri, yüksek eğitilmiş saldırgan suikastçilere dönüştürülür. Bu bir sorundur çünkü çoğu zaman aynı öldürme yetenekleri kişinin kendisine döner. Bu nasıl olur?

Tüm olup bitenlerin otoimmün düzenleyici *AIRE* adı verilen bir genle ilgisi var. *AIRE* genindeki protein, timüs içindeki binlerce geni çalıştırır. Kalbinizden, akciğerlerinizden, karaciğerinizden ve beyninizden alınan hücrelerin tümü timüs içinde temsil edilen hücresel bir galeri gibidir. Normalde asla aynı hücrede ifade edilmeyen genlerin tümü açık konuma gelir.

* Birçok farklı T hücresi türü vardır. Bazıları kanser hücrelerini ve virüs bulaşmış hücreleri hedef alır. Yeni araştırmalara göre bakterileri doğrudan öldürebilen γδ T hücreleri gibi özel tipler de vardır.

Bu işlem, vücudun her yerinden hücre parçalarının timüs içinde ifade edilmesini ve ardından son eğitimlerine başlamak için kemik iliğinden gelen T hücrelerine tanıtılmasını sağlar. Bir T hücresinin öldürme aparatı, timüs içindeki teşhir odasında vücuda ait herhangi bir şeyi tanırsa bu T hücrelerine kendilerini öldürme emri verilir.

Bu, T hücrelerinin vücudun herhangi bir bölümüyle potansiyel olarak reaksiyona girip girmeyeceğinin test edilmesini sağlar. Bu karmaşık mekanizmaya, ‘merkezi tolerans’ denir. Bunun anlamı, vücuda otoreaktif olan T hücrelerinin timüsten çevreye salınmamasıdır. Bu süreç hem erkeklerde hem de kadınlarda gerçekleşir ancak çok önemli bir fark vardır: Kadınlar, *AIRE* genlerini erkeklerle aynı derecede kullanmazlar. Neden?

Kadınlarda ergenlik döneminden sonra estradiol adı verilen bir östrojen, *AIRE* genini daha az çalışacak şekilde değiştirerek bu geni çok daha az aktif hâle getirir. Aktif bir *AIRE* olmadığında da timüsün teşhir salonunda vücudun kendine ait genlerinden daha azı temsil edilir.

Öyleyse neden dişiler orantısız bir şekilde kendilerine immünolojik olarak saldırıyor?

Normalde vücuda saldıracakları için kendilerini öldürme talimatı verilen T hücreleri kadınlarda korunur ve ölmezler. Kadınlarda T hücresinin yeterli eğitim almaması bu hücrelerin çoğunun mezun olup timüsten ayrıldığı anlamına gelir.

Çok aktif bir bağışıklık sistemine sahip olmanın bedeli, dost ateşine benzer bir fenomene yol açar; kadınların vücutları bazen, mikrobik saldırı altında olmadıklarında bile saldırı altında olduklarını düşünür.

Kırmızı Başlıklı Kız savunması olarak düşündüğüm şey de budur. Mikrop bir kurtsa ve Büyükanne gibi giyiniyorsa Bü-

yükanne gibi giyinmiş bir kurt tarafından kandırılma riskini almaktansa arada bir Büyükanne'yi öldürmek daha iyidir. Vücudumuzun bu stratejiyi kullanmasının bir yolu, kendi hücrelerimizi ve dokularımızı hedef alabilen T hücrelerini vücutta tutmaktır. Bu T hücreleri bağışıklık sistemini kandırabilecek bir patojen olması ihtimaline karşı tutulur çünkü öyle olmasa da vücudun doğal bir parçasıyla aynı görünmektedir.

Bağışıklık sistemimizin Kırmızı Başlıklı Kız savunmasını kullanması özellikle dış görünüşlerini değiştirmede ustalaşmış mikroplarla savaşmak için çok önemlidir. Bu durumun bir örneği her mevsim yaşanan farklı grip türleridir. İnfluenza virüsü immünolojik anılarımızdan ve savunmalarımızdan kaçınmak için sürekli olarak şekil değiştirir. Bu yüzden bedenlerimizin daima tetikte olması gerekir. Bu nedenle de otoimmün hastalığı olmayan bir birey bile her zaman kendi vücudunu hedef alan bazı T hücrelerine sahiptir. Büyükanne gibi giyinerek saldırmaya hazır bir şekilde bir yerlerde pusuya yatmış yeni bir kurt olmadığından emin olmak için bedenlerimizin kullandığı yöntem budur.

Kadınlar bunu, timüsten kendi vücutlarına tepki verecek ve kendi vücutlarını hedef alacak daha yüksek oranda T hücresi salgılayarak yapar. Bu, genetik dişilerden alınan T hücrelerinin vücuda benzeyen bir şeye -gizli bir kurt gibi- veya maalesef vücudun kendisine saldırmasını çok daha olası kılar. Büyükanne gibi giyinmiş kurtları öldürebilmek iyi bir şeydir. Ancak ne yazık ki T hücreleri kadınlarda bazen Büyükanne gibi giyinmiş bir kurt yerine masum bir Büyükanne'yi öldürür. Bu durum sık bir şekilde gerçekleştiğinde de lupus gibi bir otoimmün durum gelişir.

Kadınlarda östrojen gibi seks hormonlarının seviyelerinin arttığı ergenlikten sonra cinsiyetler arasındaki otoimmün hastalık oranlarının neden bu kadar sert bir değişiklik geçirdiğini

hormonal etkiler açıklayabilir. Lupus ergenlik çağından önce nadir görülmesine rağmen ergenlik öncesi lupus oranı kadınlarda erkeklerin iki katıdır. Ergenlik çağından sonra ise bu oran kadınlarda erkeklerin dokuz katıdır. Aynı durum sadece lupusta değil, MS'de de görülmektedir.

Ancak östrojenin etkileri o kadar basit değildir. Östrojenlerin vücutta bulunan miktara bağlı olarak farklı etkileri olabilir. Daha düşük miktarlarda bulunduğunda östrojenler, bağışıklık sistemini uyarabilir ancak daha yüksek konsantrasyonlarda östrojenler bir bağışıklık saldırısını durdurabilir veya baskılayabilir.

Erkeklerde ise tam tersi olur.

Erkeklerde ergenlik döneminden sonra dihidrotestosteron adı verilen bir testosteron türü artar ve *AIRE*'nin timüste çok daha aktif hâle gelmesine neden olur. *AIRE* açıldığı için genetik erkeklerdeki T hücreleri dişilere göre timüs teşhir salonunda daha acımasız ve titiz bir eğitime tabi tutulur.

Vücudu tanıyabilecek çok daha fazla sayıda T hücresine de ölmesi söylenir. Bu kurt için iyidir, çünkü Büyükanne gibi giyinmiş bir kurt T hücrelerinin saldırısına maruz kalmaz. Bu nedenle erkeklerdeki T hücreleri -immünolojik olarak konuşursak- çok daha toleranslıdır. Bunun erkekler için yarattığı dezavantaj, Büyükanne gibi giyinmiş daha fazla sayıda kurdun tespit edilememesidir ve bu da erkeklerin immünolojik açıdan daha zayıf olmasının bir nedenidir. Erkeklerin kadınlara göre daha nadir olarak otoimmün hastalıklara yakalanmalarının nedeni de budur: Bağışıklık sistemleri o kadar hassas değildir.

Kadınların genetik üstünlükleri için ödediği ağır bedelin başka olası nedenleri de var. Örneğin; araştırmalar, otoimmün hastalıkları olan kadın hastaların bir X kromozomunun çarpık inaktivasyonuna sahip olduğunu bulmuştur. Timüs bezi-

nin teşhir salonunda bir X kromozomunun diğerinin üzerinde düzensiz bir şekilde eğilmesi, bir kadının T hücrelerini kendi vücudu için daha hassas hâle getirir. Bu durum da timüste yetersiz temsil edilen X kromozomuna dair T hücresinin yetersiz eğitilmesine neden olur. Vücuttaki diğer dokularda veya organlarda X çarpıklığı varsa T hücrelerinin onları yabancı olarak tanıdığı bir çatışma meydana gelebilir.

Yalnızca genetik dişilerde meydana gelebilen X inaktivasyonunun bir X kromozomuna doğru kaymasının otoimmüniteye neden olup olmadığı veya bunun neden olduğu henüz bilinmiyor. Ayrıca susturulmuş X üzerindeki genlerin inaktivasyondan kaçma olasılığı da vardır ve bu da sorunlara neden olabilir. Unutmayın, başlangıçta sessiz olduğunu düşündüğümüz X üzerindeki genlerin yaklaşık %23'ü sessiz değil. Ayrıca lenfositleri sitokin salgılamaya ve daha sonra kendi vücutlarına saldıran otoreaktif T ve B hücrelerini hayatta kalmaya teşvik eden östrojenler de vardır. Yani genetik dişilerin ve erkeklerin bağışıklık sistemi arasındaki farklılıklar söz konusu olduğunda, pek çok karmaşık mekanizma iş başındadır.

Otoimmünite veya otoreaktivite, adaptif bir immün sistem için her zaman en büyük zorluktur. Ancak kadınlar için otoimmünite söz konusu olduğunda haberler tamamen kötü değil. Otoimmün hastalıklar için daha yüksek risk altında olmak dişilere bir avantaj sağlıyor olabilir ve bu avantaj sadece mikropaları öldürmek söz konusu olduğunda ortaya çıkan bir şey olmayabilir: Dişi, bağışıklık hücrelerini kanser öldürme konusunda daha başarılı hücreler hâline getirebilir.

Kanımca, bir kanser hücresini hedef almak, bir tür otoimmünitedir. Kadınlar bazı tür kanserlerle savaşma konusunda erkeklerden daha dirençlidir ve daha başarılıdır ve bunun bağışıklık ayrıcalıklarının önemli bir uzantısı olduğunu iddia ediyorum.

Milyonlarca yıldan fazla bir süredir genlerimiz, hücrelerin vücudun ortak yararı için çalışmasını sağlamak adına yaratıcı çözümler geliştirdi. Bir kesiğin ardından iyileşmeniz gerektiğinde hücresel büyümenin sıkı bir şekilde kontrol edilen bir süreç olması gerekir. Hücresel büyümeye dair birçok farklı kontrol mekanizması tüm hücrelerinizi denetim altında tutmak için birlikte çalışır. Yine de ne kadar uzun yaşarsanız bu büyüme kontrol mekanizmalarından birinin zarar görme olasılığı da o kadar artar. Kanseri kontrolsüz bir şekilde büyüyen hücrelerin sonucudur. Bu nedenle de genellikle kanser, yaşlanmanın kaçınılmaz sonucudur.

Erkeklerin kansere yakalanma olasılıkları da, kanserden ölme olasılıkları da daha yüksektir. American Cancer Society* tarafından derlenen verilere göre erkeklerin kansere yakalanma riski kadınlardan %20 daha yüksektir ve kanserden ölme olasılıkları da %40 daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki National Cancer Institute (NCI)** Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*** Programı'nın paylaştığı yeni kanser vakalarına ilişkin son sayılar, bu cinsiyet tutarsızlığını derinlemesine ortaya koymaktadır. Erkeklerin, aşağıdaki kanser türleri için yeni tanı konulan kadınlardan sayıca fazla olduğunu bildirdiler: Mesane, kolon ve rektum, böbrek ve renal-pelvis, karaciğer, akciğer ve bronş, Hodgkin olmayan lenfoma ve pankreas kanseri.

Erkeklerin genel olarak kansere karşı genetik dişilere göre niçin daha duyarlı olduğunun açıklaması salt davranışsal faktörlerin ötesine geçmektedir. Çocukları etkileyen en yaygın lösemi türü olan akut lenfositik lösemi (ALL) hastalığının da kızlara göre erkeklerde daha sık olduğu dikkate alınırsa erkeklerin kadınlara göre daha fazla kansere yakalanmasının sadece

* Amerikan Kanser Derneği

** Ulusal Kanser Enstitüsü

*** Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar

davranışsal faktörlere bağlı olmadığı açıktır.* Her iki cinsiyetin de paylaştığı organlarda görülen kanser türlerinin hepsi erkeklerde daha yaygın değildir. Göğüs ve tiroid gibi bazı kanserler daha çok kadınlarda görülür.

Ancak renal hücreli karsinom gibi bazı kanser türlerine yakalanan erkek sayısı kadın sayısının iki katıdır. Bu; coğrafi bölge, gayrisafi yurtiçi hasıla, çevresel risk faktörleri ve hatta tütün kullanımına göre düzeltme yapıldıktan sonra ortaya çıkan sayılardır. (Geçmişte daha fazla erkek tütün kullandığı için erkekler ve kadınlar arasındaki farklılıklar eskiden daha fazlaydı.) Amerika Birleşik Devletleri özelinde bunun anlamı, her yıl kadınlara oranla erkeklere 153.000 adet daha fazla yeni kanser tanısı konmasıdır.

Öyleyse Afrika ve Asya filleri gibi uzun ömürlü diğer hayvanlar nasıl kansere yakalanmıyor? Hem Afrika hem de Asya fili *TP53* adlı bir genin birden çok kopyasına sahiptir. Normal çalıştığı zaman *TP53* geni, hücrel büyümenin çok önemli bir düzenleyicisi ve kötü huylu hücrelerin çoğalmasını engelleyen çok önemli bir tedbirdir. *TP53*'ü devre dışı bırakırsanız hücreler sınırsız bir şekilde büyümeye başlar.

Çoğu insanda olduğu gibi eğer iki işlevsel kopyaya sahipseniz bu durumun gerçekleşmesine iki adım uzaktasınız. Öte yandan bir filseniz *TP53*'ün fazladan yirmi kopyasına sahipsiniz demektir ve bu da birçok yedek kopya anlamına gelir. Kanserle savaşmaya çalışan bir filin seçenekleri vardır.

Fillerin neden veya nasıl *TP53* tümör baskılayıcı geninin bu kadar çok kopyasını miras aldıklarını ve hepsinin işe yarayıp yaramadığını tam olarak bilmiyoruz ancak muhtemelen

* Çocukluk çağı lösemilerinin hepsi ağırlıklı olarak erkekleri etkilemez. Akut miyeloid lösemi (AML) gibi yaygınlaşmamış lösemi türleri erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık olarak eşit oranda görülür.

inanılmaz büyüklükleri ve sahip oldukları inanılmaz hücre sayısının bu durumla bir ilgisi vardır; bu, insanlarda bulunan miktarın yüz katıdır.

Ancak daha fazla hücreye sahip olmanın bir yan etkisi de kanserdir. Hücre sayınız arttıkça bu hücrelerden birinin azma olasılığı da o kadar artar. Birbirine bağlı tüm sistemi çökertmek için sadece bir hücre yeterlidir. Her hücrede *TP53*’ün tüm ekstra kopyalarına sahip olmanın işe yaradığı yer de burasıdır. Bu, on yıllar boyunca milyonlarca hücrenin düzeninin korunmasını sağlar.

Fillerde ayrıca lösemi önleyici faktörün genetik kısaltması olan *LIF* adlı bir genin fazladan kopyaları da vardır.* Anahatar kelime ‘önleyici’ kelimesidir ve *LIF*’in kopyalarından biri olan *LIF6* ismine sadıktır; bu gen, herhangi bir azgın hücrenin hücresel mekanizmasını *TP53*’ün emriyle sabote ederek ölümüne yol açar. Bu, vücudumuzda yerleşik olan bir kemoterapi tedavi sistemine sahip olmak gibidir; uzun ömürlü, çok büyük bir fiilseniz bu, iyi bir şeydir. Afrika ve Asya filleri gibi hayvanlar üzerinde ne kadar çok araştırma yaparsak insanlarda da o kadar çok sayıda daha iyi kanser tedavi yöntemi keşfedeceğiz.

Ne kadınlar ne de erkekler birden fazla *TP53* veya *LIF* gen çiftine sahip değil. Ancak dişilerin geleneksel kanser geliştirme sürecinden kurtulabilmesinin bir yolu var. Kadınlar, X kromozomunda bulunan altı tümör baskılayıcı geni ifade eden X inaktivasyon tümör baskılayıcı (*EXITS*) genlerinden** kaçmıştır. Fillerin sahip olduğu birden fazla *TP53* veya *LIF* kopyası yerine, tüm XX dişiler, çalışan *EXITS* genlerinin birden çok kopyasına sahiptir.

* Fillerde bulunan *TP53* geninin fazladan kopyalarında olduğu gibi *LIF*’in tüm fazladan kopyalarının tam olarak işlevsel olup olmadığı hâlâ belli değildir.

** XX dişilerinde inaktive edilmiş veya ‘susturulmuş’ X’lerindeki inaktivasyondan kaçan genler arasında altı tümör baskılayıcı gen vardır: *ATRX*, *CNKS2*, *DDX3X*, *KDM5C*, *KDM6A* ve *MAGEC3*.

Kişinin yaşamı boyunca bu genlerin mutasyona uğraması, özellikle erkeklerde kansere yakalanma riskinin çok daha artması demektir. Bunun nedeni de erkeklerin hücrelerinin her birinde bu genlerin her birinin yalnızca bir kopyasına sahip olmasıdır. Dişiler her hücrede her zaman bu tümör baskılayıcı genlerin iki kopyasına sahiptir. Erkeklerin *EXITS* genleri yoktur; dişilerin vardır.* Yani kanseri önleme konusunda dişilerin seçenekleri vardır.

Kadınlar, erkeklerle ortak olan organlarından herhangi birinde genellikle daha geç yaşta kansere yakalanırlar ve kanser daha az agresiftir. Araştırmalar, kadınların bazı durumlarda kanser tedavisine erkeklerden daha iyi yanıt verdiğini ve genel olarak daha iyi hayatta kalma oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Ancak kansere karşı daha fazla bağışıklık kazanmanın bedeli, neredeyse diğer tüm otoimmün hastalıklarına da daha sık yakalanma ihtimalidir.

Kadınların benzersiz kanser savunma sisteminin birinci ve ikinci hattı, hem X kromozomlarının işbirliği yaparak bir hücrenin azıtmasını engellemek için birlikte çalışmasından hem de bunu yapan hücreleri öldürmek için çok daha güçlü bir bağışıklık tepkisi vermesinden oluşur.

Her türden yurttaş muhalefetine şiddetle karşı çıkan bir polis devletine benzeyen kadınların hücreleri, kendi bedenlerine karşı her zaman nazik davranmaz; çoğu zaman sayısız otoimmün hastalığa neden olan zayıflatıcı hasara neden olurlar. Daha iyi antikorlar ve daha agresif T hücreleri üretmek, sadece kadınların kanserle daha etkili bir şekilde savaşmasına yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda önlerine yerleştirilen patojenik engellerin üstesinden gelerek hayatta kalmalarını sağlar.

* Erkeklerin Y kromozomu üzerinde benzer genleri olabilir ancak bu genler erkeklere kanseri önleme konusunda aynı faydaları sağlamıyor.

Yaşam ve ölüm, hayatta kalma ve yok olma durumu düşünüldüğünde belki de süper bağışıklığın bedeli, ödemeye değerdir.

SAĞLIK: KADIN SAĞLIĞI NİÇİN ERKEK SAĞLIĞINDAN FARKLIDIR?

TIP PRATİKLERİ temelde erkek hücreler, erkek hayvanlar ve erkek denekler üzerinde yapılan araştırmalara dayanarak oluşturulmuştur. Sonuç olarak sağlık ve esenliğin belirleyicileri sözkonusu olduğunda erkekler hakkında daha fazla bilgi sahibi olma eğilimindeyiz. Birkaç istisna dışında klinik olarak kadınlara da erkeklere davrandığımız gibi davranıyoruz.* Klinik tıp uygulamasında cinsiyetler arasındaki farklılıkların ele alınmasındaki ilerleme yavaş olmuştur. Çoğunlukla da tıp kurumunun genetik dişilerin derin kromozomal benzersizliği konusunda bilgisiz olması buna sebep olmuştur. Dişi hücrelerin genetik olarak işbirliği yapabildiğini ve kadınların aslında hücrelerinin her birinde susturulmuş X kromozomu-

* Bu istisnalardan bazıları, jinekolojik ve obstetrik sorunları ile osteoporoz gibi durumları içerir.

nun genetik gücünü kullandığını anlayamadık. Ve elbette bir de genetik dişilerin doğuştan gelen bağışıklık ayrıcalığı meselesi var ki bu da kadınların hem enfeksiyonlarla hem de kanserle savaşmada daha başarılı hâle gelmesiyle sonuçlanıyor. Artık bu ayrıcalığın otoimmün hastalıklara daha sık yakalanmak gibi yüksek bir bedelinin olduğunu bilsek de kadınların genetik olarak sahip oldukları iki X kromozomu sayesinde sahip oldukları doğal güç ve çok yönlülüğü inkâr etmek mümkün değil. Tıbbi araştırmaların geliştirilmesi, test edilmesi ve uygulanması sözkonusu olduğunda tüm bu önemli farklılıklar hafife alındı.

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi birden fazla ilaca dirençli olan süper bakteri mikroorganizmalar ile savaşacak bir antibiyotik geliştirmenin ilk aşamalarındayken bu sorunlu boşluğun büyüklüğünü ilk kez keşfettim. Araştırmacılardan, bir ilacı veya tedaviyi insanlar üzerinde gerçekten test etmeden yıllar önce Food and Drug Administration (FDA)* gibi devlet kurumları tarafından klinik öncesi bir araştırma aşamasından geçirmeleri istenir. Bu aşama da genellikle, önerilen tedavinin hem etkili hem de güvenli olduğuna dair kanıt elde etmek için hücrelerin ve insan olmayan hayvanların kullanıldığı işlemlerden oluşur.

Çinko ve demir gibi metaller sözkonusu olduğunda erkek ve kadın vücudunun farklı gereksinimleri vardır.** Bazı antibiyotik bileşiklerin metal bazlı olduğu göz önüne alındığında özellikle erkek ve dişi fareler arasındaki sonuçlarda herhangi bir farklılık olup olmayacağını test etmek istedim.

* Gıda ve İlaç Dairesi

** Alınması önerilen miktarlar (RDA) on dokuz yaşın üzerindeki yetişkin erkekler ve kadınlar için farklıdır. Çinko için bu miktarlar sırasıyla; 11 ve 8 miligramdır. On dokuz ila elli yaş arasındaki yetişkinlere baktığımızda demir için RDA; erkeklerde 8, kadınlardaysa 18 miligramdır.

Giriş bölümünde de belirttiğim gibi sorun, rahatlıkla dişi denek faresi bulamamaktı. Bu tür erken bulaşıcı model deneylerini gerçekleştirmek için normalde sadece erkek farelerin kullanıldığını öğrendiğimde şaşırmıştım.

FDA, 1987 yılında yeni bir ilaç veya tedaviye dair onay isteyen bilim insanları için klinik deneylerde hayvanların her iki cinsiyetinin de kullanımı hakkında rehber görevi gören bir belge yayınladı. Belge özetle şunu belirtiyordu: “Her iki cinsiyet tarafından da kullanılacak olan ürünlerin klinik öncesi ilaç güvenliği çalışmalarında her iki cinsiyetten de hayvanlar kullanılacaktır.” Tek sorun, bunun bir düzenlemeden çok, bir öneri olmasıydı. Bir ilacın FDA tarafından onaylanması için bu özel öneriye uyulmasına gerek yoktu.

Çalışmalarım için eşit sayıda erkek ve dişi fare bulmak istiyorsam aslında dişi fareleri özel olarak sipariş etmem gerektiğini öğrendim çünkü çoğu araştırma hayvanı yetiştirme tesisi hazırda dişi fare bulundurmuyordu. Dişi fare istemenin ne kadar sıradışı olduğunu ilk kez anladığımda, meslektaşlarımın çoğunun klinik öncesi araştırmalarını yürütmek için erkek fareleri kullandığını fark ettim.

Dişi fareleri sipariş etmek, deneyimin başlangıç tarihini aylarca geciktirerek projemi programın gerisine atacaktı ama keşke bekleseydim. Yıllar sonra hem dişi hem de erkek fareleri klinik öncesi araştırmalarımına dahil ettiğimde keşfedeceğim gibi, sadece erkek fareler kullanarak elde edilen deneylerin sonuçları farklıydı. Bu farklı bulgu sonraki ilaç tasarım stratejilerimin kimileri üzerinde yeniden düşünmemi ve çalışmamı gerektirdi. Üstelik benim deneyimim buysa belki de diğer bilim insanlarının çok erken ilaç keşiflerinde sadece erkek fareleri kullanarak elde ettikleri sonuçlar, klinik sonuçlarının sadece yarısını doğru bir şekilde tahmin ediyordu.



KLİNİK ÖNCESİ ARAŞTIRMALARA dişi fareleri dahil etmek de bu sorunu tamamen çözmeyebilir. Günümüzde araştırmalarda kullanılan dişi farelerin çoğu, birçok nesildir kendi aralarında üretilmiştir. Bu, tüm hücrelerinde çok farklı iki X kromozomuna sahip olan insan dişilerinin aksine kendi içinde melezlenmiş dişi farelerin iki özdeş X kromozoma sahip olduğu anlamına gelir. (Bu aslında onları genetik olarak neredeyse erkek farelere benzer hâle getirir.) Bunun anlamı da kendi içinde melezlenmiş dişi farelerin insan dişilerindeki veya melezlenmemiş dişi farelerdeki genetik çeşitliliğe sahip olmaması ve bu nedenle de genetik işbirliğinden mahrum kalmalarıdır. Yani araştırmada daha fazla dişi fare kullanmaya başlasak bile bu önemli nüansı dikkate almamız gerekir.

Genetik cinsiyet ancak nispeten yeni yapılan klinik araştırmalarda hesaba katılmaya başlandı. 1980’lerde ve 1990’larda yeni ilaç uygulamalarını inceleyen araştırmalar -uzun ve zahmetli ilaç onay sürecindeki ilk adım- kadınların klinik araştırmalara dahil edilmesine rağmen sayılarının hâlâ pek çok çalışmada yetersiz kaldığını ortaya koydu.

Bu tutarsızlık 1993’te National Institutes of Health (NIH)’ın* sonunda kadınların NIH tarafından finanse edilen klinik araştırmalara dahil edilmesini gerektirdi. Kadınların klinik araştırmalara dahil edilmesi konusunu ele alan son çalışmaya yaklaşık 185.000 klinik araştırma katılımcısına baktı ve kadınların önemli ölçüde yetersiz temsil edildiğine dair hiçbir kanıt bulamadı. Bu iyi bir haber; doğru yönde atılmış önemli bir adım. Ancak önceki tıbbi araştırmalarımızın çoğu esas olarak cinsiyetler arasındaki farklılıkları görmezden geldiği için yapmamız gereken hâlâ çok şey var.

Kadınların klinik araştırmalara dahil edilmesine rağmen uyuşturucu ve tıbbi prosedürler sözkonusu olduğunda genetik

* Ulusal Sağlık Enstitüleri

cinsiyet ve toplumsal cinsiyet farklılıkları araştırmaya katılan herkes tarafından henüz tam olarak ele alınmamıştır. Örneğin, FDA'e yapılan yeni ilaç başvurularına baktığınızda cinsiyete özgü doz önerileri görmüyorsunuz. Bu ilaçlar erkekler ve kadınlar tarafından farklı şekilde metabolize edilip atılsa da durum böyle.

Örneğin alkolü ele alalım. Etanol dünya çapında eğlence amaçlı en çok tüketilen uyuşturucu türlerinden biridir. Ortalama olarak kadınlar alkolü erkeklerden daha yavaş metabolize eder. Bu da eklenen her bir içki ile alkol tüketiminin olumsuz etkilerinden kadınların erkeklerden daha fazla etkileneceği anlamına gelir.

Cinsiyetler arasında daha birçok farklı ilaç metabolizması örneği vardır. Tıp eğitimi alırken uyumaya yardımcı bir ilaç olan Ambien'i (Zolpidem) erkeklerle kadınlara aynı dozda yazmam öğretildi. Doz belirlerken genetik cinsiyetleri neden birbirinden ayıralım ki?

Bu durumda genetik cinsiyetler arasında ayırım yapmamak tehlikeli olabilir. Uzun yıllar boyunca milyonlarca reçete yazıldıktan ve ilaçlar kullanıldıktan sonra bazı raporlar, kadınların Ambien'in uyku getirici etkilerine erkeklerden daha duyarlı olduklarını ortaya çıkarmaya başladı. Bu durum da nihayetinde Ambien'in güvenlik incelemesinden geçmesine yol açtı. Ortaya çıkan sonucu kimse beklemiyordu.

FDA nihayet Nisan 2013'te Ambien'in her cinsiyet için farklı bir doz gerektirdiğini kabul etti. Duyuru öncesinde çoğu doktorun bilmediği şey, kadınların Ambien gibi ilaçları erkeklerden daha yavaş metabolize ettiğiydi. Bu nedenle önceden tavsiye edilen Ambien dozunu alan bir kadın, ertesi sabah uykulu ve hâlsiz hissederken aynı dozu alan bir erkek genellikle dinlenmiş ve tazelenmiş olarak uyanırdı. Sonuç olarak FDA'in

yeni yönergeleri, kadınlar için dozu 10 miligramdan 5 miligrama düşürdü.* Genetik erkek ve dişi bedenlerinin ilaçları farklı şekillerde emdiğine, dağıttığına, metabolize ettiğine ve ortadan kaldırdığına hiç şüphe yok. Örneğin; Tylenol (asetaminofen) gibi reçetesiz satılan ilaçlar bile erkeklerde vücuttan farklı bir oranda temizlenir ve atılır; kadınlara oranla %22 daha hızlıdır. 21. yüzyılın başlarındaki dizilişinden bu yana insan genomunu inceleme konusunda elde ettiğimiz tüm ilerlemelere rağmen genetik cinsiyetler arasındaki bu farklılığı açıklayan temeldeki genetik yolları henüz anlamıyoruz.

İnsan vücudunun ilaçları işleme biçimiyle ilgilenen uzmanlık alanına ‘farmakokinetik’ denir. Bu alanda çalışan insanlar uzun zamandır cinsiyetler arasında önemli farklılıklar olduğunu biliyorlar. Yukarıdaki farmakokinetik faktörlerin (emilim ve eliminasyon gibi) her biri, bir kişinin genetik cinsiyetine bağlı olarak vücuttaki bir ilacın seviyesini artırabilir veya azaltabilir. Bu, bir cinsiyet için belirli bir ilaç dozunun toksik veya zehirli olabileceği anlamına gelir. Bir başka ihtimalle de bir ilacın cinsiyetlerden birinde çok hızlı parçalanması anlamına gelir ki bu durumda da o ilacın etkinliği azalır veya tamamen ortadan kalkar.

Bir ilacın klinik öncesi güvenilirlik ve etkililik profilinin belirlenmesinde sadece erkek hücre ve deneklerin kullanılması sonucunda, kadınların belirli reçeteli ilaçlara karşı ters reaksiyon geliştirme riskinin erkeklerden daha fazla olmasıdır. Klinik ilaç denemeleri ilaçların kadın vücudunda farklı bir şekilde işlendiğini her zaman hesaba katmaz çünkü bunlar, yalnızca erkek hücreleri ve erkek denek hayvanlarını kullanmış olabilecek klinik öncesi deneylerden toplanan bilgilerle tasarlanmıştır. Dişi hücreleri ve hayvanları içermemelerinin nedeni

* Ambien (Zolpidem) dozajı için ürün etiketleri erkekler için aynı kalırken 2013 yılında kadınlar için yarı yarıya, günlük 10 miligramdan 5 miligrama (anında salım) ve günlük 12.5 ila 6.25 miligrama (kontrollü salım) indirildi.

de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki FDA gibi ilaçları onaylayan kurumlar tarafından bunun zorunlu tutulmamasıdır.

Sonuç olarak kadınların belirli ilaçlardan ne ölçüde etkilenip etkilenmediklerine ilişkin farklılıkları genellikle, o ilaçlar kadınlara reçete edilmeden önce klinik bir araştırmada test edilmez veya ilaç onaylandıktan sonra takip edilmez. Örneğin, bir kadının kalp ritminin -atma şekli ve vücutta kan dolaştırma şekli- bazı reçeteli ilaçlara duyarlı olduğu gerçeğini hesaba katmazsak bir kalp ilacı kadın için hayati tehlike oluşturabilir. Kadınlarda ölümcül aritmiye -örneğin, torsades de pointes- neden olma riskinin artması nedeniyle bazı ilaçlar piyasadan çekilmiştir. İlk çalışmalar ve klinik araştırmalar eşit sayıda kadın ve erkeği içermiş olsaydı bu durum belki de önlenebilirdi.

Kadınlar her bir hapla kalp ritimlerinin bozulma riskinin giderek arttığını bilmeden, yıllardır, geceleri mide ekşimesini gidermek için antihistamin Seldane (terfenadin) veya Propulsid (sisaprid) gibi ilaçlar kullanıyorlardı. Başka hangi ilaçların kadınların kalbini bu kadar yıkıcı şekilde etkileyebileceğini hâlâ bilmiyoruz.

Örneğin; büyük olasılıkla kadınlardaki hepatik UDP-glukuronosiltransferazların daha düşük aktivitesinden dolayı genetik dişilerin kardiyak ilaç digoksini temizlemesinin çok daha uzun sürdüğünü biliyoruz. Bu enzimler tükettiğimiz birçok toksik bileşiği ve aldığımız reçeteli ilaçların çoğunu parçalar.

Genel olarak dişilerin kalın bağırsakları erkeklere göre daha uzundur. Ayrıca kadınların mide hareketliliği ve bağırsak geçişi daha yavaştır ve bu da bir kadının yediği her şeyin sindirim sisteminden geçip diğer uçtan çıkmasının daha uzun sürdüğü anlamına gelir. Bunun pratikteki karşılığı şudur: Kadınlar, alerji ilacı Claritin (loratadin) gibi aç karnına alınması gereken bir ilacı yemekten sonra alabilmek için daha uzun bir süre

beklemelidir. Bu strateji ilacın emilimini en üst düzeye çıkarmak için midenin yeterince boş olmasını sağlar.

Bazı ilaçların sadece kadınlarda etkili olması ise işleri daha da karmaşık hâle getirir. Zelnorm (tegaserod) da bu ilaçlardan biridir. Erkekler için etkisiz olduğu tespit edildiğinden dolayı sadece kabızlığa bağlı irritabl bağırsak sendromundan mustarip kadınlar için onaylanmış olan bir ilaçtır. Zelnorm'un etkinliği kadınlar klinik araştırmaya dahil edilmeye başlanmadan önce sadece erkekler üzerinde test edilmiş olsaydı bu ilacın kadınlar için faydaları keşfedilmemiş olacaktı.

Benzer şekilde NIH, Kadın Sağlığı Araştırma Danışma Komitesi'nin yakın tarihli bir toplantısında, felç üzerine araştırma yapan Dr. Louise McCullough araştırma bulgularında çarpık sonuçlar aldığına dair etkileyici bir sonuca vardı; çünkü kadın ve erkek hücrelerini kullandığı farelerin farklı iskemik ölüm yolları vardı. Bu, erkek ve dişi hücrelerin yüzeysel olarak ayırt edilemez görünmelerine rağmen, birbirlerinden çok farklı şekilde öldükleri anlamına geliyordu. (Bu, erkek ve dişi hücrelerinin yaşarken olduğu gibi ölürken de aynı davrandıklarına sehven inanılan bir dönemde şaşırtıcı bir bulgu.) McCullough'un bulguları araştırmacıları, eğer bu hücreler aynı şekilde ölmüyorsa bazı temel hücresel yaşam süreçlerinin de farklı olup olmadığını sorgulamaya sevk etti. Keşfettiği şeyse nihayetinde hem erkekler hem de kadınlar için daha etkili tedaviler sağlayabilecek cinsiyete bağlı yeni araştırma yollarıydı.

Cinsiyetler arasındaki farklılıklardan kaynaklanan şaşırtıcı tıbbi etkiyi kavrayışımız henüz emekleme döneminde. Daha fazla kadın, yeni ilaç tedavileri için klinik deneylere katıldıkça ve geçmişten gelen tıbbi bilgeliği bu mercekten yeniden değerlendirdikçe bilğimiz de kaçınılmaz bir şekilde artacaktır.



YILLAR İÇİNDE ÖĞRENDİĞİM ŞEY, konu insan anatomisindeki cinsiyetler arası farklılıklara geldiğinde incelenmesi gereken çok şeyin olduğudur. Şimdiye kadar çoğu insan, insan vücudunun anatomisi hakkında bilinmesi gereken hemen her şeyin bilindiğini varsayardı. Ve bu çoğunlukla doğrudur da ancak insanlık sadece erkeklerden oluşsaydı...

Stephanie ile tıp fakültesinin son yılında tanıştım. Kırklı yaşlarının ortasında idi ve uzun süredir şikâyet ettiği, ilk çocuğunu doğurduktan sonra daha da sıkıntılı hâle gelen ve utanç verici bir sorun olarak tanımladığı şey için randevu almıştı. O günkü görevim Stephanie'nin tıbbi geçmişi ve mevcut semptomları hakkında daha fazla bilgi edinmekti.

Aile hekimi onu idrar yolu askı yerleştirme prosedürlerini gerçekleştirmede uzmanlaşmış bir üroloğa yönlendirmişti. Mesanede öksürük, gülme veya hapsirme gibi bir şeyden dolayı baskı oluştuğunda istemeden idrar kaçırmamanın tıbbi terimi olan stres tipi idrar kaçırma sorunu yaşadığı için ameliyata sevk edildi. Stephanie'nin ameliyat ve devamında onu neler bekleyebileceği hakkında bazı temel soruları vardı.

Stres inkontinansla sıklıkla ilişkilendirilen idrar kaçırmayı tetikleyen şeylerle ilgili olağan tarama sorularını sordum. Hazırladığım kontrol listesindeki soruların çoğuna hayır cevabını verdi. Listemi ve elimdeki klasörü bir kenara bırakarak Stephanie'den bana tam olarak ne yaşadığını anlatmasını istedim.

“Şey... Bu her seferinde olmuyor ama olduğunda da partnerimle seks yaparken oluyor. Sonlara doğru, orgazm olmak üzereyken işemem gerektiğini hissediyorum ve sonra oluyor. Olunca da gerçekten ıslak ve rahatsız hissediyorum. Partnerim çok anlayışlı. Onu rahatsız ediyor gibi görünmüyor ama beni rahatsız ediyor. En kötü yanıysa bunu durduramıyorum gibi görünüyor.” dedi.

Semptomları kulağa stres inkontinans semptomları gibi gelmiyordu ya da soru listesindeki herhangi bir şeye de benze-miyordu. Cinsel ilişki -veya cinsel ilişki inkontinansı- sırasında kontrolsüz idrar kaybı kadınlarda olabilir ancak Stephanie'nin tanımladığı gibi genellikle orgazm ile ilişkili değildir.

Stephanie'nin durumunu cerraha anlattım ve benimle pay-laştığı tüm bilgileri ona aktardım. Yorumlarım için bana teşekkür etti ve üriner stres inkontinansı semptomlarının çoğu zaman birçok şekilde ortaya çıkabileceğini belirtti.

Birkaç ay sonra Stephanie'nin gerçekten ameliyat olduğunu ancak başarılı olmadığını öğrendim. Bu tür bir prosedürün kısa vadeli 'tedavi' oranı hiçbir zaman gerçekten %100 olmadığından çok da şaşırtıcı değildi; %80 civarında bir oran daha gerçekçidir. Ama yine de Stephanie'nin başına başka bir şeyin geldiğine dair rahatsız edici bir endişem vardı. Gerçek sorunun idrar kaçırma değil, kadın boşalması olduğu ortaya çıktı.

Kendi klinik eğitimimden ve deneyimlerimden de kanıtlayabileceğim gibi pratikte ana akım tıp, kadın anatomisinin ve cinselliğinin bu özel yönü konusunda hâlâ büyük ölçüde sessizdir. Doktorlar eğitimleri sırasında nadiren bu konuda bir şey öğrenirler.

Ancak 1.500 yıldan daha uzun bir süre önce hem Aristoteles hem de doktor Galen, kadınların bir 'dişi sıvı' salgısı ürettiklerinin farkındaydı. Çağdaşlarının birçoğu da bunun erkek meninin eşdeğeri olduğuna ve ikisinin karıştırılmasının hamilelikle sonuçlandığına inanıyordu. Peki kadınlarda böyle bir sıvı nereden geliyordu?

Elbette kadın prostat bezinden geliyordu ve bu bez de yeni bir keşif değil. 17. yüzyılda Hollandalı anatomist ve doktor Regnier de Graaf, dikkatli anatomik diseksiyonlarına dayanarak kadın genital anatomisini çok ayrıntılı bir şekilde raporlamıştı. Bu rapor, erkekteki prostata benzettiği ve 'dişi prostat'

dediği şeyin bir tanımını da içeriyordu. De Graaf kadın prostatından gelen sıvı ile cinsel birleşmede kayganlık sağlayan vajinal salgıları bile ayırt etti.

De Graaf, kadın anatomisine ait bu özelliği ve yeteneği tanımlama konusunda yalnız değildi. 18. yüzyılda doktorluk yapan İngiliz William Smellie kadın boşalmasını, kadınların ürettiği ‘prostattan veya benzer bezlerden çıkan sıvı’ olarak tanımladı.

Ancak mevcut tıbbi yaklaşım Stephanie’nin inkontinanstan mustarip olduğunu dikte etti. Hiç kimse başka bir klinik açıklamayı düşünmedi bile ve bu yanlış anlaşılma Alexander Skene adlı 19. yüzyıl İskoç jinekologuna kadar gitti. Bugün bile profesörlerin ve tıp öğrencilerinin dünya çapında güvendiği klinik anatomi ders kitaplarının hepsinde göze batan bir ihmal var. Ya da yanlış adlandırma mı desek?

Skene, üretranın her iki tarafında küçük açıklıkları olan, çok küçük bir bez belirledi ancak çok önemli bir dikkatsizlik yaptı. Skene’den 200 yıl önce De Graaf da aynı bezi tarif etti. De Graaf bu bezin sıvıyı doğrudan üretraya saldıgına ve en önemlisi bunun kadın boşalmasının kaynağı olduğuna inanıyordu. De Graaf’ın çalışmaları hakkında hiçbir şey öğrenmedim ama Skene’in eserlerini duydum.

Bugün bir klinik anatomi ders kitabında Skene’i aradığınızda ‘Skene bezleri’ne -kadın prostatı değil- ayrılmış en az 1-2 sayfa bulursunuz. Öyleyse hâlâ Skene bezleri dediğimiz şey aslında kadın prostatıdır. Skene’nin, tarif ettiği bezin işlevi ya da dişi prostatın embriyolojik olarak erkek prostatla ilişkili olduğu konusunda tam bir fikri yoktu.

2001 yılında *Federative International Committee on Anatomical Terminology**, bu organın adını resmi olarak Skene bez-

* Anatomik Terminoloji Federatif Uluslararası Komitesi

lerinden kadın prostatına çevirdi. Her kadın, prostatından sıvı üretilip üretilmediğini fark etmeyebilir ancak kesin olan bir şey vardır. O da her genetik dışının bir tane prostatı olduğudur. Artık, bazı kadınlar tarafından salınan sıvının bir zamanlar yalnızca erkek prostatı tarafından üretildiği düşünülen prostata özgü antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz (PAP) içerebileceğini de biliyoruz.

Ancak tuhaf bir şekilde bu kitabın yazıldığı tarihten bu yana hâlâ birçok tıp ders kitabı bu isim değişikliğini yansıtmayacak şekilde düzeltilmedi veya güncellenmedi. Bu nedenle bazı doktorlar, kadın uyarılması sırasında salınan herhangi bir yabancı sıvının tek açıklamasının cinsel ilişki sırasında gerçekleşen istenmeyen idrar çıkışı yani koital inkontinansı olabileceğini varsayar.

21. yüzyılda, Stephanie, modası geçmiş bir 19. yüzyıl kadın anatomisi ve fizyolojisi modeline göre tedavi edildi. İronik bir şekilde eğer modern tıp De Graaf'ın 300 yıllık kadın prostatı tanımını kullanıyor olsaydı Stephanie'nin semptomları patolojik hâle gelmemiş ve kendisi de yanlış bir şekilde ameliyatla tedavi edilmeye çalışılmamış olacaktı.

Stephanie vakasıyla ilgili deneyimim, yakın tarihlerde görünüşte Stephanie'nin vakasıyla ilgisiz olan bir tıbbi vakada bana yardımcı olacak gerekli ipucunu sağladı. Samantha yeni işvereni tarafından sağlanan kapsamlı bir fizik muayenesinden sonra açıklanamayan bir test sonucu nedeniyle konsiyerj tıp kliniğinden konsültasyona sevk edilen, 41 yaşında sağlıklı bir kadındı.

Ara sıra yaşadığı ve Treximet (sumatriptan ve naproksen) ilacını aldığı akut migren baş ağrısı dışında Samantha genel olarak sağlıklıydı. Sevk edilmesinden yaklaşık altı ay önce herhangi bir komplikasyon olmaksızın hormonal bir RİA takılmıştı.

Samantha'nın yönlendirilmesinin özel nedeni, muayenesi sırasında tıbbi bir hatanın ortaya çıkmasıydı. En iyi sağlık hizmeti sistemlerinde bile en önemsizinden en ciddi olanına kadar birçok tıbbi hata oluşur.

Konsiyerj kliniğine ilk geldiğinde Samantha sık sık Sam adını kullandığı için personel yanlışlıkla onu bir erkek olarak kaydetti. Kişisel deneyimlerimden bunun ne sıklıkta olabileceğini biliyordum çünkü ilk ismim olan Sharon bir erkek için nispeten nadirdir. Ne zaman fizik muayene için yeni bir hekime gitsem personel odayı jinekolojik muayene için önceden ayarlar ve tıbbi olarak benim durumumda bu gerekli değildir.

Samantha, kliniğin elektronik tıbbi kayıtlarında bir erkek olarak kayıtlı olduğundan kan örneği analizi için laboratuvara gönderildiğinde bir erkeğe özgü kan testleri paneli otomatik olarak istenmiş. Şaşırtıcı bir şekilde, Samantha'nın kan testi sonucunda prostata özgü antijen seviyesi yüksekti. Çoğu doktor tarafından mililitrede 4,0 nanogramın altındaki PSA seviyesi normal olarak kabul edilir. Günümüzde prostat kanseri taraması için PSA seviyelerinin kullanılması konusunda hâlâ bazı tartışmalar olsa da mililitrede 43,2 nanogramlık PSA seviyesi -Samantha'nın test sonucuydu- neredeyse hiç zaman kaybetmeden görüntüleme yapılması önerisiyle ve prostat biyopsisi istenmesiyle sonuçlanırdı; eğer Samantha erkek olsaydı. Ancak Samantha genetik bir kadındı ve bu nedenle modern tıp tarafından da prostatı yok olarak addediliyordu. Öyleyse Samantha'nın PSA seviyesi niçin çok yüksekti?

PSA düzeyinin nasıl veya neden yüksek olacağına dair gerçek bir açıklama olmadan daha kapsamlı bir tıbbi incelemeye sevk edildi.

Onu yönlendirdiğim ürolog, ürolojik onkoloji uzmanıydı ve Samantha'nın bir Skene bezi adenokarsinomu ya da diğer adıyla prostat kanseri geliştirdiği keşfedildi. Yüksek PSA sevi-

yesi aslında Samantha'nın genetik kadınlarda neredeyse hiç gelişmeyen bir kansere sahip olmasından kaynaklanıyordu. Daha sonra ameliyat oldu ve ardından yüksek PSA seviyesi düzeldi.

Stephanie ile yaşadığım deneyim bana, dişilerin prostatı olduğunu ve aksini varsaymamayı öğretti. Samantha'nın vakası ise bana, son derece nadir olmasına rağmen prostat sahibi olmanın kadınlar için de prostat kanserine neden olabileceğini öğretti; tıpkı bir dönem meme kanserinin sadece kadınları etkilediğini varsaydığımız ancak artık her iki genetik cinsiyetin de meme kanseri teşhisi alabileceğini anladığımız gibi. Tıbbi hatalar neredeyse hiçbir zaman iyi sonuçlanmaz ancak Samantha'nın durumunda iyi ki böyle bir hata oldu. Başlangıçta tıbbi olarak kadın yerine erkek muamelesi gördüğü için bu özel hata büyük olasılıkla hayatını kurtardı. Genetik cinsiyetler arasındaki farklılıklar ve benzerlikler hakkındaki bilgimizi genişletirken her iki cinsiyeti de nasıl tedavi edeceğimizi daha iyi anlamayı umut ediyorum.



TIBBIN GELECEĞİ HAKKINDA daha fazla konuşmaya devam etmeden önce İtalya'nın Bologna kentine adım atarak yakın tıp tarihine kısa bir yolculuk yapmalıyız. Antik revaklar ve kapalı yürüyüş yolları, bin yıldan fazla bir süredir Bologna'nın yayalarına barınak ve rahatlık sağlıyor. Şehir iki bin yıldan daha uzun bir süre önce Romalılar hükümdarlığı altında gelişen bir metropol hâline geldi. Bugün Bologna; *la dotta, la grassa, la rossa* takma adlarıyla biliniyor. Bu isimleri kabaca, antik üniversiteyi temsilen bilmiş; mortadella salamı, ragú ve tortellini makarnayı temsilen 'şişman' ve kulelerle duvarları ve evleri temsilen 'kırmızı' olarak tercüme edebiliriz.

Daha fazla sayıda insan şehre taşındığından ve inşa edilebilecek hiçbir yer kalmamasına rağmen daha fazla konut ihtiyacı ortaya çıktığı zaman, mevcut evlerin uzantıları kelimenin tam

anlamıyla sokağa yayılmaya başladı. Sonunda bu, yaklaşık 40 kilometrelik revaklara neden oldu. Bugün bu revaklar genellikle Bologna Üniversitesi'nde okumak için İtalya'nın her yerinden gelen binlerce öğrenci ile doludur.

11. yüzyılda kurulan üniversite Batı dünyasında yüksek öğrenim için aralıksız çalışan en eski kurumdur. Radyonun mucidi Guglielmo Marconi ve Dante olarak bilinen İtalyan şair Durante Degli Alighieri de dahil olmak üzere ünlü mezunlar ve öğretim üyeleri bu üniversitede eğitim gördü.

Bologna'nın revaklarından aşağı doğru yürürken tuğlaların demir kırmızısı rengi bana, ilk başta İtalya'da bulunma nede-nimi hatırlattı. Demirin insan hastalıklarının gelişiminde oynadığı genetik rolü inceleyen araştırmam üzerine bir konferans vermek için buradaydım.

Özellikle o zamanlar az bilinen bir genetik durum olan kalıtsal hemokromatozis üzerine yürüttüğüm araştırmamdan bahsediyorum. Hemokromatoz, vücudun tüketilen yiyeceklerden çok fazla demir emmesine neden olur. Hemokromatozla ilişkili gen, *HFE* olarak adlandırılır ve kromozom 6'da bulunur.

Hemokromatozla ilgili çalışmalarım 20 yıldan daha uzun bir süre önce başladı ve o zamanlar tıp camiasının çoğu çalıştığım hastalığın nadir olduğuna inanıyordu. Ancak algılanan bu nadirliğe rağmen bu özel genetik durumun olumsuz sağlık etkileri halihazırda mevcut olan bir tedavi ile önlenabilir. Şimdi olduğu gibi o zamanlar da hemokromatoz farkındalığını artırarak bu hastalığı taşıdıklarını bilmeyen insanlara yardım etmenin önemine inanıyordum.

Artık hemokromatozun 'sessiz bir katil' olduğunu biliyoruz. Batı ve Kuzey Avrupa kökenli insanlardaki en yaygın mutasyonlardan biridir ve erkeklerin üçte biri *C282Y* veya *H63D*

olarak yazılmış mutant genin en az bir versiyonuna sahiptir. Demir, bu hastalığa sahip insanların vücudunda biriktikçe oksidatif strese yani zararlı bir biyolojik ‘paslanma’ sürecine neden olur. Tedavi edilmemiş hemokromatozisi olan biri Teneke Adam gibi olur; içten dışa paslanmaya yatkındır. Bu, vücudun birçok eklemine etkiler ve hemokromatozluların kalça protezi ameliyatına ihtiyaç duymasına neden olabilir. Sonunda karaciğer ve kalp gibi organlar hemokromatoz nedeniyle yaşamı sürdüremeyecek kadar hasar gördükleri için işlevlerini yerine getiremezler.

Bazı insanları hemokromatozla ilgili şaşırtan şey, genetik mutasyonun X kromozomu ile bağlantısı olmamasına rağmen durumun hâlâ çoğunlukla erkekleri etkilemesidir. Bunun nedeni, çoğu genetik dişinin ya menstrüasyon ya da hamilelik yoluyla -kan ve vücuttaki demir miktarını doğal olarak azaltan yaşam olaylarıyla- demir kaybetmesidir. Bu nedenle çoğu kadın doğal olarak hemokromatozdan korunmaktadır. Bu rahatsızlığı yaşayan kadınlar için şikâyetler genellikle menopoza sonra ortaya çıkar çünkü kadınlar menopoza sonra regl ile kan kaybetmezler. Bugün bile hemokromatoz tedavisi düzenli flebotomi veya kanatma seanslarını içerir ki bunlar da yüzyıllar önce yaygın olarak kullanılan ve bir neşterle damarları açarak kan akıtma işlemine benzer. (Tabii artık daha güvenlidir.) Bologna’nın güneyindeki Via dell’Archiginnasio’nun revaklarından geçerken revaklara asılan bir posterdeki berber direğinin görüntüsü dikkatimi dağıttı. Berber direği yüzyıllar önce bölgedeki berberler veya cerrahlar tarafından kan alma işleminin yapıldığı yerin reklamının orijinal sembolüydü. Günümüzde doktorların hemokromatoz hastalarını yüzlerce yıl önce bu caddede var olan bir süreci kullanarak tedavi etmeleri şaşırtıcı.

Bu kan alma işlemlerine dalmış düşünürken yanlışlıkla Palazzo dell’Archiginnasio di Bologna’nın girişini kaçırdım ve

geri dönmek zorunda kaldım. Oraya vardığımda tıbbın geçmişi ve geleceği olarak algıladığım şeyin kapısına hayranlıkla baktım. Şu anki tıp anlayışımızın çoğu Bologna ve Padua gibi diğer İtalyan şehirlerinde insan vücudunda gerçekleştirilen anatomik diseksiyonlara dayanmaktadır. Bu alçakgönüllü yürüyüş yolu ilk tıp devlerinin çoğunun her gün işe giderken izlediği yoldu.

İnsanların, zamanlarının en yeni ve en gelişmiş tıp bilimini öğrenmek için Avrupa'nın dört bir yanından seyahat ettikleri, ilk olarak 1637'de inşa edilmiş hayranlık uyandırıcı bir odanın bir kopyasını barındıran Archiginnasio'nun anatomik tiyatrosuna doğru ilerledim. Orijinal anatomik tiyatro II.Dünya Savaşı'nın son günlerinde bir hava saldırısı sırasında bir Müttefik bombası tarafından neredeyse tamamen tahrip edilmiş.

Çağdaş kopyada, Ortaçağ amfiteatrının ortasında bulunan tek bir mermer levha vardır. Meraklı izleyiciler önlerinde olup bitenlerle şaşkına dönerken insan bedenlerinin yavaş ve dikkatli bir şekilde parçalandığı yer burasıydı.

Anatomi masasına bakan banklardan birinde otururken ne kadar az şeyin değiştiğini fark etmek beni şaşırttı. Ölülerin yaşıyanlara öğreteceği hâlâ çok şey var.

İnsan vücudunun sırları üzerinde ilk kez çalıştığım diseksiyon odasını geride bırakalı yıllar oldu. Benim çalıştığım anatomi amfisinde ladin ağacından paneller ya da çalışırken beni gözetleyen, tavana bağlı sessiz ve heybetli 17. yüzyıl Apollon heykeli yoktu. Benim çalıştığım alanda krem rengi bir linolyum zemin vardı; başı uzun süredir kullanılan, tahta bir blokla desteklenmiş bir beden, paslanmaz çelik bir sedye üzerinde yatıyordu. Çalıştığım yerin manzarası çok daha çarpıcıydı: 21. yüzyıl Manhattan silüeti.

İnsan vücudu değişmediği için proksiyon sanatı* ve insan anatomisi çalışmaları temelinde değişmedi. Ancak bir insan vücudunun tedarik edilme yolları çarpıcı biçimde değişti. Eskiden insanlar, tıp öğrenimine katkıda bulunmak amacıyla bedenleri kadavra olarak bağışlamıyordu. Burada halka açık bir şekilde parçalara ayrılan cesetlerin çoğu infazcının baltasının veya cellat ilmiğinin işi bittikten sonra çalınan ya da satın alınan kadvralardı. Daha çok erkekler idam edildiğinden incelemek ve yakından çalışmak için daha fazla erkek kadavra vardı.

Kadınlar daha seyrek idam edilmesine rağmen genellikle doğum komplikasyonlarından ölen kadınlar da diseksiyon masasında yerlerini aldılar. Tüm anatomik çalışmalarda cinsiyetler arasındaki farklılıklara duyulan hayranlık çok açıktı. Kadınların üreme anatomisine, özellikle uterusu özel bir ilgi vardı.

Erkek, kadın, bebek ve fetüslerin detaylı ve gerçekçi insan anatomik modelleri Floransa gibi İtalyan şehirlerinde de hazırlandı. Doku, kemik ve balmumu kombinasyonu olan bu sinir bozucu modeller, çürüyen insan etinin kokusu olmadan vücudu incelemeye olanak sağladı. Bu balmumu modellerinin çoğu hâlâ Bologna Üniversitesi'nde sergileniyor.

Ziyaretim sırasında özellikle bir balmumu modeli, 'küçük Venüs' anlamına gelen 'Venerina' adlı hamile bir genç kadının modeli dikkatimi çekti. Model 18. yüzyılda ünlü bir Floransalı anatomik balmumu sanatçısı olan Clemente Susini tarafından yapılmıştı. Venerina, 200 yıldan fazla bir süre önce ölen genç bir kadının sadık bir kopyasıdır. Bunun bir zamanlar yaşayan bir kişinin gerçek bir temsili olduğuna inanırsak ve kabul edilen görüş de öyle olduğunu söylediğine göre, muhtemelen yaklaşık 145 santimetre boyundayken ergenlik döneminde bir hamile olarak öldü.

* Proksiyon, anatomiye öğretme amacıyla kadvranın diseksiyonudur.

Venerina'ya bakmak korkak kişiler için değildir. Ama ölümlünde, dikkatle izleyip öğrenmek için sabredenlere vereceği bir şey vardır.

Cam bir muhafazanın arkasında güvenli bir şekilde sırtüstü yatıyor. Venerina'nın karın ve göğüs duvarları çıkarılabilir şekilde tasarlanmış. Bu, demonte edilip birçok farklı iç organını açığa çıkarabildiği için sanal diseksiyona da olanak sağlıyordu. Kalp göğsünün içinde bırakılmıştı ancak kesilerek açıldığı için hem sağ hem de sol ventriküller veya odacıklar görülüyordu. Ancak cam muhafazaya yaklaşır ve yakından bakarsanız Venerina'nın balmumu kalbinde alışılmadık bir şey göreceksiniz.

Kalbinin ventrikülleri veya odaları aynı kalınlıktadır ve bu çoğu insanda normal bir bulgu değildir. Kalbin sol ventriküllü arteryel kanı pompalarken daha fazla basınçla karşılaştığından genellikle daha kalındır. Venerina'nın ventriküllerinin eşit kalınlıkta olmasının nedeni de benzer şekilde modelde görülmektedir; mumya aslına uygun şekilde yeniden yaratılmıştır. Aortunu pulmoner arterine bağlayan küçük bir kanal var. Bugün Venerina'nın vakasına patent duktus arteriozus (PDA) diyoruz ki bu vakada, normalde fetal yaşam sırasında mevcut olan bir kanalın doğumdan sonra ve yetişkinliğe kadar açık kalması olarak tanımlanır. Artık izole bir PDA'nın kadınlarda iki kat daha yaygın olduğunu biliyoruz ancak yine de nedenini bilmiyoruz. PDA, venöz ve arteriyel kanın karışmasına ve kalp içindeki basınçların eşitlenmesine neden olur. Bu, Venerina'nın ventriküllerinin kalınlığının neden anormal ve eşit büyüklükte olduğunu açıklar. Bütün bunları bir balmumu modelinden öğrenmek mümkün.

200 yıldan daha uzun bir süre sonra bile bilgisayar simülasyonu olmadan anatomik diseksiyonlarım sırasında bu kadar ayrıntılı ve kapsamlı bir görüntü elde edemedim. Bu, modelleri canlandıran ve onların gerçek olduğunu hissettiren ayrıntı-

tılara gösterilen özendir. Modellerden bazıları o kadar gerçekçi ki neredeyse vitrinlerinden çıkıp beni otelime kadar takip edecekler sandım.

Tıp modernleştikçe Bologna'da gördüğüm cinsiyetler arasındaki kavraması zor ya da kolay olan farklılıkları anlayamaz hâle geldik. Bu farklılıkların anlaşılması tıp pratiği için gerçekten ölüm kalım meselesidir. Genellikle bu, Venerina'daki belirtiler gibi bir hastalığın açık belirtileri açısından hastayı görerek değerlendirmeyi içerir.

Çalışmalar bir doktorun görsel bir teşhis koyma becerisinde çok fazla değişkenlik olduğunu ortaya koymuştur. Bazen sadece nereye bakacağınızı ve neyi arayacağınızı bilmeniz gerekir. Kötü huylu melanomu ele alalım. Bir hastanın hayatta kalmak için sahip olduğu en iyi şans, erken ve dikkatli bir görsel tanıdan geçmektir. Kötü huylu melanom en az görülen cilt kanseri türüdür ancak özellikle yaşlı beyaz erkekler için en ölümcül kanser de budur. Cilt pigmentasyonu ne kadar hafif olursa kişinin güneşten gelen ve DNA'ya zarar veren ultraviyole radyasyonunun kötü etkilerine maruz kalma olasılığının da o kadar yüksek olduğu gerçeği göz önüne alındığında bu oldukça tahmin edilebilir olmalıdır. Yine de bu durum melanom hastalığının kadınlara göre erkeklerde niçin daha sık ortaya çıktığını açıklamıyor.

Güneşten uzak durmak melanoma karşı hâlâ en iyi koruyucu önlemlerden biridir. UV radyasyonunun deniz seviyesinden %30 daha yüksek olduğu Peru'daki Altiplano'da patatesler üzerinde çalışırken özenle güneş kremi sürmeyi, her zaman şapka takmayı ve UV ışınlarının en dik geldiği 11:00-14:00 saatleri arasında güneşten uzak durmayı unutmamaya çalışmıştım. Ne yazık ki bunların hepsini çok sık başaramadım. Genetik erkeklerin hem melanoma yakalanmaya daha yatkın olduğu hem herhangi bir kadından daha kötü prognoza sahip olma olası-

lığının daha yüksek olduğu hem de çok daha düşük bir tedavi oranına sahip olduğu düşünülürse bu durum iyi bir haber değildir.

Araştırmalar melanomun yalnızca genetik biyolojiye değil, aynı zamanda davranışa da dayandığını gösteriyor. Erkekler için sırt ve gövdede, kadınlar için ise alt bacakta gelişmektedir. Cinsiyetler arasında melanomun geliştiği bu yerlerin farklı olmasının davranışa dayanan nedeni şuydu: İnsanlar genellikle kendi zamanlarında baskın olan modayı takip ederler, bu da vücudun belirli kısımlarını diğerlerinden daha fazla açığa çıkaran giysiler giymek anlamına gelebilir. Genetik erkeklerde ve dişilerde melanomun vücuttaki yerinde farklılıklar olmasının nedeni muhtemelen budur. Sonuçta güneşten gelen UV radyasyonu melanom için en önemli çevresel risk faktörüdür.

Pek çok davranışsal etki olduğu için cinsiyetler arasındaki melanom oranlarındaki ve sonuçlarındaki farkın kesin nedenini anlamak zordur. Bildiğimiz tek şey, kadınların cilt kanserine yakalanmaması veya kanserin üstesinden gelme avantajına sahip olmasının önemli nedenlerinden birinin genetik dişilerin bağışıklık ayrıcalığı olmasıdır.

Melanom yaygınlık ve tedavi sonuçlarında cinsiyet farklılıkları gözlemlediğimiz tek kanser türü değil. Daha önce de belirttiğim gibi kolorektal kanser erkeklerde daha yaygındır. Kadınlar genellikle sağ kolonlarında kolorektal kanser geliştirirken erkekler ise genellikle sol kolonda kanser geliştirir. Bunun nedenini bilmiyoruz ancak bu farkın hayat açısından önemli sonuçları var. Genetik dişilerin kolonlarında bulunan ve nihayetinde kansere dönüşen polipler daha yukarıda büyür ve bu poliplerin sigmoidoskopi sırasında gözden kaçma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca bir kadının kolorektal kanser teşhisi alması bir erkeğin teşhis almasına göre ortalama beş yıl daha geç olur. Bu nedenle yaşamın ilerleyen dönemlerinde kolonos-

kopi taramasına devam etmenin sağ kolon kanserlerini tespit etmekte erkeklerdense kadınlar için daha büyük yararı vardır.

Hâlâ keşfetme sürecinde olduğumuz cinsiyetler arasındaki diğer bir fark da sigara içmeyen kadınlarda ve erkeklerde akciğer kanserinin gelişimidir. Henüz bilinmeyen nedenlerden dolayı akciğer kanseri gelişme olasılığı sigara içmeyen kadınlarda sigara içmeyen erkeklerden daha yüksektir. Sigara içen genetik erkeklerse sigara içen kadınlardan daha yüksek oranda akciğer kanseri geliştirmeye yatkın görünmektedir.

İnsan vücudunun neresine bakarsak bakalım dişi ve erkek organların aynı şekilde işlemediğini gördüğümüzü söylemek gerekir. Cinsiyetler arasındaki bu tür farklılıklar sebebiyle hücrelerimizin her birinin bir cinsiyeti olduğunu ve bu hücrelerden oluşan dokuların, organların ve vücutların da genetik bir cinsiyete sahip olduğunu düşündüğümüzde bu, şaşırtıcı olmalıdır.



TIP, AYNI TÜRDE bir yaralanmanın cinsiyetleri farklı bir şekilde etkileyebileceğini nadiren dikkate alır. Travmatik beyin hasarlarının (TBH) böyle bir örnek olduğunu anlamaya yeni başlıyoruz. TBH sonuç olarak kafaya alınan ve beynin işleyişini bozan veya değiştiren bir darbe, sarsıntı veya şoktan kaynaklanır. TBH kafanın ani bir ivmelenmeye maruz kalmasından da kaynaklanabilir; bu da yumuşak ve jöle benzeri beyni kafatasının içinde sallar. Ani ve kuvvetli hareketler beynin hassas mimarisini parçalayan kesme kuvvetlerini de tetikleyebilir.

Ancak tüm TBH'ler aynı değildir. Hafif bir TBH olarak kabul edilen küçük bir beyin sarsıntısından acil tıbbi müdahale gerektiren, hayatı tehdit eden bir TBH'ye kadar çeşitli yaralanmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir.

Boks dünyasının en uzun süreli ve en eski şampiyonlarından biri olan Kanadalı Adonis Stevenson'ın Aralık 2018'de unvanını savunduğu maçta başına gelen de buydu. Stevenson, şiddetli bir TBH geçirdi. Oleksandr Gvozdyk ile yaptığı maçın 11. raundunda kafasına aldığı güçlü darbeler onu yere düşürdü. Kalkmak için mücadele etti ve tökezledi. Belli ki bir şeyler ters gidiyordu. Acil ameliyat ve devamındaki yoğun bakımı olmasaydı çoğu doktor Stevenson'ın kesinlikle ölmüş olacağı konusunda hemfikir idi.

TBH yaşayan herkes, o sırada TBH yaşadığını fark etmeyebilir. Bazen TBH'nin etkilerinin ortaya çıkması yıllar alabilir ve kişilik değişikliklerinin yanı sıra beynin çalışma şeklindeki değişiklikleri de tetikleyebilir. Bunun dışındaki TBH'nin etkileri o kadar açıktır ki olayı televizyonda, canlı yayında izleyen biri bile ciddiyetini kolayca gözlemleyebilir.

Bugün TBH'lerden mustarip olan insanların çoğu erkektir. Bu nedenle TBH'lerin kadınlarda uzun vadeli etkilerini yeni yeni anlamaya başladık ve sonuçlar endişe verici. Basketbol ve futbol gibi hem kadınlar hem de erkekler için benzer kurallara sahip sporları inceleyen araştırmalar kadınların erkeklerden daha fazla sarsıntı geçirdiğini, aynı zamanda bunların sonucunda daha ağır uzun vadeli semptomlar bildirdiklerini bulmuştur.

Buna ek olarak cinsiyetler arasında boynun ve başın fiziksel oranları ortalama olarak farklıdır; kadınlar darbe aldığı anda kafalarının açılma ivmesi daha yüksek olduğu için de çok daha ciddi TBH'lerle sonuçlanır.

Hastam Lorena bana ilk elden TBH'nin bir kişinin hayatını değiştirmede oynayabileceği rolü öğretti. Lorena ile ilk tanıştığımda sırtüstü parlak turuncu bir tulum içinde yatıyordu, elleri bir hastane yatağına kelepçeliydi. Odasına girdiğimde bana küçümseyerek baktı. Tüm söylediği, "Siktir git." idi.

Derin bir nefes aldım. O zamanlar tıp eğitimimin dördüncü senesindeydim ve New York'ta bir şehiriçi hastanede dahiliye bölümünün son turunu tamamlıyordum. Çağrı üzerine kıdemli sağlık personeli beni Lorena'nın vakasında görevlendirmişti ve onun bakımından ben sorumluydum. Odası loş bir şekilde aydınlatılmıştı ve Lorena'ya yaklaştıkça yüzünün biraz solgun ve bitkin görüldüğünü fark ettim. Açıkta kalan ayaklarının yakınında metalik bir şeyden gelen bir ışık parıltısı olduğunu fark ettim. Daha sonra bacaklarının birbirine zincirlendiğini anladım.

Lorena ile çalışmamdan önce ıslah sistemi dahilinde hiç kimseyi tedavi etmemiştim ve soğuk bir şubat sabahı, yanında iki silahlı muhafızla hastaneye gelmeden önce tıbbi geçmişinin ne gerektirdiğinden emin değildim. Tıbbi kayıtlarına göre son iki haftada iki kez bayıldığı için hastaneye getirilmişti.

Tıbbi kayıtları çok yoğun regl akıntısı olduğu varsayılan durumu yaşadığını gösterdi. Dört hafta önce başlamıştı ve henüz azalmamıştı. Durum kesinlikle normal değildi. Lorena ile semptomları hakkında konuşmaya çalıştım ama ilk 'neşeli' selamlaması dışında pek bir şey söylemedi. Tıbbi durumunu göz önüne aldığımda biraz endişelenmiştim.

İlk görüşmemize dayanarak notlarımı yazmayı bitirdim ve Lorena'nın neden bu kadar ağır kanaması olduğunu açıklamaya çalışmak için kan testi, bazı temel görüntüleme ve jinekoloji personelinde bir konsültasyon talebinde bulundum.

Lorena'nın tıbbi geçmişindeki diğer tek önemli sorun lise-deki bir lakros maçında yaşadığı şiddetli TBH idi. TBH'sinden sonra ailesi ve arkadaşları belirgin kişilik değişiklikleri ve kişisel sorunlar bildirmişti. Ancak TBH ergenlik çağındayken meydana geldiğinden bunun acil servise ilk gelişile ilgili olduğunu düşünmemiştim.

Lorena'nın kanamasının açıklaması da ertesi gün geldi. Çağrı cihazım öttü ve çağrıya cevap verdim. Lorena'nın sürekli kanamasının muhtemelen çok ilerlemiş bir jinekolojik maligniteye, IV. evre rahim ağzı kanserine bağlı olduğunu söyleyen jinekoloji asistanıydı. Jinekoloji asistanı klinik şüphelerini doğrulayamamıştı çünkü Lorena biyopsi yapılmasını veya daha fazla muayene edilmeyi reddetmişti.

Hâlâ telefodayken çağrı cihazım tekrar çaldı. Dahili numarayı tanıdım; hastane laboratuvarından acil bir aramaydı. Görüşmemi tamamladım ve numarayı geri aradım. Bir laboratuvar teknisyeni telefonu açtı ve doğrudan konuya girdi: "Bu sabahki kan laboratuvarlarından XX numaralı hastanın beş g/dL'de hemoglobinin seviyesi kritik." Telefon kapandı. Lorena'nın başı beladaydı.

Hemoglobin seviyesi, vücudun hayatta kalmamızı sağlayan oksijeni dış dünyadan ihtiyacı olan hücrelere taşıma kapasitesinin bir göstergesidir. Bu yeteneği keserseniz veya belirli bir seviyenin altına düşürürseniz her seferinde bir hücre olmak üzere içten dışa boğulursunuz. Bu, genel tıp pratiğinin genetik cinsiyeti hesaba kattığı nadir istisnalardan biridir. Bir kadın için desilitre başına 12 gramın altındaki hemoglobin seviyesi anemi ile ilişkilidir. Erkekler için seviye biraz daha yüksektir; desilitre başına 13 gram. Her iki cinsiyet için de desilitre başına 6 veya 7 gramın altındaki bir seviye genellikle hızlı bir kan transfüzyonu gerektirir.

Asansörle Lorena'nın katına çıkarken aklımdaki şey şuydu: İhtiyacı olan kan naklini onun rızası olmadan vermenin hiçbir yolu yoktu ve bu kan nakli olmadan hayatı tehlikeye girecekti.

Lorena'ya bakan hemşirelerden birinden onun diyet kolayı sevdiğini duymuştum, bu yüzden odasına giderken bir otomata uğradım. Belki bir ikram yardımcı olurdu. Neyse ki kan naklinin ve daha sonra biyopsinin önemini tartıştıktan sonra

Lorena her ikisine de rıza gösterdi. Gerçekleşmesi an meselesi olan tehlikeden transfüzyon sayesinde en azından şimdilik kurtulacağını bilmek bana küçük bir zafer kazanmışım gibi hissettirdi. Kendimi daha iyi hissederek odasından ayrıldım.

Transfüzyon için düzenleme yaptıktan sonra günün geri kalanında diğer hastalarımı ilgilendim. Bir saat sonra çağrı cihazım tekrar çaldı. Arayan Lorena'nın hemşiresiydi. "Şimdi transfüzyonu reddediyor ve çalışanlarımı tehdit ediyor. Bitiriyoruz bu işi." Hemşireye Lorena'nın hâlâ kanaması olup olmadığını sordum. Olduğunu söyledi.

"Bu iyiye işaret değil. Onunla tekrar konuşayım. Belki fikrini değiştirebilirim. Yukarı çıkıyorum." dedim.

Hâlâ kanaması olduğu göz önüne alındığında Lorena'nın hemoglobini muhtemelen daha da düşüyordu. Tıbbi açıdan neden yardıma ihtiyacı olduğunu ve reddederek aldığı riskleri tekrar açıkladım. Lorena sakinleşti ve kan nakline tekrar izin verdi.

Felaket önlendi. Ya da ben öyle düşünmüştüm. Sadece yarım saat sonra çağrı cihazım tekrar çaldı. Arayan yine Lorena'nın hemşiresiydi. "Tekrar transfüzyonu reddediyor. Onunla konuşmak için geri gelmek ister misin?"

Odasına döndüm ve endişelerimi yineledim. Lorena kan nakli için üçüncü kez ikna olmuş ve kabul etmiş görünüyordu ancak ben odasından çıktıktan birkaç dakika sonra transfüzyonu reddetmişti.

Başucuna döndüm, "Lorena, bu böyle devam edemez. Kan kaybetmeye devam ediyorsun ve transfüzyon olmadan hayatını ciddi şekilde riske atıyorsun." dedim. "Vardiyam bitmek üzere ve senin tehlikede olmadığını bilerek ayrılmak istiyorum. Diğer personel hayatını kurtarabilecek bir torba kanla odanın dışında bekliyor. Kan, kan bankasından çıktıktan son-

ra güvenlik nedeniyle bankaya geri dönemez. Ve 0 negatif olduğun için sadece 0 negatif kan alabilirsin. Negatif kan nadirdir; bu yüzden bu nadir kanı tekrar reddetmeyi düşünüyorsan kanın başka birine yardımcı olmasını da engellemiş olacağını unutma.” diye ekledim.

Ona anlattıklarımı sessizce değerlendirdi ve sonra düzgün, sakin bir ses tonuyla, “Tamam. Bu sefer gerçekten yapacağım.” dedi ve böylece transfüzyonu ayarladım.

Asla olmadı! Anons sistemi üzerinden mavi kod alarını duyduğumda hastaneden ayrılıyordum. Lorena'nın odasına geri döndüm. Acil durum arabası çoktan ortaya çıkarılmıştı ve mavi kodu yöneten kişi etrafa emirler yağdırıyordu. Kod ekibinin bir üyesi göğsüne masaj yaparken başka bir doktor umutsuzca bir IV yerleştirmeye çalışıyordu.

Bundan kısa bir süre sonra Lorena öldü.

Fiziksel travmanın beyni sayısız karmaşık ve ömür boyu sürecek şekilde etkilediğini artık kesin olarak biliyoruz. Lorena'nın deneyimlediği kişilik değişiklikleri için en olası açıklama, bu değişikliklerin beyindeki travmanın doğrudan bir sonucu olduğuydu. TBH'ler hakkında hâlâ yeterince bilgimiz yok ve TBH'lerin kadınların beyinleri üzerindeki etkilerine gelince daha da azını biliyoruz. Bir yaralanmanın ardından beyinde meydana gelen değişikliklerin çoğu beynin çalışma biçiminde kalıcı farklılıklara neden olur ve sonuçta kişinin duygusal, bilişsel ve sosyal işlevini etkileyen yürütücü işlevlerde bir eksikliğe yol açar.

Sayısı gittikçe artan kanıtlar şu çok ciddi fenomene işaret ediyor: Diğer her şey eşitken beyne aynı fiziksel kuvvet uygulandığında cinsiyetler arasında farklı sonuçlar ortaya çıkıyor. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar küçük olsa da kadınların sporla ilgili TBH'ye maruz kalma konusunda erkeklerden

daha büyük risk altında olduğunu ve daha kötü sonuçlar yaşadığını gösteriyor.

İncelemeye başlamadıkça kadınlar ve erkekler arasındaki benzer yaralanmalardan kaynaklanan farklılıkları tam olarak anlayamayacağız. Bunun detaylı bir örneği, spor müsabakalarında tekrar tekrar olan ve beyin sarsıntısından daha hafif travmalardan kaynaklanabilecek yapısal, metabolik ve fonksiyonel beyin değişikliklerini inceleyen yeni bir çalışmanın sonuçlarından görülebilir. Sporcular normal oyun seyri sırasında beyin sarsıntısına neden olabilecek kadar şiddetli olmayan darbelere maruz kaldıklarının farkında bile olmayabilirler.

Çalışmada üniversite düzeyindeki 25 buz hokeyi oyuncusuna -14 erkek ve 11 kadın- hokey sezonlarından önce ve sonra difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (dMRI) yapıldı. dMRI'dan üretilen beyaz madde izlerinin kaleydoskopik renklerinin etkileyici haritaları görsel olarak o kadar çarpıcıdır ki sanat galerilerine bile girdiler.

dMRI görüntüleme, beyindeki bağlantıların durumunu değerlendirmek için çok değerli bir yol gösterir; geçmişte, özellikle fiziksel travmanın neden olduğu kesme kuvvetlerinden kaynaklanan hasara, oldukça duyarlı olduğu bildirilen bir alandır. Beynin iç bağlantılarına verilen hasarın korkunç sonuçları olabileceğini söylemek yeterli.

Araştırmacıların çalışması için hokey sezonunun sonunda yapılan görüntüleme, beynin sağ yarımküresinin üst uzunlamasına fasikül, iç kapsül ve korona radiatasında önemli değişiklikler olduğunu ortaya koydu. Bu, TBH yaşamış kişilerde görülen hasar türüyle tutarlıdır.

Yine de çalışmadaki 25 oyuncunun hiçbirisi özel olarak herhangi bir kafa travması yaşadığını bildirmedi ancak dMRI bunun aksini gösteriyordu. Sadece bu da değil, dMRI ile gözlem-

lenen beyin değişikliklerinin hiçbirisi, erkek hokey oyuncularında görülmedi. Hokey sezonunun sonunda beyin değişiklikleri yaşadığı tespit edilenler, sadece kadın hokey oyuncularıydı. Şüphesiz, TBH'lerin özellikle kadınların beyinlerini nasıl etkilediğine dair tıbbi ve nörolojik anlayışımız ilerledikçe beyni hasar gören kişileri de çok daha etkili bir şekilde tedavi edeceğiz.



HEKİMLER OLARAK EN ÖNEMLİ ve en kalıcı dersleri hastalarımızdan öğreniriz. Benim için Amanda bu hastalardan bir diğerydi ve konu kadınları tedavi etmeye geldiğinde modern tıbbın daha derinlerde yatan sınırlarına ilişkin hızlandırılmış bir ders oldu.

Kardiyovasküler hastalık alanında cinsiyetler arasında önemli farklılıklar olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Yine de bu farklılıklar en son uygulama önerilerinde genellikle hâlâ göz ardı edilmektedir. Kadınların ve erkeklerin miyokardiyal enfarktüs veya kalp krizi geçirdiklerinde farklı semptomlar gösterdiklerinin farkına vardığımızdan bu yana çok zaman geçmedi. Amanda ile ilk tanışmam da bu bağlamda oldu.

Pazar sabahı erken saatlerde çok yoğun bir New York hastanesinde vardiyama başlarken cumartesi gecesi geç saatlerde hastaneye gelmiş olan Amanda'nın dosyası bana verildi.

Amanda 47 yaşında kusursuz bir tıbbi görüntü veriyordu. Neredeyse her gün egzersiz yapıyordu ve taze meyve-sebzelere büyük önem vererek dengeli bir diyet uyguladığından emin-di. İnsüline bağlı olmayan diyabet gibi obezite de Amanda'nın ailesinde yaygındı ve her iki hastalığa da yakalanma endişesi Amanda'yı spora motive eden şeydi; özellikle de işten sonra spor salonunu es geçip arkadaşlarıyla birkaç kokteyl içmek istediği günlerde.

Egzersiz yaptıktan sonra nihayet arkadaşlarına yetişir ve daima meşgul ve sosyal kalmayı başarırdı. Bütün bunları ilk muayenem sırasında benimle paylaşırken sessizce evliliğinin yakın zamanda sona erdiğini ve ardından gelen duygusal gerginlikle baş etmekte zorlandığını söyledi.

Neyse ki kendine zarar verme düşüncesi yoktu ama başına gelenler yüzünden gerçekten mahvolmuştu. Bu anlaşılabilir bir durumdu çünkü Amanda sadece 12 yıllık kocasının en yakın arkadaşlarından biriyle ilişki yaşadığını değil, aynı zamanda birlikte bir çocuk beklediklerini de öğrenmişti. Kocasını Amanda acil servise kabul edilmeden sadece bir hafta önce bunu ona itiraf etmiş ve hızla boşanma talebinde bulunmuştu. Amanda'nın o anda neler yaşadığını göz önünde bulundurarak tüm bunlarla çok iyi bir şekilde baş ettiğini düşündüm.

Tıbbi personelin dosyasında bana bıraktığı tek ipucu düzgün, üç dişli bir mızraktı. Bu genellikle psikiyatri için bir sembol olarak kullanılırdı. Görünüşe göre kimse tıbbi endişelerini ciddiye almıyordu; personel sadece psikiyatriden biriyle boşanması hakkında konuşması gerekebileceğini düşünmüştü ki bu mantıksız değildi.

O sabah acil servis sarhoşken düşen hastalar, kavgaya karışanlar ya da opioid kullanımından kaynaklanan aşırı doz vakalarıyla doluydu. Amanda'nın sedyede sakın bir şekilde oturduğunu ilk gördüğümde diğer çoğu insan gibi akut hasta veya yaralı görünmediğini gözlemledim.

Amanda'nın semptomları belirsizdi ve esas olarak endişe, uyuşukluk, mide bulantısı ve önceki gün spor salo'nunda aşırıya kaçmasına atfettiği göğsünde biraz ağrıdan ibaretti. Geldiğinde onu ilk gören hekim asistanı hamile olabileceğini düşündüğü için kan testi istemişti. Son iki reglini kaçırdığı gerçeği göz önüne alındığında mantıklı bir varsayımdı bu.

Rutin kan testi ve idrar örneği normal görünüyordu ve gebelik testi negatifti. Amanda'yı aynı hafta psikiyatri bölümünden bir doktorla görüşmesi için bir takip randevusu ile taburcu ettik.

O gün vardiyamı bitirdim ve ertesi sabah geri döndüğümde Amanda'nın tekrar acil serviste olduğunu görünce şaşırdım. Bu sefer semptomları her iki koluna da yayılan akut göğüs ağrısını içerecek şekilde değişmişti. Kalp krizi geçirdiğini düşünüyordu. Amanda'da aslında yanlış giden şeyi hepimizin gözden kaçırdığına inanmak zor.

Hızlı bir şekilde EKG yaptık ve kanını, kalp krizinin ortak belirteçlerini test etmek için laboratuvara gönderdik ve yatak başında ekokardiyogram yaptık. Hem EKG'si hem de ekokardiyografisi anormaldi. Ama aslında Amanda kalp krizi geçiriyordu. Kardiyak görüntülemeyi hemen anlaşılabileceği gibi, Amanda'nın kalbinin sol ventrikülünde takotsubo kardiyomiyopatisi denen bir durumla ilişkili bir balonlaşma vardı.

Takotsubo kardiyomiyopatisi teşhisi konan kişilerin %90'ından fazlası kadındır. Bu duruma ahtapot yakalamak için tasarlanmış bir Japon tuzağının adı verilmiştir çünkü tuzak, bu durumdaki kişilerde görülen anormal kalp şekline benzemektedir. Daha da gizemli bir şekilde, takotsubo kardiyomiyopatisi her zaman aşırı duygusal bir olaydan sonra gerçekleşiyor gibi görünüyor. Belki de bu yüzden 'kırık kalp sendromu' olarak da biliniyor.

Amanda şanslıydı; tam ve eksiksiz bir iyileşme gösterdi. Bir zamanlar çok nadir olduğu düşünülen takotsubo, son araştırmalara göre fark ettiğimizden çok daha yaygın olabilir. İlginç olan, kadınlarda çok daha yaygın olmasına rağmen erkekler takotsubodan etkilendiklerinde kadınlar gibi tamamen iyileşmiyorlar. Bunun muhtemel nedeni de vücudumuzu oluşturan

hücrelerde olduğu gibi organlarımızın da çok özel bir cinsiyete sahip olmasıdır; biz doğmadan çok önce seçilmiş bir cinsiyete.



HER İNSAN BÖBREĞİ ya erkek ya da kadındır. Böbrek yaklaşık 9-13 cm uzunluğundadır ve dev bir fasulye şeklindedir. Her böbrekte vücudun kanı filtrelemesine yardımcı olan yaklaşık bir milyon nefron vardır. Kalp her attığında kan nefronlardan süzülme üzere böbreklere doğru yol alır. Vücudun tutmak istediği şeyleri yeniden emer ve filtrelemek istediği şeyi ya da toksik atıkları vücudumuzdan atar, bunun sonucu da idrar üretir. Protein tüketimi arttığında böbreklerin özellikle metabolize proteinden oluşan tüm atık ürünlerden kurtulmak için çok daha fazla çalışması gerekir. Kronik böbrek hastalığından mustarip olan ve organ nakli bekleyen insanlara protein tüketimleri konusunda genellikle mantıklı davranmaları gerektiğinin söylenmesinin nedenlerinden biri budur.

Bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde, yaklaşık yüz bin kişi yeni böbrek bekliyor. Çoğu beklerken ölecek. Karaciğer, kalp veya akciğer nakline ihtiyacı olanlar listesine her on dakikada yeni birisi eklenir. Şu anki durumda yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde her gün, bir nakil için listelenen 20 kişi yeni bir organ beklerken ölür.

Böbrekler, birçok nedenden dolayı işlevini yitirir. Bir otoimmün durum -Selena Gomez'in böbreklerinin iflas etmesine mal olan lupus nefriti gibi-, böbrek iflasına giden yollardan biridir. Yüksek tansiyon, diyabet ve renal arter stenozu yani böbreğe giden kan damarlarındaki tıkanıklıklar insanların cerrahi nakil yoluyla yeni bir böbreğe ihtiyaç duymalarının diğer nedenleridir.

Genel olarak erkek böbrekleri daha fazla nefron içerirken dişi böbreklerinde %10 ila %15 arası daha az nefron bulun-

maktadır. Bu, erkek böbreğinin kanı filtreleme konusunda dişi böbreğine göre daha fazla kapasiteye sahip olduğu anlamına gelir. Seçime bağlı olarak daha fazla beygir gücüne sahip bir böbrek almak, almamaktan daha iyidir.

Her iki böbrek de başarısız olursa yeni bir böbrek beklerken hayatta kalmanın tek yolu diyalizden geçmektir. Bu, atıkları kandan filtrelemeye çalışmanın yapay bir yoludur. Bir kimsenin doğal böbrekleri kadar verimli değildir. Böbrek nakli yapılanlar için en iyi sonuç, canlı bir böbrek bağışlayıcıdan böbrek almaktır. Diyaliz hastalarının çoğu yeni böbreklerini aldıktan sonra meydana gelecek büyük yaşam değişikliklerini kabul ederler. Bu değişiklikler bir anda olur ve önemlidir. Çoğu insan için kalıcı bir çözüm olmasa da hayatlarını kurtarabilecek ve uzatabilecek tek şey budur.

Yeni böbreğe ihtiyaç duyan insanların çoğu, genetik erkeklerdir ve bunları sağlayan canlı bağışçıların çoğu ise genetik dişilerdir. Daha fazla erkeğin yeni böbreğe ihtiyaç duymasının nedeni, erkeklerde daha sık görülen ve ileride böbrek hasarına yol açan hipertansiyon gibi cinsiyete dayalı biyolojik faktörlerle ilgili olabilir. Birkaç klinik çalışma genetik bir dişi tarafından bağışlanan bir organı almanın, erkeğin ölmesi veya vücudunun o organı reddetmesi gibi risk faktörleri içerdiğini bulmuştur. Ayrıca böbrek nakline ihtiyaç duyan bir kadın söz konusu olduğunda araştırmalar, kadın böbreği yerine erkek böbreği alınan nakillerde başarı oranının daha yüksek olduğunu gösteriyor. Diğer çalışmalar en kötü nakil sonuçlarının kalp veya karaciğer gibi başka kadın organlarını alan erkeklerde görüldüğünü ortaya koydu.

Peki ama neden?

Bunun bir nedeni daha önce de bahsettiğim gibi tüm organların bir cinsiyeti -erkek veya dişi- olması olabilir çünkü her organ bir cinsiyete sahip hücrelerden oluşur. Erkek böb-

rek hücreleri, organ nakli yapılan kişilerin vücutlarının yabancı organa saldırmasını önlemek için almaları gereken immünoşüpresif ilaçların yan etkilerinin çoğuna daha az duyarlıdır. Bunun anlamı, kadın bir hastaya yeni bir erkek böbreği nakli yapıldıktan sonra kadın hastanın alacağı ilaçların yan etkilerinden daha az etkilenme ihtimalidir.

Diğer önemli nedense böbrek gibi, erkek organlarındaki tüm hücrelerin aynı X kromozomunu kullanmasıdır. Dişi böbreğinde farklı X kromozomları kullanan bir hücre kombinasyonu vardır. Bu, dişi böbreği genetik olarak çok daha çeşitli ve dolayısıyla erkek böbreğinden daha immünojenik yapar. Bu da alıcının vücudu tarafından dişi organının niçin erkek organlarına oranla daha fazla reddedildiğini açıklamaya yardımcı olabilir.

Sonuçtaki bu farklılıklardan bazıları bağışlanan organların niteliğiyle de ilgili olabilir. Kadın bağışçıların çoğu erkeklerden daha yaşlıyken alıcılar için bunun tersi geçerlidir. Bunun dışında organ nakli yapılan birçok erkeğin sağlığı da daha kötü olabilir. Ama sonuçta en ayırt edici faktör organların cinsiyetidir.

Sağlık sonuçları, uzun ömür ve engellilik sözkonusu olduğunda kadın ve erkek arasında pek çok fark olduğunu görüyoruz. Bu farklılıkların çoğu vücudun yaşamını destekleyen hücrelerin, dokuların ve organların cinsiyetiyle ilgilidir.

Kadın sağlığı alanında tıp bilimini gerçek anlamda ilerletmek için araştırmalara daha fazla kadını dahil etmemiz ve ayrıca araştırma sonuçlarını kadınlarla erkekler arasında etkili bir şekilde karşılaştırmanın daha iyi yollarını bulmamız gerekiyor. Örneğin kadınların iskemik felce ve Alzheimer hastalığına daha duyarlı olduklarını biliyoruz.

Tıbbi araştırmalar genetik cinsiyetler arasındaki farklılıkları daha yeni değerlendirmeye başladığından şu anda neden daha fazla kadına Alzheimer hastalığı gibi hastalıkların teşhisi konulduğuna dair iyi bir teorik anlayışa ve açıklamaya sahip değiliz. Bu kadınlara nasıl daha iyi bir şekilde yardım edeceğimizi hâlâ tam olarak bilmiyoruz. Bu nedenle araştırmacıların, çalışmalarında, bilinçli ve tutarlı bir şekilde dişi hücreleri ve hayvanları kullanmaları gerekecektir. Kadınlara erkekler arasındaki farklılıkları anlamak ikisine de daha iyi yardım etmemizi sağlayacaktır.

Bilgi üretimi erkek temelli kavramsal bir çerçeveye dayanıyorsa daha fazla araştırma yapılmasını öylece desteklemeye devam etmek yeterli değildir. İhtiyacımız olan şey kadınlarla ilgili tıbbi araştırma ve uygulamalarda tamamen yeni bir bakış açısıdır. Bu nedenle de öncelikle dişilerin benzersiz genetik çeşitliliğini ve hücrel işbirliğini hesaba katmalıyız. Bunların hesaba katılmasıyla ortaya çıkacak olan sonuç da kadınların genel genetik üstünlükleridir.

Kadınların hastalıklarını tedavi ederken ve araştırırken bu yeni anlayışı derhal uygulamalıyız. Tıbbi olarak bunun anlamı da kadınlara yalnızca biyolojik bir erkek merceğinden bakan araştırma çalışmaları yapmamamız gerektiğidir.

Klinisyenler, araştırmacılar ve halkın geneli olarak kromozomal cinsiyetleri ayıran genetik uçurumun farkına vardıkça tıbbın bu bilgiyi uygulamaya başlamak için çok çalışması gerekecek. Önemli iş daha yeni başlıyor.

SONUÇ: CİNSİYET KROMOZOMLARI NEDEN ÖNEMLİDİR?

PEK ÇOĞUMUZ, MİRAS ALDIĞIMIZ cinsiyet kromozomlarını pek fazla düşünmez. Bu mikroskobik DNA zincirleri hayatımızın her alanında temel bir rol oynasa da birçoğumuzun yaklaşıp onları gerçekten görme fırsatı bile olmaz. Eğer cinsiyet kromozomlarınız düzgün, sessizce ve gayretle çalışıyorsa neden durup onları düşünmeniz gereksin ki? Ne de olsa onlar siz doğmadan çok önceden beri çalışıyorlar; annenizden X kromozomunuzu henüz annenizin rahmindeyken almışsınızdır, anneniz kendi X kromozomunu da henüz annesinin rahmindeyken almıştır. Y kromozomunuz varsa onu da kendi babasından alan babanızdan almışsınızdır.

Kromozomlarımı kanımdaki lökosit hücrelerinin içinden ilk kez çıkardığımda Y kromozomunun ne kadar küçük olduğuna şaşırdım. 46 kromozomumun her birini boyutlarına ve benzersiz bant modellerine göre görüp tanımlama süreçlerinden oluşan karyotipimi çıkarma işlemini yaparken Y kromozomu tanınması en kolay olanıydı. Kromozomlarımı kendi çiftleri hâlinde düzenlerken çok küçük ve tek başına olan Y kromozomu eşsiz kaldı. Nihayet Y kromozomumu X kromozomumun yanına yerleştirdiğim o anda her bir dişinin gerçekte ne kadar çok genetik materyale sahip olduğunu da ilk defa görerek anladım.

Yine de kolejde, yüksekokulda ve hatta tıp fakültesinde bile hep Y kromozomunun insan türü için önemi hakkında konuşmalar duydum. Bana söylendiği gibi sonuçta insanı erkek yapan şey de budur. Y kromozomuna bu kadar önem verilmesinin altında pek çok neden var ama sanırım Y hakkında hevesle konuşan insanların çoğunun erkek olması da bununla ilgili olmalı.

23 kromozomumuz içinde, hakkında -olumsuz şeyler dışında- neredeyse hiçbir şey duymadığım kromozomsa X kromozomuydu. Renk körlüğünden zihinsel engellere kadar X'in neden olduğu çeşitli sorunlar hakkında sonsuz dersler vardı. Bir kromozomu yaramazlık yapabilen biri olarak düşünürseniz tüm sınıfın önüne çıkarılan ve hatalı bir çocuk gibi azarlanan her zaman X kromozomu olurdu. O zamandan bu yana pek bir şey değişmedi çünkü bugün bile tıbbi araştırmaların çoğu ve tıp uygulamaları, X kromozomunu olumsuz sağlık etkileri açısından incelemeye devam ediyor.

Eğer genetik bir erkekseniz bunlar sizin için mükemmel doğrulardır. Bununla birlikte iki X kromozomuyla doğduysanız renk körü olmak yerine, genetik bir erkeğin gördüğünden milyonlarca daha fazla rengi görebilen bir tetrakromat olabileceğinizi ve hasarlı bir bağışıklık sistemine sahip olmak yerine, ortalama genetik erkeği yere serecek en ciddi enfeksiyonların bile üstesinden gelmenize olanak sağlayan daha *güçlü bir bağışıklık sistemine sahip* olduğunuzu artık biliyorsunuz.

Yani, evet, kalıtsal cinsiyet kromozomlarının sonucunda ortaya çıkan farklılıklar çok büyük. Doktorlarınızın size ilaç yazarken veya sizi kanser taramasından geçirirken cinsiyet kromozomlarınızı dikkate almanın ne kadar önemli olduğunun farkında olmamaları, onların cehaletinden kaynaklanmamaktadır. Uzun yıllar boyunca tıp araştırmalarına kadınların dahil edilmesi konusunda ciddi eksiklikler vardı ve bu da tıp eğiti-

minin içeriğine ve sıklıkla da tıp pratiklerine yansdı. Neyse ki bu durum değişmeye başladı.

Kadınların genetik erkeklere göre sahip oldukları genetik avantaj hakkında bildiklerimin çoğunu ilk elden kendi bilmsel deneyimim sayesinde öğrendim. Ancak bu bilgiyi teoriden çıkarıp acı verici uygulama alanına taşıyan da her zaman kişisel deneyimlerim olmuştur.

Angkor Wat, tapınak komplekslerinin kalıntılarını keşfetmek için Kamboçya'da birkaç hafta geçireceğimiz balayımıza hazırlanırken müstakbel eşim Emma ve ben tifo aşısı yaptırmıştık.

Salmonella typhi bakterisi genellikle hijyenik olmayan gıda hazırlama uygulamalarından bulaşan korkunç bir enfeksiyona neden olabilir. İyi huylu olmaktan çok uzak olan tifo hastalığı tedavi edilmezse enfekte olmuş insanların beşte birini öldürebilir.

İkimiz de aynı aşıyı tam olarak aynı anda yaptırmamıza rağmen ben ertesi gün işe gittim ama Emma gidemedi. Aşıya karşı fiziksel reaksiyonumuz arasındaki fark, sanki iki farklı aşı vurulmuşuz gibi görünmesine neden olmuştu. Enjeksiyon yeri o kadar çok ağrıyordu ki kolunu kullanamıyordu, giyinmesine yardım etmek zorunda kaldım ve hâlsizliğin neden olduğu baş ağrısı nedeniyle haftanın geri kalanında da yataktan çıkamadı.

Bizi aşılayan seyahat tıbbı hemşiresi ile konuştuğumda deneyimine göre başımıza gelenlerin yaygın olduğunu söyledi; kadınlar aşılara daha fazla tepki veriyor gibi görünüyordu. Aşıdan sonra neredeyse hiçbir şey hissetmedim ve bu bana pahalıya patlayacaktı.

Üç ay sonra kendimi biraz kötü hissettiğimi fark ettiğimde Kamboçya'nın nemli ormanlarını keşfediyorduk. Başlarda jet lag veya belki de bunaltıcı sıcaklık nedeniyle böyle hissettiğimi

düşündüm ancak kısa süre sonra kendimi tam anlamıyla tifo ateşinin ortasında buldum.

Hastane yatağımdayken başımı kaldırıp da hayat kurtaran antibiyotik içeren serum torbasına baktığımı ve Kamboçya'ya geldiğimizden beri eşimle benim aynı yemekleri yediğimizi düşündüğümü hatırlıyorum. Öyleyse neden o hastane yatağımın yanında sağlıklı bir şekilde otururken ben gıda kaynaklı bir patojenle hastalandım? Anlamaya başladığım kadarıyla tifo aşısından sonra çektiği acılar boşuna değildi.

Bağışıklık sistemim aşırı görmezden geliyor gibi görünürken eşimin bağışıklık sistemi ise vücudunu Kamboçya'da ikimizin de yüzleşmek üzere olduğu şeye hazırladı. Aşıya her iki X kromozomu ile yanıt veren eşimin bağışıklık sistemi, aşırıya bilerek tepki veriyordu ve en kötüsüne, yani gerçek yaşamı tehdit eden bir mikropla karşılaşmaya hazırlanıyordu. Somatik hipermutasyonla tetiklenen bir süreç aracılığıyla B hücreleri, tifo ateşini hedef almak ve öldürmek için en uygun antikorları geliştiriyordu.

Açıkça görülüyor ki her ikimiz de kanımızda dolaşan, içlerinde benzer DNA bulunan aynı sınıftan bağışıklık hücresine sahip olsak da vücudumuz aşırıya benzer şekilde yanıt vermedi. Erkek ve dişi bağışıklık hücreleri benzer DNA'yı paylaşabilir ancak bu, aynı genleri aynı derecede kullandıkları anlamına gelmez. Hücrelerimdeki bağışıklıkla ilgili genlerin çoğu aşılardan sonra sessiz kalırken eşimin bağışıklık hücreleri ve bunların içindeki genler aşırıya son derece acil bir şekilde yanıt verdi.

İkimizin de paylaştığı ve bağışıklıkla ilgili olmayan genlerde bile, her cinsiyetin bu genleri nasıl kullandığı konusunda ciddi farklılıklar vardır. Son araştırmalar genetik dişilerin ve erkeklerin, her iki cinsiyette ortak olan 45 dokudaki 20.000 genden 6.500 kadarını farklı şekilde kullandıklarını ortaya çıkardı.

Erkeklerde daha aktif olduğu tespit edilen genlerin bir kısmı vücut kıllarının büyümesi ve kas yapımı ile ilişkiliyken yağ depolama ve ilaç metabolizması* ile ilgili diğer genler kadınlarda daha aktifti.

Birbirinin zıddı aşılama deneyimimizin de örnek olduğu gibi karımın immünolojik gücü, genetik bir kadının genetik bir erkeği fizyolojik olarak nasıl geride bıraktığının sadece bir örneğidir. Ancak bu güç genetik dişileri aynı zamanda güçlü immünolojik savunma mekanizmalarının kendi bedenlerine doğru yönlenme ve saldırması konusunda ömür boyu daha büyük bir risk altında bırakan ve otoimmün hastalığa neden olabilen bir vasıftır.

Sonuçta genetik cinsiyetler arasındaki genel üstünlüğü değerlendirmenin tek bir yolu vardır: Dayanıklılık konusunda ki en iyi test, kişinin hayatın zorluklarına dayanabilmesidir. O hâlde en sonunda ayakta kalan kim oldu?

Rakamları gözden geçirelim: Demografi sözkonusu olduğunda genetik erkekler hayata cömert bir avantajla başlar, çünkü her 100 kıza karşılık ortalama 105 erkek doğar. Ancak bu kitabın başında YYBÜ'de Jordan ve Emily ile gördüğümüz gibi hayat ilerlemeye başladığında bu avantaj hızla azalır ve sonunda tamamen ortadan kaybolur. İnsanlar 40 yaşına geldiklerinde kadın ve erkek sayısı hemen hemen eşit olur. Ancak 100 yaşına gelindiğinde yaşayan insanların yaklaşık %80'i kadındır. Süper asırlıkların ise -10 yaşın üzerindeki insanlar-%95'i kadındır.

* Cinsiyetler arasında farklı davrandığı tespit edilen 6.500 genden ilaç metabolizmasında yer alan iki genin, CYP3A4 ve CYP2B6'nın -sitokrom P450 enzim ailesinin bir parçası- genetik dişilerde daha aktif olduğu bulundu. Bu iki gen, bugün hem erkek hem de kadınlara reçete edilen ilaçların %50'sinden fazlasının metabolizmasında yer alan iki enzimin talimatlarını kodlar. Genetik dişilerin reçeteli ilaçlardan erkeklerle göre çok daha fazla yan etkiye maruz kalmasının bir nedeni genlerinin ilaçlara farklı şekilde davranması ve ilaçları farklı şekilde metabolize etmesidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde en fazla ölüme neden olan 15 ölüm nedeninden 13'ünde erkeklerin sayısı fazladır. Bunların arasında kalp hastalığı, kanser, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve şeker hastalığı gibi birçok hastalık vardır. Bu ilk 15 ölüm nedeninden sadece Alzheimer, kadınlarda daha fazla görülüyor ve serebrovasküler hastalıklardaysa genetik cinsiyetlerde eşitlik görülüyor.

Erkeklerden daha uzun yaşayan kadınlar Amerika Birleşik Devletleri'ne özgü münferit bir fenomen değildir. Son zamanlarda dünya çapında doğumda beklenen yaşam süresi analiz edildi ve incelenen 54 ülkenin her birinde erkeklere göre kadınlar için beklenen yüksek yaşam süresinin daha yüksek olduğu bulundu.

Eğer ölümlü aşmak genetik gücün nihai göstergesiye kadınların 110 yaşa denk düşen bitiş çizgisini geçme konusundaki başarısı, onları tartışmasız bir şekilde kazanan yapar. Yaşayan en yaşlı kişi unvanına sahip kişinin neredeyse her zaman bir kadın olması şaşırtıcı olmamalıdır. Kane Tanaka bu seçkin unvanı elinde tutan inanılmaz derecede fazla sayıda kadınların son örneklerinden.

Tanaka'nın yaşam öyküsü kadınların hayatta kalma avantajının bir örneğidir. 2 Ocak 1903'te erken doğmuş olsa da -Wright kardeşlerin ilk uçuğu yıl- Tanaka, nihayetinde hem kocasını hem de oğlunu geride bıraktı.

Tanaka 100. doğum gününden beri yaşayan en yaşlı kişi unvanını nasıl arzuladığını anlattı. Tanaka 116 yaşında nihayet dileğini elde etti. Gözle görülür bir şekilde uygulanan Tanaka, Guinness Dünya Rekorları tarafından hem yaşayan en yaşlı kişi hem de yaşayan en yaşlı kadın olarak tanınmanın hayatının en heyecan verici olayı olduğunu söyledi. Olay mü-nasebetiyle düzenlenen tören sırasında ona hayatında en çok

neyden zevk aldığı sorulduğunda Tanaka, “Şu andan.” diye cevap verdi.

344 farklı türde yetişkin cinsiyet oranlarını inceleyen son araştırmalar 20 yıl önce bir nörogenetik araştırmacısı olarak ilk elden gözlemlediklerimi doğruladı. XY-erkek ve XX-dişi kromozom sistemini kullanan insanlar gibi, bu türlerde de yaşamın ilerleyen dönemlerinde daha fazla dişi hayattaydı. Erkeklerin aynı iki cinsiyet kromozomuna, yani ZZ’ye ve dişilerin ZW’ye sahip olduğu kuş gibi türlerdeyse bu modelin tersinin varlığı keşfedildi. İki özdeş cinsiyet kromozomuna sahip olmaktan ve kullanmaktan fayda sağlayanların sadece insan türü olmadığı açıktır.

X’in Hikâyesi kitabında gösterdiğim gibi kadınların sahip olduğu genetik avantaj, her biri yaklaşık 1000 gen içeren iki X kromozomundan birini kullanma seçeneğine sahip bir dişinin içindeki bütün hücrelerden kaynaklanmaktadır. X kromozomunda bulunan genler yaşam için çok önemlidir ve beynin yanı sıra bağışıklık sisteminin gelişimi ve korunmasında da kritik rol oynar. Bazı zihinsel engeller ve renk körlüğü gibi X’e bağlı genetik koşullarda görüldüğü üzere ikinci bir X kromozomuna sahip olmak paha biçilemezdir. Kadın bedeninde meydana gelen genetik çeşitlilik ve hücresel işbirliği kadınlara türümüzdeki erkeklere göre genetik bir avantaj sağlar.

Bütün bunlara rağmen genetik erkekler gözden çıkarılabilir cinsiyet değildir. Açıkçası üremek ve gelişmek için her iki genetik cinsiyete de ihtiyacımız var. Ancak genetik olarak daha iyi yarıya evrilenler, dişilerdir. Bu gerçeği ne kadar çabuk kabul eder ve tıp araştırma ve uygulama şeklimizi ne kadar çabuk değiştirirsek hepimiz için o kadar iyidir.

KAYNAKÇA

Epigraf

vii “elimden geldiği kadar cesurca ve utanmadan ele alma-ya çalıştım”: Agrippa, Henricus C. (2007). *Declamation on the Nobility and Preeminence of the Female Sex*. Albert Rabil tarafından düzenlenmiş ve İngilizce’ye tercüme edilmiştir. Chicago: Chicago Press Üniversitesi.

Giriş

3 İşte size bazı temel gerçekler: Kadınlar erkeklerden daha uzun yaşar: İnsanlardaki uzun ömürlülük konusunda cinsiyetler arasındaki farklara ilişkin daha fazla bilgi edinmek isterseniz bk. Ostan R, Monti D, Gueresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. (2016). Gender, aging and longevity in humans: An update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)* 130(19): 1711-1725; Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832-E840.

3 Kadınların daha güçlü bağışıklık sistemleri vardır: Cinsiyetlerin immünolojik tepkilerindeki çeşitli farklılık-

lar hakkında daha fazla bilgi için bk. Gieffing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstien B. (2015). How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14(3): 309-321; Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455.

- 3 Kadınların gelişimsel bir engelliliğinin olma ihtimali daha düşüktür: Erkeklerin zihinsel engellilik yükü konusunda giriş mahiyetinde şu kaynaklara bakabilirsiniz: Muthusamy B, Selvan LDN, Nguyen TT, Manoj J, Stawiski EW, Jaiswal BS, Wang W, Raja R, Ramprasad VL, Gupta R, Murugan S, Kadandale JS, Prasad TSK, Reddy K, Peterson A, Pandey A, Seshagiri S, Girimaji SC, Gowda H. (2017). Next-generation sequencing reveals novel mutations in X-linked intellectual disability. *OMICS* 21(5): 295-303; Niranjan TS, Skinner C, May M, Turner T, Rose R, Stevenson R, Schwartz CE, Wang T. (2015). Affected kindred analysis of human X chromosome exomes to identify novel X-linked intellectual disability genes. *PLoS One* 10(2): e0116454.
- 3 Dünyayı daha geniş bir renk yelpazeyle görme olasılığı daha yüksektir: Genel olarak insanların renk algılama kapasiteleri hakkında daha fazla bilgi edinmek isterseniz, bk.: John D. Mollon, Joel Pokorny, Ken Knoblauch. (2003). *Normal and Defective Colour Vision*. Oxford, UK: Oxford University Press; Kassia St. Claire. (2017). *The Secret Lives of Color*. New York: Penguin; Veronique Greenwood. The humans with super human vision. *Discover*, June 2012; Jameson KA, Highnote SM, Wasserman LM. (2001). Richer color experience

in observers with multiple photopigment opsin genes. *Psychon Bull Rev* 8(2): 244-261; Jordan G, Deeb SS, Bosten JM, Mollon JD. (2010). The dimensionality of color vision in carriers of anomalous trichromacy. *J Vis* 10(8): 12.

- 6 Yaşlı kadınlar, erkek akranlarından ortalama olarak: Kadınların uzun ömürlülüğü üzerine geniş bir literatür var. Bu konu hakkında daha fazla bilgi edinmek isterseniz şu makaleler başlamak için iyidir: Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, Plotton I, Sanlaville D, Gueyffier F, Lemaitre JF. (2018). Sex gap in aging and longevity: Can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 9(1): 33; Pipoly I, Bokony V, Kirkpatrick M, Donald PF, Szekely T, Liker A. (2015). The genetic sex-determination system predicts adult sex ratios in tetrapods. *Nature* 527(7576): 91-94; Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in lifespan. *Cell Metab* 23(6): 1022-1033.
- 8 Bir araştırmanın, modern tıbbın ışık ve ses gösterisinin: Parra J, de Suremain A, Berne Audeoud F, Ego A, Debillon T. (2017). Sound levels in a neonatal intensive care unit significantly exceeded recommendations, especially inside incubators. *Acta Paediatr* 106(12): 1909-1914; Laubach V, Wilhelm P, Carter K. (2014). Shhh... I'm growing: Noise in the NICU. *Nurs Clin North Am* 49(3): 329-344; Almadhoob A, Ohlsson A. (2015). Sound reduction management in the neonatal intensive care unit for preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD010333.
- 8 Çoğu zaman en genç prematüre bebekler için en büyük zorluklardan biri: En küçük hastaları tedavi etmede çok ilerleme kaydettik. Bu konu hakkında daha fazla bilgi

için aşağıdaki makalelere bakın: Benavides A, Metzger A, Tereshchenko A, Conrad A, Bell EF, Spencer J, Ross-Sheehy S, Georgieff M, Magnotta V, Nopoulos P. (2019). Sex-specific alterations in preterm brain. *Pediatr Res* 85(1): 55-62; Glass HC, Costantino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. (2015). Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 120(6): 1337-1351; EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M. (2009). One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 301(21): 2225-2233.

- 9 Şükürler olsun ki zamanla hayatta kalma olasılıklarını artırmak: Macho P. (2017). Individualized developmental care in the NICU: A concept analysis. *Adv Neonatal Care* 17(3): 162-174; Doede M, Trinkoff AM, Gurses AP. (2018). Neonatal intensive care unit layout and nurses' work. *HERD* 11(1): 101-118; Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sanchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poin-dexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2015). Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 314(10): 1039-1051; Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, Astrup H, Rettedal S, Gronn M, Ronnestad AE; Norwegian Neonatal Network. (2017). Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants. *Pediatrics* 139(3): pii, e20161821.

- 13 Klinik çalışmamdan ve araştırmamdan: Travma hastaları arasındaki sonuçları 100.566 erkek ve 39.762 kadın üzerinden inceleyen on dokuz çalışmanın aşağıdaki meta-analizi, erkek cinsiyetin daha yüksek mortalite riski, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek komplikasyon oranı ile ilişkili olduğunu buldu. Daha fazla bilgi için, bk. Liu T, Xie J, Yang F, Chen JJ, Li ZF, Yi CL, Gao W, Bai XJ. (2015). The influence of sex on outcomes in trauma patients: A meta-analysis. *Am J Surg* 210(5): 911-921. Bu konuyla ilgili daha fazla bilgi edinmek için aşağıdaki kitap ve makalelere bakınız: Al-Tarrah K, Moïemen N, Lord JM. (2017). The influence of sex steroid hormones on the response to trauma and burn injury. *Burns Trauma* 5: 29; Bösch F, Angele MK, Chaudry IH. (2018). Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Mil Med Res* 5(1): 35; Barbara R. Migeon. (2013). *Females Are Mosaics: X-Inactivation and Sex Differences in Disease*. New York: Oxford University Press; Pape M, Giannakópoulos GF, Zuidema WP, de Lange-Klerk ESM, Toor EJ, Edwards MJR, Verhofstad MHJ, Tromp TN, van Lieshout EMM, Bloemers FW, Geeraedts LMG. (2019). Is there an association between female gender and outcome in severe trauma? A multi-center analysis in the Netherlands. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 27(1): 16.
- 13 Bunun nedeni vücudunda iki X kromozomu olmasıdır: Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455.
- 14 Genetik dişilerin bağışıklık sistemlerinin kendilerine saldırması: Billi AC, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE.

(2019). Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 31(1): 53-61; Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Ellis JA. (2016). Sex bias in paediatric autoimmune disease-not just about sex hormones? *J Autoimmun* 69: 12-23.

15 Annesinden gelen X'i kullanan hücreler ile babasından gelen X'i kullanan hücreler arasında: Peña G, Michalski C, Donnelly RJ, Qin Y, Sifri ZC, Mosenthal AC, Livingston DH, Spolarics Z. (2017). Trauma-induced acute X chromosome skewing in white blood cells represents an immuno-modulatory mechanism unique to females and a likely contributor to sex-based outcome differences. *Shock* 47(4): 402-408; Chandra R, Federici S, Nemeth ZH, Csóka B, Thomas JA, Donnelly R, Spolarics Z. (2014). Cellular mosaicism for X-linked polymorphisms and IRAK1 expression presents a distinct phenotype and improves survival following sepsis. *J Leukoc Biol* 95(3): 497-507.

17 ABD Genel Muhasebe Bürosu'nun: Petkovic J, Trawin J, Dewidar O, Yoganathan M, Tugwell P, Welch V. (2018). Sex/gender reporting and analysis in Campbell and Cochrane systematic reviews: A cross-sectional methods study. *Syst Rev* 7(1): 113; Sandberg K, Verbalis JG. (2013). Sex and the basic scientist: Is it time to embrace Title IX? *Biol Sex Differ* 4(1): 13.

17 "Erkek veya kadın olmak, dikkate alınması gereken önemli bir temel değişkendir.": Institute of Medicine (U.S.), Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, Mary-Lou Pardue, Theresa M. Wizemann. (2001). *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington, DC: National Academies Press.

1. Hayatın Gerçekleri

- 19 Tezimi geliştirirken ihtiyaç duyacağınız temel biyoloji bilgisi şudur: Steven L. Gersen, Martha B. Keagle. (2013). *The Principles of Clinical Cytogenetics*. New York: Humana Press; R. J. McKinlay Gardner, Grant R. Sutherland, Lisa G. Shaffer (2013). *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. New York: Oxford University Press; Reed E. Pyeritz, Bruce R. Korf, Wayne W. Grody, eds. (2018). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics*. London: Academic Press.
- 21 Manipülatif döllenme sanatlarında ustalaşma yolunda ilerliyoruz: Crawford GE, Ledger WL. (2019). In vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection beyond 2020. *BJOG* 126(2): 237-243; Vogel G, Enserink M. (2010). Nobel Prizes honor for test tube baby pioneer. *Science* 330(6001): 158-159.
- 21 Biyolojik cinsiyetiniz, her zaman toplumsal cinsiyetinizle aynı değildir: Lina Gálvez, Bernard Harris. (2016). *Gender and Well-Being in Europe: Historical and Contemporary Perspectives*. Abingdon: Routledge; McCauley E. (2017). Challenges in educating patients and parents about differences in sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175(2): 293-299.
- 23 Nadir de olsa iki X kromozomuyla doğan bir bebek: 2014 yılında Grand Central Publishing tarafından yayımlanan *Genler Unutmaz: Genlerimiz Hayatımızı Nasıl Değiştirir?-Hayatımız Genlerimizi Nasıl Etkiler?* adlı kitabında bu vaka hakkında yazdım. SOX3 geni ve XX cinsiyetin tersine çevrilmesindeki rolü hakkında daha fazla bilgi için bk.: Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropolous DJ, Wherrett D, Bağlı DJ, Thomas P, Chitayat D.

(2012). XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo *SOX3* gene duplication. *Am J Med Genet A* 158A(7): 1759-1764; Vetro A, Dehghani MR, Kraoua L, Giorda R, Beri S, Cardarelli L, Merico M, Manolakos E, Parada-Bustamante A, Castro A, Radi O, Camerino G, Brusco A, Sabaghian M, Sofocleous C, Forzano F, Palumbo P, Palumbo O, Calvano S, Zelante L, Grammatico P, Giglio S, Basly M, Chaabouni M, Carella M, Russo G, Bonaglia MC, Zuffardi O. (2015). Testis development in the absence of SRY: Chromosomal rearrangements at *SOX9* and *SOX3*. *Eur J Hum Genet* 23(8): 1025-1032; Xia XY, Zhang C, Li TF, Wu QY, Li N, Li WW, Cui YX, Li XJ, Shi YC. (2015). A duplication upstream of *SOX9* was not positively correlated with the SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development: A case report and literature review. *Mol Med Rep* 12(4): 5659-5664.

24 Tarihsel olarak bir erkek çocuğa sahip olmanın önemi: Bhatia R. (2018). *Gender Before Birth: Sex Selection in a Transnational Context*. Seattle: University of Washington Press.

24 Aristoteles, bulgularını M.Ö. 4. yüzyılın ortalarında: Vergara MN, Canto-Soler MV. (2012). Rediscovering the chick embryo as a model to study retinal development. *Neural Dev* 7: 22; Haqq CM, Donahoe PK. (1998). Regulation of sexual dimorphism in mammals. *Physiol Rev* 78(1): 1-33.

26 Ne yazık ki hamilelik ile bu bitkisel ilaçların çoğu: Cinsiyet seçimi sağlayan tıbbi ve bitkisel ilaçların binlerce ölü doğuma neden olduğu ve ayrıca konjenital malformasyon riskini artırdığı tahmin edilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, hamilelik sırasında bitkisel

ilaç tüketmenin risk oranını üç katı artırdığını gösteriyor. İşte mevcut durumu olduğu gibi anlatan birkaç makale ve yazı: Neogi SB, Negandhi PH, Sandhu N, Gupta RK, Ganguli A, Zodpey S, Singh A, Singh A, Gupta R. (2015). Indigenous medicine use for sex selection during pregnancy and risk of congenital malformations: A population-based case-control study in Haryana, India. *Drug Saf* 38(9): 789-797; Neogi SB, Negandhi PH, Ganguli A, Chopra S, Sandhu N, Gupta RK, Zodpey S, Singh A, Singh A, Gupta R. (2015). Consumption of indigenous medicines by pregnant women in North India for selecting sex of the foetus: What can it lead to? *BMC Pregnancy Childbirth* 15: 208.

- 27 Bunlardan biri de Nettie Stevens'di: Brush, S. (1978). Nettie M. Stevens and the discovery of sex determination by chromosomes. *Isis* 69(2): 163-172; Wessel GM. (2011). Y does it work this way? Nettie Maria Stevens (July 7, 1861-May 4, 1912). *Mol Reprod Dev* 78(9): Fmi; Ogilvie MB, Choquette CJ. (1981). Nettie Maria Stevens (1861-1912): Her life and contributions to cytogenetics. *Proc Am Philos Soc* 125(4): 292-311.
- 28 Hiçbir zaman hakkı teslim edilmeyen bir başka kadın bilim insanı: Kalantry S, Mueller JL. (2015). Mary Lyon: A tribute. *Am J Hum Genet* 97(4): 507-510; Rastan S. (2015). Mary F. Lyon (1925-2014). *Nature* 518(7537): 36; Watts G. (2015). Mary Frances Lyon. *Lancet* 385(9970): 768; Morey C, Avner P. (2011). The demoiselle of X-inactivation: 50 years old and as trendy and mesmerising as ever. *PLoS Genet* 7(7): e1002212.
- 29 Hamileliğin bu çok erken aşamasında: Sahakyan A, Yang Y, Plath K. (2018). The role of Xist in X-chromosome dosage compensation. *Trends Cell Biol* 28(12): 999-1013; Gendrel AV, Heard E. (2014). Noncoding

- RNAs and epigenetic mechanisms during X-chromosome inactivation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 30: 561-580; Wutz A. (2011). Gene silencing in X-chromosome inactivation: Advances in understanding facultative heterochromatin formation. *Nat Rev Genet* 12(8): 542-553.
- 31 Lyon'un X inaktivasyonu hakkındaki makalesinden bu yana geçen 50 yılın büyük bir kısmında: Dr. Mary Lyon'un çığır açan orijinal makalesini okumak isterse-
niz, bk. Lyon, MF. (1961). Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190: 372-373.
- 33 Bir genetikçi olarak bal arısı üretimi ve genetiği beni büyüledi: Breed MD, Guzmán-Novoa E, Hunt GJ. (2004). Defensive behavior of honey bees: Organization, genetics, and comparisons with other bees. *Annu Rev Entomol* 49: 271-298; Metz BN, Tarpy DR. (2019). Reproductive senescence in drones of the honey bee (*Apis mellifera*). *Insects* 10(1).
- 35 Dişi bal arılarının böcek dünyasının ileri matematikçileri olduğu da keşfedildi: Howard SR, Avarguès-Weber A, Garcia JE, Greentree AD, Dyer AG. (2019). Numerical cognition in honeybees enables addition and subtraction. *Sci Adv* 5(2): eaav0961; Howard SR, Avarguès-Weber A, Garcia JE, Greentree AD, Dyer AG. (2019). Symbolic representation of numerosity by honeybees (*Apis mellifera*): Matching characters to small quantities. *Proc Biol Sci* 286(1904): 20190238.
- 37 Kadınların genetik üstünlüğüne rağmen, her yıl doğan kız çocuk sayısı: Doğumdaki cinsiyet oranı verileri dünya çapında hemen hemen tüm ülkeler için mevcuttur ve UNdata tarafından kaydedilmektedir, <http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3A52>.

2. Direnç: Kadınları Neden Daha Dayanıklıdır

- 39 Dr. Barry J. Marshall umutsuzluğa kapılıyordu: Enserink M. (2005). Physiology or medicine: Triumph of the ulcer-bug theory. *Science* 310(5745): 34-35; Sobel RK. (2001). Barry Marshall. A gutsy gulp changes medical science. *US News World Rep* 131(7): 59; Kyle RA, Steensma DP, Shampo MA. (2016). Barry James Marshall-discovery of *Helicobacter pylori* as a cause of peptic ulcer. *Mayo Clin Proc* 91(5): e67-68.
- 40 “Tıp ders kitaplarına ya da tıp birliğine değil, gözlerime inanmayı tercih ettim”: Barry J. Marshall, ed. (2002). *Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists Who Discovered Helicobacters*, 1892-1982. Carlton South: Wiley-Blackwell.
- 41 “3 milyar dolarlık bir endüstriyi baltalayabilecek bir keşif yaptım”: Pamela Weintraub. The doctor who drank infectious broth, gave himself an ulcer, and solved a medical mystery. *Discover*, April 2010; Groh EM, Hyun N, Check D, Heller T, Ripley RT, Hernandez JM, Graubard BI, Davis JL. (2018). Trends in major gastrectomy for cancer: Frequency and outcomes. *J Gastrointest Surg*. doi: 10.1007/s11605-018-4061-x.
- 43 Nedenini bilmiyor olsak da ülserin erkeklerde: Rosenstock SJ, Jørgensen T. (1995). Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County-a prospective cohort study. *Gut* 36(6): 819-824; Rähä I, Kempainen H, Kaprio J, Koskenvuo M, Sourander L. (1998). Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: A nationwide twin cohort study. *Arch Intern Med* 158(7): 698-704.
- 43 Ama artık bunun erkeklerin: Schurz H, Salie M, Tromp

G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2; Sakiani S, Olsen NJ, Kovacs WJ. (2013). Gonadal steroids and humoral immunity. *Nat Rev Endocrinol* 9(1): 56-62; Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455; Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. (2010). *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol* 6(5): 851-862.

43 İnsanlarda, insan mide adenokarsinomunun: Ohtani M, Ge Z, García A, Rogers AB, Muthupalani S, Taylor NS, Xu S, Watanabe K, Feng Y, Marini RP, Whary MT, Wang TC, Fox JG. (2011). 17 β -estradiol suppresses *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology in male hypergastrinemic INS-GAS mice. *Carcinogenesis* 32(8): 1244-1250; Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. (2012). Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(1): 20-38.

44 Staphylococcus aureus gibi bakteri: Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2.

47 Son zamanlarda Tayland hükümeti, HIV'in anneden çocuğa bulaşmasını fiilen ortadan kaldırmak için büyük adımlar attı: Bu etkileyici başarı hakkında daha fazla bilgi edinmek için aşağıdaki makalelere bakınız: Lolekha R, Boonsuk S, Plipat T, Martin M, Tonputsat

C, Punsuwan N, Naiwatanakul T, Chokeyphaibulkit K, Thaisri H, Phanuphak P, Chaivooth S, Ongwandee S, Baipluthong B, Pengjuntr W, Mekton S. (2016). Elimination of mother-to-child transmission of HIV-Thailand. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65(22): 562-566; Thisyakorn U. (2017). Elimination of mother-to-child transmission of HIV: Lessons learned from success in Thailand. *Paediatr Int Child Health* 37(2): 99-108.

48 Bugün HAART adı verilen aynı antiviral ilaç kokteyli ile tedavi edildiklerinde bile: Griesbeck M, Scully E, Altfeld M. (2016). Sex and gender differences in HIV-1 infection. *Clin Sci (Lond)* 130(16): 1435-1451; Jiang H, Yin J, Fan Y, Liu J, Zhang Z, Liu L, Nie S. (2015). Gender difference in advanced HIV disease and late presentation according to European consensus definitions. *Sci Rep* 5: 14543.

49 Yine de HAART'a başladıktan sadece bir yıl sonra: Beckham SW, Beyrer C, Luckow P, Doherty M, Negussie EK, Baral SD. (2016). Marked sex differences in all-cause mortality on antiretroviral therapy in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 19(1): 21106; Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, Devaleenol B, Saghayam S, Yepthomi T, Balakrishnan P, Flanigan T, Solomon S, Mayer KH. (2008). Gender-based differences in treatment and outcome among HIV patients in South India. *J Womens Health* 17(9): 1471-1475.

50 Genetik dişiler, mikrobiyal istilacıları hedef alan daha uyumlu antikorlar üretmek için benzersiz bir şekilde gelişmiştir: Hwang JK, Alt FW, Yeap LS. (2015). Related mechanisms of antibody somatic hypermutation and class switch recombination. *Microbiol Spectr* 3(1):

MDNA3-0037-2014; Kitaura K, Yamashita H, Ayabe H, Shini T, Matsutani T, Suzuki R. (2017). Different somatic hypermutation levels among antibody subclasses disclosed by a new next-generation sequencing-based antibody repertoire analysis. *Front Immunol* 8: 389; Methot SP, Di Noia JM. (2017). Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination. *Adv Immunol* 33: 37-87; Sheppard EC, Morrish RB, Dillon MJ, Leyland R, Chahwan R. (2018). Epigenomic modifications mediating antibody maturation. *Front Immunol* 9: 355; Xu Z, Pone EJ, Al-Qahtani A, Park SR, Zan H, Casali P. (2007). Regulation of AIC-DA expression and AID activity: Relevance to somatic hypermutation and class switch DNA recombination. *Crit Rev Immunol* 27(4): 367-397; Methot SP, Litzler LC, Subramani PG, Eranki AK, Fifield H, Patenaude AM, Gilmore JC, Santiago GE, Bagci H, Côté JF, Larijani M, Verdun RE, Di Noia JM. (2018). A licensing step links AID to transcription elongation for mutagenesis in B cells. *Nat Commun* 9(1): 1248.

- 51 Kadınların bağışıklık hücrelerinin her birinde aynı immünolojik genlerin farklı versiyonlarını içeren iki farklı X kromozomu vardır: Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2; Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455; Vázquez-Martínez ER, García-Gómez E, Camacho-Arroyo I, González-Pedrajo B. (2018). Sexual dimorphism in bacterial infections. *Biol Sex Differ* 9(1): 27.

- 52 Araştırmalar anne sütüyle beslenen bebeklerin: Tromp I, Kiefte-de Jong J, Raat H, Jaddoe V, Franco O, Hofman A, de Jongste J, Moll H. (2017). Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PLoS One* 12(2): e0172763; Gerhart KD, Stern DA, Guerra S, Morgan WJ, Martinez FD, Wright AL. (2018). Protective effect of breastfeeding on recurrent cough in adulthood. *Thorax* 73(9): 833-839.
- 52 *H. pylori*, hipermutasyon sürecine girebilir: Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. (2010). *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol* 6(5): 851-862; Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T. (2007). *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med* 13(4): 470-476.
- 54 3 Haziran 1924 tarihinde sonunda tüberküloz komplikasyonlarına yenik düştüğünde Kafka kırk yaşındaydı: Kafka'nın kişisel tıbbi geçmişi hakkında daha fazla bilgi edinmek isterseniz, bk. Felisati D, Sperati G. (2005). Famous figures: Franz Kafka (1883-1924). *Acta Otorhinolaryngol Ital* 25(5): 328-332; Mydlík M, Derzsiova K. (2007). Robert Klopstock and Franz Kafka-the friends from Tatranské Matliare (the High Tatras). *Prague Med Rep* 108(2): 191-195; Vilaplana C. (2017). A literary approach to tuberculosis: Lessons learned from Anton Chekhov, Franz Kafka, and Katherine Mansfield. *Int J Infect Dis* 56: 283-285.
- 55 Lübeck felaketi olarak bilinen talihsiz bir olaydır: Lange L, Pescatore H. (1935). Bakteriologische Untersuch-

ungen zur Lübecker Säuglingstuberkulose. *Arbeiten a d Reichsges-Amt* 69: 205-305; Schuermann P, Kleinschmidt H. (1935). Pathologie und Klinik der Lübecker Säuglingstuberkuloseerkrankungen. *Arbeiten a d Reichsges-Amt* 69: 25-204.

56 Birçok ilaca dirençli tüberkülozun (MDR-TB): Dünya Sağlık Örgütü, şu anda, dünya çapında yaklaşık 558.000 olan MDR-TB vakalarının sayısı da dahil olmak üzere tüberküloza ilişkin kapsamlı bir bilgi havuzuna sahiptir. Özellikle tüberküloz hakkında daha fazla bilgi için, Dünya Sağlık Örgütü web sitesi başlamak için iyi bir yerdir: <https://www.who.int/tb/en/>.

57 İçinde yaşadığımız patojenik çorbada hayatta kalmak: Bulaşıcı hastalıkların etkisi ve insanlık tarihini sayısız şekilde nasıl şekillendirdiği hakkında daha fazla bilgi edinmek isterseniz önceki kitaplarımdan birine bakınız: Sharon Moalem ve Jonathan M. Prince. (2007). *Yaşamın İnanılmazları: Hastalıklara Neden İhtiyacımız Olduğunu Anlatan Tıbbi ve İnanılmaz Gerçekler*. New York: William Morrow.

3. Dezavantajlı: Erkek Beyni

60 Uzun bir süre boyunca yaygın olarak kabul edilen inanç: Loomes R, Hull L, Mandy WPL. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56(6): 466-474.

60 Yayımlanan 2018 rakamlarına göre: Kogan MD, Vladutiu CJ, Schieve LA, Ghandour RM, Blumberg SJ, Zablotsky B, Perrin JM, Shattuck P, Kuhlthau KA, Harwood RL, Lu MC. (2018). The prevalence of parent-reported autism spectrum disorder among US children.

Pediatrics 142(6); Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M. (2018). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 65(13): 1-23.

- 61 Erkeklerin beyinlerini oluşturan hücrelerde X kromozomal çeşitliliğinin olmaması: Benavides A, Metzger A, Tereshchenko A, Conrad A, Bell EF, Spencer J, Ross-Sheehy S, Georgieff M, Magnotta V, Nopoulos P. (2019). Sex-specific alterations in preterm brain. *Pediatr Res* 85(1): 55-62; Skiöld B, Alexandrou G, Padilla N, Blennow M, Vollmer B, Adén U. (2014). Sex differences in outcome and associations with neonatal brain morphology in extremely preterm children. *J Pediatr* 164(5): 1012-1018; Zhou L, Zhao Y, Liu X, Kuang W, Zhu H, Dai J, He M, Lui S, Kemp GJ, Gong Q. (2018). Brain gray and white matter abnormalities in preterm-born adolescents: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *PLoS One* 13(10): e0203498; Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD; NICHD Neonatal Research Network. (2006). Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 95(10): 1239-1248.

- 61 Şu ana kadar X kromozomunda bulunan bin genin yüzden fazlası: Neri G, Schwartz CE, Lubs HA, Stevenson RE. (2017). X-linked intellectual disability update. *Am J Med Genet A* 176(6): 1375-1388; Takashi

- Sado. (2018). *X-Chromosome Inactivation: Methods and Protocols*. New York: Springer Nature; Stevenson RE, Schwartz CE. (2009). X-linked intellectual disability: Unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev* 15(4): 361-368.
- 62 X'e bağlı zihinsel engelliliğin semptomları: Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. (2012). Fragile X and X-linked intellectual disability: Four decades of discovery. *Am J Hum Genet* 90(4): 579-590; Roger E. Stevenson, Charles E. Schwartz, R. Curtis Rogers. (2012). *Atlas of X-Linked Intellectual Disability Syndromes*. New York: Oxford University Press.
- 62 Frajil X'ten etkilenenlerin neredeyse %99'unun Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. (2012). Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17065; Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. (2012). Fragile X syndrome: Causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest* 122(12): 4314-4322; Bagni C, Oostra BA. (2013). Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am J Med Genet A* 161A(11): 2809-2821; Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. (2012). Fragile X and X-linked intellectual disability: Four decades of discovery. *Am J Hum Genet* 90(4): 579-590.
- 64 Erkek çocukların dezavantajlı olduğunu biliyoruz: Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. (2011). Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 127(6): 1034-1042; Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. (2018). Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hy-

peractivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open* 1(4): e181471.

64 Finlandiya'da gerçekleştirilen etkileyici bir araştırmada: Gissler M, Järvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. (1999). Boys have more health problems in childhood than girls: Follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 88(3): 310-314.

64 2011 yılında CDC tarafından yayımlanan önemli bir çalışmada: Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. (2011). Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 127(6): 1034-1042. Daha fazla bilgi için 'Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) web sitesine bakınız: <https://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/features/birthdefects-dd-keyfindings.html>.

64 Amerika Birleşik Devletleri için yayınlanan son rakamlar: Aşağıdaki yayın, 2014-2016 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde üç ila on yedi yaş arasındaki çocuklarda teşhis edilen gelişimsel engelliliğin yaygınlığını tartışmaktadır. Sonuç erkeklerde %8,15, kadınlarda ise %4,29'du. Daha fazla bilgi için bk.: Zablotsky B, Black LI, Blumberg SJ. (2017). Estimated prevalence of children with diagnosed developmental disabilities in the United States, 2014-2016. *NCHS Data Brief* 291: 1-8.

65 Beyin basit bir organ değildir: Beyin gelişimiyle ilgili sayısız karmaşık süreçleri daha iyi anlamak için 2014'te Grand Central Publishing tarafından yayımlanan *Genler Unutmaz: Genlerimiz Hayatımızı Nasıl Değiştirir? - Hayatımız Genlerimizi Nasıl Etkiler?* isimli kitabıma bakınız.

- 65 Bebekler yemek yemekte veya dillerini çıkarmakta zorlandıklarında: Hong P. (2013). Five things to know about... ankyloglossia (tongue-tie). *CMAJ* 185(2): E128; Power RF, Murphy JF. (2015). Tongue-tie and frenotomy in infants with breastfeeding difficulties: Achieving a balance. *Arch Dis Child* 100(5): 489-494.
- 66 Alt ekstremitenin düzgün şekillenmediği bir durum olan yumru ayak veya talipes: Doğuştan çarpık ayak çocuklarda sık görülen bir ortopedik ayak deformitesidir. Alçı kullanılan Ponseti yöntemi, günümüzde çarpık ayağı tedavi etmek için tercih edilen yöntemlerden biridir. Durum hakkında daha fazla bilgi almak ve farklı tedavi yöntemlerinin gözden geçirmek için aşağıdaki makalelere bakınız.: Ganesan B, Luximon A, Al-Jumaily A, Balasankar SK, Naik GR. (2017). Ponseti method in the management of clubfoot under 2 years of age: A systematic review. *PLoS One* 12(6): e0178299; Michalski AM, Richardson SD, Browne ML, Carmichael SL, Canfield MA, Van Zutphen AR, Anderka MT, Marshall EG, Druschel CM. (2015). Sex ratios among infants with birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2009. *Am J Med Genet A* 167A(5): 1071-1081.
- 67 Genetik açıdan en iyi durumda olan erkekler bile salt normal renkli görüşe sahip olmayı arzulayabilir: John D. Mollon, Joel Pokorny, Ken Knoblauch. (2003). *Normal and Defective Colour Vision*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- 67 Aynı genlerin farklı versiyonlarına sahip iki X kromozomunun kullanılması: Neitz J, Neitz M. (2011). The genetics of normal and defective color vision. *Vision Res* 51(7): 633-651; Simunovic MP. (2010). Colour vision deficiency. *Eye (Lond)* 24(5): 747-755.

- 67 Renk dünyasının bu çok dolu sürümüne: Aşağıdaki makalenin, insanlarda tetrakromasi veya tetrakromatik görme olasılığına ilk referansı içerdiği düşünülmektedir: de Vries H. (1948). The fundamental response curves of normal and abnormal dichromatic and trichromatic eyes. *Physica* 14(6): 367-380. Trikromatik ve tetrakromatik görme hakkında daha ayrıntılı bilgi için bk.: Jordan G, Deeb SS, Bosten JM, Mollon JD. (2010). The dimensionality of color vision in carriers of anomalous trichromacy. *J Vis* 10(8): 12; Jameson KA, Highnote SM, Wasserman LM. (2001). Richer color experience in observers with multiple photopigment opsin genes. *Psychon Bull Rev* 8(2): 244-261; Kawamura S. (2016). Color vision diversity and significance in primates inferred from genetic and field studies. *Genes Genomics* 38: 779-791; Neitz J, Neitz M. (2011). The genetics of normal and defective color vision. *Vision Res* 51(7): 633-651; Veronique Greenwood. The humans with super human vision. *Discover*, June 2012.
- 68 Gözlerimizle ilgili inanılmaz olan şey: Lamb TD. (2016). Why rods and cones? *Eye (Lond)* 30(2): 179-185; Lamb TD, Collin SP, Pugh EN Jr. (2007). Evolution of the vertebrate eye: Opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nat Rev Neurosci* 8(12): 960-976; Nickle B, Robinson PR. (2007). The opsins of the vertebrate retina: Insights from structural, biochemical, and evolutionary studies. *Cell Mol Life Sci* 64(22): 2917-2932.
- 68 Her bir koni hücresi türü: Kassia St. Claire. (2017). *The Secret Lives of Color*. New York: Penguin; Xie JZ, Tarczy-Hornoch K, Lin J, Cotter SA, Torres M, Varma R; Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. (2014). Color vision deficiency in preschool children:

The multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology* (7): 1469-1474; Yokoyama S, Xing J, Liu Y, Faggionato D, Altun A, Starmer WT. (2014). Epistatic adaptive evolution of human color vision. *PLoS Genet* 10(12): e1004884.

69 Bilim insanları renk körü erkek maymunların: Troschianko J, Wilson-Aggarwal J, Griffiths D, Spottiswoode CN, Stevens M. (2017). Relative advantages of dichromatic and trichromatic color vision in camouflage breaking. *Behav Ecol* 28(2): 556-564; Doron R, Sterkin A, Fried M, Yehezkel O, Lev M, Belkin M, Rosner M, Solomon AS, Mandel Y, Polat U. (2019). Spatial visual function in anomalous trichromats: Is less more? *PLoS One* 14(1): e0209662; Melin AD, Chiou KL, Walco ER, Bergstrom ML, Kawamura S, Fedigan LM. (2017). Trichromacy increases fruit intake rates of wild capuchins (*Cebus capucinus imitator*). *Proc Natl Acad Sci USA* 114(39): 10402-10407.

69 1940 tarihli *Time* dergisinde yayımlanan bir makalede bildirildiği üzere: 1940'tan kalma orijinal *Time* makalesini okumakla ilgileniyorsanız aşağıdaki web sitesine bakınız: <http://content.time.com/time/magazine/article/0,9171,772387,00.html>.

69 Concetta Antico, kadınların bu konudaki genetik üstünlüğünün güzel bir örneğidir: Richard Roche, Sean Commings, Francesca Farina. (2018). *Why Science Needs Art: From Historical to Modern Day Perspectives*. Abingdon: Routledge.

70 Hayvan arkadaşınızın neden insanların sahip olduğu aynı taze ürün gereksinimlerine sahip olmadığını hiç merak ettiniz mi?: Genetiğin belirli bireysel beslenme gereksinimlerini nasıl belirlediğiyle ilgili daha fazla

bilgi edinmek isterseniz, bk. Sharon Moalem. (2016). *Genetik Şifrenizi Kırın: Genlerinize Göre Beslenin, Kilonuzu Kontrol Edin ve Yaşlanmayı Durdurun*. New York: Rodale. Aşağıdaki makale ayrıca C vitamini üretiminin genetiğine iyi bir genel bakış sağlar: Drouin G, Godin JR, Pagé B. (2011). The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Curr Genomics* 12(5): 371-378.

71 gezegendeki diğer her memeli: Nishikimi M, Kawai T, Yagi K. (1992). Guinea pigs possess a highly mutated gene for L-gulonogamma-lactone oxidase, the key enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in this species. *J Biol Chem* 267(30): 21967-21972; Cui J, Yuan X, Wang L, Jones G, Zhang S. (2011). Recent loss of vitamin C biosynthesis ability in bats. *PLoS One* 6(11): e27114.

72 Primat akrabalarımızdan biri olan vahşi kapuçin maymunlarının davranışları üzerine yapılan araştırmalar: Melin AD, Chiou KL, Walco ER, Bergstrom ML, Kawamura S, Fedigan LM. (2017). Trichromacy increases fruit intake rates of wild capuchins (*Cebus capucinus* imitator). *Proc Natl Acad Sci USA* 114(39): 10402-10407.

72 Tutsak, al yanaklı makaklar üzerine yapılan diğer araştırmalar: Melin AD, Kline DW, Hickey CM, Fedigan LM. (2013). Food search through the eyes of a monkey: A functional substitution approach for assessing the ecology of primate color vision. *Vision Res* 86: 87-96; Nevo O, Valenta K, Razafimandimby D, Melin AD, Ayasse M, Chapman CA. (2018). Frugivores and the evolution of fruit colour. *Biol Lett* 14(9); Michael Price. You can thank your fruit-hunting ancestors for your color vision. *Science*, February 19, 2017.

- 76 Dr. Rita Levi-Montalcini işsizdi: Chao MV, Calissano P. (2013). Rita Levi-Montalcini: In memoriam. *Neuron* 77(3): 385-387; Chirchiglia D, Chirchiglia P, Pugliese D, Marotta R. (2019). The legacy of Rita Levi-Montalcini: From nerve growth factor to neuroinflammation. *Neuroscientist*. doi: 10.1177/1073858419827273; Federico A. (2013). Rita Levi-Montalcini, one of the most prominent Italian personalities of the twentieth century. *Neurol Sci* 34(2): 131-133.
- 79 Bu trakeal akarlar: Cepero A, Martín-Hernández R, Prieto L, Gómez-Moracho T, Martínez-Salvador A, Bartolom. C, Maside X, Meana A, Higes M. (2015). Is *Acarapis woodi* a single species? A new PCR protocol to evaluate its prevalence. *Parasitol Res* 114(2): 651-658; Ochoa R, Pettis JS, Erbe E, Wergin WP. (2005). Observations on the honey bee tracheal mite *Acarapis woodi* (Acari: Tarsonemidae) using low-temperature scanning electron microscopy. *Exp Appl Acarol* 35(3): 239-249.
- 80 Bugün bu gizemli ve daha önce bilinmeyen protein bileşiğine: Manca A, Capsoni S, Di Luzio A, Vignone D, Malerba F, Paoletti F, Brandi R, Arisi I, Cattaneo A, Levi-Montalcini R. (2012). Nerve growth factor regulates axial rotation during early stages of chick embryo development. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(6): 2009-2014; Levi-Montalcini R. (2000). From a home-made laboratory to the Nobel Prize: An interview with Rita Levi Montalcini. *Int J Dev Biol* 44(6): 563-566.
- 81 Tanımlanan diğer önemli nörotrofinler arasında: Götz R, Köster R, Winkler C, Raulf F, Lottspeich F, Schartl M, Thoenen H. (1994). Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature* 372(6503): 266-269; Skaper SD. (2017). Nerve growth factor: A neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. *Immunology* 151(1): 1-15.

- 81 Vücudumuzda bulunan nörotrofin miktarı: De Asis GG, Gasanov EV, de Sousa MBC, Kozacz A, Murawska-Cialowicz E. (2018). Brain derived neutrophic factor, a link of aerobic metabolism to neuroplasticity. *J Physiol Pharmacol* 69(3); Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. (2017). The effect of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neural Plast.* doi: 10.1155/2017/4716197.
- 82 "Şimdiye kadar gördüğüm en tatlı ve melez köpek": Susan Tyler Hitchcock. (2004). *Rita Levi-Montalcini* (Women in Medicine). Langhorne, PA: Chelsea House; Yount L. (2009). *Rita Levi-Montalcini: Discoverer of Nerve Growth Factor* (Makers of Modern Science). Langhorne, PA: Chelsea House.
- 82 Kırk yıldan fazla bir süre sonra savaş hâlindeki bir dünyanın ortasında başlayan çalışma: Bradshaw RA. (2013). Rita Levi-Montalcini (1909-2012). *Nature* 493(7432): 306; Levi-Montalcini R, Knight RA, Nicotera P, Nisticó G, Bazan N, Melino G. (2011). Rita's 102!! *Mol Neurobiol* 43(2): 77-79; Chao MV, Calissano P. (2013). Rita Levi-Montalcini: In memoriam. *Neuron* 77(3): 385-387.
- 82 İnsan beyni devasadır, metabolik olarak çalıştırılması pahalıdır: Lennie P. (2003). The cost of cortical computation. *Curr Biol* 13(6): 493-497; Magistretti PJ, Alaman I. (2015). A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron* 86(4): 883-901.
- 83 Çeşitli nöro bilim çalışmalarından elde edilen kanıtlar: Rodríguez-Iglesias N, Sierra A, Valero J. (2019). Rewiring of memory circuits: Connecting adult newborn neurons with the help of microglia. *Front Cell Dev Biol* 7: 24.

- 83 En son sinirbilim araştırmalarından bazıları: Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333(6048): 1456-1458; Salter MW, Stevens B. (2017). Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med* 23(9): 1018-1027.
- 84 Bu teori bir süredir bilim camiasının ulaşabileceği bir noktadaydı: Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, Machado P, Schieber NL, Neniskyte U, Exiga M, Vadiute A, Raggioli A, Schertel A, Schwab Y, Gross CT. (2018). Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun* 9(1): 1228.
- 84 Artık, mikroglanın beyinde: van der Poel M, Ulas T, Mizze MR, Hsiao CC, Miedema SSM, Adelia, Schuurman KG, Helder B, Tas SW, Schultze JL, Hamann J, Huitinga I. (2019). Transcriptional profiling of human microglia reveals grey-white matter heterogeneity and multiple sclerosis-associated changes. *Nat Commun* 10(1): 1139; Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner HL, Lassmann H. (2017). Loss of "homeostatic" microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain* 140(7): 1900-1913.
- 85 Artık hastalık perspektifinden ilgimizi çekmeyi başardıklarına göre: Mikroglanın çeşitli hastalıkların gelişiminde oynayabileceği yeni rol hakkında daha fazla bilgi için aşğıdaki makalelere bakınız: Felsky D, Roostaei T, Nho K, Risacher SL, Bradshaw EM, Petyuk V, Schneider JA, Saykin A, Bennett DA, De Jager PL. (2019). Neuropathological correlates and genetic architecture of

microglial activation in elderly human brain. *Nat Commun* 10(1): 409; Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass P. (2017). Microglia activation and schizophrenia: Lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning. *Schizophr Bull* 43(3): 493-496; Regen F, Hellmann-Regen J, Costantini E, Reale M. (2017). Neuroinflammation and Alzheimer's disease: Implications for microglial activation. *Curr Alzheimer Res* 14(11): 1140-1148; Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, Fu T, Worringer K, Brown HE, Wang J, Kaykas A, Karmacharya R, Goold CP, Sheridan SD, Perlis RH. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci* 22(3): 374-385.

85 Nispeten büyük ve yeni bir postmortem çalışmada: Meltzer A, Van de Water J. (2017). The role of the immune system in autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology* 42(1): 284-298.

88 1960'larda erkeklerin yaramazlıklarının nedeni olarak Y kromozomuna çok fazla vurgu yapıldı: Borgaonkar DS, Murdoch JL, McKusick VA, Borkowf SP, Money JW, Robinson BW. (1968). The YY syndrome. *Lancet* 2(7565): 461-462; Nielsen J, Stürup G, Tsuboi T, Romano D. (1969). Prevalence of the XYY syndrome in an institution for psychologically abnormal criminals. *Acta Psychiatr Scand* 45(4): 383-401; Fox RG. (1971). The XYY offender: A modern myth? *Journal of Crim Law and Crimonol* 62(1): 59-73.

90 MAOA geni hakkında bildiğimiz tek şey: Godar SC, Fite PJ, McFarlin KM, Bortolato M. (2016). The role

of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 90-100.

- 90 Bu tam olarak, Dr. Han G. Brunner adlı Hollandalı bir genetikçinin: Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262(5133): 578-580.
- 91 Brunner'ın orijinal raporundan bu yana: Godar SC, Bortolato M, Castelli MP, Casti A, Casu A, Chen K, Ennas MG, Tambaro S, Shih JC. (2014). The aggression and behavioral abnormalities associated with monoamine oxidase A deficiency are rescued by acute inhibition of serotonin reuptake. *J Psychiatr Res* 56: 1-9; Godar SC, Bortolato M, Frau R, Dousti M, Chen K, Shih JC. (2011). Maladaptive defensive behaviours in monoamine oxidase A-deficient mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 14(9): 1195-1207; Scott AL, Bortolato M, Chen K, Shih JC. (2008). Novel monoamine oxidase A knock out mice with human-like spontaneous mutation. *Neuroreport* 19(7): 739-743.
- 91 1990'larda "savaşçı gen" olarak yanlış karakterize edilen: McDermott R, Tingley D, Cowden J, Frazzetto G, Johnson DD. (2009). Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(7): 2118-2123; Chester DS, DeWall CN, Derefinko KJ, Estus S, Peters JR, Lynam DR, Jiang Y. (2015). Monoamine oxidase A (MAOA) genotype predicts greater aggression through impulsive reactivity to negative affect. *Behav Brain Res* 283: 97-101; González-Tapia MI, Obsuth I. (2015). "Bad genes" and criminal responsibility. *Int J Law Psychiatry* 39: 60-71.

- 92 Bunun dışında *MAOA* genini 'psiko gen' olarak tanımlayan bir makale daha okumuştum: *MAOA* geni hakkında daha fazla bilgi için bk. Hunter P. (2010). The psycho gene. *EMBO Rep* 11(9): 667-669.
- 93 Bir araştırma makalesine yönlendirdim: Palmer EE, Lefler M, Rogers C, Shaw M, Carroll R, Earl J, Cheung NW, Champion B, Hu H, Haas SA, Kalscheuer VM, Gecz J, Field M. (2016). New insights into Brunner syndrome and potential for targeted therapy. *Clin Genet* 89(1): 120-127.
- 95 Herkes iyi ve kötü özelliklerle doğar, bizi insan yapan da budur: Bu alıntı, Sarah Anne Murphy'nin aşağıdaki web sitesinde bulunan "Born to Rage ?: A Case Study of the Warrior Gene" başlıklı yüksek lisans tezinden alınmıştır. https://wakespace.lib.wfu.edu/bitstream/handle/10339/37295/Murphy_wfu_0248M_10224.pdf.

4. Dayanıklılık: Kadınlar Nasıl Erkeklerden Daha Dayanıklı Olurlar?

- 98 Yaşam beklentimiz zaman içinde anlamlı bir şekilde artmaktadır: Adair T, Kippen R, Naghavi M, Lopez AD. (2019). The setting of the rising sun? A recent comparative history of life expectancy trends in Japan and Australia. *PLoS One* 14(3): e0214578; GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 388(10053): 1459-1544. Özellikle Japonya dahil uzun ömürlü bireylerin bulunduğu ülkelere odaklanan bir makale için bk. Marina Pitofsky. What countries have the longest life expectancies. *USA*

Today, July 27, 2018. <https://eu.usatoday.com/story/news/2018/07/27/life-expectancies-2018-japan-switzerland-spain/848675002/>.

- 98 Yaşam beklentisi en düşük ülkelerden biri olan Afganistan bile: Daha fazla veri ve bilgi için, Birleşik Devletler Uluslararası Kalkınma Ajansı web sitesindeki 2010 Afganistan Mortalite Araştırması'na bakınız: <https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1871/Afghanistan%20Mortality%20Survey%20Key%20Findings.pdf>.
- 98 17. yüzyılda yaşayan bir Londralı'nın deneyimleyebileceğinden çok daha uzun bir süre: Bu konu hakkında daha fazla bilgi için bk. Griffin JP. (2008). Changing life expectancy throughout history. *J R Soc Med* 101(12): 577.
- 99 1662'de yayımlanan: Benjamin B, Clarke RD, Beard RE, Brass W. (1963). A discussion on demography. *Proc R Soc Lon Series B Bio* 159(74): 38-65.
- 99 Büyük Londra Vebası (1665-1666) sırasında: John Kelly. (2005). *The Great Mortality: An Intimate History of the Black Death, the Most Devastating Plague of All Time*. New York: Harper; Greenberg SJ. (1997). The "dreadful visitation": Public health and public awareness in seventeenth-century London. *Bull Med Libr Assoc* 85(4): 391-401; Raoult D, Mouffok N, Bitam I, Piarroux R, Drancourt M. (2013). Plague: History and contemporary analysis. *J Infect* 66(1): 18-26. 14. ve 17. yüzyıllar arasında Londra'da hıyarcıklı veba ölümleri hakkında daha fazla bilgi için bk. Twigg G. (1992). Plague in London: Spatial and temporal aspects of mortality. <https://www.history.ac.uk/cmh/epitwig.html>.

- 99 Zamansız ölümleri tahmin ve takip etmeye yardımcı olmak için: Araştırmacıların Londra tarihinde oynadıkları önemli rol hakkında daha fazla bilgi için bk. Munkhoff R. (1999). Searchers of the dead: Authority, marginality, and the interpretation of plague in England, 1574-1665. *Genl Hist* 11(1): 1-29.
- 99 *Ölüm Raporları* olarak bilinen belgeler: Morabia A. (2013). Epidemiology's 350th anniversary: 1662-2012. *Epidemiology* 24(2): 179-183; Slauter W. (2011). Write up your dead. *Med Hist* 17(1): 1-15.
- 100 17. yüzyılda yaşayan İngiliz Edmond Halley: Bellhouse DR. (2011). A new look at Halley's life table. *J Royal Stat Soc Series A* 174(3): 823-832; Halley E. (1693): An estimate of the degrees of the mortality of mankind, drawn from curious tables of the births and funerals at the city of Breslaw; with an attempt to ascertain the price of annuities upon lives. *Phil Trans Roy Soc London* 17: 596-610; Mary Virginia Fox. (2007). *Scheduling the Heavens: The Story of Edmond Halley*. Greensboro, NC: Morgan Reynolds; John Gribbin, Mary Gribbin. (2017). *Out of the Shadow of a Giant: Hooke, Halley, and the Birth of Science*. New Haven, CT: Yale University Press.
- 101 Halley'in makalesi demografik istatistiklere çok önemli bir katkı sağladı: Anders Hald. (2003). *A History of Probability and Statistics and Their Applications Before 1750*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- 101 Graunt'un kadınların erkeklere oranla daha uzun süre hayatta kalmasına ilişkin bulgularının önemi: Peter Sprent, Nigel C. Smeeton. (2007). *Applied Nonparametric Statistical Methods*. Boca Raton, FL: CRC Press.

- 101 Dünyanın neresine bakarsanız bakın: Kadınların uzun ömürlülüğü ile ilgili yayınlanmış geniş bir literatür var. Bu konu hakkında daha fazla bilgi edinmek isterseniz şu makalelerle başlayabilirsiniz: Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, Plotton I, Sanlaville D, Gueyffier F, Lemaître JF. (2018). Sex gap in aging and longevity: Can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 9(1): 33; Pipoly I, Bokony V, Kirkpatrick M, Donald PF, Szekely T, Liker A. (2015). The genetic sex-determination system predicts adult sex ratios in tetrapods. *Nature* 527(7576): 91-94; Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in lifespan. *Cell Metab* (6): 1022-1033.
- 102 Marguerite de La Rocque'ün hikâyesi: Marguerite'in tam olarak terk edildiği adayla ilgili devam eden tartışmalar var. En olası konum Belle Isle'dir ancak bazıları alternatif yerler önerir. Kabaca Marguerite'in hikâyesine dayanan tarihi bir roman okumak isterseniz aşağıdaki kitaba bakınız: Elizabeth Boyer. (1975). *Marguerite de La Roque: A Story of Survival*. Novelty, OH: Veritie Press.
- 104 Donner Partisi'nin hikâyesi: Donner Partisi'nin ölümcül yolculuğu hakkında çok şey yazıldı. Birkaç açıklama için aşağıdakilere bakınız: Donald L. Hardesty. (2005). *The Archaeology of the Donner Party*. Reno: University of Nevada Press; Grayson DK. (1993). Differential mortality and the Donner Party disaster. *Evol Anthropol* 2: 151-159.
- 105 Felaketten önce Ukraynalılar için ortalama yaşam süresi: Tahmini yaşam beklentileri burada yayımlandı: France Meslé, Jacques Vallin (2012). *Mortality and Causes of Death in 20th-Century Ukraine*. New York: Springer Science and Business Media. Meslé ve Vallin'in çalışmalarının, o dönem için en güvenilir olan sağlam

tarihsel ve istatistiksel referanslara dayandığı düşünülmektedir. Daha fazla bilgi için, bk. Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832-E840.

105 Genetik erkekler, genetik dişi akranlarına kıyasla daha fazla kas kütlesine: Genetik dişiler ve erkekler arasındaki bazı fiziksel farklılıklar hakkında daha fazla bilgi için bk. Ellen Casey, Joel Press J, Monica Rho M. (2016). *Sex Differences in Sports Medicine*. New York: Springer Publishing.

106 19. ve 20. yüzyılın başlarında elde edilen veriler: Lindahl-Jacobsen R, Hanson HA, Oksuzyan A, Mineau GP, Christensen K, Smith KR. (2013). The male-female health-survival paradox and sex differences in cohort life expectancy in Utah, Denmark, and Sweden 1850-1910. *Ann Epidemiol* 23(4): 161-166.

106 En tehlikeli mesleklerde erkekler kadınlardan sayıca üstündür: Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ölümcül mesleki yaralanmaların nedenlerinin bir dökümü için bk. Clougherty JE, Souza K, Cullen MR. (2010). Work and its role in shaping the social gradient in health. *Ann NY Acad Sci* 1186: 102-124; Bureau of Labor Statistics. Census of fatal occupational injuries summary, 2017. <https://www.bls.gov/news.release/cfoi.nr0.htm>.

106 Yine de Almanya'da yapılan bir araştırma: Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in lifespan. *Cell Metab* 23(6): 1022-1033; Luy M. (2003). Causes of male excess mortality: Insights from cloistered populations. *Pop.and Dev Review* 29(4): 647-676.

108 Artik, ‘susturulmuş’ X kromozomundaki bin genden: Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, Aguirre M, Gauthier L, Fleharty M, Kirby A, Cummings BB, Castel SE, Karczewski KJ, Aguet F, Byrnes A; GTEx Consortium; Laboratory, Data Analysis and Coordinating Center (LDACC)-Analysis Working Group; Statistical Methods groups-Analysis Working Group; Enhancing GTEx (eGTEx) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site-NDRI; Biospecimen Collection Source Site-RPCI; Biospecimen Core Resource-VARI; Brain Bank Repository-University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical-Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration & Visualization-EBI; Genome Browser Data Integration and Visualization-UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz; Lappalainen T, Regev A, Ardlie KG, Hacohen N, MacArthur DG. (2017). Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 550(7675): 244-248; Snell DM, Turner JMA. (2018). Sex chromosome effects on male-female differences in mammals. *Curr Biol* 28(22): R1313-R1324; Raznahan A, Parikshak NN, Chandran V, Blumenthal JD, Clasen LS, Alexander-Bloch AF, Zinn AR, Wangsa D, Wise J, Murphy DGM, Bolton PF, Ried T, Ross J, Giedd JN, Geschwind DH. (2018). Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(28): 7398-7403; Balaton BP, Dixon-McDougall T, Peeters SB, Brown CJ. (2018). The eXceptional nature of the X chromosome. *Hum Mol Genet* 27(R2): R242-R249.

110 On bin yıldan daha uzun bir süre önce: Marcel Mazoyer, Laurence Roudart. (2006). *A History of World*

Agriculture: From the Neolithic Age to the Current Crisis.
New York: Monthly Review Press.

- 110 Tarımın gelişmesinden çok önce ustalaştığımız ateşte yemek pişirmek: Attwell L, Kovarovic K, Kendal J. (2015). Fire in the Plio-Pleistocene: The functions of hominin fire use, and the mechanistic, developmental and evolutionary consequences. *J Anthropol Sci* 93: 1-20; Gowlett JA. (2016). The discovery of fire by humans: A long and convoluted process. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371: 1696.
- 115 1771 yazında olan da tam olarak buydu: Dribe M, Olsson M, Svensson P. (2015). Famines in the Nordic countries, AD 536-1875. *Lund Papers in Economic History* 138: 1-41; Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832-E840.
- 116 Veriler, ölüm kayıtlarıyla ve nüfus sayımı bilgilerini içeriyordu: Verilerin detayları için bk. Zarulli V. Biology makes women and girls survivors. 15 Temmuz 2018. <http://sciencenordic.com/biology-makes-women-and-girls-survivors>; ayrıca PNAS'ta yayımlanan, Dr. Virginia Zarulli'nin eş yazarlık yaptığı: Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832-E840.
- 120 Evcilleştirilmiş patatesler (*Solanum tuberosum* L.)... hayatta kalmamız için çok önemlidir: Andrew F. Smith. (2011). *Potato: A Global History*. London: Reaktion Books; Machida-Hirano R. (2015). Diversity of potato

genetic resources. *Breed Sci* 65(1): 26-40; Camire ME, Kubow S, Donnelly DJ. (2009). Potatoes and human health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 49(10): 823-840.

- 122 Diğer taraftan evcilleştirilmiş patates bitkileri: Co-mai L. (2005). The advantages and disadvantages of being polyploid. *Nat Rev Genet* (11): 836-846; Tanvir-Ul-Hassan Dar, Reiaz-Ul Rehman. (2017). *Poly-ploidy: Recent Trends and Future Perspectives*. New York: Springer.
- 128 Hunter sendromlu çocuklar: Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymańska A, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Guffon N, Giugliani R, Burton BK, Scarpa M, Beck M, Jangelind Y, Hernberg-Stahl E, Larsen MP, Pulles T, Whiteman DAH. (2017). Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): Insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis* 12(1): 82.
- 129 Onunla ilk tanıştığım Simon: Whiteman DA, Kimura A. (2017). Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): The past, the present and the future. *Drug Des Devel Ther* 11: 2467-2480; Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tylki-Szymańska A, Jegu V, Beck M. (2017). Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Orphanet J Rare Dis* 12(1): 161; Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, Han SJ, Jin DK. (2013). Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 8: 42.

- 135 383 kilometrelik bir koşu yarışı olan Moab 240'ı: Courtney hakkında daha fazla okumak isterseniz aşağıdakilere bakınız: Ariella Gintzler. How Courtney Dauwalter won the Moab 240 outright: The 32-year-old gapped second place (and first male) by 10 hours. *Trail Runner Magazine*, 18 Ekim 2017. <https://trailrunner-mag.com/people/news/courtney-dauwalter-wins-moab-240.html>.
- 135 “Bazen evden çıktığımda”: Bu cümle aşağıdaki makaleden alınmıştır: Taylor Rojek. There's no stopping ultrarunner Courtney Dauwalter: The 33-year-old ultrarunner is smashing records-and she doesn't plan on slowing down. *Runner's World*, 3 Ağustos 2018.
- 136 Montane İrade Yarışı bir başka acımasız ultra dayanıklılık yarışıdır: Angie Brown. The longer the race, the stronger we get. *BBC Scotland*, 17 Ocak 2019. <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-edinburgh-east-fife-46906365>.
- 136 “Bu adamların hepsi ateşli başlıyorlar ve saatler sonra onları yakalıyorum”: Bu cümle aşağıdaki makaleden alınmıştır: Meaghan Brown. The longer the race, the stronger we get. *Outside*, 11 Nisan 2017. <https://www.outsideonline.com/2169856/longer-race-stronger-we-get>.
- 137 “Yarışa girerken kadınlar podyumuna çıkabileceğimi düşündüm.”: Bu cümle aşağıdaki makaleden alınmıştır, makalede ayrıca Kolbinger'in başarısı hakkında daha fazla bilgi bulabilirsiniz: Helen Pidd. Cancer researcher becomes first women to win 4.000 km cycling race. *The Guardian*. 6 Ağustos 2019. <https://www.theguardian.com/sport/2019/aug/06/fiona-kolbinger-first-woman-win-transcontinental-cycling-race>.

5. Süper Bağışıklık: Genetik Üstünlüğün Getirileri ve Görüşleri

- 139 Çiçek hastalığı son birkaç yüzyılda: Ghio AJ. (2017). Particle exposure and the historical loss of Native American lives to infections. *Am J Respir Crit Care Med* 195(12): 1673; Shchelkunov SN. (2011). Emergence and reemergence of smallpox: The need for development of a new generation smallpox vaccine. *Vaccine* 29(Suppl 4): D49-53; Voigt EA, Kennedy RB, Poland GA. (2016). Defending against smallpox: A focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines* 15(9): 1197-1211.
- 139 Yoğunlaştırılmış Çiçek Hastalığını Ortadan Kaldırma Kampanyası: Bu konu hakkında daha fazla bilgi için bk. Frank Fenner, Donald A. Henderson, Isao Arita, Zdeněk Ježek, Ivan D. Ladnyi. (1988). *Smallpox and Its Eradication*. Geneva: World Health Organization; Jack W. Hopkins. (1989). *The Eradication of Smallpox: Organizational Learning and Innovation in International Health*. Boulder, CO: Westview Press.
- 140 Grip benzeri semptomlar kendini gösterir: Reardon S. (2014). Infectious diseases: Smallpox watch. *Nature* 509(7498): 22-24.
- 141 1980 yılında DSÖ çiçek hastalığının ortadan kaldırıldığını resmen ilan etti: Dünya Sağlık Örgütü'nün çiçek hastalığını tamamen ortadan kaldırma konusundaki şaşırtıcı başarısı hakkında daha fazla bilgi için bk. Dünya Sağlık Örgütü. *The Smallpox Eradication Programme-SEP* (1966-1980). <https://www.who.int/features/2010/smallpox/en/>.
- 142 Olağanüstü bilimsel başarısının hikâyesi: D'Amelio E, Salemi S, D'Amelio R. (2016). Anti-infectious human

vaccination in historical perspective. *Int Rev Immunol* 35(3): 260-290; Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, Gerges-Geagea A, Leone A, Jurjus A. (2015). Vaccines through centuries: Major cornerstones of global health. *Front Public Health* 3: 269.

143 Jenner, guguk kuşları üzerine yaptığı çalışmalar için: Riedel S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 18(1): 21-25.

143 Jenner'ın çiçek hastalığı için aşılama fikrini nasıl ortaya attığına dair birkaç hikâye var: Damaso CR. (2018). Revisiting Jenner's mysteries, the role of the Beaugency lymph in the evolutionary path of ancient smallpox vaccines. *Lancet Infect Dis* 18(2): e55-e63.

143 Sığır çiçeği hastalığı ile çiçek hastalığı: Mucker EM, Hartmann C, Hering D, Giles W, Miller D, Fisher R, Huggins J. (2017). Validation of a pan-orthopox real-time PCR assay for the detection and quantification of viral genomes from nonhuman primate blood. *Virol J* 14(1): 210.

144 Jenner, bahçıvanının sekiz yaşındaki oğlu James Phipps'i: İnsan araştırma konularının etik kullanımına ilişkin tartışmalar hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki makaleye bakınız: Davies H. (2007). Ethical reflections on Edward Jenner's experimental treatment. *J Med Ethics* 33(3): 174-176.

144 İmmünolojinin babasının çalışmaları: Riedel S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 18(1): 21-25.

145 Jenner sonunda... çalışmasını yayımladı: Jenson AB,

Ghim SJ, Sundberg JP. (2016). An inquiry into the causes and effects of the variolae (or Cow-pox. 1798). *Exp Dermatol* 25(3): 178-180.

145 Hibe bile aldı: Jenner hakkında daha fazla bilgi için bk. London School of Hygiene and Tropical Medicine. Edward Jenner (1749-1823). <https://www.lshtm.ac.uk/aboutus/introducing/history/frieze/edward-jenner>.

145 Jenner'in ilk deneylerinin ardından on yıl gibi: Rusnock A. (2009). Catching cowpox: The early spread of smallpox vaccination, 1798-1810. *Bull Hist Med* 83(1): 17-36.

146 Leydi Mary Montagu 26 Mayıs 1689'da aristokrat bir ailenin kızı olarak doğdu: Dinc G, Ulman YI. (2007). The introduction of variolation "A La Turca" to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's contribution to this. *Vaccine* 25(21): 4261-4265; Rathbone J. (1996). Lady Mary Wortley Montague's contribution to the eradication of smallpox. *Lancet* 347(9014): 1566.

147 "Sizi rahatsız edecek bir öneri ancak burada olmak istemenize neden olacak bir bilgi paylaşacağım": Barnes D. (2012). The public life of a woman of wit and quality: Lady Mary Wortley Montagu and the vogue for smallpox inoculation. *Fem Stud* 38(2): 330-362; Weiss RA, Esparza J. (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) "An account of inoculation." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370 (1666).

148 Leydi Montagu'nun muhtemelen bilmediği şey: Dinc G, Ulman YI. (2007). The introduction of variolation "A La Turca" to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's contribution to this. *Vaccine* 25(21): 4261-

- 4265; Simmons BJ, Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Nouri K. (2015). Smallpox: 12.000 years from plagues to eradication: A dermatologic ailment shaping the face of society. *JAMA Dermatol* 151(5): 521.
- 148 Dişiler immünolojik olarak tetiklendiklerinde: Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. (2017). Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 33: 577-599; Klein SL, Pekosz A. (2014). Sex-based biology and the rational design of influenza vaccination strategies. *J Infect Dis* 3: S114-119.
- 149 "İngiltere'de bu yararlı buluşu herkese duyurmak için zahmete girecek kadar yurtseverim.": Weiss RA, Esparza J. (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) "An account of inoculation." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370: 1666.
- 150 Maitland'a deneysel bir variolasyon yapması için kraliyet lisansı verildi: Stone AF, Stone WD. (2002). Lady Mary Wortley Montagu: Medical and religious controversy following her introduction of smallpox inoculation. *J Med Biogr* 10(4): 232-236.
- 151 Diğer doktorların variolasyonla ilgili klinik deneyimlerini anlatan birkaç makale: Weiss RA, Esparza J. (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) "An account of inoculation." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370: 1666.
- 152 İlk olarak babası tarafından geliştirilen tekniği kullanan: Hiçbir zaman resmi olarak bilim insanı veya doktor olarak eğitim almamış olmasına rağmen Sutton, çiçek hastalığına karşı binlerce insana aşı yaptı ve birçok ilginç gözlemde bulundu. İlgi çekici hayat hikâyesinin

- ayrıntıları için bk. Boylston A. (2012). Daniel Sutton, a forgotten 18th century clinician scientist. *J R Soc Med* 105(2): 85-87.
- 152 "Sarayın havası bozuldu.": Bu cümle Weiss RA, Esparza J.'den alınmıştır (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) "An account of inoculation." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370: 1666.
- 153 Yüzeylerinde bu antikorun yaklaşık yüz bin özdeş kopyasını taşırlar: Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. (2002). *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; Li J, Yin W, Jing Y, Kang D, Yang L, Cheng J, Yu Z, Peng Z, Li X, Wen Y, Sun X, Ren B, Liu C. (2019). The coordination between B cell receptor signaling and the actin cytoskeleton during B cell activation. *Front Immunol* 9: 3096.
- 155 Kadınlar genellikle aşı enjeksiyonundan erkeklere oranla daha fazla ağrı ve yan etki yaşarlar: Klein SL, Pekosz A. (2014). Sex-based biology and the rational design of influenza vaccination strategies. *J Infect Dis* 209 Suppl 3: S114-9; Klein SL, Marriott I, Fish EN. (2015). Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 109(1): 9-15.
- 156 Coğrafi olarak Rusya'nın Novosibirsk: Nalca A, Zumbrun EE. (2010). ACAM2000: The new smallpox vaccine for United States Strategic National Stockpile. *Drug Des Devel Ther* 4: 71-79; Nagata LP, Irwin CR, Hu WG, Evans DH. (2018). Vaccinia-based vaccines to biothreat and emerging viruses. *Biotechnol Genet Eng Rev* 34(1): 107-121; Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, Meaney-Delman D, Guarnizo JT, Beigi

RH, Edwards KM, Fisher MC, Frey SE, Lynfield R, Willoughby RE. (2015). Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. *MMWR Recomm Rep* 64(RR-02): 1-26; Habeck M. (2002). UK awards contract for smallpox vaccine. *Lancet Infect Dis* 2(6): 321; Stamm LV. (2015). Smallpox redux? *JAMA Dermatol* 151(1): 13-14; Wiser I, Balicer RD, Cohen D. (2007). An update on smallpox vaccine candidates and their role in bioterrorism related vaccination strategies. *Vaccine* 25(6): 976-984.

156 Araştırmalarımın bazıları: Daha ayrıntılı olarak incelediğim kara ölüm tarihi hakkında daha fazla bilgi için önceki kitaplarımdan birine bakın: Sharon Moalem ve Jonathan M. Prince. (2007). *Yaşamın İnanılmazları: Hastalıklara Neden İhtiyacımız Olduğunu Anlatan Tıbbi ve İnanılmaz Gerçekler*. New York: William Morrow.

157 *Y. pestis*in de öldürme potansiyeli: İnsanları ve hayvanları enfekte eden ve hastalığa neden olan birçok bakteri ve mantar patojeni, demirin mevcudiyetine ve edinilmesine bağlıdır. İlginç bir şekilde, bu veya ilgili mikropların birçoğu aynı zamanda bitkileri, böcekleri ve diğer omurgalı türlerini de enfekte edecektir. Daha fazla bilgi ve patojeniteleri için demire bağlı olan diğer bakteriyel organizmaların bir listesi için aşağıdaki makalelere bakınız: Moalem S, Weinberg ED, Percy ME. (2004). Hemochromatosis and the enigma of misplaced iron: Implications for infectious disease and survival. *Biometals* 17(2): 135-139; Holden VI, Bachman MA. (2015). Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallomics* 7(6): 986-995; Lyles KV, Eichenbaum Z. (2018). From host heme to iron: The expanding spectrum of heme degrading enzymes used by pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol* 8: 198; Nevitt

- T. (2011). War-Fe-re: Iron at the core of fungal virulence and host immunity. *Biometals* 24(3): 547-558; Rakin A, Schneider L, Podladchikova O. (2012). Hunger for iron: The alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Front Cell Infect Microbiol* 2: 151.
- 157 *Y. pestis*, ev sahibinden daha fazla ve daha hızlı bir oranda demir elde etme yeteneğini genetik olarak vermek: Perry RD, Fetherston JD. (2011). Yersiniabactin iron uptake: Mechanisms and role in *Yersinia pestis* pathogenesis. *Microbes Infect* 13(10): 808-817.
- 159 X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA) ile doğan genetik erkeklerin: Berglöf A, Turunen JJ, Gissberg O, Bestas B, Blomberg KE, Smith CI. (2013). Agammaglobulinemia: Causative mutations and their implications for novel therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 9(12): 1205-1221.
- 160 Toll benzeri reseptör genleri olan TLR7 ve TLR8 gibi bazı PRR'ler: Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, Pienkowski C, Chaumeil J, Mejía JE, Guéry JC. (2018). TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 3(19).
- 162 Ne yazık ki *Balondaki Çocuk* olarak tanınan David Vetter gibi durumlarda çalışmadığında ne olduğunu gördük: David Vetter'in hayatı hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki makalelere bakınız: Berg LJ. (2008). The "bubble boy" paradox: An answer that led to a question. *J Immunol* 181(9): 5815-5816; Hollander SA, Hollander EJ. (2018). The boy in the bubble and the baby with the Berlin heart: The dangers of "bridge to decision" in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO J* 64(6): 831-832. Ayrıca Bağışıklık Yetmezliği Vakfı web sitesinde öyküsü ve durumu hakkında makaleler listesi ve özetler bulun-

maktadır: <https://primaryimmune.org/living-pi-explaining-pi-others/story-david>.

- 163 Bu ayırım, erkeklerin fazladan bir doz aş: Klein SL, Pekosz A. (2014). Sex-based biology and the rational design of influenza vaccination strategies. *J Infect Dis* 3: S114-119.
- 163 Dünya çapında yaklaşık beş milyon insan bu hastalığa sahip: Rider V, Abdou NI, Kimler BF, Lu N, Brown S, Fridley BL. (2018). Gender bias in human systemic lupus erythematosus: A problem of steroid receptor action? *Front Immunol* 9: 611.
- 164 "Korkarım ki içimdeki bir kurt, her yeri parçalıyor": Donald E. Thomas. (2014). *The Lupus Encyclopedia: A Comprehensive Guide for Patients and Families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- 165 Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Amerika Birleşik Devletleri'nde: Otoimmün hastalıklar hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki NIH website: https://www.niehs.nih.gov/health/materials/autoimmune_diseases_508.pdf.
- 165 Otoimmün rahatsızlıklar genelde kadınları etkiler: Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Ellis JA. (2016). Sex bias in paediatric autoimmune disease-not just about sex hormones? *J Autoimmun* 69: 12-23; Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes, James R. O'Dell. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. New York: Elsevier.
- 165 1900 yılından sadece birkaç yıl sonra Nobel Ödülü'ne layık görülecek olan Paul Ehrlich: Mackay IR. (2010). Travels and travails of autoimmunity: A historical journey from discovery to rediscovery. *Autoimmun Rev* 9(5):

A251-258; Silverstein AM. (2001). Autoimmunity versus horror autotoxicus: The struggle for recognition. *Nat Immunol* 2(4): 279-281.

167 B hücrelerimiz patojenlerle savaşmak için antikorlar üretirken: Cruz-Adalia A, Ramirez-Santiago G, Calabia-Linares C, Torres-Torresano M, Feo L, Galán-Díez M, Fernández-Ruiz E, Pereiro E, Guttmann P, Chiappi M, Schneider G, Carrascosa JL, Chichón FJ, Martínez Del Hoyo G, Sánchez-Madrid F, Veiga E. (2014). T cells kill bacteria captured by transinfection from dendritic cells and confer protection in mice. *Cell Host Microbe* 15(5): 611-622; Cruz-Adalia A, Veiga E. (2016). Close encounters of lymphoid cells and bacteria. *Front Immunol* 7: 405.

168 Çoğu T hücresi bu süreçten canlı olarak çıkamaz: Daley SR, Teh C, Hu DY, Strasser A, Gray DHD. (2017). Cell death and thymic tolerance. *Immunol Rev* 277(1): 9-20; Kurd N, Robey EA. (2016). T-cell selection in the thymus: A spatial and temporal perspective. *Immunol Rev* 271(1): 114-26; Xu X, Zhang S, Li P, Lu J, Xuan Q, Ge Q. (2013). Maturation and emigration of single-positive thymocytes. *Clin Dev Immunol*. doi: 10.1155/2013/282870.

168 Tüm olup bitenlerin otoimmün düzenleyici *AIRE* adı verilen bir genle ilgisi var: Berrih-Aknin S, Panse RL, Dragin N. (2018). *AIRE*: A missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1412(1): 21-32; Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Biferi MG, Berthault C, Serraf A, Nottin R, Klatzmann D, Cumano A, Barkats M, Le Panse R, Berrih-Aknin S. (2016). Estrogen-mediated down-regulation of *AIRE* influences sexual dimorphism in

autoimmune diseases. *J Clin Invest* 126(4): 1525-1537; Passos GA, Speck-Hernandez CA, Assis AF, Mendes-da-Cruz DA. (2018). Update on Aire and thymic negative selection. *Immunology* 153(1): 10-20; Zhu ML, Bakhru P, Conley B, Nelson JS, Free M, Martin A, Starmer J, Wilson EM, Su MA. (2016). Sex bias in CNS autoimmune disease mediated by androgen control of autoimmune regulator. *Nat Commun* 7: 11350.

172 Yalnızca genetik dişilerde meydana gelebilen X inaktivasyonunun: Ishido N, Inoue N, Watanabe M, Hidaka Y, Iwatani Y. (2015). The relationship between skewed X chromosome inactivation and the prognosis of Graves' and Hashimoto's diseases. *Thyroid* 25(2): 256-261; Kanaan SB, Onat OE, Balandraud N, Martin GV, Nelson JL, Azzouz DF, Auger I, Arnoux F, Martin M, Roudier J, Ozcelik T, Lambert NC. (2016). Evaluation of X chromosome inactivation with respect to HLA genetic susceptibility in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *PLoS One* 11(6): e0158550; Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, Franklyn JA, Gough SC. (2014). Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: An association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99(1): E127-131.

173 American Cancer Society tarafından derlenen verilere göre: Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 67(1): 7-30.

173 Yeni kanser vakalarına ilişkin son sayıları: Kanser türlerinin tam listesi ve insidansları için Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) Programı web sitesine bakınız: <https://seer.cancer.gov>.

- 174 Hem Afrika hem de Asya fili *TP53* adlı bir genin birden çok kopyasına sahiptir: Abegglen LM, Caulin AF, Chan A, Lee K, Robinson R, Campbell MS, Kiso WK, Schmitt DL, Waddell PJ, Bhaskara S, Jensen ST, Maley CC, Schiffman JD. (2015). Potential mechanisms for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans. *JAMA* 14(17): 1850-1860.
- 175 Fillerde ayrıca lösemi önleyici faktörün genetik kısaltması olan *LIF* adlı bir genin fazladan kopyaları da vardır: Vazquez JM, Sulak M, Chigurupati S, Lynch VJ. (2018). A zombie LIF gene in elephants is upregulated by TP53 to induce apoptosis in response to DNA damage. *Cell Rep* 24(7): 1765-1776.
- 176 Kadınlar... X inaktivasyon tümör baskılayıcı (*EXITS*) genlerinden* kaçmıştır: Dunford A, Weinstock DM, Savova V, Schumacher SE, Cleary JP, Yoda A, Sullivan TJ, Hess JM, Gimelbrant AA, Beroukhir R, Lawrence MS, Getz G, Lane AA. (2017). Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 49(1): 10-16; Wainer Katsir K, Linial M. (2019). Human genes escaping X-inactivation revealed by single cell expression data. *BMC Genomics* 20(1): 201; Carrel L, Brown CJ. (2017). When the Lyon(ized chromosome) roars: Ongoing expression from an inactive X chromosome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 372(1733).

6. Sağlık: Kadın Sağlığı Niçin Erkek Sağlığından Farklıdır?

- 178 Tıp pratikleri temelde erkek hücreler: Bu konuya giriş için şu makalelere bakınız: Lee H, Pak YK, Yeo EJ, Kim YS, Paik HY, Lee SK. (2018). It is time to integrate sex as a variable in preclinical and clinical studies. *Exp*

Mol Med 50(7): 82; Ramirez FD, Motazedian P, Jung RG, Di Santo P, MacDonald Z, Simard T, Clancy AA, Russo JJ, Welch V, Wells GA, Hibbert B. (2017). Sex bias is increasingly prevalent in preclinical cardiovascular research: Implications for translational medicine and health equity for women; A systematic assessment of leading cardiovascular journals over a 10-year period. *Circulation* 135(6): 625-626; Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. (2018). Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: Essentials for investigators. *Endocr Rev* 39(4): 424-439; Shansky RM, Woolley CS. (2016). Considering sex as a biological variable will be valuable for neuroscience research. *J Neurosci* 36(47): 11817-11822; Weinberger AH, McKee SA, Mazure CM. (2010). Inclusion of women and gender-specific analyses in randomized clinical trials of treatments for depression. *J Womens Health* 19(9): 1727-1732.

180 Çinko ve demir gibi metaller söz konusu olduğunda: Metal demir ve genetik cinsiyetler arasındaki farklı gereksinimler hakkında daha fazla bilgi için bk. Ulusal Sağlık Enstitüleri. Sağlık bilgisi: Demir. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional>. Çinko için ilgili web sitesi şu adreste bulunabilir: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>.

180 FDA... bir belge yayınladı: Aşağıdaki endüstri rehberi 1987'de yayımlandı. Daha fazla bilgi için bk. ABD Gıda ve İlaç Birliği. (Şubat 1987) Bir başvurunun klinik olmayan farmakoloji/toksikoloji bölümünün formatı ve içeriği. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079234.pdf>.

180 Belge özetle şunu belirtiyordu: Alıntı FDA web sitesindedir ve şu adreste bulunabilir: <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm472932.htm>.

182 1980'lerde ve 1990'larda yeni ilaç uygulamalarını inceleyen araştırmalar: Kadınların klinik araştırmalara dahil edilmesi ve dışlanmasına ilişkin tarihsel bir bakış ve daha güncel bilgiler için bk. Thibaut F. (2017). Gender does matter in clinical research. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 267(4): 283-284; Zakiniaez Y, Cosgrove KP, Potenza MN, Mazure CM. (2016). Balance of the sexes: Addressing sex differences in preclinical research. *Yale J Biol Med* 89(2): 255-259; FDA. Gender studies in product development: Historical overview. <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Women-sHealthResearch/ucm134466.htm>.

182 Bu tutarsızlık 1993'te National Institutes of Health (NIH)'ın: Daha fazla bilgi için Ulusal Sağlık Enstitüleri'ne bakın. Kadınların ve azınlıkların klinik araştırmaya dahil edilmesine ilişkin NIH politikası ve yönergeleri. https://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines.htm.

182 Kadınların klinik araştırmalara dahil edilmesi konusunu ele alan son çalışmaysa: Kadınların klinik araştırmaların tüm aşamalarında yeterince temsil edilip edilmediği konusunda hâlâ bazı tartışmalar var. Her iki cinsiyete de reçete edilecek ilaçlar ve tedaviler için tüm klinik denemelerde cinsiyet eşitliğini sağlamak için özellikle Faz I ve Faz II'de yapılacak çok iş vardır. Bu konu hakkında daha ayrıntılı bilgi için aşağıdaki çalışma ve yorumlara bakınız: Gispén-de Wied C, de Boer A. (2018). Commentary on "Gender differences in clinical registration

trials; is there a real problem?" by Labots et al. *Br J Clin Pharmacol* 84(8): 1639-1640; Labots G, Jones A, de Visser SJ, Rissmann R, Burggraaf J. (2018). Gender differences in clinical registration trials: Is there a real problem? *Br J Clin Pharmacol* 84(4): 700-707; Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell TY, Geller RJ, Elahi M, Temple RJ, Woodcock J. (2018). Participation of women in clinical trials supporting FDA approval of cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 71(18): 1960-1969.

183 FDA nihayet Nisan 2013'te Ambien'in: Norman JL, Fixen DR, Saseen JJ, Saba LM, Linnebur SA. (2017). Zolpidem prescribing practices before and after Food and Drug Administration required product labeling changes. *SAGE Open Med*. doi: 10.1177/2050312117707687; Booth JN III, Behring M, Cantor RS, Colantonio LD, Davidson S, Donnelly JP, Johnson E, Jordan K, Singleton C, Xie F, McGwin G Jr. (2016). Zolpidem use and motor vehicle collisions in older drivers. *Sleep Med* 20: 98-102.

183 Örneğin Tylenol (asetaminofen) gibi reçetesiz satılan ilaçlar bile: Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M; Acute Liver Failure Study Group. (2018). Acetaminophen-induced acute liver failure is more common and more severe in women. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(6): 936-946.

184 Klinik ilaç denemeleri ilaçların kadın vücudunda farklı bir şekilde işlendiğini: Clayton JA, Collins FS. (2014). Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 509(7500): 282-283; Miller LR, Marks C, Becker JB, Hurn PD, Chen WJ, Woodruff T, McCarthy MM, Sohrabji F, Schiebinger L, Wetherington CL, Makris S, Arnold AP, Einstein G, Miller VM,

Sandberg K, Maier S, Cornelison TL, Clayton JA. (2017). Considering sex as a biological variable in pre-clinical research. *FASEB J* 31(1): 29-34; Ventura-Clapier R, Dworatzek E, Seeland U, Kararigas G, Arnal JF, Brunelleschi S, Carpenter TC, Erdmann J, Franconi F, Giannetta E, Glezerman M, Hofmann SM, Junien C, Katai M, Kublickiene K, König IR, Majdic G, Malorni W, Mieth C, Miller VM, Reynolds RM, Shimokawa H, Tannenbaum C, D'Ursi AM, Regitz-Zagrosek V. (2017). Sex in basic research: Concepts in the cardiovascular field. *Cardiovasc Res* 113(7): 711-724.

185 Kadınlar, her bir hapla kalp ritimlerinin bozulma riskinin giderek arttığını bilmeden: Kadınlar için daha büyük sağlık risklerine dair kanıtlar nedeniyle 1997 ile 2000 yılları arasında ABD pazarından çekilen reçeteli ilaçların listesine erişmek için aşağıdaki web sitesine bakınız: <https://www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf>.

185 Genetik dişilerin kardiyak ilaç digoksini temizlemesinin çok daha uzun sürdüğünü biliyoruz: Waxman DJ, Holloway MG. (2009). Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 76(2): 215-228; Whitley HP, Lindsey W. (2009). Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician* 80(11): 1254-1258.

185 Bunun pratikteki karşılığı şudur: Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. (1999). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37(11): 529-547; Datz FL, Christian PE, Moore J. (1987). Gender-related differences in gastric emptying. *J Nucl Med* 28(7): 1204-1207; Islam MM, Iqbal U, Walther BA, Nguyen PA, Li YJ, Dubey NK, Poly TN, Masud JHB, Atique S, Syed-Abdul S. (2017). Gen-

der-based personalized pharmacotherapy: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 295(6): 1305-1317.

186 Zelnorm (tegaserod) da bu ilaçlardan biridir: Chey WD, Paré P, Viegas A, Ligozio G, Shetzline MA. (2008). Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 103(5): 1217-1225; Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, Corinaldesi R, Chang L, Viegas A, Schnekenbuehl S, Dunger-Baldauf C, Rueegg P. (2005). A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 54(12): 1707-1713; Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. (2003). Tegaserod: A review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women. *Drugs* 63(11): 1101-1120.

186 Benzer şekilde NIH Kadın Sağlığı Araştırma Danışma Komitesi'nin yakın tarihli bir toplantısında: McCullough LD, Zeng Z, Blizzard KK, Debchoudhury I, Hurn PD. (2005). Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cerebral ischemia: Male toxicity, female protection. *J Cereb Blood Flow Meta* 25(4): 502-512. Daha fazlasını okumak için Ulusal Sağlık Enstitüleri'ne bakınız. Sex as biological variable: A step toward stronger science, better health. <https://orwh.od.nih.gov/about/director/messages/sex-biological-variable>.

188 Semptomları kulağa stres inkontinans semptomları gibi gelmiyordu: Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, Hiscock R. (2012). Three-year follow-up of tension-free vaginal tape com-

pared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1): 321-327; Kalejaiye O, Vij M, Drake MJ. (2015). Classification of stress urinary incontinence. *World J Urol* 33(9): 1215-1220.

- 188 Gerçek sorunun idrar kaçırma değil, kadın boşalması olduğu ortaya çıktı: Kadın boşalması hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki kitap ve makaleye bakınız: Sharon Moalem. (2009). *Sevişen Beden: Her Yönüyle Kadın ve Erkek Cinselliği*. New York: HarperCollins; Wimpissinger F, Stifter K, Grin W, Stackl W. (2007). The female prostate revisited: Perineal ultrasound and biochemical studies of female ejaculate. *J Sex Med* 4(5): 1388-1393.
- 189 Ancak 1500 yıldan daha uzun bir süre önce hem Aristoteles: Korda JB, Goldstein SW, Sommer F. (2010). The history of female ejaculation. *J Sex Med* 7(5): 1965-1975; Moalem S, Reidenberg JS. (2009). Does female ejaculation serve an antimicrobial purpose? *Med Hypotheses* 73(6): 1069-1071.
- 189 17. yüzyılda Hollandalı anatomist ve doktor: Biancardi MF, Dos Santos FCA, de Carvalho HF, Sanches BDA, Taboga SR. (2017). Female prostate: Historical, developmental, and morphological perspectives. *Cell Biol Int* 41(11): 1174-1183; Korda JB, Goldstein SW, Sommer F. (2010). The history of female ejaculation. *J Sex Med* 7(5): 1965-1975.
- 189 18. yüzyılda doktorluk yapan İngiliz William Smellie: Heath D. (1984). An investigation into the origins of a copious vaginal discharge during intercourse: "Enough to wet the bed": That "is not urine." *J Sex Res* 20(2): 194-210.

- 190 Bugün bir klinik anatomi ders kitabında Skene'yi aradığınızda: John T. Hansen (2018). *Netter's Clinical Anatomy*. New York: Elsevier; Wimpissinger F, Tscherny R, Stackl W. (2009). Magnetic resonance imaging of female prostate pathology. *J Sex Med* 6(6): 1704-1711.
- 190 2001 yılında, Anatomik Terminoloji Federatif Uluslararası Komitesi: Sharon Moalem. (2009). *Sevişen Beden: Her Yönüyle Kadın ve Erkek Cinselliği*. New York: HarperCollins.
- 190 Artık bazı kadınlar tarafından salınan sıvının: Dietrich W, Susani M, Stifter L, Haitel A. (2011). The human female prostate-immunohistochemical study with prostate-specific antigen, prostate-specific alkaline phosphatase, and androgen receptor and 3-D remodeling. *J Sex Med* 8(10): 2816-2821.
- 192 Onu yönlendirdiğim ürolog, ürolojik onkoloji uzmanıydı: Metinde bahsettiğim gibi, Skene kanalı adenokarsinomu (kadın prostat kanseri) geliştiren kadınlara ilişkin son derece nadir vaka raporları olmuştur, bunlardan bazılarında serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinde yükselme görülmüştür. Bu konu hakkında daha fazla bilgi edinmek için aşağıdaki makalelere bakınız: Dodson MK, Cliby WA, Keeney GL, Peterson MF, Podratz KC. (1994). Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. *Gynecol Oncol* 55(2): 304-307; Korytko TP, Lowe GJ, Jimenez RE, Pohar KS, Martin DD. (2012). Prostate-specific antigen response after definitive radiotherapy for Skene's gland adenocarcinoma resembling prostate adenocarcinoma. *Urol Oncol* 30(5): 602-606; Pongtippan A, Malpica A, Levenback C, Deavers MT, Silva EG. (2004).

Skene's gland adenocarcinoma resembling prostatic adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 23(1): 71-74; Tsutsumi S, Kawahara T, Hattori Y, Mochizuki T, Teranishi JI, Makiyama K, Miyoshi Y, Otani M, Uemura H. (2018). Skene duct adenocarcinoma in a patient with an elevated serum prostate-specific antigen level: A case report. *J Med Case Rep* 12(1): 32; Zaviacic M, Ablin RJ. The female prostate and prostate-specific antigen. (2000). Immunohistochemical localization, implications of this prostate marker in women and reasons for using the term "prostate" in the human female. *Histol Histopathol* 15(1): 131-142.

194 O zamanlar az bilinen bir genetik durum olan kalıtsal hemokromatozis üzerine yürüttüğüm araştırmamdan bahsediyorum: Moalem S, Weinberg ED, Percy ME. (2004). Hemochromatosis and the enigma of misplaced iron: Implications for infectious disease and survival. *Biometals* 17(2): 135-139; Galaris D, Pantopoulos K. (2008). Oxidative stress and iron homeostasis: Mechanistic and health aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 45(1): 1-23; Kander MC, Cui Y, Liu Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: A new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med* 21(5): 1024-1032; Pilo F, Angelucci E. (2018). A storm in the niche: Iron, oxidative stress and haemopoiesis. *Blood Rev* 32(1): 29-35.

194 Hemokromatozla ilişkili gen: Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke

KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK. (1996). A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13(4): 399-408.

195 Bunun nedeni, çoğu genetik dışının ya menstrüasyon ya da hamilelik yoluyla demir kaybetmesidir: Demir ve insan sağlığı arasındaki biyolojik ilişki hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki kitaba bakınız: Sharon Moalem ve Jonathan M. Prince. (2007). *Yaşamın İnanılmazları: Hastalıklara Neden İhtiyacımız Olduğunu Anlatan Tıbbi ve İnanılmaz Gerçekler*. New York: William Morrow.

196 Bugün bile hemokromatoz tedavisi: Hâlen test edilmekte olan yeni tedaviler olmasına rağmen diyet değişikliklerinin yanı sıra flebotomi veya kan alma, günümüzde hemokromatoz için kullanılan en yaygın tedavi yöntemidir. Bu konu hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki kitap ve makalelere bakınız: Robert Root-Bernstein, Michele Root-Bernstein. (1997). *Honey, Mud, Maggots, and Other Medical Marvels: The Science Behind Folk Remedies and Old Wives' Tales*. Boston: Houghton Mifflin; Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. (2019). ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *AM J Gastroenterol* 114(8): 1202-1218. Kan alma tarihini kapsayan bir makale için bk. Seigworth GR. (1980). Bloodletting over the centuries. *N Y State J Med* 80(13): 2022-2028.

199 Venerina'nın ventriküllerinin eşit kalınlıkta olmasının nedeni: Mazzotti G, Falconi M, Teti G, Zago M, Lanari M, Manzoli FA. (2010). The diagnosis of the cause of the death of Venerina. *J Anat* 216(2): 271-274.

200 Çalışmalar bir doktorun görsel bir teşhis koyma becerisinde çok fazla değişkenlik bulmuştur: Wernli KJ, Hen-

rikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Blasi PR. (2016). Screening for skin cancer in adults: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 316(4): 436-447; Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Whitlock EP. (2016). Screening for skin cancer in adults: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *USPSTF: Agency for Healthcare Research and Quality*. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379854/>.

200 Kötü huylu melanom en az görülen cilt kanseri türüdür: Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK. (2002). Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA* 288(14): 1719-1720; Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. (2014). Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 28(6): 1005-1011.

201 Cinsiyetler arasında melanomun geliştiği bu yerlerin farklı olmasının davranışa dayanan nedeni şuydu: Vücudun güneşe maruz kalmayan bölgelerinde (örneğin ağız boşluğu ve burun sinüsleri) melanom gelişmesi hâlâ mümkün olsa da melanom vakalarının çoğunun yerleşiminin arkasındaki genel mantık UV'ye maruziye-
tin artmasıdır. Bu konu hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki makalelere bakınız: Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, Grange F. (2014). Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: A population-based study in France. *Br J Dermatol* 171(3): 595-601; Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage FX, Bernard P, Grange F. (2013). Sex-related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun expo-

sure in cars and photoprotection by hair. *J Invest Dermatol* 133(5): 1205-1211.

- 201 Kolorektal kanser erkeklerde daha yaygındır: Chacko L, Macaron C, Burke CA. (2015). Colorectal cancer screening and prevention in women. *Dig Dis Sci* 60(3): 698-710; Li CH, Haider S, Shiah YJ, Thai K, Boutros PC. (2018). Sex differences in cancer driver genes and biomarkers. *Cancer Res* 78(19): 5527-5537; Radkiewicz C, Johansson ALV, Dickman PW, Lambe M, Edgren G. (2017). Sex differences in cancer risk and survival: A Swedish cohort study. *Eur J Cancer* 84: 130-140.
- 202 Travmatik beyin hasarlarının (TBH) böyle bir örnek olduğunu anlamaya yeni başlıyoruz: Resch JE, Rach A, Walton S, Broshek DK. (2017). Sport concussion and the female athlete. *Clin Sports Med* 36(4): 717-739; Covassin T, Moran R, Elbin RJ. (2016). Sex differences in reported concussion injury rates and time loss from participation: An update of the National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance Program from 2004-2005 through 2008-2009. *J Athl Train* 51(3): 189-194.
- 204 Hem kadınlar hem de erkekler için benzer kurallara sahip sporları inceleyen araştırmalar: Dick RW. (2009). Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes? *Br J Sports Med Suppl* 1: i46-50; Yuan W, Dudley J, Barber Foss KD, Ellis JD, Thomas S, Gallo-way RT, DiCesare CA, Leach JL, Adams J, Maloney T, Gadd B, Smith D, Epstein JN, Grooms DR, Logan K, Howell DR, Altaye M, Myer GD. (2018). Mild jugular compression collar ameliorated changes in brain activation of working memory after one soccer season in female high school athletes. *J Neurotrauma* 35(11): 1248-1259.

- 204 Buna ek olarak cinsiyetler arasında boynun ve başın fiziksel oranları: Resch JE, Rach A, Walton S, Broshek DK. (2017). Sport concussion and the female athlete. *Clin Sports Med* 36(4): 717-739; Tierney RT, Sitler MR, Swanik CB, Swanik KA, Higgins M, Torg J. (2005). Gender differences in head-neck segment dynamic stabilization during head acceleration. *Med Sci Sports Exerc* 37(2): 272-279.
- 206 Bir kadın için desilitre başına 12 gramın altındaki hemoglobin seviyesi J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vols. 1 and 2. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- 208 Şimdiye kadar yapılan çalışmalar küçük olsa da: Harmon KG, Drezner JA, Gammons M, Guskiewicz KM, Halstead M, Herring SA, Kutcher JS, Pana A, Putukian M, Roberts WO. (2013). American Medical Society for Sports Medicine position statement: Concussion in sport. 47(1): 15-26.
- 209 Değişikliklerini inceleyen yeni bir çalışmanın sonuçlarından görülebilir: Sollmann N, Echlin PS, Schultz V, Viher PV, Lyall AE, Tripodis Y, Kaufmann D, Hartl E, Kinzel P, Forwell LA, Johnson AM, Skopelja EN, Lepage C, Bouix S, Pasternak O, Lin AP, Shenton ME, Koerte IK. (2017). Sex differences in white matter alterations following repetitive subconcussive head impacts in collegiate ice hockey players. *Neuroimage Clin* 17: 642-649.
- 210 Kardiyovasküler hastalık alanında: Chauhan A, Mosser H, McCullough LD. (2017). Sex differences in ischaemic stroke: Potential cellular mechanisms. *Clin Sci*

- 131(7): 533-552; King A. (2011). The heart of a woman: Addressing the gender gap in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 8(11): 239-240; Angela H.E.M. Maas, C. Noel Bairey Merz, eds. (2017). *Manual of Gynecardiology: Female-Specific Cardiology*. New York: Springer; Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. (2017). Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev* 97(1): 1-37.
- 213 Takotsubo kardiyomiyopatisi teşhisi konan kişilerin %90'ından fazlası: Takotsubo, ilk olarak 1990 yılında Dr. Hiraku Sato tarafından Japonca yazılmış bir yayında tanımlanmıştır. Bu konu hakkında daha fazla bilgi için aşağıdaki makalelere bakınız: Berry D. (2013). Dr. Hikaru Sato and Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome. *Eur Heart J* 34(23): 1695; Kurisu S, Kihara Y. (2012). Tako-tsubo cardiomyopathy: Clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol* 60(6): 429-37; Tofield A. (2016). Hikaru Sato and Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 37(37): 2812.
- 214 Yaklaşık yüz bin kişi yeni böbrek bekliyor: Amerika Birleşik Devletleri'nde organ nakli bekleyen hasta sayısının en güncel listesi için aşağıdaki web sitesine bakınız: <https://unos.org/data/transplant-trends/waiting-list-candidates-by-organ-type/>.
- 214 Erkek böbrekleri daha fazla nefron içerirken: Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. (2014). Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J* 7(2): 107-114.
- 215 Yeni böbreğe ihtiyaç duyan insanların çoğu: Lai Q , Giovanardi F, Melandro F, Larghi Laureiro Z, Merli M, Lattanzi B, Hassan R, Rossi M, Mennini G. (2018). Donor-to-recipient gender match in liver transplan-

tation: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 24(20): 2203-2210; Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. (2016). Organ transplantation and gender differences: A paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ* 7: 35.

215 Birkaç klinik çalışma: Martinez-Selles M, Almenar L, Paniagua-Martin MJ, Segovia J, Delgado JF, Arizón JM, Ayesta A, Lage E, Brossa V, Manito N, Pérez-Villa F, Diaz-Molina B, Rábago G, Blasco-Peiró T, De La Fuente Galán L, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F; Spanish Registry of Heart Transplantation. (2015). Donor/recipient sex mismatch and survival after heart transplantation: Only an issue in male recipients? An analysis of the Spanish Heart Transplantation Registry. *Transpl Int* 28(3): 305-313; Zhou JY, Cheng J, Huang HF, Shen Y, Jiang Y, Chen JH. (2013). The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 27(5): 764-771.

216 Sonuçtaki bu farklılıklardan bazıları: Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E, Meade M, Hanna S, Badiwala M, Ross H. (2018). Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Heart* 104(2): 151-160; Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. (2016). Organ transplantation and gender differences: A paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ* 7: 35.

Sonuç

- 222 Salmonella typhi bakterisi... korkunç bir enfeksiyona neden olabilir: Yang YA, Chong A, Song J. (2018). Why is eradicating typhoid fever so challenging: Implications for vaccine and therapeutic design. *Vaccines (Basel)* 6(3). Daha fazla bilgi için aşağıdaki Dünya Sağlık Örgütü sitesine bakınız: <https://www.who.int/ith/vaccines/typhoidfever/en/>.
- 222 Aşıya karşı fiziksel reaksiyonumuz arasındaki fark: Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. (2019). Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol* 41(2): 239-249; Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. (2017). Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 33: 577-599; Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstien B. (2015). How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14(3): 309-321; Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2.
- 223 Son araştırmalar genetik dişilerin ve erkeklerin: Gershoni M, Pietrokovski S. (2017). The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biol* 15(1): 7.
- 224 Rakamları gözden geçirelim: Genetik erkekler hayata başlar. Doğumdaki cinsiyet oranı verileri dünya çapında neredeyse tüm ülkeler için mevcuttur ve BM tarafından tutulmaktadır; aşağıdaki web sitesine bakınız: <http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3A52>.

- 224 İnsanlar 40 yaşına geldiklerinde kadın ve erkek sayısı: Daha fazla araştırma makalesi için bk. Dulken B, Brunet A. (2015). Stem cell aging and sex: Are we missing something? *Cell Stem Cell* 16(6): 588-590; Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, Plotton I, Sanlaville D, Gueyffier F, Lemaitre JF. (2018). Sex gap in aging and longevity: Can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 9(1); Ostan R, Monti D, Gueresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. (2016). Gender, aging and longevity in humans: An update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)* 130(19): 1711-1725. Kadınlar ve erkekler arasındaki demografik durum hakkında daha fazla bilgi için bk. https://unstats.un.org/unsd/gender/downloads/WorldsWomen2015_chapter1_t.pdf.
- 225 Amerika Birleşik Devletleri'nde en fazla ölüme neden olan 15 ölüm nedeninden: Yaşlı bireyler için yetişkin cinsiyet oranı 1:1 olmadığından cinsiyetler arasındaki bunun gibi karşılaştırmalar her zaman yaş ve cinsiyet için eşleştirilir. Daha fazla ayrıntı için aşağıdaki çalışmaya bakınız: Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in lifespan. *Cell Metab* 23(6): 1022-1033.
- 225 Tanaka'nın yaşam öyküsü kadınların hayatta kalma avantajının bir örneğidir: Birkaç fotoğraf görmek ve Tanaka'nın muhteşem hayatı hakkında daha fazla bilgi edinmek isterseniz aşağıdaki web sitelerine bakınız: <http://www.guinnessworldrecords.com/news/2019/3/worlds-oldest-person-confirmed-as-116-year-old-kane-tanaka-from-japan>; https://www.bbc.com/news/video_and_audio/headlines/47508517/oldest-living-person-kane-tanaka-celebrates-getting-the-guinness-world-record.

226 344 farklı türde yetişkin cinsiyet oranlarını inceleyen son araştırmalar: Pipoly I, Bokony V, Kirkpatrick M, Donald PF, Szekely T, Liker A. (2015). The genetic sex-determination system predicts adult sex ratios in tetrapods. *Nature* 527(7576): 91-94.

TEŞEKKÜR

Bu kitapta anlatılan çalışmaların çoğunun ve yıllar boyunca genetik cinsiyetler arasındaki farklılıkları inceleyen araştırmaların yapılmasına yardımcı olan ve kendilerinden cömertçe bağışta bulunan (cömertlikleri zaman, kan, doku, genetik materyal ve yüz taramaları bağışlarını içeriyor) tüm araştırma katılımcılarıma ve hastalarıma inanılmaz derecede müteşekkirim. Ayrıca, araştırma çalışmalarımı desteklememe yardımcı olan tüm nadir hastalık fonlarına ve devlet kurumlarına minnettarım. Araştırma arkadaşlarım, doktora sonrası öğrencilerim ve lisansüstü öğrencilerim arasında, Ulusal Chung Hsing Üniversitesi'nden (NCHU) Profesör Jason T. C. Tzen'e (曾志正) özellikle teşekkür etmek istiyorum. Bu kitabın teorik dayanağı şekillenmeye başladıkça bitkiler ve hayvanların birçok türden olağandışı çevresel stres etkenleri ile ilişkili ve farklı biyolojik başa çıkma stratejileri konusunda Jason'la yaptığım tartışmalar ve yazışmalarım benim için verimli oldu. Sohbetlerimizin bana her zaman hatırlattığı gibi dünyanın neresinde büyürse büyüsün *Camellia sinensis sinensis hakkında henüz keşfedemediğimiz çok şey var.*

Centro Internacional de la Papa'nın (CIP) bana her zaman gösterdiği inanılmaz derecede düşünceli misafirperverliğe özellikle değinmeliyim. CIP'den Maria Elena Lanatta'ya, ziyaretlerime rehberlik ve bir düzen sağlayan mükemmel organizasyon bilgisi ve tüm personel ile birlikte çalıştığım için teşekkür

ederim. Patates gibi dünyanın pek çok önemli mahsulü And Dağları'ndan çıktığı için CIP'nin And'ın biyolojik çeşitliliğini korumak ve böylece hepimiz için gıda güvenliğini sağlamak için çalışması hiç bu kadar önemli olmamıştı. Tarihten öğrenebileceğimiz bir şey varsa o da bir dahaki sefere bir patojenin ekinlerimizi mahvetmesi ve kıtlığın geri dönmesiyle başa çıkmaya asla hazır olamayacağımızdır.

Bu bakımdan 'Patates Korucuları'nın çalışmalarından etkilenmeye devam ediyorum. Diğer birçok mahsulün aksine patatesler tohumluk patates kullanılarak üretilir ve bu nedenle binlerce patates çeşidinin Koruyucular tarafından depolanması ve korunması tüm insanlık için ek bir temel sigorta poliçesidir. Her zaman olduğu gibi Koruyucular bana kusursuz bir konukseverlik sağladılar ve ziyaretlerim sırasında benimle paylaştıkları nimetlerin bolluğu son derece etkileyiciydi. Asociacion ANDES olmasaydı bu önemli araştırma ve çalışmalardan hiçbirini yapamazdım, Asociación ANDES gerekli ve profesyonel koordinasyon ve programlamayı sağladı. Alejandro Argumedo, pitoresk Kutsal Vadi ve şaşırtıcı Peru Patates Parkı'nda bana sorunsuz bir şekilde rehberlik etmekten çok daha fazlasını yaptı. Bazı güzel manzaralı ve zorlu koşullarda uzun yolculuklarda gerçekleşen sohbetlerimiz olumsuz büyüme koşulları ile biyolojik dayanıklılık arasındaki ilişkiyi düşünürken ve poliploid patateslerin bize insan genetiği hakkında ne öğretebileceğini sorgularken daha fazla düşünmem için bana çok şey sağladı.

Ve Japon mutfağına eksiksiz hakimiyet konusunda rakipsiz olan Kikunoî'den Şef Yoshihiro Murata. Özellikle, Şef Murata'nın az bilinen eski bir balıkçılık uygulamasına ilişkin ayrıntılı bilgisi, kuş ve memeli türleri arasındaki kromozomal cinsiyet belirlemedeki bazı farklılıklar ve bunların hepsini yeni bir perspektifte düşünmemi sağladı. Japonya'daki ve dünyadaki tarihi ve çağdaş gıda yetiştirme uygulamaları hakkındaki sohbetlerimiz son derece zenginleştiriciydi. Zamanını ve uzman-

lığını paylaşan tüm çiftçilere ve üreticilere ve küçük esnaflara özel teşekkürler. *Washoku için ihtiyaç duyulan tüm özel malzemeleri yorulmadan üretmek* için sahip oldukları ilham verici bağlılıkları, Japon mutfağının varlığını desteklemeye ve mümkün kılmaya devam ediyor.

Tabii ki yazmak için zaman bulabilmem için gerekli desteği sağlayan hem araştırma alanında hem de operasyonel olarak mevcut ve geçmiş tüm personelime müteşekkirim. Gösterdiği yüksek verimlilik ve adanmışlık için yönetici asistanım Claire Matthews'a özel teşekkürler. Çok sayıda zaman diliminde ilgilenilmesi gereken çok şey vardı ve son birkaç ayda aynı anda seyahat ederken, yazarken ve araştırırken birkaç süper tayfun ve büyük bir depremin de olmasıyla birlikte, her uçuş, toplantı ve son tarih için doğru yolda ve zamanında (ya da çoğunlukla) olmamı sağlamak için her zaman yanımda olduğu için minnettarım.

Bu projeyi başından beri savunan Farrar, Straus ve Giroux'daki editörüm Colin Dickerman olmasaydı bu kitap olmazdı. Colin, yazmak için gerekli zamanı oluşturmak için programımı temizlemeye çalışırken sabrınız efsaneviydi. Üst düzey tematik editoryal yorumlarınızla, nadir birleşik örnek satır düzenleme becerilerinizin birleşimi için özellikle minnettarım, her ikisi de bu yazının zaman içinde geliştikçe zenginleşmesine yardımcı oldu. FSG'de tanışma ve çalışma fırsatı bulduğum herkesten etkilenmeye devam ediyorum ve bu bağlamda, bu kitapla yakından ilgilenen FSG çekirdek ekibinin geri kalanına şükranlarımı sunmak isterim: Editör asistanı Ian Van Wye, prodüksiyon editörü Janine Barlow, kapak tasarımcısı Rodrigo Corral, mizanpaj tasarımcısı Richard Oriolo, yabancı haklar müdürü Devon Mazzone ve son olarak yayıncım Lottchen Shivers.

Bu projeye ilgili coşkusu ilk tanıtımımızdan itibaren aşikâr ve bulaşıcı olan ve taslak hakkındaki kavrayışlı geribildirimleri

ve editöryal yorumları hayati önem taşıyan Penguin UK editörüm Laura Stickney'e de teşekkür ederim. Ayrıca editör asistanı Holly Hunter, pazarlama müdürü Julie Woon ve Birleşik Krallık yayıncım Kate Smith gibi yetenekli Birleşik Krallık çekirdek ekibinin geri kalanına da son derece müteşekkirim.

Çok yetenekli editörüm Amanda Moon'a yürekten teşekkürler. Amanda, zekice tavsiyen ve dikkatli gözlerin için çok minnettarım. Düşünceli, ısrarcı ve araştırmacı soruların ve tüm önerilerin çok değerliydi. Okuyucu için bu ek netlik ve bağlantı katmanı getirmem için beni zorladığın, meydan okuduğun için teşekkür ederim.

Taslak aşamasında anlayışlı geribildirimler ve yorumlar sağlayan birçok ön okuyucuya da minnettarım. Özellikle insan genetiği, beyin gelişimi ve sadece bir X kromozomuna sahip olmanın sonuçları arasındaki ilişkiyi düşündüğüm ve yazdığım için önemli bilimsel çalışması benim için biçimlendirici olan Profesör Han Brunner'a. Ayrıca, uzmanlık alanına giren konulara özel dikkat göstererek kitabı bu kadar düşünceli bir şekilde incelemek için zaman ayırdığı için Dr. Brunner'a minnettarım. Yazı henüz başlangıç aşamasındayken bana gerçekten yararlı ilk düşüncelerini, yorumlarını ve geribildirimlerini sağlamaya adanmış olduğu zaman ve entelektüel enerji açısından hiçbir şeyden kesinlikle kaçınmayan Profesör William J. Sullivan'a teşekkür ederim. Bill, sen tutkulu ve yetenekli bir bilim iletişimcisisin ve çok cömert bir insansın.

Her zamanki gibi menajerim ve iyi arkadaşım 3 Arts'tan Richard Abate. Richard, bilge tavsiyelerin, yaratıcı zekân ve bu ve diğer tüm projelerimiz boyunca sağlam ve odaklanmış kalmamda yardımcı olan mizah anlayışın için sürekli olarak minnettarım. Son teslim tarihlerimizi karşılamaya gelince programa bağlı kalmamızı, organize olmamızı ve makul ölçüde dakik kalmamızı yorulmadan sağlayan 3 Arts'tan vazgeçilmez Rachel Kim'e.

Yıllardır sonsuz sevginiz ve desteğiniz için tüm arkadaşlarıma, aileme ve *famigliaya*. Ve son olarak bu kitabın benim daha iyi yarımından ilham aldığını ve ona adandığını söylemeye gerek yok.

YAZAR HAKKINDA

SHARON MOALEM, MD, PhD

Sharon Moalem MD, PhD, ödüllü bilim insanı, doktor ve *The New York Times*'in en çok satan yazarlarından biridir. Klinik araştırmalarıyla iki yeni nadir genetik durumun keşfedilip tanımlanmasını sağlamış, genetik ve nadir genetik koşullar konusunda dünyaca ünlü bir uzmandır. Dr. Moalem, *Journal of Alzheimer's Disease*'de yardımcı editör olarak görev yapmıştır ve iki biyoteknoloji şirketinin kurucu ortağıdır.

İnsan sağlığı ve biyoteknoloji alanındaki buluşları sayesinde dünya çapında yirmi beşten fazla patente sahiptir. Bilimsel çalışmaları, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi mikroorganizmaların neden olduğu süper bakteri enfeksiyonları için mevcut ilaçların yetersizliğini gösteren yeni bir antibiyotik bileşiğinin önde gelen bir üyesini keşfetmesini sağladı.

Çalışmaları; evrimi, genetiği, biyolojiyi ve tıbbı bir araya getiriyor. Ayrıca *The New York Times*'in çok satan *Yaşamın İnanılmazları ve Sevişen Beden - Her Yönüyle Kadın ve Erkek Cinselliği, Genetik Şifrenizi Kırın ve Genler Unutmaz: Genlerimiz Hayatımızı Nasıl Değiştirir? - Hayatımız Genlerimizi Nasıl Etkiler?* kitaplarının yazarıdır. Kitapları otuz beşten fazla dile çevrildi.

Daha uzun ve sağlıklı bir ömür, daha güçlü bir bağışıklık sistemi, hastalıklarla mücadelede daha yüksek başarı oranı...

Amerikalı doktor ve genetik bilimci Sharon Moalem, oldukça ikna edici argümanlarla, kadınların sahip oldukları iki X kromozomu sayesinde, bir X kromozomu olan erkeklerden biyolojik açıdan ayrıcalıklı olduğunu savunuyor.

Moalem, son kitabı *X'in Hikâyesi*'nde belki de toplumsal cinsiyet klişelerimizi tersyüz ederek birçok durumda kadın biyolojisinin üstünlüğünün, iki X kromozomuna sahip olmalarıyla açık bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermek için klinik, tıbbi ve tarihsel verilerden yararlanıyor.

Tüm dünya, dehşet verici bir pandemi nedeniyle panik hâlindeyken bilim insanları, bazı insanların hastalıklara karşı daha dirençli olmalarının altında yatan faktörlerle ilgili araştırmalar yapıyor. Cinsiyet bu faktörlerden biri olabilir mi? Ve eğer öyleyse neden?

Moalem, bu soruları pandemiden çok önceleri sormaya başlamıştı ve almak istediği cevaplar tüm dünyayı kasıp kavuran bir felaketle gün yüzüne çıktı: Erkeklerin COVID-19'a yakalanma olasılığı muhtemelen kadınlardan daha fazla değil ama tüm dünyadaki istatistiksel veriler gösteriyor ki bu hastalık nedeniyle ölüm oranları daha yüksek.

Erkekler için sorun; eğer X kromozomundaki genlerden biri hatalıysa, bu hatanın etkileri bütün hücrelerin DNA'sında görülecek olmasıdır. Kadınlar ise İki X kromozomundan faydalandıkları için genetik çeşitliliğe sahiptir.

Kitapları çok sayıda ülkede yayımlanan ve ilgiyle takip edilen Moalem, biyoteknoloji ve insan sağlığı alanındaki keşifleriyle yirmi beşten fazla patent almıştır ve genetik alanındaki klinik araştırmalarıyla tüm dünyada tanınmaktadır.